USO EXCLUSIVO DOCENCIA
VAC.2009

Fisiología de la conducta

OCTAVA EDICIÓN

Neil R. Carlson
Universidad de Massachusetts

Traducción
María José Ramos Platón, Carmen Muñoz Tedó, Fernando Rodríguez de Fonseca
Facultad de Psicología. Universidad Compluiense de Madrid

Revisión técnica
María José Ramos Platón
Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid

PEARSON Addison Wesley

Madrid | México | Santa Fé de Bogotá
Buenos Aires | Caracas | Lima | Montevideo | San Juan
San José | Santiago | São Paulo | White Plains

Para viejos amigos:

Wayne y Arlene, Ross y Pamela

Prefacio

Escribí la primera edición de *Fisiología de la Conducta* hace más de un cuarto de siglo. Cuando lo hice no podía imaginarme que algún día estaría escribiendo la octava edición. Todavía me divierte, de modo que espero hacer unas cuantas más. Los interesantes trabajos procedentes de los laboratorios de mis colegas –resultado de su creatividad y duro trabajo– me han proporcionado algo nuevo que decir en cada edición. Puesto que tenía tanto que aprender (hay más de 400 referencias nuevas en esta edición), he disfrutado escribiendo esta edición tanto como la primera. Lo que hace interesante escribir nuevas ediciones es aprender algo nuevo y luego intentar encontrar la manera de comunicar la información al lector.

En el prefacio de cada una de las ediciones anteriores mencioné alguno de los nuevos métodos de investigación que se habían desarrollado recientemente. Los investigadores están desarrollando continuamente nuevos métodos –por ejemplo, nuevas técnicas de tinción de sustancias específicas, nuevos métodos de neuroimagen, nuevos métodos de registro y cómo analizar la liberación de neurotransmisores y neuromoduladores en regiones delimitadas del encéfalo de animales con libertad de movimientos. Las investigaciones que se relatan en esta edición reflejan los grandes avances que se han hecho en los métodos de investigación: mutaciones dirigidas en una enorme variedad de genes, algunos de ellos específicos de una región particular del encéfalo; inserción de genes que depositan tintes fluorescentes en los productos proteínicos; microscopía láser de exploración con un solo fotón que permite observar cambios bioquímicos y estructurales en neuronas vivas; mejora de la resolución espacial y temporal de los métodos de neuroimagen funcional– y la lista continúa. En la actualidad, en cuanto se desarrolla un nuevo método en un laboratorio es adoptado por otros laboratorios y aplicado a una amplia gama de problemas. Y cada vez es más frecuente que los investigadores combinen técnicas que convergen en la solución de un problema. En el pasado, cada uno tendía a aplicar su método de investigación particular a un problema; ahora son más proclives a utilizar muchos métodos, a menudo en colaboración con otros laboratorios.

Se dará cuenta de que en este libro las ilustraciones continúan evolucionando. Jay Alexander y yo hemos trabajado juntos para volver a dibujar gran parte de las ilustraciones anatómicas. Jay, un artista que trabaja también como técnico el Departamento de Psicología de la Universidad de Massachusetts, aportó el talento artístico. Creo que el resultado de nuestra colaboración es un conjunto de ilustraciones claras, coherentes y atractivas.

La primera parte del libro se ocupa de las bases: historia del campo, estructura y funciones de las neuronas, neuroanatomía, psicofarmacología y métodos de investigación. La segunda parte se dedica a las aferencias y las eferencias: los sistemas sensoriales y el sistema motor. La tercera parte trata de categorías de conductas típicas de especie: sueño, reproducción, conducta emocional e ingesta. El capítulo sobre conducta reproductora incluye conducta parental y apareamiento. El capítulo dedicado a la emoción incluye una explicación del miedo, la ira y la agresión, la comunicación de las emociones y los sentimientos de emoción. La conducta de ingesta –beber y comer– se estudia en un solo capítulo.

La cuarta parte del libro se ocupa del aprendizaje. El primer capítulo sobre el aprendizaje expone la investigación sobre la plasticidad sináptica y los mecanismos neurales responsables del aprendizaje perceptivo y el aprendizaje estímulo-respuesta (incluyendo el condicionamiento clásico y el operante). El segundo capítulo sobre el aprendizaje estudia la amnesia en humanos y el papel de la formación hipocampal en el aprendizaje relacional. La parte final del libro se dedica a la comunicación verbal y a los trastornos mentales y comportamentales. Este último tema se desarrolla en tres capítulos; el primero expone la esquizofrenia y los trastornos afectivos; el segundo los trastornos de ansiedad, el autismo, el trastorno de déficit de atención y el estrés; y el tercero la drogadicción.

Cada capítulo comienza con un *Caso clínico,* que describe un episodio que implica un trastorno neurológico o una cuestión importante en Neurociencia. En el texto de los capítulos se incluyen otros casos clínicos. Cada sección principal del libro se sigue de un *Resumen intermedio.* Éstos no sólo aportan una revisión útil, sino que dividen cada capítulo en fragmentos manejables. En los márgenes, cerca del lugar dónde se han citado por primera vez, se presentan las *Definiciones de los términos clave.* [...] Cada capítulo termina con una lista de Lecturas recomendadas y Direcciones de Internet recomendadas, que proporcionan más información sobre los temas expuestos en el capítulo.

La siguiente lista incluye parte de la información que es nueva en esta edición:

- Nueva investigación sobre los canabinoides
- Tinción transneuronal con virus de seudorrabia
- Estudios de neuroimagen funcional sobre la percepción de la forma y el movimiento
- Nuevas investigaciones acerca del papel de las células ciliadas externas en la amplificación de las vibraciones de la membrana basilar

- Nuevas investigaciones sobre la existencia de corrientes dorsal y ventral en el sistema auditivo
- Nuevas investigaciones acerca del nociceptor capsaicina en el ratón «*knockout*»
- Representación "olfatotópica" en la corteza olfativa
- Estimulación cerebral profunda para la enfermedad de Parkinson
- El descubrimiento de que la narcolepsia es un trastorno degenerativo de las neuronas hipocretinérgicas
- Nuevas investigaciones sobre el papel de la adenosina como sustancia promotora del sueño
- Descubrimiento de dos familias de proteínas de receptores de feromonas
- Nuevas investigaciones sobre los efectos del estradiol en el interés sexual de las mujeres
- Nuevas investigaciones sobre la amígdala y la memoria emocional en seres humanos
- Nuevas investigaciones sobre el papel de la corteza prefrontal en la toma de decisiones y el juicio moral
- Papel de la serotonina en las funciones de la corteza prefrontal y su relación con el miedo y la agresión
- Papel del PYY_{3-36} y malonil-CoA como señales de saciedad
- Nuevas investigaciones sobre los mecanismos de la potenciación a largo plazo y su papel en el aprendizaje
- Papel de las células de lugar en la memoria espacial
- Estudios de neuroimagen funcional del hipocampo en seres humanos
- Nuevas investigaciones sobre los mecanismos cerebrales del lenguaje de signos
- Nueva sección sobre el cerebro bilingüe
- Papel de las lenguas con ortografía irregular en la prevalencia de la dislexia del desarrollo
- Papel de la edad del padre en la vulnerabilidad a la esquizofrenia
- Evidencia de pérdida de sustancia gris cerebral en la esquizofrenia
- Nuevas investigaciones sobre la interacción entre la corteza prefrontal, el área tegmental ventral y el núcleo *accumbens* en la manifestación de la esquizofrenia
- Pruebas de que la depresión puede provenir de un exceso de actividad de la amígdala y la corteza orbitofrontal y una disminución de actividad de la corteza prefrontal subcallosa
- Papel de una región duplicada del cromosoma 18 en la vulnerabilidad al trastorno de pánico
- Ausencia de un área facial fusiforme en el encéfalo de los autistas adultos
- Nueva sección sobre el trastorno de déficit de atención con hiperactividad
- Papel de la amígdala en los efectos del estrés a corto plazo sobre las funciones mnésicas del hipocampo
- Papel del aumento de sensibilidad de los receptores de glucocorticoides cerebrales en el trastorno de estrés postraumático
- Papel de la amígdala basolateral en el ansia de droga condicionada
- Evidencia de que la corteza orbitofrontal y la corteza cingulada anterior están implicadas en el ansia de droga
- Evidencia de que el estrés en épocas tempranas de la vida puede aumentar la vulnerabilidad a la drogadicción

Además de actualizar mi exposición de las investigaciones, he actualizado mi manera de escribir. Escribir es una labor difícil, que lleva tiempo, y creo que todavía estoy aprendiendo cómo hacerlo bien. He dicho ésto en el prefacio de cada edición de este libro y sigue siendo cierto. He trabajado con editores que han corregido implacablemente mi manuscrito, indicándome cómo hacerlo mejor la próxima vez. Sigo pensando: "Esta vez el editor no tendrá nada que objetar", pero siempre resulta que estoy equivocado. En la mayoría de las páginas hay anotaciones mostrándome cómo mejorar mi prosa. Pero creo que cada vez el escrito está mejor organizado, es más fluido y más coherente.

Escribir bien significa incluir todos los pasos de un discurso lógico. Mi experiencia docente me ha enseñado que se puede desperdiciar toda una clase si los estudiantes no entienden todas las conclusiones "obvias" de un experimento determinado antes de que se describa el siguiente. Desgraciadamente, estudiantes desconcertados a veces toman notas febrilmente, en un intento de reducir los datos para poder así estudiarlos –y entenderlos– más tarde. Un aula llena de estudiantes atareados, atentos, tiende a reforzar al profesor. Estoy seguro de que todos mis colegas se han sentido consternados por una pregunta de un estudiante que revela una falta de entendimiento de cuestiones que se han tratado hace tiempo, acompañada de miradas burlonas de otros estudiantes que confirman que ellos tienen la misma duda. Experiencias penosas como ésta me han enseñado a examinar los pasos lógicos entre la exposición de un experimento y el siguiente y asegurarme de que están explicados con claridad. Un escritor de libros de texto tiene que dirigirse a los estudiantes que van a leer el libro, no sólo a los colegas que ya están al corriente de mucho de lo que va a decir.

Puesto que la investigación sobre la fisiología de la conducta es un esfuerzo interdisciplinario, un libro de texto ha de proporcionar al estudiante la información básica necesaria para comprender diversas aproximaciones. He procurado aportar suficiente base biológica al principio del libro de modo que los estudiantes sin base

en fisiología puedan entender lo que se dice más adelante, mientras que los que tienen dicha base se beneficien de detalles que les son familiares.

He diseñado este libro para estudiantes serios que están deseosos de trabajar. En pago a su esfuerzo, he intentado proporcionar una base sólida para el estudio futuro. Aquellos estudiantes que no van a cursar más asignaturas en este campo o campos afines tendrían la satisfacción de comprender mejor su propia conducta. Igualmente, podrían apreciar más los avances venideros en la práctica médica relacionada con los trastornos que afectan a la percepción, el estado de ánimo o la conducta de las personas. Espero que los estudiantes que lean este libro atentamente perciban en adelante la conducta humana bajo una nueva perspectiva.

Material complementario para los estudiantes

He preparado un CD-ROM revisado, que contiene *Neuroscience Animations* y la *Computerized Study Guide.* Las animaciones muestran algunos de los principios más importantes de la Neurociencia mediante movimiento e interacción. Incluyen módulos sobre neurofisiología (*Neuronas y Células de soporte, Potencial de acción, Sinapsis* y *Potenciales postsinápticos*), neuroanatomía, psicofarmacología, audición, sueño, emoción, conducta de ingesta, memoria y comunicación verbal. En la *Computerized Study Guide,* a la que se puede acceder en este mismo menú, hay una serie de *Autoevaluaciones* que incluyen preguntas con respuesta de elección múltiple y una revisión *on-line* de *Terms and Definitions.* Las preguntas y la lista de términos y definiciones plantean cuestiones y le mantienen al tanto de su progreso, presentando los puntos en los que usted ha fallado hasta que haya contestado a todos correctamente. La guía de estudio computarizada también incluye *Figures and Diagrams* interactivos extraídos del libro, que le ayudadarán a aprender términos y conceptos. Este CD-ROM se incluye *gratis* en la compra del libro.

La editorial de este libro, Allyn and Bacon, ofrece un *website* que acompaña a este texto: *www.abacon.com/carlsonpob8e.* Éste le proporciona más preguntas de pruebas con respuesta de elección múltiple, organizadas por capítulos. Este foro le permite adquirir más práctica en examinarse. También le ofrece enlaces con otros sitios relacionados interesantes, aportados por Susan Shapiro de la *Indiana University-East.* Allyn and Bacon le proporciona igualmente *Research Navigator with Guide,* una manera de que usted se inicie en un trabajo de investigación. *Research Navigator* da acceso a tres bases de datos de fuentes de información útiles y fiables.

Material complementario para los profesores

Los profesores que sigan *Fisiología de la Conducta* como libro de texto disponen de diverso material complementario. El Prof. Shapiro ha escrito un *Instructor's Manual.* Cada capítulo de este manual incluye un *At-A-Glance Grid* con información detallada sobre otro material complementario, objetivos docentes, material de lectura, ejemplos demostrativos y actividades, vídeos, lecturas sugeridas y recursos web. Un apéndice recoge un listado exhaustivo de anotaciones de los estudiantes.

Grant McLaren, de la *Edinboro University* de Pennsylvania, ha preparado especialmente para esta octava edición del libro un conjunto de *PowerPoint Presentations.* Disponibles en CD-ROM, las presentaciones contienen imágenes del libro de texto y constituyen un marco de referencia de las ideas principales del texto. El CD-ROM contiene también una versión electrónica del *Instructor's Manual.*

Agradecimientos

Aunque tengo que aceptar la responsabilidad de cualquier deficiencia del libro, quiero dar las gracias a muchos colegas que me han ayudado respondiendo a mi petición de separatas de su trabajo, sugiriendome temas que debería incluir, enviándome fotografías que se han reproducido en este libro y señalando los fallos de la edición anterior.

Antes de que empezara a trabajar en el libro, mi editor envió un cuestionario a los colegas que conocían bien la edición anterior. Sus respuestas a ese cuestionario me ayudaron a decidir qué cambios hacer en la revisión. Les doy las gracias a:

Jonn P. Broida, University of Southern Maine
Cheryl Conrad, Arizona State University
Donald V. Coscina, Wayne State University
Paul Haerich, Loma Linda University
James G. Holland, The University of Pittsburgh
Mary McNaughton-Cassill, University of Texas at San Antonio
June E. Millet, Los Angees Valley College

William H. Overman, University of North Carolina at Wilmington
Beth Powell, Smith College
Rhea, Steinpreis, University of Wisconsin at Milwaukee
Frank Webbe, Florida Institute of Technology

Varios colegas han revisado el manuscrito de partes de este libro y han hecho sugerencias para mejorar el borrador final. Se lo agradezco a:

Giorgio Ascoli, George Mason University
Ronald Baenninger, Temple University
John P. Broida, University of Southern Maine
Michelle Butler, U.S. Air Force Academy
Cari Cannon, Santiago Canyon College
Clinton Chapman, Occidental College
Sherry Dingman, Marist College
Leonard W. Hamilon, Rutgers University
Norman Kinney, Souheast Missouri State University
Chuck Kutscher, Syracuse University
Grant McLaren, Edinboro Universiy of Pennsylvania
Timothy Robinson, Gustavus Adolphus College
Margaret Ruddy, The College of New Jersey
Rebecca Tews, Virginia Commonwealth University
German Torres, New York College of Osteopathic Medicine
Janie Hamn Wilson, Georgia Southern University

También quiero dar las gracias al personal de Allyn and Bacon. Carolyn Merrill y Kelly May, mi anterior y actual editora, me dieron ayuda, apoyo y ánimo. Kate Edwards y Mariana Voerster, editoras asistentes, colaboraron en la recogida de comentarios y sugerencias de los colegas que habían leído el libro, y Mariana ayudó a coordinar la entrega del manuscrito a los que estaban implicados en su producción. Erin Liedel se encargó de la producción de la guía de estudio. Mary Beth Finch, editora de producción, reunió el equipo que diseñó y produjo el libro. Barbara Gracia, de *Woodstock Publishers' Services,* demostró su magistral capacidad de organización al dirigir la producción del libro. Hizo que cada cosa estuviera hecha a su tiempo, a pesar de lo apretado del programa de trabajo. Pocos reconocen lo difícil, absorbente y el tiempo que lleva la labor de un editor de producción en un proyecto como éste, con cientos de ilustraciones y un autor que suele retrasarse; pero yo sé lo que es y le agradezco todo lo que ha hecho. Barbara Willette fue la editora que corrigió las pruebas. Su cuidado de los detalles me sorprendió una y otra vez; encontró inconsistencias en mi terminología y descuidos en mi prosa, dándome la oportunidad de arreglarlo antes de que alguien lo viera impreso.

También tengo que agradecer su apoyo a mi esposa Mary. Escribir es ocupación solitaria ya que uno necesita estar solo con sus pensamientos durante muchas horas al día. Le agradezco haberme dado tiempo para leer, reflexionar y escribir sin sentir que la estaba desatendiendo demasiado. También le agradezco el magnífico trabajo que hizo preparando la guía de estudio.

Recibo con mucho gusto la opinión de muchos estudiantes y colegas que leyeron las ediciones anteriores de mi libro, y espero que el diálogo continúe. Por favor, escríbanme diciéndome qué es lo que les gusta y lo que no de este libro. Mi dirección es Department of Psychology, Tobin Hall, University of Massachusetts, Amherst, Massachusetts 01003. Mi correo electrónico es nrc@psych.umass.edu. Cuando escribo me gusta imaginar que estoy hablando con usted, el lector. Si me escribe podemos hacer de la conversación un intercambio de ideas.

Prólogo a la edición española

Siempre he creído que prologar un libro es un acto de soberbia intelectual. Máxime cuando el texto que se presenta ha sido una referencia obligada para la formación de quien prologa. Un buen libro te acoge desde sus primeras páginas y se presenta solo, gracias a la inteligencia y seducción que su autor despliega en cada párrafo. Y por eso, siendo éste un buen libro, su prólogo debe conseguir que el lector decida abalanzarse sobre el texto prologado, prescindiendo de su presentación. Quizá, desde la reflexión serena sobre lo ya leído, decida entonces el lector retomar la lectura del prólogo para compartir con quién presenta la obra todas las sensaciones y pensamientos generados. Si así lo han hecho, no les llamará la atención que reitere la alegría que supone el encontrarme con una nueva edición de la *Fisiología de la Conducta* de Neil R. Carlson. Alegría porque, como los grandes autores, Carlson ha conseguido que su obra siga viva, incorporando con rigurosidad y un magnífico sentido docente –tarea nada fácil– los principales avances que en el campo de la Psicobiología se han producido en los últimos años.

Carlson nos avanza en su prefacio un listado de los nuevos temas incorporados y la modificación de las ilustraciones (sensiblemente mejoradas con respecto a ediciones previas). Pero la auténtica declaración de principios de esta apuesta renovadora la encontramos en el primer capítulo: si hay un tema que ha centrado el debate más apasionado de los últimos años en el campo de las ciencias del comportamiento ése es el de la consciencia. Carlson relega a un segundo plano la introducción teórica a la fisiología de la conducta y abre su obra con una referencia a lo que todos ya consideramos como la última frontera del conocimiento humano, la vida consciente, esa que tanto apesadumbraba a Juan Ramón Jiménez. Como J. Priestley hizo en su magnífica obra, *La herida del tiempo*, en la que el orden de los actos del drama son invertidos, anticipándose la resolución a la exposición de los personajes, la transposición de capítulos que Carlson plantea nos cambia la mirada sobre el verdadero sentido del estudio del comportamiento humano. A partir del capítulo segundo, se avanza ya ordenadamente, con un criterio inductivo, desde la exposición de los actores celulares, hacia el análisis anatómico y farmacológico del funcionamiento del sistema nervioso humano. El autor se adentra a continuación en los sistemas sensoriales, motores y homeostáticos, finalizando con las funciones superiores, en especial el lenguaje. Como corolario, Carlson dedica tres capítulos a las patologías paradigmáticas de la conducta humana: las psicosis, los trastornos emocionales y el abuso de drogas. No en vano, la Psicología tiene en su vertiente clínica uno de sus pilares más importantes, pese a la obcecación de algunos de nuestros gestores educativos. Siguiendo una peculiar pero efectiva estructura docente, cada capítulo es precedido de un breve caso clínico que nos anticipa con rigor los contenidos que se discuten a continuación, y que se acompañan de una magnífica y actualizada revisión bibliográfica.

El equipo traductor de esta edición del texto de Carlson quiere también reconocer no sólo a su autor y a su magnífica obra, sino también al equipo traductor de ediciones anteriores, dirigidos por el profesor Ignacio Morgado, que nos abrieron la posibilidad de leerla en la lengua de Cervantes. Es un honor recoger el testigo y esperamos poder transmitir en esta traducción la belleza y precisión una obra científica, tarea no sencilla.

Releyendo la *Fisiología de la Conducta*, tengo la sensación maravillosa de descubrir por primera vez la esencia de aquello que nos hace humanos. Y tengo por ello la certeza de que los alumnos que se asomen a este libro desearán, como Carlson nos pide, poder conversar directamente con el autor para seguir descubriendo que esa frontera en nuestro conocimiento no es inalcanzable, y por ello aún más deseable.

Mayo de 2005

Fernando Rodríguez de Fonseca
Profesor Titular de Psicobiología
Facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid

Fisiología de la conducta

Resumen de contenidos

1 Introducción 1

2 Estructura y funciones de las células del sistema nervioso 29

3 Estructura del sistema nervioso 71

4 Psicofarmacología 107

5 Métodos y estrategias de investigación 143

6 Visión 177

7 Audición, sentidos somáticos y sentidos químicos 223

8 Control del movimiento 269

9 Sueño y ritmos biológicos 301

10 Conducta reproductora 339

11 Emoción 377

12 Conducta de ingesta 411

13 Aprendizaje y memoria: mecanismos básicos 453

14 Aprendizaje relacional y amnesia 497

15 Comunicación humana 531

16 Esquizofrenia y trastornos afectivos 571

17 Trastornos de ansiedad, Autismo, Trastorno de déficit de atención con hiperactividad y Trastornos por estrés 605

18 Drogadicción 635

Contenidos

CAPÍTULO 1

Introducción 1

Comprender la consciencia humana: una aproximación fisiológica 3

Visión ciega 4

Cerebros divididos 5

Negligencia unilateral 6

***Resumen intermedio* 8**

Naturaleza de la Psicología Fisiológica 8

Objetivos de investigación 9

Raíces biológicas de la Psicología Fisiológica 10

***Resumen intermedio* 13**

Selección natural y evolución 13

Funcionalismo y herencia de rasgos 13

Evolución de la especie humana 16

Evolución de los grandes encéfalos 20

***Resumen intermedio* 22**

Aspectos éticos en la investigación con animales 22

Carreras profesionales en Neurociencia 24

***Resumen intermedio* 25**

Estrategias para aprender 25

Lecturas recomendadas 27

Direcciones de internet recomendadas 27

CAPÍTULO 2

Estructura y funciones de las células del sistema nervioso 29

Células del sistema nervioso 31

Neuronas 31

Células de soporte 37

Barrera hematoencefálica 41

***Resumen intermedio* 42**

Comunicación intraneuronal 42

Comunicación neural: panorámica general 43

Medida de los potenciales eléctricos de los axones 44

Potencial de membrana: equilibrio de dos fuerzas 46

Potencial de acción 49

Conducción del potencial de acción 51

***Resumen intermedio* 54**

Comunicación interneuronal 54

Concepto de transmisión química 54

Estructura de la sinapsis 55

Liberación del neurotransmisor 56

Activación de los receptores 60

Potenciales postsinápticos 62

Finalización de los potenciales postsinápticos 63

Efectos de los potenciales postsinápticos: integración neural 64

Autorreceptores 65

Otros tipos de sinapsis 66

Comunicación química no sináptica 67

***Resumen intermedio* 68**

Lecturas recomendadas 69

Direcciones de internet recomendadas 69

CAPÍTULO 3

Estructura del sistema nervioso 71

Características básicas del sistema nervioso 72

Panorámica general 75

Meninges 75

Sistema ventricular y producción de líquido cefalorraquídeo 78

***Resumen intermedio* 80**

Sistema nervioso central 80

Desarrollo del sistema nervioso central 81

Prosencéfalo 86
Mesencéfalo 95
Rombencéfalo 97
Médula espinal 98
Resumen intermedio 99

Sistema nervioso periférico 100
Nervios raquídeos 100
Nervios craneales 101
Sistema nervioso neurovegetativo 101
Resumen intermedio 105

Lecturas recomendadas 105

Direcciones de internet recomendadas 106

CAPÍTULO 4

Psicofarmacología 107

Principios de psicofarmacología 109
Farmacocinética 109
Eficacia de los fármacos 112
Efectos de la administración repetida 114
Efectos placebo 115
Resumen intermedio 115

Lugares de acción de los fármacos 116
Efectos sobre la síntesis de neurotransmisores 116
Efectos sobre el almacenamiento y la liberación de los neurotransmisores 116
Efectos sobre los receptores 117
Efectos sobre la recaptación o la degradación de los neurotransmisores 119
Resumen intermedio 120

Neurotransmisores y neuromoduladores 120
Acetilcolina 121
Monoaminas 124
Aminoácidos 132
Lípidos 137
Nucleósidos 138
Gases solubles 138
Resumen intermedio 139

Lecturas recomendadas 141

Direcciones de internet recomendadas 141

CAPÍTULO 5

Métodos y estrategias de investigación 143

Ablación experimental 144
Evaluación de los efectos comportamentales del daño cerebral 145
Producción de lesiones cerebrales 146
Cirugía estereotáxica 148
Métodos histológicos 150
Marcado de conexiones neurales 152
Estudio del cerebro humano *in vivo* 156
Resumen intermedio 157

Registro y estimulación de la actividad neural 158
Registro de la actividad neural 158
Registro de la actividad metabólica y sináptica del cerebro 163
Medida de las secreciones cerebrales 165
Estimulación de la actividad neural 166
Efectos comportamentales de la estimulación eléctrica cerebral 168
Resumen intermedio 169

Métodos neuroquímicos 169
Detección de neuronas que producen sustancias neuroquímicas específicas 170
Localización de receptores específicos 172
Resumen intermedio 173

Métodos genéticos 174
Estudios con gemelos 175
Estudios sobre adopción 175
Mutaciones dirigidas 175
Resumen intermedio 175

Lecturas recomendadas 176

Direcciones de internet recomendadas 176

CAPÍTULO 6

Visión 177

El estímulo 179

Anatomía del sistema visual 180
Los ojos 180
Los fotorreceptores 183

Conexiones entre los ojos y el encéfalo 185
Resumen intermedio **187**

Codificación de la información visual en la retina 188
Codificación de luz y oscuridad 188
Codificación del color 190
Resumen intermedio **194**

Análisis de la información visual: papel de la corteza estriada 194
Anatomía de la corteza estriada 194
Orientación y movimiento 195
Frecuencia espacial 196
Textura 198
Disparidad retiniana 199
Color 199
Organización modular de la corteza estriada 200
Visión ciega 201
Resumen intermedio **202**

Análisis de la información visual: papel de la corteza visual de asociación 202
Dos corrientes de análisis visual 202
Percepción del color 204
Análisis de la forma 206
Percepción del movimiento 212
Percepción de la localización espacial 216
Resumen intermedio **219**

Lecturas recomendadas 220

Direcciones de internet recomendadas 221

CAPÍTULO 7

Audición, sentidos somáticos, y sentidos químicos 223

Audición 224
El estímulo 224
Anatomía del oído 225
Células ciliadas y transducción de la información auditiva 228
Vía auditiva 230
Percepción del tono 232
Percepción del volumen 235
Percepción del timbre 235
Percepción de la localización espacial 236
Funciones comportamentales del sistema auditivo 239
Resumen intermedio **240**

Sistema vestibular 241
Anatomía del aparato vestibular 242
Células receptoras 244
Vía vestibular 244
Resumen intermedio **244**

Sentidos somáticos 244
Los estímulos 245
Anatomía de la piel y sus órganos receptores 245
Percepción de la estimulación cutánea 246
Vías somatosensoriales 249
Percepción del dolor 251
Resumen intermedio **255**

Gusto 256
Los estímulos 256
Anatomía de los botones y las células gustativas 257
Percepción de la información gustativa 258
Vía gustativa 260
Codificación neural del gusto 261
Resumen intermedio **262**

Olfato 262
El estímulo 262
Anatomía del aparato olfativo 262
Transducción de la información olfativa 264
Percepción de olores específicos 264
Resumen intermedio **266**

Lecturas recomendadas 267

Direcciones de internet recomendadas 267

CAPÍTULO 8

Control del movimiento 269

Músculos 270
Músculo esquelético 270
Músculo liso 274
Músculo cardíaco 275
Resumen intermedio **275**

Control reflejo del movimiento 275
Reflejo miotático monosináptico 275

Sistema motor gamma 277
Reflejos polisinápticos 277
***Resumen intermedio* 279**

Control cerebral del movimiento 280
Organización de la corteza motora 281
Control cortical del movimiento: vías descendentes 282
Déficit de los movimientos controlados verbalmente: apraxias 286
Ganglios basales 289
Cerebelo 295
Formación reticular 298
***Resumen intermedio* 299**

Lecturas recomendadas 300

Direcciones de internet recomendadas 300

CAPÍTULO 9

Sueño y ritmos biológicos 301

Descripción fisiológica y comportamental del sueño 302
Fases del sueño 303
Actividad mental durante el sueño 306
***Resumen intermedio* 307**

Trastornos del sueño 307
Insomnio 307
Narcolepsia 308
Trastorno de conducta durante sueño REM 311
Problemas asociados con el sueño de ondas lentas 311
***Resumen intermedio* 311**

¿Por qué dormimos? 312
Funciones del sueño de ondas lentas 312
Funciones del sueño REM 315
***Resumen intermedio* 316**

Mecanismos fisiológicos del sueño y la vigilia 317
Control químico del sueño 317
Control neural del nivel de activación 318
Control neural del sueño de ondas lentas 322
Control neural del sueño REM 324
***Resumen intermedio* 329**

Relojes biológicos 329
Ritmos circadianos y sincronizadores 329
El núcleo supraquiasmático 331
Control de los ritmos estacionales: la glándula pineal y la melatonina 335
Cambios en los ritmos circadianos: turnos de trabajo y desfase horario 336
***Resumen intermedio* 337**

Lecturas recomendadas 338

Direcciones de internet recomendadas 338

CAPÍTULO 10

Conducta reproductora 339

Desarrollo sexual 340
Producción de gametos y fertilización 340
Desarrollo de los órganos sexuales 341
Maduración sexual 345
***Resumen intermedio* 347**

Control hormonal de la conducta sexual 347
Control hormonal de los ciclos reproductores femeninos 348
Control hormonal de la conducta sexual de animales de laboratorio 349
Efectos organizadores de los andrógenos sobre la conducta: masculinización y desfeminización 351
Efectos de las feromonas 352
Conducta sexual humana 356
Orientación sexual 358
***Resumen intermedio* 363**

Control neural de la conducta sexual 364
Machos 364
Hembras 368
***Resumen intermedio* 370**

Conducta parental 370
Conducta materna de los roedores 371
Control hormonal de la conducta materna 372
Control neural de la conducta materna 373
Control neural de la conducta paterna 374
***Resumen intermedio* 374**

Lecturas recomendadas 375

Direcciones de internet recomendadas 375

CAPÍTULO 11

Emoción 377

Las emociones como patrones de respuesta 378

Miedo 379

Ira y agresión 348

Control hormonal de la conducta agresiva 391

***Resumen intermedio* 395**

Comunicación de las emociones 396

Expresión facial de la emoción: respuestas innatas 397

Base neural de la comunicación de las emociones: reconocimiento 398

Base neural de la comunicación de las emociones: expresión 402

***Resumen intermedio* 406**

Sentimientos de emoción 407

La teoría de James-Lange 407

Retroalimentación de las emociones simuladas 408

***Resumen intermedio* 409**

Lecturas recomendadas 410

Direcciones de internet recomendadas 410

CAPÍTULO 12

Conducta de ingesta 411

Mecanismos fisiológicos reguladores 413

Ingesta de bebida 414

Algunos datos sobre el balance hídrico 414

Dos tipos de sed 415

Mecanismos neurales de la sed 418

***Resumen intermedio* 419**

Ingesta de comida: algunos datos sobre el metabolismo 420

Absorción, ayuno y los dos depósitos de nutrientes 421

***Resumen intermedio* 423**

¿Qué inicia la conducta de comer? 424

Factores sociales y ambientales 424

Señales fisiológicas de hambre 424

***Resumen intermedio* 426**

¿Qué detiene la conducta de comer? 427

Factores cefálicos 427

Factores gástricos 427

Factores intestinales 428

Factores hepáticos 429

Factores metabólicos presentes en la sangre 429

Saciedad a largo plazo: señales del tejido adiposo 430

***Resumen intermedio* 432**

Mecanismos cerebrales 432

Tronco cerebral 433

Hipotálamo 434

***Resumen intermedio* 440**

Trastornos de la alimentación 441

Obesidad 441

Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa 447

***Resumen intermedio* 449**

Lecturas recomendadas 451

Direcciones de internet recomendadas 451

CAPÍTULO 13

Aprendizaje y memoria: mecanismos básicos 453

Naturaleza del aprendizaje 455

***Resumen intermedio* 458**

Aprendizaje y plasticidad sináptica 459

Inducción de potenciación a largo plazo 459

Papel de los receptores NMDA 462

Mecanismos de plasticidad sináptica 466

Depresión a largo plazo 471

Otras formas de potenciación a largo plazo 472

Papel de la potenciación a largo plazo en el aprendizaje 472

***Resumen intermedio* 473**

Aprendizaje perceptivo 473

Aprender a reconocer estímulos visuales específicos 473

Memoria perceptiva a corto plazo 477

***Resumen intermedio* 480**

Condicionamiento clásico 480

***Resumen intermedio* 483**

Condicionamiento instrumental y aprendizaje motor 483

Ganglios basales 483

Corteza premotora 486

Refuerzo 488

***Resumen intermedio* 494**

Lecturas recomendadas 495

Direcciones de internet recomendadas 495

CAPÍTULO 14

Aprendizaje relacional y amnesia 497

Amnesia anterógrada en seres humanos 498

Descripción básica 500

Capacidades de aprendizaje preservadas 501

Memoria declarativa y no declarativa 502

Amnesia anterógrada: fallo del aprendizaje relacional 504

Anatomía de la amnesia anterógrada 506

Papel del lóbulo temporal medial en la memoria espacial 511

Papel del lóbulo temporal medial en la recuperación de recuerdos 512

Confabulación: papel de la corteza prefrontal en la evaluación de la veracidad de los recuerdos 514

***Resumen intermedio* 515**

Aprendizaje relacional en animales de laboratorio 516

Recordar los lugares visitados 516

Percepción espacial y aprendizaje 517

Papel de la formación hipocampal en la consolidación de la memoria 519

Células de lugar de la formación hipocampal 520

Papel de la potenciación a largo plazo en el aprendizaje relacional 523

Modulación de las funciones hipocampales por aferencias monoaminérgicas y colinérgicas 524

Explicaciones teóricas del funcionamiento hipocampal 526

***Resumen intermedio* 527**

Lecturas recomendadas 529

Direcciones de internet recomendadas 529

CAPÍTULO 15

Comunicación humana 531

Producción y comprensión del habla: mecanismos cerebrales 532

Lateralización 533

Producción del habla 534

Comprensión del habla 538

Afasia en personas sordas 550

Cerebro bilingüe 551

Prosodia: ritmo, tono y énfasis en el habla 553

***Resumen intermedio* 554**

Trastornos de la lectura y la escritura 554

Relación con la afasia 554

Alexia pura 555

Entendiendo la lectura 559

Entendiendo la escritura 563

Dislexias del desarrollo 565

***Resumen intermedio* 567**

Lecturas recomendadas 569

Direcciones de internet recomendadas 569

CAPÍTULO 16

Esquizofrenia y trastornos afectivos 571

Esquizofrenia 573

Descripción 573

Herencia 574

Farmacología de la esquizofrenia: la hipótesis dopaminérgica 575

La esquizofrenia en tanto que trastorno neurológico 579

***Resumen intermedio* 589**

Trastornos afectivos mayores 590

Descripción 591

Herencia 592

Tratamientos fisiológicos 592

Función de las monoaminas 595

¿Interviene la sustancia P? 597

Evidencia de anomalías cerebrales 597

Función de los ritmos circadianos 600
Resumen intermedio 603
Lecturas recomendadas 604
Direcciones de internet recomendadas 604

CAPÍTULO 17

Trastornos de ansiedad, Autismo, Trastorno de déficit de atención con hiperactividad y Trastornos por estrés 605

Trastornos de ansiedad 607
Trastorno de pánico 607
Trastorno obsesivo-compulsivo 609
Resumen intermedio 614
Autismo 615
Descripción 615
Posibles causas 616
Resumen intermedio 618
Trastorno de déficit de atención con hiperactividad 618
Descripción 618
Posibles causas 619
Resumen intermedio 620
Trastornos por estrés 620
Fisiología de la respuesta de estrés 621
Efectos del estrés prolongado sobre la salud 622
Trastorno por estrés postraumático 625
Estrés y enfermedad cardiovascular 627
Respuesta de afrontamiento 628
Psiconeuroinmunología 628
Resumen intermedio 632
Lecturas recomendadas 633
Direcciones de internet recomendadas 633

CAPÍTULO 18

Drogadicción 635

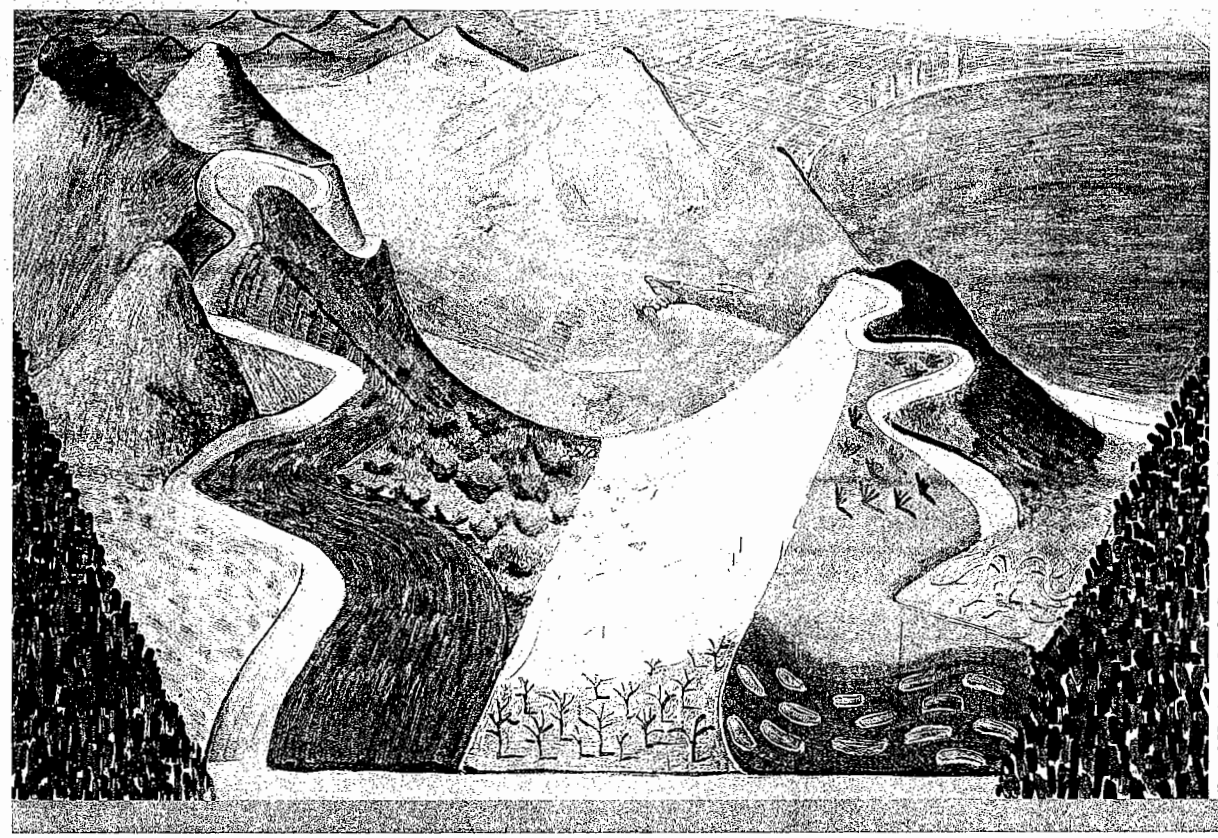
Características comunes de la adicción 636
Breve perspectiva histórica 636
Adicción física en comparación con adicción psicológica 637
Refuerzo positivo 638
Refuerzo negativo 640
Ansia y recaída 640
Resumen intermedio 643
Drogas de consumo frecuente 644
Opiáceos 644
Cocaína y anfetamina 648
Nicotina 651
Alcohol y barbitúricos 653
Cannabis 657
Resumen intermedio 659
Herencia y drogadicción 660
Estudios de herencia en seres humanos 660
Modelos animales de drogadicción 662
Resumen intermedio 663
Tratamientos para la drogadicción 663
Resumen intermedio 666
Lecturas recomendadas 666
Direcciones de internet recomendadas 667

Referencias bibliográficas 669

Índice analítico 731

Capítulo 1

Introducción



David Hockney, *Pacific Coast Highway and Santa Monica*, 1990 (Detail). © David Hockney.

Resumen

- **Comprender la consciencia humana: una aproximación fisiológica**

Visión ciega
Cerebros divididos
Negligencia unilateral
Resumen intermedio

- **Naturaleza de la Psicología Fisiológica**

Objetivos de investigación
Raíces biológicas de la Psicología Fisiológica
Resumen intermedio

- **Selección natural y evolución**

Funcionalismo y herencia de rasgos
Evolución de la especie humana
Evolución de los grandes encéfalos
Resumen intermedio

- **Aspectos éticos en la investigación con animales**
- **Carreras profesionales en Neurociencia**

Resumen intermedio

- **Estrategias para aprender**

La Sra. S. era una mujer de sesenta años con una historia de presión arterial alta, que no respondía bien a la medicación que estaba tomando. Una tarde estaba sentada en su mecedora leyendo el periódico cuando sonó el teléfono. Se levantó de la silla y fue a cogerlo. Al hacerlo se sintió mareada y se paró para apoyarse en la mesa de la cocina. No recuerda lo que sucedió después.

A la mañana siguiente un vecino, que solía pararse para tomar un café con la Sra. S., la encontró tirada en el suelo, murmurando incoherencias. El vecino llamó a una ambulancia que llevó a la Sra. S. al hospital.

Dos días después de su ingreso la visité en su habitación del hospital junto con un grupo de neuropsicólogos y neurólogos residentes, encabezados por el jefe de Neurología. El neurólogo residente encargado del caso de la Sra. S. ya nos había dicho que ésta había sufrido un accidente cerebrovascular en la parte posterior del lado derecho del cerebro. Había colocado una imagen de TAC en un panel iluminado en la pared y nos señalaba un punto blanco causado por la acumulación de sangre en una región determinada de su cerebro. (Si quiere, puede ver esta imagen de TAC en la Figura 5.18).

Aproximadamente una docena de nosotros entró en la habitación de la Sra S. Estaba despierta pero parecía un poco confusa. El residente le saludó y le preguntó cómo se sentía. «Bien, creo» respondió. «Todavía no sé porqué estoy aquí».

«¿Ve usted más gente en la habitación?»

«Claro ¿por qué?»

«¿Cuántos son?»

Volvió la cabeza a la derecha y empezó a contar. Se detuvo cuando había contado las personas que estaban al pie de su cama. «Siete», dijo. «¿Y qué pasa con nosotros?» preguntó una voz a la izquierda de su cama. «¿Qué?» dijo ella mirando a los que ya había contado. «Aquí, a su izquierda. ¡No, hacia su izquierda!» repitió la voz. Lentamente, más bien de mala gana, comenzó a girar su cabeza hacia la izquierda. La voz seguía insistiendo y, finalmente, vio a quien estaba hablando. «¡Oh!» dijo, «creo que hay alguien más».

El residente se acercó por el lado izquierdo de la cama y le tocó el brazo izquierdo. «¿Qué es esto?», le preguntó. «¿Dónde?», dijo ella. «Aquí», le contestó, levantándole el brazo y moviéndolo con cuidado delante de su cara.

«¡Oh!, es un brazo».

«¿Un brazo?, ¿de quién?»

«No lo sé... Creo que debe ser suyo».

«No, es el suyo. Mire, es una parte de usted». Le recorrió el brazo con los dedos desde el antebrazo hasta el hombro.

«Bueno, si usted lo dice...», repuso ella, todavía sin creérselo.

Al volver a la sala de residentes el jefe de Neurología nos dijo que habíamos visto un clásico ejemplo de negligencia unilateral, provocada por daño de una región determinada del lado derecho del cerebro. «He visto muchos casos como éste», explicó. «Los pacientes pueden seguir percibiendo sensaciones del lado izquierdo de su cuerpo, pero no les prestan atención. Una mujer puede maquillarse sólo el lado derecho de la cara y un hombre afeitarse sólo la mitad del rostro. Cuando se ponen una camisa o un abrigo usan su mano izquierda para meter el brazo y hombro derechos pero luego olvidan su brazo izquierdo y dejan la prenda colgando de un hombro. Tampoco miran las cosas que están a la izquierda o incluso la mitad izquierda de las cosas. Una vez visité en su habitación del hospital a un hombre que acababa de tomar el desayuno. Estaba sentado en la cama, con una bandeja enfrente suyo. En su plato había la mitad de un bollo. "¿Ha terminado usted?" le pregunté. "Claro", respondió. Cuando no estaba mirando giré su plato de modo que lo que no se había comido quedó a su derecha. Lo vio, lo miró extrañado y dijo "¿De dónde demonios ha salido esto?»

La última barrera de este mundo —y quizá la mayor— está dentro de nosotros. El sistema nervioso humano posibilita todo lo que podemos hacer, todo lo que podemos saber y todo lo que podemos sentir. Su complejidad es enorme, y la tarea de estudiarlo y comprenderlo empequeñece todas las investigaciones previas emprendidas por nuestra especie.

Una de las características humanas más universales es la curiosidad. Queremos explicar qué es lo que hace que sucedan las cosas. En la Antigüedad, la gente creía que los fenómenos naturales estaban provocados por espíritus animados. Se suponía que todo lo que se mueve (los animales, el viento y las mareas, el sol, la luna y las estrellas) tenía un espíritu que le hacía moverse. Por ejemplo, las piedras caían cuando las arrojaban porque los espíritus que las animaban querían reunirse con la Madre Tierra. A medida que nuestros antecesores se fueron haciendo más sofisticados y aprendieron más acerca de la naturaleza desecharon este punto de vista (que llamamos *animismo*) a favor de explicaciones físicas en lo que respecta a los objetos inanimados que se mueven. Pero siguieron recurriendo a los espíritus para explicar la conducta humana.

Desde los tiempos más remotos la gente ha creído que posee algo intangible que le da vida —una mente, un alma o un espíritu. Esta creencia surge del hecho de que cada uno de nosotros es consciente de su propia existencia. Cuando pensamos o actuamos, sentimos como si algo en nuestro interior estuviera pensando o decidiendo actuar. ¿Pero cuál es la naturaleza de la mente humana? Tenemos

un cuerpo físico, con músculos que lo mueven y órganos sensoriales, como los ojos y los oídos, que perciben información del mundo que nos rodea. En nuestro cuerpo, el sistema nervioso juega un papel central, recibiendo información de los órganos sensoriales y controlando los movimientos de los músculos. Pero ¿qué papel juega la mente? ¿*Controla* al sistema nervioso? ¿Es una *parte* del sistema nervioso? ¿Es algo físico y tangible, como el resto del cuerpo, o es un espíritu que siempre permanecerá oculto?

Este enigma se ha denominado históricamente el *problema mente-cuerpo.* Los filósofos han intentado solucionarlo durante muchos siglos, y, en épocas más recientes, los científicos han asumido esta tarea. Básicamente, se han seguido dos enfoques diferentes: el dualismo y el monismo. El **dualismo** defiende la doble naturaleza de la realidad. Mente y cuerpo son distintos; el cuerpo está compuesto por materia corriente, pero la mente no. El **monismo** sostiene que todo en el universo se compone de materia y energía y que la mente es un fenómeno derivado del funcionamiento del sistema nervioso.

La mera especulación sobre la naturaleza de la mente no nos lleva a ninguna parte. Si pudiéramos resolver el problema mente-cuerpo simplemente reflexionando sobre ello, los filósofos lo habrían hecho hace mucho tiempo. Los psicólogos fisiológicos adoptan una postura empírica, práctica y monista ante el estudio de la naturaleza humana. La mayoría de nosotros cree que una vez que sepamos cómo funciona el cuerpo humano (y, en particular, cómo funciona el sistema nervioso) el problema mente-cuerpo se habrá resuelto. Podremos explicar cómo percibimos, cómo pensamos, cómo recordamos y cómo actuamos. Podremos incluso explicar la naturaleza de la consciencia de nosotros mismos. Desde luego, estamos lejos de comprender el funcionamiento del sistema nervioso, de modo que sólo el tiempo dirá si esta creencia está justificada. En cualquier caso, no hay manera de estudiar los fenómenos que no son físicos en el laboratorio. Todo lo que podemos detectar con nuestros órganos de los sentidos y nuestros instrumentos de laboratorio son manifestaciones del mundo físico: materia y energía.

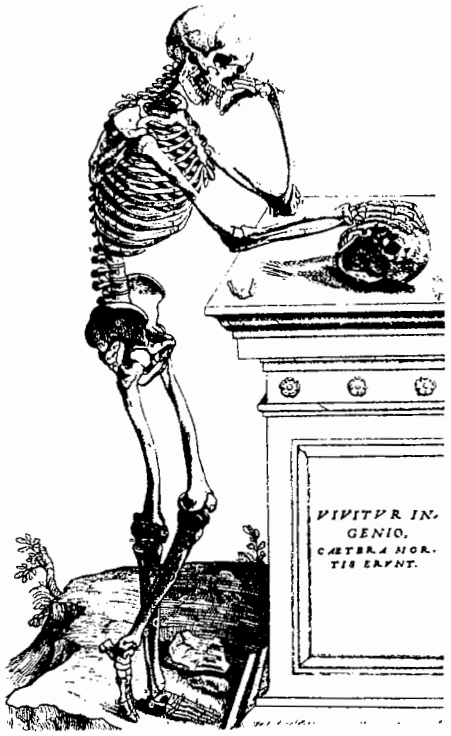


Figura 1.1

¿Llegará a comprender totalmente el cerebro humano su propio funcionamiento? Grabado del siglo XVI de la primera edición de *De Humani corporis fabrica (Acerca del funcionamiento del cuerpo humano),* de Andreas Vesalius. (Cortesía de la National Library of Medicine).

Comprender la consciencia humana: una aproximación fisiológica

Como veremos en los siguientes capítulos, los científicos han averiguado mucho acerca de fisiología de la conducta: de la percepción, la motivación, la emoción, la memoria y el control de movimientos específicos. Pero antes de abordar estos problemas, quiero demostrar que un abordaje científico del fenómeno quizá más complejo de todos —la consciencia humana— es, cuando menos, posible.

El término *consciencia* puede usarse para referirse a varios conceptos, incluyendo la mera vigilia. Así, un investigador puede escribir acerca de un experimento utilizando el término «ratas conscientes» para referirse al hecho de que las ratas estaban despiertas y no anestesiadas. Sin embargo, en este contexto estoy utilizando la palabra *consciencia* para referirme al hecho de que los humanos nos damos cuenta de (y podemos hablar a otros sobre ello) nuestros pensamientos, percepciones, recuerdos y sentimientos.

Sabemos que la consciencia puede alterarse por cambios en la estructura o la química del encéfalo; por lo tanto podemos plantear la hipótesis de que la consciencia es una función fisiológica, al igual que la conducta. Podemos incluso especular sobre los orígenes de esta cons-

dualismo La creencia de que el cuerpo es una entidad física, pero la mente (o el alma) no.

monismo La creencia de que el mundo está compuesto sólo por materia y energía y que la mente es un fenómeno derivado del funcionamiento del sistema nervioso.

ciencia de sí mismo. La consciencia y la capacidad de comunicarse parecen ir de la mano. Nuestra especie, con su compleja estructura social y enorme capacidad de aprendizaje, está favorecida por nuestra capacidad para comunicarnos: expresar intenciones a otro y pedirle algo a otro. La comunicación verbal hace posible la cooperación y nos permite establecer costumbres y normas de comportamiento. Quizá la evolución de esta capacidad es lo que ha dado lugar al fenómeno de la consciencia. Es decir, nuestra capacidad para enviar y recibir mensajes de otros hace posible que podamos enviarnos y recibir nuestros propios mensajes —en otras palabras, nos permite pensar y ser conscientes de nuestra propia existencia (véase la ***figura 1.1***).

Visión ciega

Un fenómeno particularmente interesante, conocido como **visión ciega,** tiene ciertas implicaciones para nuestra comprensión de la consciencia (Weiskrantz y cols., 1974). Este fenómeno sugiere que la extendida idea de que las percepciones han de llegar a la consciencia para que afecten nuestra conducta no es cierta (nuestra conducta puede guiarse por información sensorial de la que somos completamente inconscientes).

Natalia J. había llevado a su abuelo a ver al Dr. M, un neuropsicólogo. Un accidente cerebrovascular había dejado al Sr. J. casi completamente ciego; todo lo que podía ver era una minúscula mancha en medio de su campo visual. El Dr. M. se había enterado del caso del Sr. J. por medio de su neurólogo y le había pedido que fuera a su laboratorio con el fin de hacerle algunas pruebas para su proyecto de investigación.

El Dr. M. ayudó al Sr. J. a encontrar una silla y sentarse. Éste, que se ayudaba con un bastón para andar, se lo dio a su nieta para que lo sujetara «¿Puede prestármelo?» preguntó el Dr. M. Natalia asintió y se lo cedió. «Estoy estudiando lo que se llama visión ciega» dijo. «Déjenme ver si puedo demostrarles lo que es».

«Por favor, Sr. J., mire hacia delante. Manténgase mirando así y no mueva los ojos ni gire la cabeza. Sé que usted puede ver un poco enfrente suyo y no quiero que use ese resto de visión para lo que voy a pedirle. Bien. Ahora, quisiera que alargue su mano derecha y señale lo que estoy sosteniendo».

«Pero yo no veo nada. Estoy ciego» dijo el Sr. J. obviamente irritado.

«Ya lo sé, pero inténtelo de todos modos, por favor».

El Sr. J. se encogió de hombros y señaló. Parecía alarmado cuando sus dedos se toparon con el extremo del bastón, que el Dr. M. apuntaba hacia él.

«Abuelo ¿cómo has hecho eso?» preguntó Natalia sorprendida. «Creía que estabas ciego».

«¡Lo estoy!» dijo él con énfasis. «Sólo ha sido cuestión de suerte».

«Vamos a intentarlo un par de veces más, Sr. J.» dijo el Dr. M. «Siga mirando hacia delante. Muy bien». Dio la vuelta al bastón de modo que el mango quedó apuntando al Sr. J. «Ahora quisiera que cogiera el mango del bastón».

El Sr. J. alargó el brazo y cogió el mango del bastón.

«Bien. Ahora baje la mano, por favor». Giró el bastón 90 grados de manera que la empuñadura quedó orientada verticalmente. «Ahora cójalo otra vez».

El Sr. J. lo hizo. Cuando adelantó el brazo giró la muñeca de modo que la mano tuviera la misma orientación que la empuñadura, que volvió a coger.

«Bien. Gracias, puede bajar la mano». El Dr. M. se volvió hacia Natalia «Ahora quisiera examinar a su abuelo, pero después me gustaría hablar con usted».

Como explicó el Dr. M. a Natalia más tarde, el cerebro contiene no uno sino varios mecanismos implicados en la visión. Para simplificar algo la cuestión vamos a considerar dos sistemas, que evolucionaron en momentos distintos. El más primitivo, que se asemeja al sistema visual de animales tales como el pez y la rana, se desarrolló primero. El más complejo, el que tienen los mamíferos, evolucionó más tarde. Éste último, el sistema «mamífero», parece ser el responsable de nuestra capacidad para percibir el mundo que nos rodea. El primero, el sistema visual «primitivo», está dedicado principalmente a controlar los movimientos oculares y dirigir nuestra atención a los movimientos repentinos que ocurren a los lados de nuestro campo visual.

La apoplejía del Sr. J. le había dañado el sistema visual mamífero: la corteza visual del cerebro y algunas de las fibras nerviosas que le llevan la información desde los ojos. Casos como éste demuestran que después que el sistema visual mamífero haya sido dañado, el paciente puede valerse del sistema visual primitivo de su cerebro para guiar los movimientos de las manos hacia un objeto aunque no pueda ver hacia donde la dirige. En otras palabras, la información visual puede controlar la conducta sin que se produzca una sensación consciente. El fenómeno de la visión ciega sugiere que la *consciencia no es una propiedad general de todas las zonas del cerebro*; ciertas zonas del cerebro desempeñan un papel especial en la consciencia, pero otras no. Aunque no estamos completamente seguros de cuáles son esas zonas ni sabemos con exactitud cómo trabajan, parece ser que están relacionadas con nuestra capacidad de comunicarnos —con otros y con nosotros mismos. El sistema primitivo, que evolucionó antes de que se desarrollara la consciencia, no tiene tales conexiones, de modo

visión ciega Capacidad de una persona que no puede ver objetos en su campo visual ciego para alcanzarlos de modo certero aun sin ser consciente de percibirlos; se debe a una lesión del sistema visual "mamífero" del encéfalo.

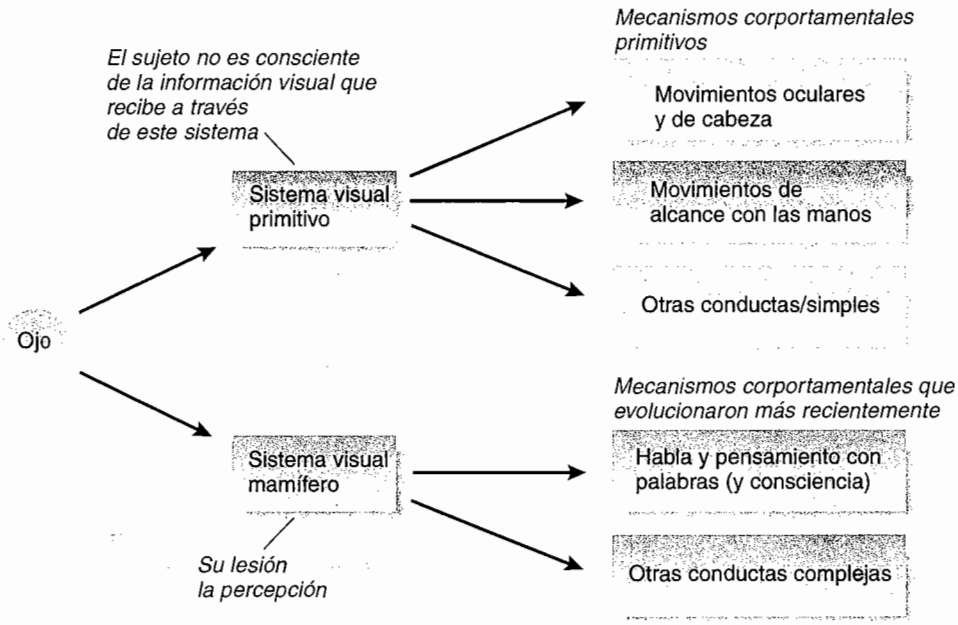


Figura 1.2
Una explicación del fenómeno de visión ciega.

que no somos conscientes de la información visual que detecta. Sin embargo, *tiene* conexiones con las regiones del cerebro responsables de controlar los movimientos de las manos. Sólo el sistema visual mamífero tiene conexiones directas con las zonas del cerebro responsables de la consciencia (véase la ***figura 1.2***).

Cerebros divididos

Los estudios de sujetos humanos a quienes se les ha realizado una intervención quirúrgica peculiar demuestran contundentemente que cuando se desconectan las regiones del cerebro implicadas en la percepción de las implicadas en la conducta verbal, también se las desconecta de la consciencia. Estos datos sugieren que las regiones del cerebro involucradas en la conducta verbal pueden ser las responsables de la consciencia.

Esta intervención quirúrgica es una que se ha utilizado en casos muy graves de epilepsia, que no respondían al tratamiento farmacológico. En estas personas las células nerviosas de un lado del cerebro llegan a tener un exceso de actividad que se transmite al otro lado del cerebro a través del cuerpo calloso. El **cuerpo calloso** es un amplio haz de fibras nerviosas que conecta las regiones de un lado del cerebro con las regiones correspondientes del otro. Ambos lados empiezan entonces a tener una frenética actividad y se estimulan mutuamente, provocando una crisis epiléptica generalizada. Estas crisis pueden darse varias veces al día, lo que impide al paciente llevar una vida normal. Los neurocirujanos descubrieron que seccionar el cuerpo calloso (**operación de cerebro dividido**) reduce en gran medida la frecuencia de las crisis epilépticas.

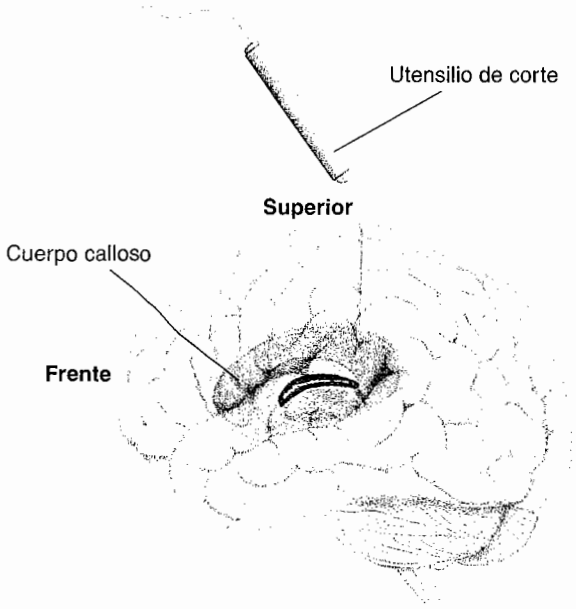
En la figura 1.3 se ilustra la operación de cerebro dividido. Se nos muestra cómo se secciona el cerebro a través de la línea media, desde el plano anterior al posterior, dividiéndolo en sus dos mitades simétricas. Se ha abierto una "ventana" en el lado izquierdo del cerebro para que podamos ver cómo el neurocirujano corta el cuerpo calloso con un bisturí especial (véase la ***figura 1.3***).

Sperry (1966) y Gazzaniga y sus colaboradores (Gazzaniga, 1970; Gazzaniga y LeDoux, 1978) estudiaron exhaustivamente este tipo de pacientes. La parte más extensa del encéfalo consta de dos partes simétricas, llamadas **hemisferios cerebrales**, que reciben información sensorial del lado opuesto del cuerpo. También controlan los movimientos de dicho lado. El cuerpo calloso permite que los dos hemiferios compartan la información, de modo que cada lado sabe lo que el otro está percibiendo y haciendo. Después de la operación de cerebro dividido los dos hemisferios quedan desconectados y funcionan independientemente; sus mecanismos sensoriales, sus recuerdos y sus sistemas motores ya no pueden intercambiar información. Los efectos de esta

cuerpo calloso La comisura más extensa del encéfalo, que conecta entre sí las áreas neocorticales de cada lado del cerebro.

operación de cerebro dividido Neurocirugía que se realiza en ocasiones como tratamiento de un tipo de epilepsia; el cirujano corta el cuerpo calloso, que conecta los dos hemisferios cerebrales.

hemisferios cerebrales Las dos mitades simétricas del cerebro; constituyen la principal parte del mismo.



1.3

Operación de cerebro dividido. Se ha abierto una «ventana» en un lado del encéfalo de modo que podamos ver cómo se secciona el cuerpo calloso en la línea media del encéfalo.

desconexión no son evidentes para un observador eventual por la simple razón de que sólo un hemisferio (en la mayoría de la gente, el izquierdo) controla el habla. El hemisferio derecho de una persona con epilepsia que tiene cerebro dividido parece capaz de entender instrucciones verbales razonablemente bien, pero es totalmente incapaz de producir el habla.

Puesto que sólo uno de los lados del cerebro puede hablar de lo que está experimentando, la gente que habla con una persona que tiene cerebro dividido está conversando con uno sólo de los hemisferios: el izquierdo. Las operaciones del hemisferio derecho son más difíciles de detectar. Incluso el hemisferio izquierdo del paciente tiene que enterarse de que el hemisferio derecho existe de modo independiente. Una de las primeras cosas que estos pacientes dicen notar tras la operación es que su mano izquierda parece «actuar por su cuenta». Por ejemplo, los pacientes pueden encontrarse a sí mismos dejando un libro que tenían en la mano izquierda incluso cuando lo estaban leyendo con gran interés. Esta contradicción ocurre porque el hemisferio derecho, que controla la mano izquierda, no puede leer y por lo tanto el libro le resulta aburrido. Otras veces se sorprenden haciendo gestos obscenos (con la mano izquierda) que no pretendían hacer. Un psicólogo contó en una ocasión que un hombre con cerebro dividido intentaba golpear a su esposa con una mano y protegerla con la otra. ¿Quería en *realidad* pegarle? Sí y no, creo yo.

El sistema olfativo es una excepción a la norma de representación cruzada de la información sensorial. Esto es, cuando una persona huele una flor a través de la ventana nasal izquierda, sólo el cerebro izquierdo recibe una sensación del olor. De este modo si se tapa la ventana nasal derecha de un paciente con cerebro dividido, dejando abierta sólo la ventana nasal izquierda, el paciente podrá decirnos qué olores percibe (Gordon y Sperry, 1969). Sin embargo, si el olor penetra por la ventana nasal derecha dirá que no huele nada. Pero, en realidad, el cerebro derecho *ha percibido* el olor y *puede* identificarlo. Para demostrar que esto es así, pedimos al paciente que olfatee un olor a través de la ventana nasal derecha y luego escoja alguno de los objetos que están ocultos de su vista por una mampara. Si se le pide que use la mano izquierda, controlada por el hemisferio que ha detectado el olor, el paciente escogerá el objeto que corresponde al olor —una flor de plástico si es un olor a flores, un pez de juguete si es un olor a pez, una figura de un árbol si es un olor a pino, etc. Pero si se le pide que utilice la mano derecha, el paciente no hará bien la prueba porque la mano derecha está conectada con el hemisferio izquierdo, que no ha percibido el olor (véase la ***figura 1.4***).

Los efectos de la sección del cuerpo calloso apoyan la conclusión de que llegamos a ser conscientes de algo sólo si la información sobre ello puede alcanzar las regiones del cerebro responsables de la comunicación verbal, que se localizan en el hemisferio izquierdo. Si la información no alcanza dichas regiones, entonces no alcanza la consciencia. Aún sabemos muy poco acerca de la fisiología de la consciencia, pero los estudios de personas con daño cerebral empiezan a aportarnos algunos conocimientos útiles. Esta cuestión se discutirá en próximos capítulos.

Negligencia unilateral

El fenómeno descrito en el caso clínico al comienzo de este capítulo (dificultad para darse cuenta de lo que se localiza a la izquierda de uno mismo) se conoce como **negligencia unilateral**. La negligencia unilateral («localizada en un lado») se debe al daño de una región concreta del lado derecho del cerebro: la corteza del lóbulo parietal. (En el capítulo 3 se describirá la localización de esta región). El lóbulo parietal recibe información directamente de la piel, los músculos, las articulaciones, los órganos internos y la parte del oído interno relacionada con el equilibrio. Por lo tanto, está relacionado con el cuerpo y

negligencia unilateral Síndrome por el que una persona no presta atención a los objetos que se localizan a su izquierda ni al lado izquierdo de los objetos localizados en cualquier lugar; suele deberse a una lesión del lóbulo parietal derecho.

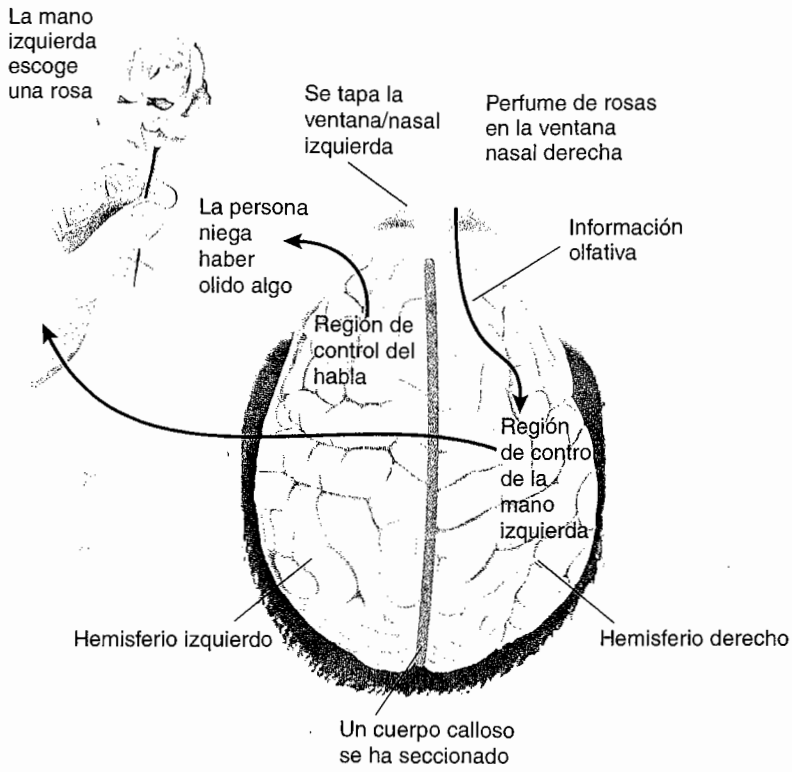


Figura 1.4

Identificación de un objeto en respuesta a un estímulo olfativo por una persona con cerebro dividido.

su posición. Pero esto no es todo; la corteza parietal también recibe indirectamente información auditiva y visual. Su función más importante parece ser integrar la información sobre los movimientos y la localización de las partes del cuerpo con la de la localización de los objetos en el espacio que nos rodea. La corteza parietal derecha y la izquierda se encargan de tareas algo diferentes: la del hemisferio izquierdo se ocupa de la posición de las partes del cuerpo y la del derecho del espacio tridimensional que hay alrededor del cuerpo y lo que contiene dicho espacio.

Si la negligencia unilateral consistiera simplemente en ceguera en la parte izquierda del campo visual y anestesia en la parte izquierda del cuerpo no sería, con diferencia, tan interesante. Pero los sujetos con negligencia unilateral no están medio ciegos ni medio anestesiados. En las circunstancias adecuadas, *pueden ver* lo que está localizado a su izquierda y *pueden decir* cuando alguien les toca en el lado izquierdo del cuerpo. Pero, por lo general, no prestan atención a tales estímulos y actúan como si el lado izquierdo del mundo y de sus cuerpos no existiera. En otras palabras, su falta de atención a lo que está a la izquierda significa que habitualmente no llegan a ser conscientes de ello.

Volpe, Le Doux y Gazzaniga (1979) presentaron pares de estímulos visuales a pacientes con negligencia unilateral —un estímulo en el campo visual izquierdo y otro en el derecho. Estos pacientes dijeron siempre que sólo veían el estímulo situado a la derecha. Pero cuando los investigadores les pidieron que dijeran si los dos estímulos eran o no idénticos contestaron correctamente, *aunque decían que no eran conscientes del estímulo a la izquierda.*

Si reflexionamos sobre la historia del hombre que comía sólo la mitad derecha del bollo que contó el jefe de Neurología, nos daremos cuenta de que los pacientes con negligencia unilateral *han de ser capaces* de percibir más que el campo visual derecho. Recordemos que estos pacientes tienen dificultad para percibir no sólo lo que está a su izquierda, sino también la mitad izquierda de las cosas. Pero para distinguir entre la mitad izquierda y la derecha de un objeto primero hay que percibir el objeto entero —¿si no, cómo sabríamos donde está el medio?

Los pacientes con negligencia unilateral también manifiestan su falta de consciencia de la mitad izquierda de las cosas al dibujar. Por ejemplo, cuando se les pide que dibujen un reloj casi siempre dibujan bien un círculo, pero cuando luego ponen dentro los números los amontonan todos en el lado derecho. A veces se paran sin más al llegar al 6 o al 7, y otras escriben el resto de los números debajo del círculo. Si se les pide que dibujen una margarita, comienzan dibujando el tallo y una o dos hojas y luego pintan todos los pétalos a la derecha. Si se les pide que dibujen una bicicleta, dibujan las ruedas y luego ponen dentro los radios, pero sólo en la derecha.

Bisiach y Luzzatti (1978) demostraron un fenómeno similar, lo que sugiere que la negligencia unilateral llega a afectar incluso a las representaciones visuales que tiene una persona. Los investigadores pidieron a dos pacientes con negligencia unilateral que describieran la Plaza del Duomo, un lugar bien conocido en Milán, ciudad en la que vivían ellos y los pacientes. Les pidieron que imaginaran estar en el extremo norte de la plaza y que descri-

bieran lo que veían. Los pacientes nombraron a su debido tiempo los edificios, pero sólo los situados al oeste, a su derecha. Luego les pidieron que se imaginaran a sí mismos en el extremo sur de la plaza. Esta vez nombraron los edificios que se situaban al este —de nuevo, a su derecha. Obviamente, conocían *todos* los edificios y su localización pero solamente los visualizaban cuando los edificios se localizaban en el lado derecho de su (imaginario) campo visual.

Puede que se pregunten si la lesión del lóbulo parietal *izquierdo* provoca negligencia unilateral derecha. La repuesta es que sí, pero muy leve, difícil de detectar y aparentemente temporal. En la práctica, pues, no existe negligencia derecha. ¿Por qué no? La respuesta sigue siendo un misterio. Para ratificarlo, se han propuesto algunas explicaciones posibles pero aún son bastante especulativas. No podremos entender esta discrepancia hasta que sepamos mucho más sobre los mecanismos cerebrales de la atención.

r e s u m e n
i n t e r m e d i o

Comprender la consciencia humana

El problema mente-cuerpo ha hecho dudar a los filósofos durante muchos siglos. La ciencia moderna ha adoptado una posición monista (la idea de que el mundo consta de materia y energía, y que los entes inmateriales, tales como la mente, no son parte del universo). Los estudios de las funciones del sistema nervioso humano tienden a apoyar esta postura, como demuestran dos ejemplos peculiares. Ambos fenómenos ponen de manifiesto que el daño cerebral, al dañar las funciones cerebrales conscientes o al desconectarlas de los mecanismos del habla en el hemisferio izquierdo, puede revelar que existen otras funciones, de las que la persona *no* es consciente.

La visión ciega es un fenómeno que se observa tras un daño cerebral parcial del sistema visual «mamífero» en un lado del cerebro. Aunque la persona es ciega, en el sentido habitual de la palabra, a cualquier cosa que se presente en una parte del campo visual, puede no obstante alcanzar y señalar objetos de cuya presencia no es consciente. Del mismo modo, cuando se presenta información sensorial sobre un objeto determinado al hemisferio derecho de una persona a quien se le ha realizado una operación de cerebro dividido, ésta no tiene consciencia del objeto pero puede, sin embargo, indicar por movimientos de la mano izquierda que lo ha percibido. La negligencia unilateral —falta de consciencia de la mitad izquierda de los objetos o elementos localizados a la izquierda de una persona— pone de manifiesto la existencia de mecanismos cerebrales que controlan nuestra atención a las cosas y, por tanto, nuestra capacidad para llegar a ser conscientes de ellas. Estos fenómenos sugieren que la consciencia implica la activación de operaciones de los mecanismos verbales del hemisferio izquierdo. En efecto, la consciencia puede ser, en gran medida, una cuestión relacionada con nuestra capacidad de «hablar con uno mismo». Así pues, una vez que comprendamos las funciones lingüísticas del cerebro puede que hayamos avanzado bastante en el conocimiento de cómo el cerebro puede ser consciente de su propia existencia.

Naturaleza de la Psicología Fisiológica

El campo de la Psicología Fisiológica se desarrolló a partir de la Psicología. Efectivamente, el primer texto de Psicología, escrito por Wilhelm Wundt a finales del siglo XIX, fue titulado *Principios de Psicología Fisiológica.* En los últimos años, con la avalancha de información sobre Biología experimental, científicos de otras disciplinas se han convertido en destacados colaboradores de la investigación de la fisiología de la conducta. El que se hayan unido los esfuerzos de psicólogos fisiológicos, fisiólogos y otros neurocientíficos se debe a que se ha asumido que la función final del sistema nervioso es la conducta.

Cuando pregunto a mis estudiantes cuál creen que es la función final del cerebro, suelen decirme «pensar» o «tener un razonamiento lógico» o «percibir» o «recordar las cosas». Es cierto que el sistema nervioso lleva a cabo dichas funciones, pero éstas sirven de base a la función primaria: controlar el movimiento. La función básica de la percepción es informarnos de lo que está pasando en nuestro entorno, de modo que nuestras conductas sean adaptativas y útiles: la percepción sin la capacidad de actuar sería inútil. Por supuesto, una vez que nuestras capacidades perceptivas se han desarrollado pueden utilizarse para otros fines distintos al de guiar la conducta. Por ejemplo, podemos disfrutar de una hermosa puesta de sol o de una grandiosa obra de arte sin que esta percepción nos empuje a hacer algo en particular. Y a menudo pueden ocurrir pensamientos sin que ello lleve a una conducta manifiesta. Sin embargo, la *capacidad de pensar* evolucionó porque nos permite realizar conductas complejas que logran objetivos útiles. Y mientras que recordar lo que nos ha sucedido en el pasado puede ser un pasatiempo agradable, la capacidad de aprender y recordar evolucionó —de nuevo— porque permitía a nuestros antecesores sacar provecho de la experiencia y llevar a cabo conductas que les eran útiles.

La historia moderna de la investigación en Psicología Fisiológica ha sido escrita por psicólogos que han combinado los métodos experimentales de la Psicología y de la Fisiología y los han aplicado a cuestiones que conciernen a todos los psicólogos. Así, hemos estudiado los procesos perceptivos, el control del movimiento, el sueño y

la vigilia, las conductas reproductoras, las conductas de ingesta, las conductas emocionales, el aprendizaje y el lenguaje. En los últimos años hemos empezado a estudiar la fisiología de estados patológicos humanos tales como las adicciones y los trastornos mentales. Todos estos temas se tratarán en los capítulos siguientes de este libro.

Objetivos de investigación

El objetivo de todos los científicos es explicar los fenómenos que estudian. Pero ¿qué entendemos por *explicar*? Las explicaciones científicas pueden ser de dos tipos: generalización y reducción. Todos los científicos emplean la **generalización**. Por ejemplo, los psicólogos explican casos particulares de conducta como ejemplos de leyes generales, que deducen de sus experimentos. Pongamos por caso, la mayoría de los psicólogos explicarían un miedo a los perros patológicamente intenso como un ejemplo de un tipo determinado de aprendizaje llamado *condicionamiento clásico*. Supuestamente, la persona fue atemorizada por un perro en las primeras etapas de su vida. Un estímulo desagradable se asoció con la imagen del animal (quizá la persona fue derribada por un perro enorme o fue atacada por un perro avieso) y cuando se ve posteriormente un perro se evoca la respuesta primitiva —miedo.

La mayoría de los fisiólogos usan otro enfoque más para sus explicaciones: la **reducción**. Explican fenómenos complejos en términos de fenómenos más simples. Por ejemplo, pueden explicar el movimiento de un músculo en términos de cambios en las membranas de células musculares, la entrada de determinadas sustancias químicas y las interacciones entre moléculas de proteínas en el interior de estas células. Por contraposición, un biólogo molecular explicaría estos hechos en términos de fuerzas que unen varias moléculas entre sí y provocan que diversas partes de las moléculas se atraigan una a otra. A su vez, el trabajo de un físico atómico es describir la materia y la energía en sí mismas y dar cuenta de las diversas fuerzas que se observan en la naturaleza. Personas que se dedican a distintas ramas de la ciencia utilizan la reducción para elaborar una serie de generalizaciones más elementales con el fin de explicar los fenómenos que estudian.

La tarea del psicólogo fisiológico es explicar la conducta mediante el estudio de los procesos fisiológicos que la controlan. Pero los psicólogos fisiológicos no pueden limitarse a ser reduccionistas. No es suficiente observar conductas y relacionarlas con sucesos fisiológicos que ocurren al mismo tiempo. Conductas idénticas pueden darse por diferentes razones y, por lo tanto, pueden desencadenarse por diferentes mecanismos fisiológicos. Así pues, hemos de entender «psicológicamente» por qué se da una determinada conducta para poder comprender qué sucesos fisiológicos la desencadenan.

Veamos un caso concreto: Los ratones, al igual que muchos otros mamíferos, suelen construir madrigueras. Las observaciones comportamentales demuestran que los ratones construyen madrigueras en dos casos: cuando la temperatura ambiental es baja y cuando el animal está preñado. Un ratón no preñado sólo construirá una madriguera si el tiempo es frío, mientras que un ratón preñado la construirá independientemente de la temperatura. La misma conducta se da por razones diferentes. De hecho, la conducta de construir madrigueras está controlada por dos mecanismos fisiológicos diferentes. La construcción de madrigueras puede estudiarse como una conducta relacionada con el proceso de regulación de la temperatura o en el contexto de la conducta parental. Aunque el mismo conjunto de mecanismos cerebrales controlará los movimientos que hace un ratón al construir la madriguera en ambos casos, estos mecanismos serán activados por partes diferentes del cerebro. Una parte recibe información de los detectores corporales de temperatura y la otra está influida por hormonas presentes en el cuerpo después de que un ratón haya parido.

A veces los mecanismos fisiológicos pueden decirnos algo sobre los procesos psicológicos. Esto sucede especialmente en el caso de fenómenos complejos, tales como el lenguaje, la memoria y el estado de ánimo, que no se han explicado totalmente desde una aproximación psicológica. Por ejemplo, la lesión de una zona específica del cerebro puede provocar déficits muy específicos de la capacidad lingüística de una persona. El carácter de estos déficits sugiere cómo están organizadas dichas capacidades. Cuando la lesión afecta a una región cerebral que es importante para analizar los sonidos del habla, también produce dificultades para pronunciar. Esta observación sugiere que la capacidad de reconocer una palabra hablada y la de pronunciarla implican mecanismos cerebrales relacionados. La lesión de otra zona del cerebro puede producir marcadas dificultades para leer en voz alta palabras con las que no está familiarizado, pero no altera la capacidad de la persona para leer palabras que le resultan conocidas. Este descubrimiento sugiere que la comprensión de la lectura puede seguir dos caminos: uno relacionado con los sonidos del habla y otro que principalmente consiste en el reconocimiento visual global de las palabras.

En la práctica, los esfuerzos de investigación de los psicólogos fisiológicos incluyen ambas formas de explicación: generalización y reducción. El conocimiento de los investigadores tanto de las generalizaciones psicológicas sobre la conducta como de los mecanismos fisiológicos sus-

generalización Un tipo de explicación científica; una conclusión general basada en muchas observaciones de fenómenos similares.

reducción Un tipo de explicación científica; se describe un fenómeno en términos de los procesos más elementales subyacentes.

cita ideas para realizar experimentos. Así pues, un buen psicólogo fisiológico tiene que ser *tanto* un buen psicólogo *como* un buen fisiólogo.

Raíces biológicas de la Psicología Fisiológica

El estudio de (o las especulaciones sobre) la fisiología de la conducta tiene sus raíces en la Antigüedad. Puesto que el movimiento del corazón es necesario para la vida y ya que las emociones lo hacen latir más fuerte, muchas culturas antiguas, incluyendo la egipcia, la india y la china, consideraron que el corazón era la sede del pensamiento y las emociones. Los antiguos griegos también lo creían pero Hipócrates (460-370 a.C.) concluyó que este papel debía ser asignarse al cerebro. Salvo por lo florido del lenguaje, el siguiente párrafo, tomado de *On the Sacred Disease* (epilepsia) [Sobre la enfermedad sagrada (epilepsia)], podría haber sido escrito por un neurobiólogo moderno:

> Los hombres deberían saber que no es sino del cerebro de donde provienen las alegrías, los deleites, la risa y las diversiones, así como las penas, las aflicciones, el abatimiento y las lamentaciones. Y mediante éste, en especial, adquirimos sabiduría y conocimiento, y vemos y oímos y sabemos lo que es deshonesto y lo que es justo, lo que es malo y lo que es bueno, lo que es agradable y lo que es desagradable... Y es mediante el mismo órgano como nos volvemos locos y llegamos a delirar, y nos asaltan miedos y terrores... Todo esto soportamos del cerebro cuando no está sano (Hipócrates, traducción de 1952, p. 159).

No todos los antiguos eruditos griegos estaban de acuerdo con Hipócrates. Aristóteles no lo estaba; creía que el cerebro servía para enfriar las pasiones del corazón. Pero Galeno (130-200 d.C.), que sentía el mayor respeto por Aristóteles, llegó a la conclusión de que el papel que Aristóteles concedía al cerebro era «totalmente absurdo, puesto que en tal caso la naturaleza no habría colocado al encéfalo tan lejos del corazón, ... y no habría unido a él las fuentes de todos los sentidos (los nervios sensoriales)» (Galeno, traducción de 1968, p. 387). Galeno consideró el cerebro lo suficiente como para llegar a diseccionar y estudiar el cerebro de vacas, ovejas, cerdos, gatos, perros, comadrejas, monos y simios (Finger, 1994).

A René Descartes, filósofo y matemático francés del siglo XVII, se le ha llamado el padre de la filosofía moderna. Aunque no era biólogo, sus especulaciones sobre el papel de la mente y del cerebro en el control de la conducta constituyen un buen punto de partida en la historia moderna de la Psicología Fisiológica. Descartes

reflejo Un movimiento automático, estereotipado, que se produce como resultado directo de un estímulo.



figura 1.5

Explicación de Descartes de una acción refleja en respuesta a un estímulo doloroso.

creía que el mundo era una entidad estrictamente mecánica que, una vez puesta en movimiento por Dios, seguía su curso sin interferencia divina. Así pues, para entender el mundo sólo había que entender cómo está construido. Para Descartes los animales eran ingenios mecánicos; su conducta estaba controlada por estímulos ambientales. Su idea del cuerpo humano era bastante similar: se trataba de una máquina. Descartes observó que algunos movimientos del cuerpo humano eran automáticos e involuntarios. Por ejemplo, si los dedos de una persona tocaban un objeto caliente, el brazo se retiraba inmediatamente de la fuente de estimulación. Reacciones como ésta no requerían la participación de la mente; ocurrían automáticamente. Descartes llamó a estos actos **reflejos** (del latín *reflectere*: «doblarse sobre sí mismo»). La energía procedente de la fuente externa sería reflejada de vuelta a través del sistema nervioso hasta los músculos, que se contraerían El término se usa todavía en la actualidad aunque está claro que el acto reflejo ahora se explica de un modo diferente (véase la ***figura 1.5***).

Al igual que la mayor parte de los filósofos de su tiempo Descartes era dualista; creía que cada persona tiene una mente —un atributo exclusivamente humano que no estaba sujeto a las leyes del universo. Pero su pensamiento difería del de sus predecesores en algo importante: fue el primero en sugerir que existe un nexo de unión entre la mente humana y su alojamiento, solamente físico: el cerebro. Creía que la mente controlaba los movimientos del cuerpo, mientras que el cuerpo, a través de sus órganos de

los sentidos, aportaba a la mente información sobre lo que estaba pasando en el entorno. En concreto, propuso que esta interacción tenía lugar en la glándula pineal, un pequeño órgano localizado por encima del tronco cerebral, oculto bajo los hemisferios cerebrales. Observó que el cerebro contenía cavidades huecas (los *ventrículos*) que estaban llenas de líquido e hipotetizó que este líquido estaba sometido a presión. Cuando la mente decidía realizar un acto, empujaba como un pequeño mando a la glándula pineal en una dirección determinada haciendo que el líquido fluyera desde el cerebro al conjunto de nervios apropiado. Este flujo provocaba que los propios músculos se inflaran y se movieran (véase la ***figura 1.6***).

Cuando era joven, Descartes quedó muy impresionado por las estatuas móviles de las grutas de los Jardines Reales, en el Oeste de París (Jaynes, 1970). Le fascinaron los mecanismos ocultos que hacían moverse a las estatuas cuando los visitantes pisaban placas ocultas. Por ejemplo, cuando un visitante se aproximaba a una estatua de bronce de Diana bañándose en un estanque, la estatua desaparecía y se ocultaba detrás de un rosal de bronce. Si el visitante la seguía, surgía una imponente estatua de Neptuno que le cerraba el paso con su tridente.

Estos ingenios sirvieron de modelo a Descartes en su teoría sobre cómo funciona el cuerpo. El agua a presión de las estatuas móviles fue reemplazada por el líquido de los ventrículos; los conductos por nervios, los cilindros por músculos y, finalmente, las válvulas ocultas por la glándula pineal. Esta historia ilustra una de las primeras veces en que un dispositivo tecnológico se utilizó como modelo para explicar cómo funciona el sistema nervioso. En ciencia, un **modelo** es un sistema relativamente sencillo que funciona según principios conocidos y es capaz de realizar al menos algunas de las cosas que puede hacer un sistema más complejo. Por ejemplo, cuando los científicos descubrieron que los elementos del sistema nervioso se comunican mediante impulsos eléctricos, los investigadores desarrollaron modelos del cerebro basados en paneles telefónicos y, más recientemente, en ordenadores. También se han desarrollado modelos abstractos, con propiedades del todo matemáticas.

El modelo de Descartes era útil porque, al contrario que las especulaciones puramente filosóficas, podía probarse experimentalmente. De hecho, no pasó mucho tiempo antes de que los biólogos demostraran que Descartes estaba equivocado. Por ejemplo, Luigi Galvani, un fisiólogo italiano del siglo XVII, descubrió que la estimulación eléctrica del nervio de rana provocaba la contracción del músculo al que estaba unido. La contracción ocurría incluso si el nervio y el músculo habían sido separados del resto del cuerpo, de modo que la capacidad del músculo para contraerse y la capacidad del nervio para enviar un mensaje al músculo eran características propias de los tejidos. Por lo tanto, el encéfalo no inflaba los músculos enviándoles un líquido a presión a través del nervio. El experimento de Galvani llevó a otros investigadores a estudiar el carácter del mensaje transmitido por el nervio y la manera en que se contraen los músculos. Los resultados de estos esfuerzos dieron lugar a un cúmulo de conocimientos sobre la fisiología de la conducta.

Una de las figuras más importantes en el desarrollo de la Fisiología experimental fue Johannes Müller, un fisiólogo alemán del siglo XIX. Müller era un ferviente defensor de aplicar las técnicas experimentales a la Fisiología. Hasta entonces, la labor de la mayoría de los científicos naturales se había limitado a observar y clasificar. Aunque estas actividades son esenciales, Müller insistió en que los principales avances en el conocimiento de cómo funciona el organismo sólo se conseguirían extirpando o aislando experimentalmente órganos de animales, examinando sus respuestas a diversas sustancias químicas y alterando de alguna otra manera su ambiente para ver cómo respondían los órganos (véase la ***figura 1.7***). Su contribución más importante al estudio de la fisiología de la conducta fue su **doctrina de las energías nerviosas específicas.** Müller observó que, aunque todos los nervios conducen el mismo mensaje básico (un impulso eléctrico),

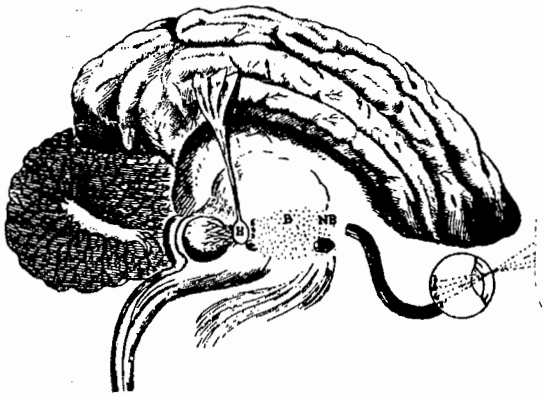


figura 1.6

La teoría de Descartes. Descartes creía que el «alma» (lo que hoy llamamos mente) controlaba los movimientos de los músculos mediante su acción sobre la glándula pineal. Su explicación se inspiraba en el mecanismo que movía las estatuas de los Jardines Reales, cerca de París.
(Cortesía de Historical Pictures Service, Chicago.)

modelo Una analogía matemática o física de un proceso fisiológico, por ejemplo, los programas de ordenador se han utilizado como modelos de varias funciones del encéfalo.

doctrina de las energías nerviosas específicas Conclusión a la que llegó Müller: puesto que todas las fibras nerviosas conducen el mismo tipo de mensaje, la modalidad de información sensorial que transmiten ha de ser especificada por el tipo determinado de fibras nerviosas que se activan.



Figura 1.7

Johannes Müller (1801-1858).
(Cortesía de la National Library of Medicine).

percibimos los mensajes de diferentes nervios de modo diferente. Por ejemplo, los mensajes transmitidos por los nervios ópticos producen sensaciones de imágenes visuales y los transmitidos por los nervios auditivos sensaciones de sonido. ¿Cómo pueden producirse sensaciones diferentes a partir del mismo mensaje básico?

La respuesta es que los mensajes se dan en canales diferentes. La parte del cerebro que recibe mensajes de los nervios ópticos interpreta la actividad como estimulación visual, incluso si los nervios en realidad son estimulados mecánicamente (Por ejemplo, cuando nos frotamos los ojos vemos destellos de luz.). Puesto que diferentes partes del cerebro reciben mensajes de diferentes nervios, el cerebro ha de estar funcionalmente dividido: unas partes llevan a cabo ciertas funciones, mientras que otras llevan a cabo otras funciones distintas.

La defensa que hizo Müller de la experimentación y las deducciones lógicas de su doctrina de las energías nerviosas específicas sentaron las bases para realizar experimentos directamente en el encéfalo. Eso fue lo que hizo Pierre Flourens, un fisiólogo francés del siglo XIX. Flourens extirpó diversas partes del encéfalo de animales y examinó su conducta. Observar qué era lo que el animal ya no podía hacer, le permitió inferir la función de la parte del encéfalo extirpada. Este método se denomina **ablación experimental** (del latín *ablatus*: «eliminado»). Flourens sostuvo que había descubierto las regiones cerebrales que controlan la frecuencia cardíaca y la respiración, los movimientos voluntarios, y los reflejos visuales y auditivos.

Poco después de que Flourens realizara sus experimentos, Paul Broca, un cirujano francés, aplicó el principio de ablación experimental al cerebro humano. Por supuesto, no extirpó deliberadamente partes del cerebro humano para ver cómo funcionaban, sino que observó la conducta de personas cuyos cerebros habían sido dañados por un accidente cerebrovascular. En 1861 realizó una autopsia del cerebro de un hombre que había sufrido una apoplejía, a consecuencia de la cual había perdido la capacidad de hablar. Las observaciones de Broca le llevaron a concluir que una región de la corteza del lado izquierdo del cerebro realiza funciones que son necesarias para el habla (véase la ***figura 1.8***). Otros médicos pronto obtuvieron pruebas que apoyaban sus conclusiones. Como veremos en el capítulo 15, el control del habla no se localiza en una región determinada del cerebro. En realidad, el habla requiere muchas funciones diferentes, que están distribuidas por todo el cerebro. No obstante, el método de ablación experimental sigue siendo importante para nuestro conocimiento del encéfalo, tanto del humano como del de animales de laboratorio.

Como se mencionó antes, Luigi Galvani utilizó electricidad para demostrar que los músculos contienen la fuente de energía que hace posible que se contraigan. En 1870, los fisiólogos alemanes Gustav Fritsch y Eduard Hitzig emplearon la estimulación eléctrica como un medio de comprender la fisiología del encéfalo. Aplicaron una débil corriente eléctrica a la superficie expuesta del encéfalo de

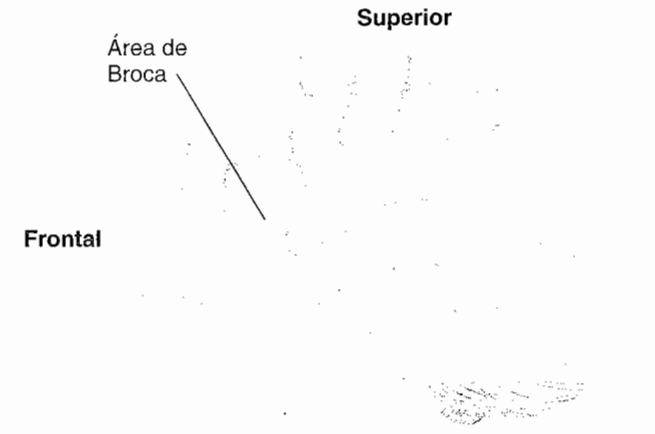


Figura 1.8

El área de Broca, una región del cerebro denominada así por el cirujano francés Paul Broca. Éste descubrió que la lesión de una región del lado izquierdo del cerebro altera la capacidad del habla.

ablación experimental Método de investigación por el que se infiere la función de una parte del encéfalo observando qué conductas no puede realizar un animal después de que se haya lesionado dicha estructura.

un perro y observaron los efectos de la estimulación. Encontraron que la estimulación de diferentes partes de una región específica del encéfalo provocaba la contracción de músculos específicos del lado opuesto del cuerpo. Ahora nos referimos a esta región como la *corteza motora primaria* y sabemos que las células nerviosas localizadas en ella se comunican directamente con las que causan las contracciones musculares. También sabemos que otras regiones del encéfalo se comunican con la *corteza motora primaria*, controlando así la conducta. Por ejemplo, la región que Broca vio que era necesaria para el habla se comunica con, y controla, la parte de la corteza motora primaria que rige los músculos de los labios, la lengua y la garganta, que usamos para hablar.

Uno de los contribuyentes más brillantes a la ciencia del siglo XIX fue el físico y fisiólogo alemán Hermann von Helmholtz. Éste hizo una formulación matemática de la ley de la conservación de la energía, inventó el oftalmoscopio (que se utiliza para examinar la retina del ojo), elaboró una importante e influyente teoría de la visión de color y de la ceguera al color, y estudió la audición, la música y muchos procesos fisiológicos. Aunque Helmholtz había sido discípulo de Müller, se opuso a su creencia de que los órganos humanos estaban dotados de una fuerza vital inmaterial que coordina sus operaciones. Helmholtz creía que todos los aspectos de la Fisiología eran mecánicos y podían someterse a investigación experimental.

Él fue también el primer científico que intentó medir la velocidad de conducción de los nervios. Los científicos habían creído hasta entonces que esta conducción era idéntica a la conducción que ocurre en los cables, que viaja aproximadamente a la velocidad de la luz. Pero Helmholtz encontró que la conducción neural era mucho más lenta —sólo unos 27 metros por segundo. Esta medición probó que la conducción neural era algo más que un simple mensaje eléctrico, tal como veremos en el capítulo 2.

Los avances del siglo XX en Fisiología experimental incluyen muchos inventos importantes, tales como sensibles amplificadores para detectar débiles señales eléctricas, técnicas neuroquímicas para analizar cambios químicos en el interior de las células y entre ellas, y técnicas histológicas para visualizar las células y sus componentes. Dado que estos avances pertenecen a la era moderna, se expondrán en detalle en capítulos posteriores.

r e s u m e n

i n t e r m e d i o

Naturaleza de la Psicología Fisiológica

Todos los científicos tienen la esperanza de explicar los fenómenos naturales. En este contexto, el término *explicación* tiene dos significados básicos: generalización y reducción. Generalización se refiere a clasificar los fenómenos conforme a sus características esenciales de modo que puedan formularse leyes generales. Por ejemplo, la observación de que la fuerza de la gravedad se relaciona con la masa de dos cuerpos y la distancia entre ellos contribuye a explicar el movimiento de los planetas. Reducción alude a la descripción de los fenómenos en términos de procesos físicos más básicos. Por ejemplo, la gravedad puede explicarse en términos de fuerzas y partículas subatómicas.

Los psicólogos fisiológicos utilizan tanto la generalización como la reducción para explicar la conducta. En gran parte, las generalizaciones emplean los métodos tradicionales de la Psicología. La reducción explica las conductas en términos de sucesos fisiológicos que acontecen en el cuerpo —principalmente en el sistema nervioso. Así pues, la Psicología Fisiológica se basa en la tradición tanto de la Psicología experimental como de la Fisiología experimental.

Un dualista, René Descartes, propuso un modelo del encéfalo basado en la observación de estatuas activadas hidráulicamente. Su modelo suscitó estudios que produjeron importantes descubrimientos. Los resultados de los experimentos de Galvani llevaron con el tiempo a entender la naturaleza del mensaje transmitido por los nervios entre el encéfalo y los órganos sensoriales y los músculos. La doctrina de Müller de las energías nerviosas específicas preparó el terreno para estudiar las funciones de zonas específicas del encéfalo, aplicando los métodos de ablación experimental y estimulación eléctrica. Hermann von Helmholtz, un antiguo discípulo de Müller, hizo hincapié en que todos los aspectos de la fisiología humana estaban sujetos a las leyes de la naturaleza. También descubrió que la conducción a través de los nervios era más lenta que la conducción de la electricidad, lo que significa que es un fenómeno fisiológico.

Selección natural y evolución

La insistencia de Müller en que la Biología tiene que ser una ciencia experimental supuso el punto de partida de una importante tradición. Sin embargo, otros biólogos continuaron observando, clasificando y reflexionando sobre lo que veían, y algunos de ellos llegaron a provechosas conclusiones. El más importante de estos científicos fue Charles Darwin (véase la ***figura 1.9***). Darwin formuló los principios de *selección natural* y *evolución*, que revolucionaron la Biología.

Funcionalismo y herencia de rasgos

La teoría de Darwin enfatizaba que todas las características de un organismo (su estructura, su colorido, su conducta) tienen un significado funcional. Por ejemplo, las fuertes garras y afilados picos que tienen las águilas les permiten a estas aves atrapar y comerse a sus presas. Las oru-



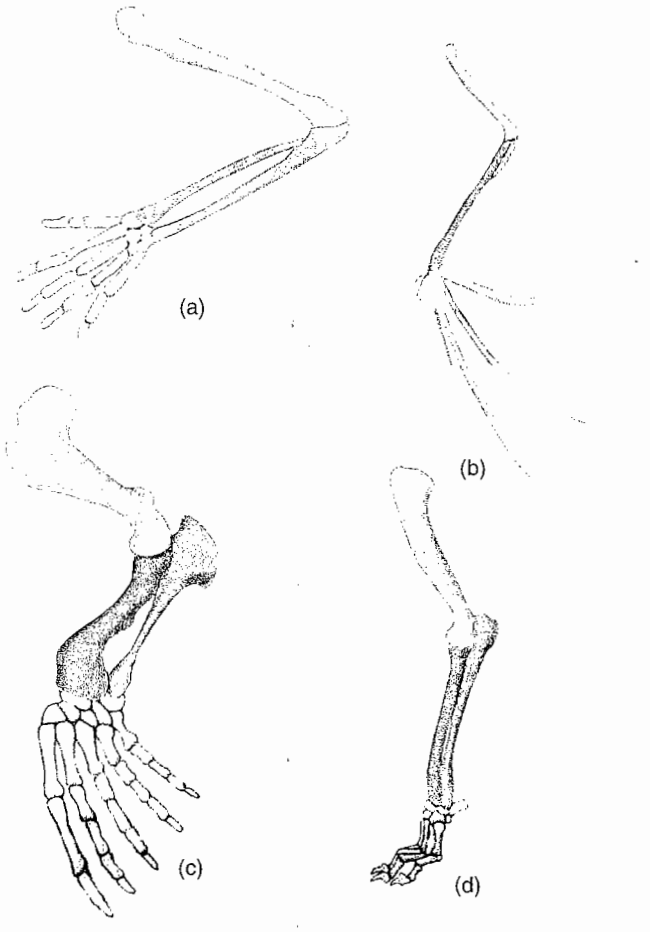
1.9

Charles Darwin (1804-1882). Su teoría de la evolución revolucionó la Biología e influyó marcadamente en los primeros psicólogos.
(North Wind Picture Archives.)

gas que comen hojas verdes son ellas mismas verdes y su color dificulta a las aves distinguirlas del fondo habitual. Los ratones hembra construyen madrigueras, que mantienen a sus crías calientes y fuera de peligro. Obviamente, la conducta en sí misma no es heredada (¿cómo podría serlo?). Lo que se *hereda* es un encéfalo, el cual hace que se dé la conducta. Así pues, la teoría de Darwin dio lugar al **funcionalismo**, la idea de que las características de los organismos vivos desempeñan funciones útiles. Por lo tanto, para entender la base fisiológica de diversas conductas primero tenemos que entender para qué sirven estas conductas. De manera que hemos de saber algo sobre la historia natural de las especies que se están estudiando para poder ver las conductas en su contexto.

Para entender el funcionamiento de una pieza compleja de maquinaria hemos de saber cuáles son sus funciones. Este principio puede aplicarse tanto a un organismo vivo como a un aparato mecánico. Sin embargo, hay una diferencia importante entre máquinas y organismos: las máquinas se deben a inventores que tenían un propósito al inventarlas, mientras que los organismos son el resultado de una larga serie de contingencias. Por tanto, en sentido estricto, no podemos decir que ningún mecanismo fisiológico de los organismos vivos tenga un *propósito*. Pero tiene *funciones*, y éstas podemos tratar de determinarlas. Por ejemplo, las extremidades superiores que se representan en la figura 1.10 se han adaptado a diferentes funciones en diferentes especies de mamíferos (véase la ***figura 1.10***).

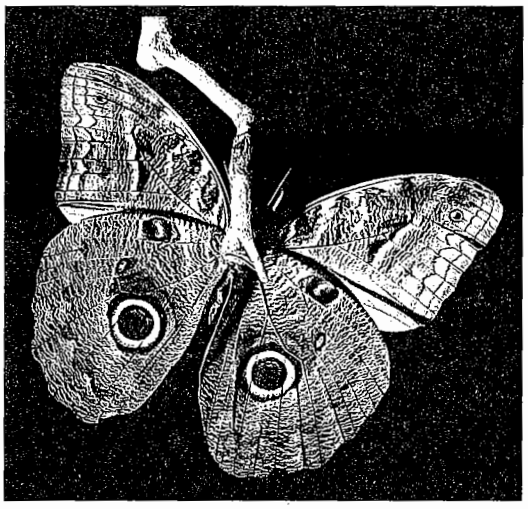
Un buen ejemplo del análisis funcional de un rasgo adaptativo es lo que demostró un experimento que hizo Blest (1957). Ciertas especies de polillas y mariposas tienen en sus alas manchas parecidas a ojos (en particular, a los ojos de depredadores como los búhos) (véase la ***figura 1.11***). Estos insectos normalmente recurren al camuflaje para protegerse: cuando están plegadas, el dorso de sus alas tiene



1.10

Huesos de la extremidad superior: (a) humano, (b) murciélago, (c) ballena, (d) perro. Mediante el proceso de selección natural estos huesos se han adaptado para cumplir muchas funciones diferentes.

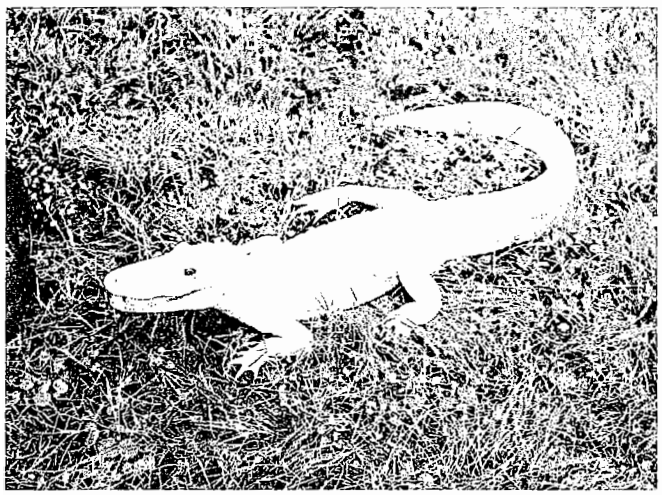
funcionalismo El principio de que el mejor modo de entender un fenómeno biológico (una conducta o una estructura fisiológica) es intentar comprender su utilidad para el organismo.



1.11

La mariposa búho. Esta mariposa exhibe sus manchas en forma de ojos cuando se le acerca un pájaro. El pájaro suele huir.
(A. Cosmos Blank/Photo Researchers Inc.)

un color similar al de la corteza de un árbol. Pero, cuando se aproxima un pájaro, el insecto abre sus alas mostrando de repente sus manchas como ojos ocultas. El pájaro entonces tiende a alejarse en lugar de comerse al insecto. Blest realizó un experimento para ver si estas manchas de las alas de una polilla o una mariposa afectaban realmente a los pájaros que las veían. Colocó gusanos sobre diferentes fondos y contó cuántos eran devorados por los pájaros. Y en efecto, cuando se colocaban los gusanos sobre un fondo en el que había manchas como ojos, los pájaros tendían a eludirlos.



1.12

Un ejemplo de rasgo no adaptativo. La mayoría de las mutaciones no producen ventajas selectivas, sólo aquellas que se transmiten a las generaciones futuras.
(J. H. Robinson / Animals Animals.)

Darwin formuló su teoría de la evolución para explicar los medios por los que una especie adquiere sus características adaptativas. La piedra angular de esta teoría es el principio de **selección natural**. Darwin observó que los miembros de una especie no eran todos idénticos y que algunas de las diferencias que manifestaban eran heredadas por su descendencia. Si las características de un individuo le permiten reproducirse de modo más exitoso, algunos de los descendientes heredarán las características favorables y tendrán ellos mismos más descendientes. Como resultado, las características se harán más prevalentes en dicha especie. Darwin se dio cuenta de que los criadores de animales podían desarrollar estirpes que poseían características particulares cruzando sólo a los animales que tuvieran las características deseadas. Si la *selección artificial*, controlada por criadores de animales, podía producir tal diversidad de perros, gatos y reses, quizá la *selección natural* pudiera ser la responsable del desarrollo de las especies. Por supuesto, era el entorno natural y no la mano del criador de animales, lo que modelaba el proceso de evolución.

Darwin y sus partidarios científicos no sabían nada acerca de los mecanismos por los que el principio de selección natural opera. De hecho, los principios de genética molecular no se descubrieron hasta mediados del siglo XX. En pocas palabras, he aquí cómo se da el proceso: todos los organismos multicelulares que se reproducen sexualmente constan de un gran número de células, cada una de las cuales contiene cromosomas. Los cromosomas son grandes moléculas complejas que incluyen la fórmula para producir las proteínas que las células necesitan para crecer y desempeñar sus funciones. Sustancialmente, los cromosomas contienen el anteproyecto para la construcción (es decir, el desarrollo embriológico) de un miembro determinado de una especie particular.

Los planes pueden alterarse; de vez en cuando se dan mutaciones. Las **mutaciones** son cambios accidentales en los cromosomas de los espermatozoides o los óvulos que se unen y originan nuevos organismos. Por ejemplo, la radiación cósmica podría penetrar en un cromosoma de una célula de un testículo o un ovario de un animal, produciendo así una mutación que afecta a la descendencia del animal. La mayoría de las mutaciones son perjudiciales; la descendencia no logra sobrevivir o sobrevive con algún tipo de deficiencia (véase la ***figura 1.12***). No obstante, un pequeño porcentaje de mutaciones son benefi-

selección natural Proceso por el que los rasgos heredados que proporcionan una ventaja selectiva (aumento de la probabilidad de un animal de sobrevivir y reproducirse) llegan a prevalecer en una población.

mutación Cambio en la información genética contenida en los cromosomas del espermatozoide o el óvulo, que puede transmitirse a la descendencia de un organismo; aporta variabilidad genética.

ciosas y confieren una **ventaja selectiva** al organismo que las posee. Esto es, el animal tiene más probabilidades que otros miembros de su especie de vivir lo bastante como para reproducirse y, por lo tanto, transmitir sus cromosomas a su propia descendencia. Muchos tipos diferentes de rasgos pueden conferir una ventaja selectiva: la resistencia a una enfermedad específica, la capacidad de digerir nuevos tipos de alimentos, aguijones más eficaces para defenderse o procurarse presas, e incluso una apariencia más atractiva para los miembros del sexo opuesto (después de todo, uno tiene que reproducirse para transmitir sus cromosomas).

Obviamente, los rasgos que pueden ser alterados por mutaciones son los físicos; los cromosomas producen proteínas, que afectan a la estructura y la bioquímica de las células. Pero los *efectos* de estas alteraciones físicas pueden verse en la conducta del animal. Por lo tanto, el proceso de selección natural puede actuar indirectamente sobre la conducta. Por ejemplo, si una mutación determinada desemboca en cambios cerebrales que hacen que un animal pequeño deje de moverse y se paralice cuando percibe un estímulo nuevo, es más probable que este animal pase inadvertido cuando un depredador esté cerca. Esta predisposición le da al animal más posibilidades de sobrevivir y tener descendencia, transmitiendo así sus genes a futuras generaciones.

Otras mutaciones no son favorables de manera inmediata, pero debido a que no plantean a quienes las poseen una desventaja, son heredadas por al menos algunos de los miembros de la especie. Como resultado de miles de tales mutaciones los miembros de una especie determinada tienen una diversidad de genes y son todos al menos algo diferentes unos de otros. La diversidad es una clara ventaja para una especie. Diferentes ambientes proporcionan aportan hábitats óptimos para diferentes tipos de organismos. Cuando el ambiente cambia las especies tienen que adaptarse o corren el riego de llegar a extinguirse. Si algunos miembros de la especie poseen una variedad de genes que les proporcionan características que les permiten adaptarse al nuevo ambiente, su descendencia sobrevivirá y la especie continuará.

Comprender el principio de selección natural tiene cierta influencia en la mentalidad de todo científico que emprende una investigación en Psicología Fisiológica. Algunos investigadores analizan expresamente los mecanismos genéticos de diversas conductas y los procesos fisiológicos en los que se basan dichas conductas. Otros se interesan por los aspectos comparativos de la conducta y su base fisiológica; comparan los sistemas nerviosos de los animales de diversas especies para plantear hipótesis sobre la evolución de la estructura cerebral y las capacidades comportamentales que corresponden a ese desarrollo evolutivo. Pero aún cuando muchos investigadores no estén directamente implicados en el problema de la evolución, el principio de selección natural guía el pensamiento de los psicólogos fisiológicos. Nos preguntamos cuál podría ser la ventaja selectiva de un rasgo determinado. Pensamos sobre cómo la naturaleza podría haber utilizado un mecanismo fisiológico que ya existía para desempeñar funciones más complejas en organismos más complejos. Cuando abrigamos una hipótesis nos preguntamos si una determinada explicación tiene sentido desde una perspectiva evolutiva.

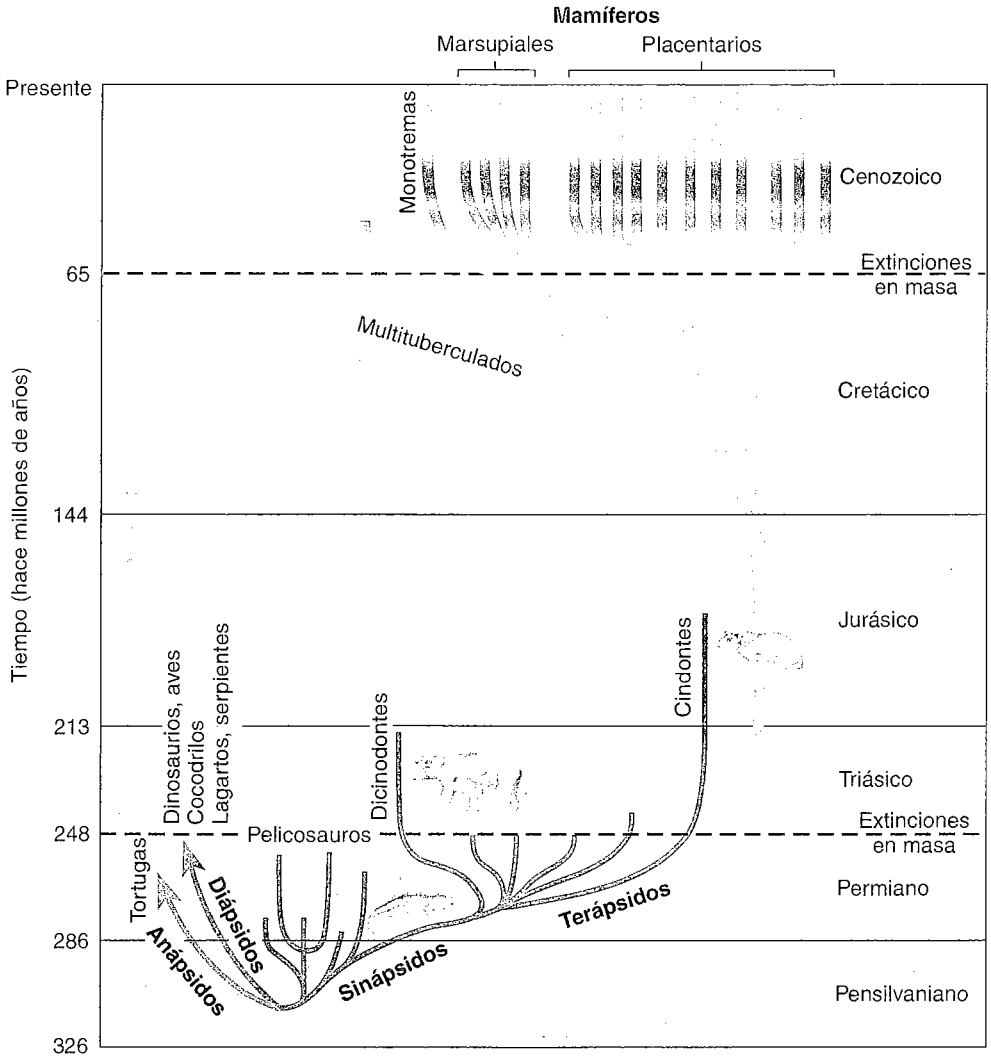
Evolución de la especie humana

Evolucionar significa desarrollar gradualmente (del latín *evolvere*: «adelantar»). El proceso de **evolución** es un cambio gradual en la estructura y fisiología de las especies de plantas y especies animales como resultado de la selección natural. Nuevas especies evolucionan cuando los organismos desarrollan nuevas características con las que pueden sacar provecho de oportunidades del entorno no utilizadas.

Los primeros vertebrados que emergieron del mar (hace unos 360 millones de años) fueron los anfibios. De hecho, los anfibios no han abandonado del todo el mar; siguen poniendo sus huevos en el agua y las larvas que salen de ellos tienen branquias; más tarde se transforman en adultos con pulmones que respiran aire. Setenta millones de años después aparecieron los primeros reptiles. Éstos tenían una ventaja considerable sobre los anfibios: sus huevos, cubiertos por una cáscara lo bastante porosa para permitir que el embrión en desarrollo respirara, podían depositarse en la tierra. Así, los reptiles pudieron habitar en regiones alejadas de superficies de agua y pudieron enterrar sus huevos donde los depredadores tuvieran menos posibilidad de encontrarlos. Los reptiles pronto se dividieron en tres ramas: los *anápsidos*, antecesores de las tortugas actuales; los *diápsidos*, antecesores de los dinosaurios, aves, lagartos, cocodrilos y serpientes; y los *sinápsidos*, antecesores de los mamíferos actuales. Un grupo de sinápsidos, los *terápsidos*, llegaron a ser los animales terrestres dominantes durante el período Permiano. Luego, hace unos 248 millones de años, una extinción en masa marcó el final del período Permiano. El polvo de una serie catastrófica de erupciones volcánicas en la Siberia de nuestros días oscureció el firmamento, enfrió la tierra y exterminó aproximadamente al 95 por ciento de todas las especies animales. Entre los supervivientes se encontraba un pequeño terápsido, llamado *cinodonte* (antecesor directo del

ventaja selectiva Característica de un organismo que le permite tener más descendencia que la que tiene su especie por término medio.

evolución Cambio gradual en la estructura y fisiología de las especies de plantas y animales -que generalmente produce organismos más complejos- como resultado de la selección natural.



1.13

Evolución de las especies de vertebrados.

(Reproducido con permiso de Carroll, R. *Vertebrate Paleontology and Evolution*. New York: W. H. Freeman, 1988.)

mamífero, que apareció por primera vez hace unos 220 millones de años (véase la ***figura 1.13***).

Los primeros mamíferos eran pequeños depredadores nocturnos que se alimentaban de insectos. Su vista era peor que la de los cinodontes de los que habían evolucionado, pero su oído era mejor. El oído medio de los anfibios y los reptiles contiene un único y minúsculo hueso, el estribo, que transmite las vibraciones sonoras al órgano receptor auditivo, localizado en el oído interno. Como resultado de una serie de mutaciones, los primeros mamíferos desarrollaron una mandíbula que suprimió dos de los huesos que se encontraban en las mandíbulas de los reptiles. En vez de llegar a perderse del todo, estos huesos se fueron incorporando al oído medio de los mamíferos. La cadena de tres minúsculos huesecillos (*osículos*) del oído medio hace posible que los mamíferos oigan frecuencias muy altas. Supuestamente, esta capacidad permitió a los primeros mamíferos escuchar los sonidos de los insectos y cazarlos por la noche, cuando ellos no podían ser vistos por los grandes depredadores (véase la ***figura 1.14***).

Durante muchos millones de años, los mamíferos (y los otros animales de sangre caliente, las aves) fueron sólo un logro relativo. Los dinosaurios dominaban y los mamíferos tuvieron que seguir siendo pequeños y no llamar la atención para eludir a la gran cantidad de ágiles y voraces depredadores. Luego, hace unos 65 millones de años, ocurrió otra extinción en masa. Un enorme meteorito cayó en la península del Yucatán del México actual y provocó una nube de polvo que destruyó muchas especies, entre ellas los dinosaurios. Los mamíferos, pequeños y nocturnos, sobrevivieron al frío y la oscuridad porque estaban dotados de una piel aislante y de un mecanismo para mantener su temperatura corporal. El vacío que dejó la extinción de tantos grandes herbívoros y carnívoros brindó a los mamíferos la oportunidad de expandirse en nuevos nichos ecológicos, y ellos lo hicieron.

El clima de principios del período Cenozoico, que siguió a la extinción masiva de finales del período Cretácico, era mucho más caluroso que el de nuestros días. Las selvas tropicales cubrían gran parte de las áreas terrestres y en estas selvas evolucionaron nuestros antecesores más

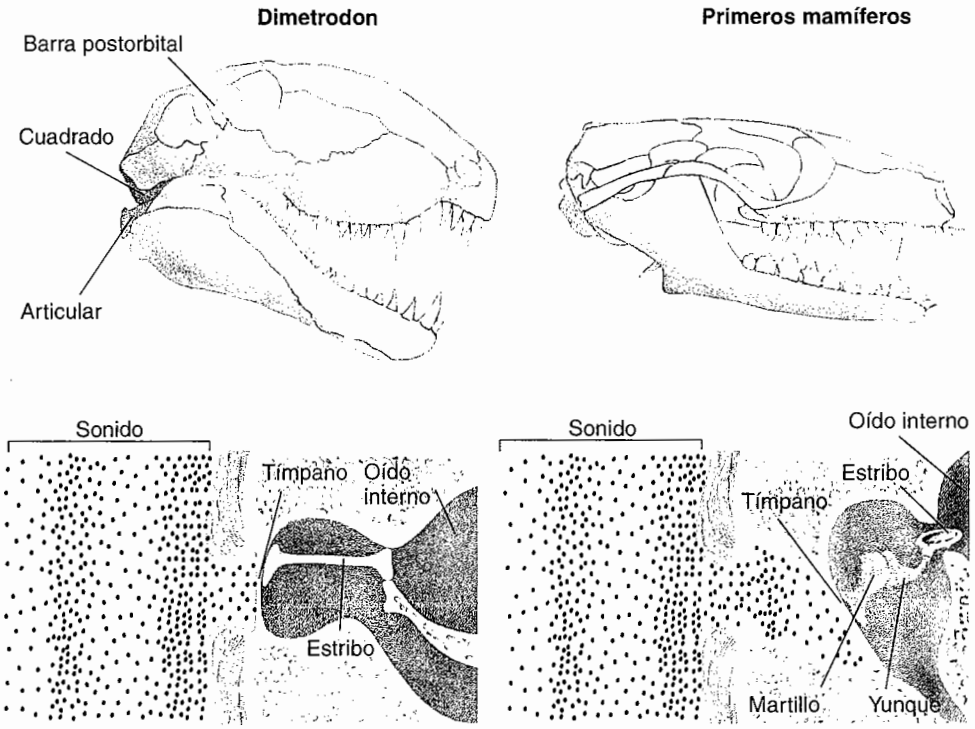


Figura 1.14
Evolución de los huesos del oído medio de los mamíferos (osículos). Los huesos cuadrado y articular de la mandíbula del reptil se convirtieron en el yunque y el martillo.
(Adaptado de Gould, S. J. *The Book of Life.* New York: W. W. Norton, 1993).

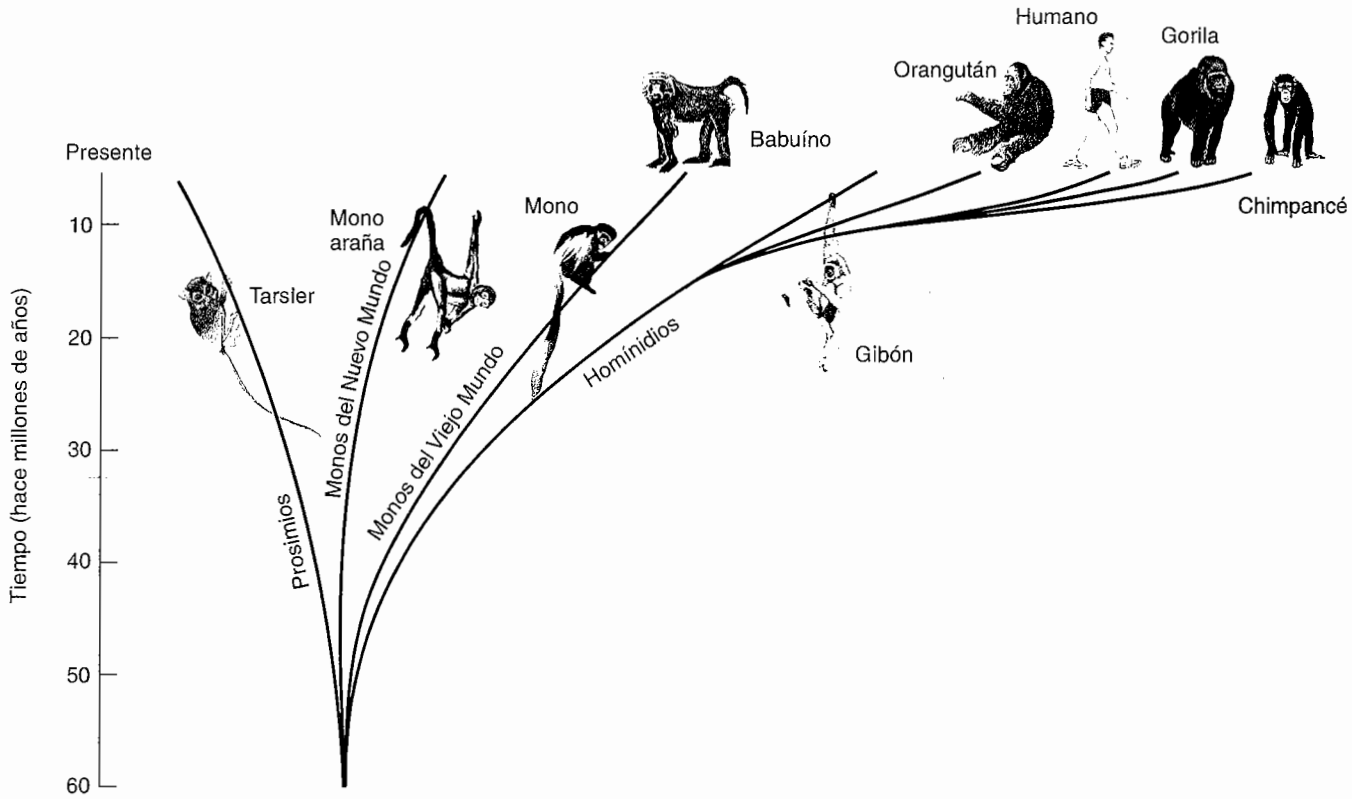
directos, los primates. Los primeros primates, al igual que los primeros mamíferos, eran pequeños y se alimentaban de insectos y pequeños vertebrados de sangre fría, tales como lagartos y ranas. Tenían manos prensiles que les permitían trepar a las pequeñas ramas de la selva. Con el tiempo se desarrollaron especies más grandes, con ojos más grandes mirando al frente (y cerebros para analizar lo que veían los ojos), lo cual facilitó la locomoción arbórea y la captura de presas.

Las plantas evolucionaron así como los animales. La dispersión de las semillas es un problema que conlleva la vida en el bosque; si las semillas de un árbol caen en su base les dará la sombra del que las produjo y no germinarán. Así, la selección natural favoreció a los árboles que recubrían sus semillas de frutos dulces, nutritivos, que se comerían los animales y serían depositadas en tierra a cierta distancia, sin digerir, en sus heces. (Las heces servían hasta para fertilizar las plantas nuevas). La evolución de árboles que daban frutos ofreció una oportunidad a los primates que comían fruta. De hecho, la ventaja original de la visión de color fue probablemente que proporcionó la capacidad de distinguir la fruta madura de las hojas verdes y comerla antes de que se estropeara —o de que otros animales la cogieran primero. Y puesto que la fruta es un tipo de alimento tan nutritivo, su disponibilidad dio una oportunidad que pudieron aprovechar los primates de mayor tamaño, capaces de desplazarse más lejos en busca de comida.

Los primeros *homínidos* (simios similares a los humanos) aparecieron en África[1]. No en tupidas selvas tropicales. sino en zonas boscosas más secas y en la sabana (extensas áreas de pastos salpicadas de grupos de árboles y pobladas por grandes animales herbívoros y los carnívoros que los apresaban). Nuestros antecesores consumidores de fruta continuaron comiéndola, por supuesto, pero desarrollaron características que también les permitieron recolectar raíces y tubérculos, acosar y cazar, y defenderse de otros depredadores. Construyeron herramientas que pudieron utilizar para cazar, confeccionar vestimentas y construir moradas; descubrieron los muchos usos del fuego; domesticaron perros, lo que aumentó mucho su capacidad de cazar y les ayudó advirtiéndoles de los ataques de los depredadores; y desarrollaron la capacidad de comunicarse simbólicamente, mediante palabras habladas.

La figura 1.15 muestra el árbol genealógico de los primates. Nuestros parientes vivos más cercanos (los únicos homínidos además de nosotros que han sobrevivido) son los chimpancés, los gorilas y los orangutanes. El análisis del ADN evidencia que, genéticamente, hay pocas diferencias entre estas cuatro especies (véase la

[1] Recientemente, en octubre de 2004, se han encontrado indicios de la existencia de una especie de homínidos, hasta ahora desconocida, que coexistió con Homo sapiens y otras especies de homínidos en Asia y Europa. Parece ser que no procedían de África sino que llegaron atravesando el mar. (N. de la T.).



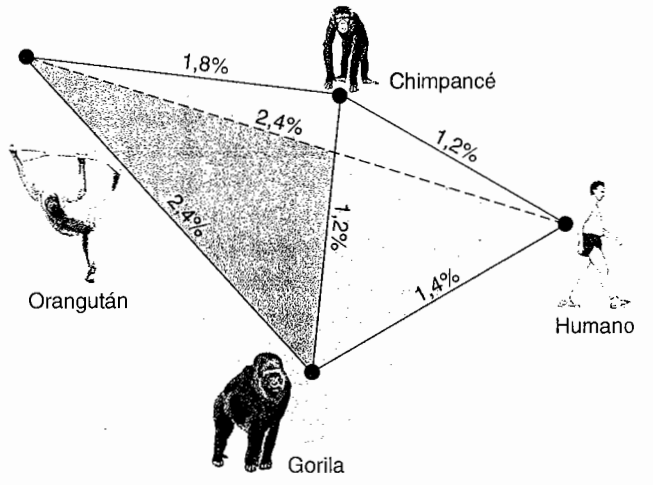
1.15

Evolución de especies de primates.

(Reproducido con permiso de Lewin, R. *Human Evolution An Illustrated Introduction*, 3ª ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993.)

figura 1.15). Por ejemplo, los humanos y los chimpancés comparten el 98,8 por ciento de su ADN (véase la ***figura 1.16***).

El primer homínido que abandonó África lo hizo hace unos 1,7 millones de años. Esta especie, Homo erectus («humano erguido»), se extendió por Europa y Asia. Parece ser que *Homo Neanderthalis*, que habitó en Europa Occidental hace unos 120.000 a 30.000 años, procede de una rama de *Homo erectus*. Los neandertales se parecían a los modernos humanos. Construyeron herramientas de piedra y madera y averiguaron cómo usar el fuego. Nuestra propia especie, *Homo sapiens*, evolucionó en África Oriental hace unos 100.000 años. Emigró a otras partes de África y desde África a Asia, Polinesia, Australia, Europa y las Américas. Sus miembros se encontraron con los neandertales en Europa hace unos 40.000 años y coexistieron con ellos durante aproximadamente 10.000 años. Finalmente, los neandertales se extinguieron —quizá al cruzarse con *Homo sapiens*, o al competir por los recursos. Los científicos no han encontrado pruebas de conflicto bélico entre las dos especies (véase la ***figura 1.17***).



1.16

Pirámide que ilustra las diferencias de porcentaje de ADN entre las cuatro especies principales de homínidos.

(Reproducido con permiso de Lewin, R. *Human Evolution: An Illustrated Introduction*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1984.)

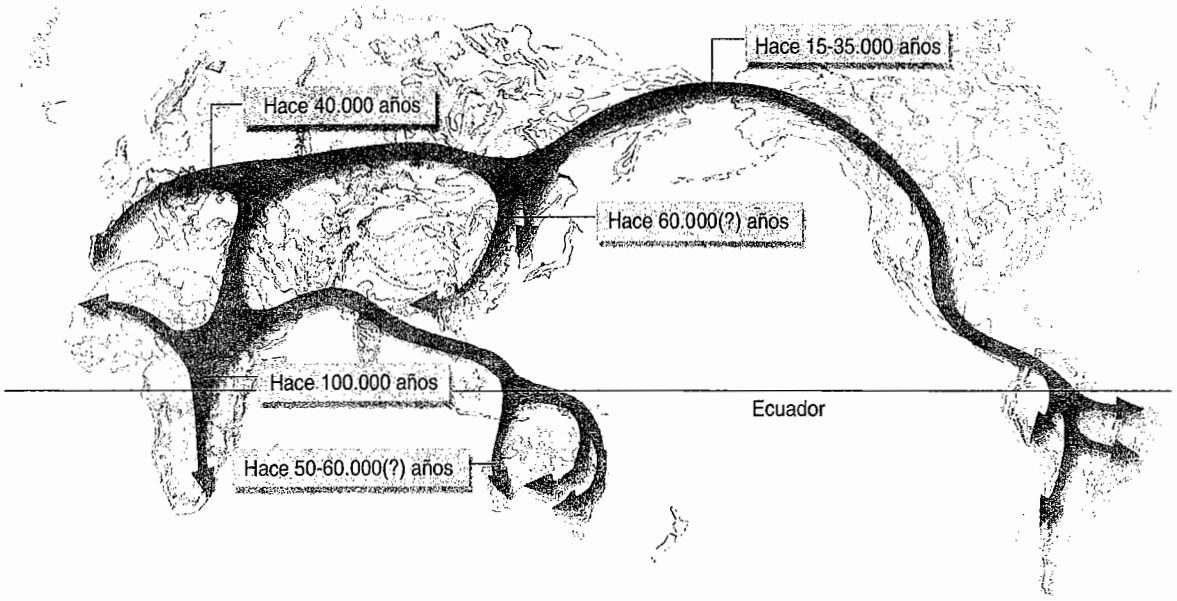


Figura 1.17

Rutas de migración propuestas del *Homo sapiens* tras la evolución de la especie en Africa oriental.
(Reproducido con permiso de Cavalli-Sorza, L. L. Genes, peoples and languages. Scientific American, Nov. 1991, p. 75.)

Evolución de los grandes encéfalos

Los humanos tenían ciertas características que les permitieron competir con otras especies. Sus hábiles manos les capacitaron para hacer y utilizar herramientas. Su excelente visión de color les ayudó a distinguir la fruta madura, las presas de caza y los peligrosos depredadores. Su dominio del fuego hizo posible que pudieran cocinar los alimentos, procurarse calor y ahuyentar a los depredadores nocturnos. Su postura erguida y el bipedismo les permitió recorrer eficazmente largas distancias, con los ojos lo suficientemente lejos del suelo para ver a gran distancia en la llanura. La postura bípeda les facilitó también llevar con ellos instrumentos y alimentos, lo que significaba que podían llevar de vuelta a su tribu fruta, raíces y trozos de carne. Sus capacidades lingüísticas les posibilitaron recopilar el saber colectivo de todos los miembros de la tribu para hacer planes, traspasar información a las generaciones siguientes y establecer culturas complejas que consolidaron su jerarquía como especie dominante. Todas estas características requerían un cerebro más grande.

Un cerebro grande requiere un gran cráneo, y una postura erguida limita el tamaño de la vía del parto en la mujer. La cabeza de un recién nacido es casi tan grande como puede serlo. Así pues, el nacimiento de un bebé es mucho más arduo que el de mamíferos con cabezas proporcionalmente más pequeñas, incluyendo las de nuestros parientes primates más cercanos. Ya que el encéfalo de un bebé no es lo suficientemente grande ni complejo para llevar a cabo las capacidades físicas e intelectuales de un adulto, tiene que seguir creciendo después del nacimiento. De hecho, todos los mamíferos (y, en esta cuestión, todas las aves) requieren cuidado parental durante un período de tiempo mientras el sistema nervioso se desarrolla. (Por lo contrario, los peces y los reptiles parecen adultos pequeños y pueden desplazarse y nadar sin ayuda en cuanto salen del cascarón) El hecho de que los mamíferos jóvenes (en particular, los humanos jóvenes) tengan garantizado estar en contacto con adultos que les cuiden significa que puede haber un período de adiestramiento. En consecuencia, el proceso evolutivo no tuvo que producir un encéfalo con circuitos especializados que desempeñaran tareas especializadas. En vez de ello, sólo tuvo que producir un cerebro más grande con numerosos circuitos neurales que pudieran ser modificados por la experiencia. Los adultos alimentarían y protegerían a su prole, y le proveerían de las habilidades que necesitaría cuando llegara a la vida adulta. Por supuesto, se necesitaban ciertos circuitos especializados (por ejemplo, los implicados en analizar los sonidos complejos que usamos para hablar), pero, en líneas generales, el encéfalo es un ordenador programable, con amplias utilidades.

¿Cómo se puede comparar el encéfalo humano con los encéfalos de otros animales? En tamaño absoluto, nuestro encéfalo es minúsculo en comparación con el de los elefantes o el de la ballena. Sin embargo, cabría esperar que

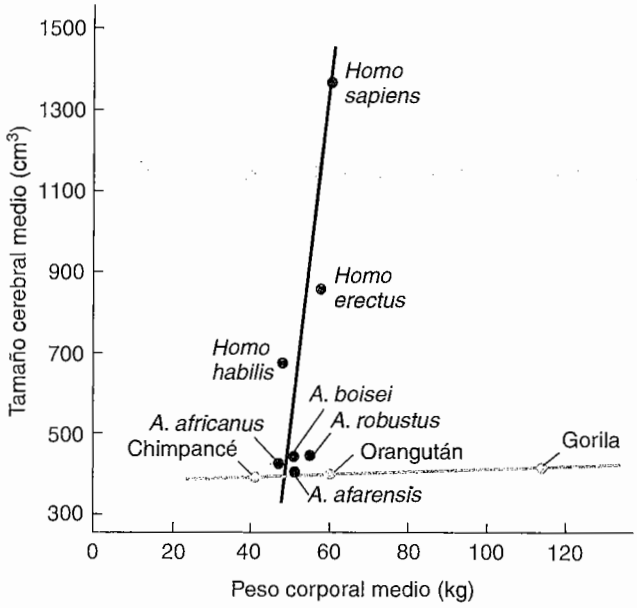


Figura 1.18

Tamaño cerebral medio en función del peso corporal de varias especies de homínidos.

(Reproducido con permiso de Lewin, R. *Human Evolution: An Illustrated Introduction*, 3ª ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993.)

estos animales tan grandes tuvieran grandes encéfalos que correspondieran a sus grandes cuerpos. En realidad, el encéfalo humano constituye el 2,3 por ciento de nuestro peso corporal total, mientras que el encéfalo del elefante sólo el 0,2 por ciento del peso corporal total del animal, lo que hace que nuestros encéfalos parezcan en comparación muy grandes. No obstante, la musaraña, que pesa sólo 7,5 g, tiene un encéfalo que pesa 0,25 g, o el 3,3 por ciento de su peso corporal total. Sin lugar a dudas, el encéfalo de la musaraña es mucho menos complejo que el humano, de modo que algo falla en esta comparación.

La razón es que, aunque cuerpos más grandes requieren encéfalos más grandes, el tamaño del encéfalo no tiene por qué ser proporcional al del cuerpo. Por ejemplo, los músculos más grandes no necesitan más células nerviosas para controlarlos. Lo que cuenta, en lo que a la capacidad intelectual se refiere, es tener un encéfalo con muchas células nerviosas que no estén encargadas de mover músculos o analizar información sensorial, células nerviosas que estén disponibles para aprender, recordar, razonar y elaborar planes. La Figura 1.18 muestra una gráfica del tamaño cerebral y el peso corporal de varias especies de homínidos, incluyendo a los antecesores de nuestra propia especie. Obsérvese que el tamaño cerebral de los homínidos no humanos aumenta muy poco con la talla: un gorila pesa casi tres veces lo que un chimpancé, pero sus encéfalos pesan aproximadamente lo mismo. Por contraposición, aunque el peso corporal de los modernos humanos es sólo un 29 por ciento superior al del *Australopithecus africanus*, nuestros encéfalos son un 242 por ciento más grandes (véase la ***figura 1.18***).

¿Qué tipo de cambios genéticos se requieren para producir un cerebro más grande? Esta cuestión se tratará detenidamente en el capítulo 3, pero el principio más importante parece ser una mayor lentitud del proceso de maduración, lo que concede más tiempo para desarrollarse. Este fenómeno se conoce como **neotenia** (que viene a significar «juventud prolongada»). Los encéfalos de los mamíferos recién nacidos son más grandes que los de los humanos en comparación con su peso corporal. Tras el nacimiento, el cuerpo crece en una proporción más rápida que el encéfalo. Sin embargo, la cabeza y el encéfalo humanos maduros conservan algunas características infantiles,

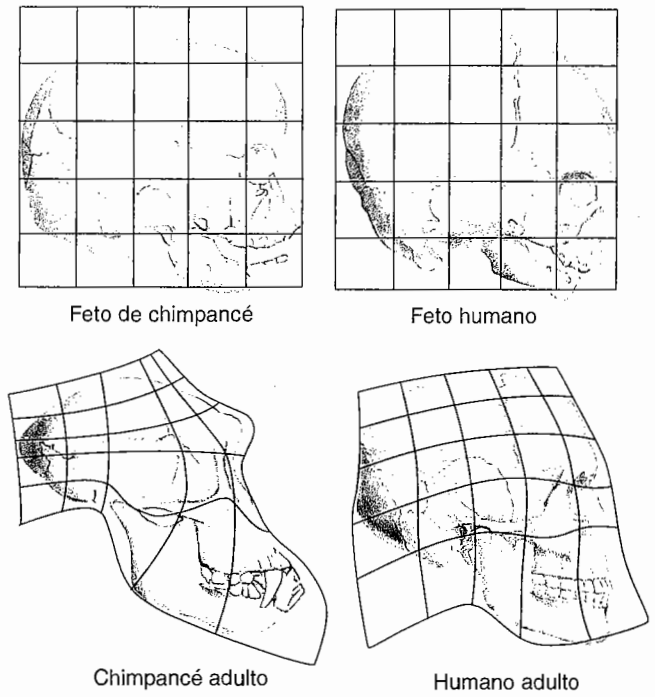


Figura 1.19

Neotenia en la evolución del cráneo humano. Los cráneos de los fetos de humanos y de chimpancés se parecen entre sí mucho más que los de los adultos. La cuadrícula muestra el patrón de crecimiento, que indica un grado menor de cambio en el cráneo humano desde el nacimiento hasta la vida adulta.

(Reproducido con permiso de Lewin, R. *Human Evolution: An Illustrated Introduction*, 3ª ed. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993.)

neotenia Dilación del proceso madurativo. por lo que se prolonga el tiempo de crecimiento; un factor importante en el desarrollo de los cerebros evolucionados.

entre ellas su tamaño desproporcionado. La figura 1.19 muestra cráneos de fetos y adultos de chimpancés y humanos. Como podemos ver, los cráneos de los fetos son mucho más parecidos que los de los adultos. El enrejado marca el patrón de crecimiento, que indica un grado de cambio mucho menor en el cráneo humano desde el nacimiento hasta la vida adulta (véase la ***figura 1. 19***).

r e s u m e n
i n t e r m e d i o

Selección natural y evolución

La teoría de Darwin sobre la evolución, que se basaba en el concepto de selección natural, supuso una importante contribución a la Psicología Fisiológica moderna. La teoría sostiene que hemos de entender las funciones que desempeña un órgano, una parte del cuerpo o la conducta. Mediante mutaciones aleatorias, los cambios en la carga genética de un individuo hacen que se produzcan diferentes proteínas, lo que desemboca en modificaciones de ciertas características físicas. Si los cambios confieren una ventaja selectiva al individuo, los nuevos genes se transmitirán cada vez a más miembros de la especie. Incluso las conductas pueden evolucionar mediante la ventaja selectiva de alteraciones en la estructura del sistema nervioso.

Los anfibios emergieron del mar hace 360 millones de años. Una rama, los terápsidos, se convirtieron en el animal terrestre dominante hasta que una serie catastrófica de erupciones volcánicas acabó con la mayoría de las especies animales. Un pequeño terápsido, el cinodonte, sobrevivió al desastre y llegó a ser el antecesor de los mamíferos. Los primeros mamíferos eran insectívoros pequeños, nocturnos, que vivían en los árboles. Siguieron siendo pequeños y sin hacerse notar hasta la extinción de los dinosaurios, que ocurrió alrededor de 65 millones de años atrás. Los mamíferos ocuparon rápidamente los nichos ecológicos vacantes. Los primates también comenzaron siendo insectívoros pequeños, nocturnos, que vivían en los árboles. Finalmente evolucionaron primates más grandes que comían fruta, con ojos que miraban al frente y encéfalos mayores.

Los primeros homínidos aparecieron en África[2] hace unos 25 millones de años, dando lugar finalmente a cuatro especies principales: los orangutanes, los gorilas, los chimpancés y los humanos. Nuestros antecesores adquirieron el bipedismo hace unos 3,7 millones de años y descubrieron la fabricación de utensilios hace unos 2,5 millones de años. Los primeros homínidos que salieron de África, de la especie *Homo erectus*, lo hicieron hace unos 1,7 millones de años y se dispersaron por Europa y Asia. *Homo neanderthalis* evolucionó en Europa Occidental, siendo finalmente reemplazado por *Homo sapiens*, que evolucionó en África hace unos 100.000 años y se extendió por todo el mundo. Hace unos 30.000 años, *Homo sapiens* reemplazó a *Homo neanderthalis*.

La evolución de grandes cerebros hizo posible que se desarrollara la fabricación de herramientas, el dominio del fuego y el lenguaje, el cual permitió a su vez el desarrollo de estructuras sociales complejas. Los grandes cerebros también proveyeron de una mayor capacidad de memoria y la capacidad de reconocer patrones de acontecimientos pasados y de planificar el futuro. Puesto que una postura erguida limita el tamaño de la vía del parto de una mujer y, por lo tanto, el tamaño de la cabeza que puede pasar por él, gran parte del crecimiento del encéfalo ha de darse después del nacimiento, lo que significa que los niños requieren un prolongado período de cuidado parental. Este período de adiestramiento hizo posible que el encéfalo humano fuera modificado por la experiencia.

Aunque el ADN humano difiere del de los chimpancés sólo un 1,2 por ciento, nuestros encéfalos son más del triple de grandes, lo que significa que una pequeña cantidad de genes es responsable del aumento de tamaño de nuestros encéfalos. Como veremos en el capítulo 3, parece ser que estos genes retrasan los acontecimientos que finalizan el desarrollo cerebral, lo que da como resultado un fenómeno llamado neotenia.

Aspectos éticos en la investigación con animales

La mayor parte de las investigaciones descritas en este libro implican experimentos con animales vivos. Siempre que utilicemos otra especie animal para nuestros propios fines, deberíamos estar seguros de que lo que estamos haciendo es humano y merece la pena. Creemos que puede afirmarse que la investigación sobre la fisiología de la conducta cumple ambos requisitos. El que un tratamiento sea humano es una cuestión de procedimiento. Sabemos cómo mantener a los animales de laboratorio con buena salud, en condiciones confortables, sanitarias. Sabemos cómo administrar anestésicos y analgésicos de modo que los animales no sufran durante o después de la cirugía y sabemos cómo prevenir infecciones con procedimientos quirúrgicos apropiados y el uso de antibióticos. La mayoría de las sociedades industrializadas tienen una reglamentación muy estricta sobre el cuidado de los animales y requieren que los procedimientos experimentales que se utilizan con ellos estén aprobados. No hay excusa para maltratar a los animales bajo nuestro cuidado. De hecho, la inmensa mayoría de los animales de laboratorio *son tratados* humanitariamente.

Puede resultar difícil decir si un experimento *merece o no la pena.* Utilizamos animales con fines diversos. Comemos su carne y sus huevos y bebemos su leche; converti-

[2] Según los últimos descubrimientos, una especie diferente al *Homo sapiens* apareció antes en Asia. (N. de la T.)

mos sus pieles en prendas de abrigo; extraemos insulina y otras hormonas de sus órganos para tratar las enfermedades de la gente; les entrenamos para hacer trabajos útiles en el campo o para que nos entretengan. Incluso tener una mascota es una forma de explotación; somos nosotros —no ellos— quienes decidimos que vivan en nuestra casa. El hecho es que hemos estado utilizando a otros animales a lo largo de la historia de nuestra especie.

Tener animales de compañía causa mucho más sufrimiento a los animales que la investigación científica. Como señala Miller (1983), quienes tienen mascotas no necesitan el permiso de un comité de expertos, que incluya un veterinario, para tener en su casa a las mascotas, ni están sujetos a inspecciones periódicas para asegurar que su hogar está limpio y cumple las condiciones sanitarias, que sus mascotas tienen el suficiente espacio para hacer un ejercicio adecuado o que la dieta de sus mascotas es la apropiada. Los investigadores científicos sí tienen que hacerlo. Miller apunta también que cada año son sacrificados por las sociedades humanitarias, al haber sido abandonados por sus antiguos dueños, cincuenta veces más perros y gatos que los que se han utilizado en la investigación científica.

Si una persona cree que no es correcto usar a otro animal de ninguna manera, independientemente de los beneficios para los humanos, no hay nada que se pueda decir para convencer a dicha persona del valor de la investigación científica con animales. Para ella, la cuestión está zanjada desde el principio. Los principios morales absolutistas no pueden establecerse de una manera lógica; al igual que las creencias religiosas, pueden aceptarse o rechazarse pero no pueden aprobarse o desaprobarse. Nuestros argumentos a favor de la investigación científica con animales se basan en la evaluación de los beneficios que tiene la investigación para la humanidad. (Deberíamos recordar también que la investigación con animales a menudo ayuda a otros animales; procedimientos utilizados por los veterinarios, así como los usados por los médicos, proceden de tales investigaciones).

Antes de describir las ventajas de investigar con animales, quisiera señalar que el uso de animales en la investigación y la enseñanza es uno de los principales objetivos de crítica de los defensores de los derechos de los animales. Nicholl y Rusell (1990) examinaron veintiún libros escritos por este tipo de activistas y contaron la cantidad de páginas dedicadas a criticar diferentes usos de los animales. Luego compararon la preocupación relativa que demostraban los autores por estos fines con el número de animales que en realidad se utilizaban para cada uno de ellos. Los resultados indican que los autores mostraban relativamente poca preocupación por los animales utilizados para comer, cazar o hacer artículos de piel, o por los sacrificados en perreras, pero aunque sólo el 0,3 por ciento de los animales se utiliza para investigación o enseñanza, el 63,3 por ciento de las páginas estaba dedicado a este uso. En términos de páginas por millón de animales utilizados, los autores dedicaron un 0,08 a la alimentación, un 0,23 a la caza, un 1,27 a la peletería, un 1,44 a los animales sacrificados en perreras y un 53,2 a fines de investigación y educación. Los autores mostraron 665 veces más preocupación por los destinados a la investigación y la educación que por los dedicados a fines de alimentación, y 231 veces más que por los sacrificados en la caza. Incluso al uso de animales en la industria peletera (que consume el equivalente a las dos terceras partes de los animales utilizados para investigación y educación) se le dedicó 41,9 veces menos atención por animal.

Resulta sorprendente la desproporcionada preocupación que muestran los defensores de los derechos de los animales por el uso de animales para fines de investigación y educativos, en particular porque es el único uso *indispensable* de los animales. *Podemos* sobrevivir sin comernos a los animales, *podemos* vivir sin cazar, *podemos* pasar sin pieles, pero sin utilizar animales para investigar y preparar a los futuros investigadores *no podemos* progresar en el conocimiento y tratamiento de enfermedades. Dentro de no muchos años nuestros científicos probablemente hayan desarrollado una vacuna que prevenga la propagación del sida. Algunos defensores de los derechos de los animales opinan que impedir la muerte de animales de laboratorio utilizados para conseguir una vacuna semejante es un objetivo más digno de estimación que impedir la muerte de millones de humanos, lo que ocurrirá como resultado de la enfermedad si no se encuentra una vacuna. Incluso enfermedades que ya se han controlado podrían cobrarse nuevas victimas si las compañías farmaceúticas ya no pudieran utilizar animales. Privadas del uso de animales, estas compañías no podrían seguir extrayendo hormonas que se utilizan para tratar enfermedades humanas ni preparar muchas de las vacunas que se usan actualmente para prevenirlas.

Nuestra especie está amenazada por problemas médicos, mentales y comportamentales, muchos de los cuales sólo pueden resolverse mediante la investigación biológica. Pensemos en algunos de los principales trastornos neurológicos. Los accidentes cerebrovasculares, causados por hemorragias o por la oclusión de un vaso sanguíneo cerebral, a menudo dejan a las personas parcialmente paralizadas, incapaces de leer, escribir o de comunicarse verbalmente con los amigos o la familia. La investigación básica sobre los medios a través de los que se comunican las células nerviosas entre sí ha llevado a importantes descubrimientos referentes a las causas de la muerte de las células cerebrales. Este tipo de investigación no se dirigía a un fin práctico específico; en realidad sus potenciales beneficios resultaron una sorpresa para los investigadores.

Los experimentos basados en estos resultados han demostrado que si un vaso sanguíneo que irriga el encéfalo se obstruye durante unos pocos minutos, la parte de él irrigada por ese vaso muere. Sin embargo, el daño cerebral puede prevenirse si se administra pronto un fármaco que interfiere en un determinado tipo de comunicación neural.

Esta clase de investigación es importante ya que puede llevar a tratamientos médicos que ayuden a reducir el daño cerebral causado por los accidentes cerebrovasculares. Pero implica operar a un animal de laboratorio, por ejemplo una rata, y ocluir un vaso sanguíneo (los animales, por supuesto, son anestesiados). Algunos de los animales padecerán lesión cerebral y todos serán sacrificados para poder examinar su cerebro. Sin embargo, probablemente estarán de acuerdo en que este tipo de experimentos son tan legítimos como el uso de animales para alimentarse.

Como veremos más adelante en este libro, la investigación con animales de laboratorio ha generado importantes descubrimientos sobre las posibles causas o los posibles tratamientos de trastornos neurológicos y mentales, entre ellos la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, los trastornos maníaco-depresivos, los trastornos de ansiedad, los trastornos obsesivo-compulsivos, la anorexia nerviosa, la obesidad y la drogadicción. Aunque se han hecho muchos progresos, estos problemas siguen existiendo y causan mucho sufrimiento humano. A menos que continuemos nuestra investigación con animales de laboratorio, no serán resueltos. Algunos han sugerido que podríamos utilizar cultivos de tejido u ordenadores para nuestra investigación en lugar de animales de laboratorio. Por desgracia, ni los cultivos de tejido ni los ordenadores pueden sustituir a los organismos vivos. No podemos estudiar problemas comportamentales, como las adicciones, en cultivos de tejido ni podemos programar un ordenador para que simule el funcionamiento del sistema nervioso de un animal. (Si pudiéramos hacerlo, significaría que ya tenemos todas las respuestas).

En este libro nos ocuparemos de algunos de los muchos descubrimientos importantes que han contribuido a reducir el sufrimiento humano. Por ejemplo, el descubrimiento de una vacuna para la poliomielitis, una grave enfermedad del sistema nervioso, requirió el uso de monos *rhesus*. Como veremos en el capítulo 4, la enfermedad de Parkinson, un trastorno neurológico progresivo incurable, se ha tratado durante años con un fármaco llamado L-dopa descubierto mediante investigación con animales. Actualmente, debido a la investigación con ratas, ratones, conejos y monos, impulsada por la intoxicación accidental de varios jóvenes con un lote contaminado de heroína sintética, se está tratando a los pacientes con un fármaco que de hecho reduce la velocidad de degeneración cerebral. Los investigadores confían en que se descubrirá un fármaco que impida del todo dicha degeneración.

El modo más fácil de justificar la investigación con animales es señalar los beneficios reales y potenciales para la salud humana, tal como acabamos de hacer. No obstante, también podemos justificarla con un argumento menos práctico pero quizá igualmente importante. Algo que caracteriza a nuestra especie es intentar comprender el mundo. Por ejemplo, los astrónomos estudian el universo e intentan descubrir sus misterios. Incluso en el caso de que sus descubrimientos no lleven nunca a beneficios prácticos, tales como mejores fármacos o métodos de transporte más rápidos, el hecho de que enriquezcan nuestro conocimiento sobre los comienzos y el destino de nuestro universo justifica sus esfuerzos. La búsqueda del conocimiento es, en sí misma, una labor valiosa. Seguramente, el intento de comprender el universo que hay en nuestro interior (nuestro sistema nervioso, que es responsable de todo lo que somos o podemos ser) es también algo valioso.

Carreras profesionales en Neurociencia

¿Qué es la Psicología Fisiológica y qué hacen los psicólogos fisiológicos? Cuando haya terminado de leer este libro habrá obtenido la respuesta más cabal que podemos darle a estas preguntas, pero quizá nos sea útil describir este campo (y las salidas profesionales existentes para quienes se especializan en él) antes de empezar a estudiarlo en profundidad.

Los **psicólogos fisiológicos** estudian todos los fenómenos comportamentales que pueden observarse en los animales no humanos. Algunos, además, estudian a los humanos, utilizando métodos de investigación fisiológicos no invasivos. Intentan comprender la fisiología de la conducta: el papel del sistema nervioso, en interacción con el resto del cuerpo (especialmente el sistema endocrino, que segrega hormonas), en el control de la conducta. Estudian temas tales como los procesos sensoriales, el sueño, la conducta emocional, la conducta de ingesta, la conducta agresiva, la conducta sexual, la conducta parental, y el aprendizaje y la memoria. También estudian modelos animales de los trastornos que aquejan a los humanos, como la ansiedad, la depresión, las obsesiones y compulsiones, las fobias, las enfermedades psicosomáticas y la esquizofrenia.

Aunque el nombre original de este campo es Psicología Fisiológica, actualmente son de uso general varios otros términos como *Psicología biológica*, *Biopsicología*, *Psicobiología y Neurociencia comportamental*. La mayoría de los psicólogos fisiológicos profesionales han realizado un doctorado en Psicología o en un programa interdisciplinar. (En mi universidad hay un Doctorado en Neurociencia y Conducta. Este programa incluye a miembros de los Departamentos de Psicología, Biología, Bioquímica e Informática).

psicólogo fisiológico Científico que estudia la fisiología de la conducta, principalmente realizando experimentos fisiológicos y comportamentales con animales de laboratorio.

La Psicología Fisiológica pertenece al campo más amplio de la *Neurociencia.* Los neurocientíficos se interesan por todos los aspectos del sistema nervioso: su anatomía, química, fisiología, desarrollo y funcionamiento. La investigación de los neurocientíficos abarca desde estudios de Genética molecular hasta el estudio de la conducta social. El campo ha crecido enormemente en los últimos años; la asistencia al último congreso de la *Society for Neuroscience* fue de más de treinta mil miembros y estudiantes de postgrado.

La mayoría de los psicólogos fisiológicos profesionales trabajan en universidades, donde se dedican a la docencia y la investigación. Otros trabajan en instituciones dedicadas a la investigación (por ejemplo, en laboratorios pertenecientes a, y dirigidos por, el gobierno o a organizaciones filantrópicas privadas). Unos cuantos trabajan en la industria, por lo general en compañías farmaceúticas interesadas en evaluar los efectos de las drogas en la conducta. Para llegar a ser profesor o investigador independiente, hay que tener estudios de postgrado (lo más frecuente, un doctorado, aunque algunos se interesan por la investigación después de cursar una licenciatura en Medicina). Hoy en día, la mayoría de los psicólogos fisiológicos pasan dos o más años con un contrato postdoctoral temporal, trabajando en el laboratorio de científicos experimentados para obtener más experiencia en la investigación. Durante este período redactan artículos en los que describen los resultados de sus trabajos y los envían a revistas científicas para su publicación. Estas publicaciones constituyen un factor importante para que puedan obtener un contrato permanente.

Hay otros dos campos que a menudo se solapan con el de la Psicología Fisiológica: el de la *Neurología* y el de la *Neuropsicología experimental* (que suelen denominarse *Neurociencia cognitiva*). Los neurólogos son médicos implicados en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso. La mayoría de los neurólogos raramente se dedican a la práctica de la Medicina, pero unos cuantos emprenden una investigación dedicada a hacer progresar nuestro conocimiento de la fisiología de la conducta. Estudian la conducta de personas cuyos encéfalos han sido dañados por causas naturales, utilizando sofisticados instrumentos de exploración cerebral para examinar la actividad de diversas regiones del encéfalo cuando el sujeto realiza diversos tipos de tareas. Esta investigación también es desempeñada por neuropsicólogos experimentales (o neurocientíficos cognitivos) —científicos con un doctorado (por lo general en Psicología) y formación especializada en los principios y procedimientos de la Neurología.

No todos los que se dedican a la investigación neurocientífica tienen un título de doctorado. Muchos técnicos de investigación realizan un trabajo esencial —e intelectualmente satisfactorio— para los científicos con quienes trabajan. Algunos de estos técnicos adquieren la suficiente experiencia y preparación en sus trabajos para poder colaborar con sus jefes en sus proyectos de investigación en lugar de simplemente trabajar para ellos.

resumen intermedio

Aspectos éticos en la investigación con animales y carreras profesionales en Neurociencia

La investigación en fisiología de la conducta implica necesariamente utilizar animales de laboratorio. Incumbe a todos los científicos que se sirven de estos animales asegurarse de que estén alojados confortablemente y sean tratados de modo humanitario, y existen leyes promulgadas para cerciorarse de ello. Este tipo de investigación ya ha dado muchos beneficios a la humanidad y promete continuar haciéndolo.

La Psicología Fisiológica (también llamada Psicología Biológica, Psicobiología, y Neurociencia Comportamental) es un campo dedicado al conocimiento de la fisiología de la conducta. Los psicólogos fisiológicos colaboran con otros científicos en el campo más amplio de la Neurociencia. Para seguir una carrera en Psicología Fisiológica (o en el campo vinculado de la Neuropsicología experimental), ha de obtenerse un doctorado y (por lo general) realizar un período postdoctoral de formación científica durante dos o más años.

Estrategias para aprender

El encéfalo es un órgano complicado. Al fin y al cabo, es responsable de todas nuestras capacidades y complejidades. Los científicos han estudiado este órgano durante una gran cantidad de años y (especialmente en los más recientes) han aprendido muchas cosas sobre cómo funciona. Es imposible resumir este progreso en unas cuantas simples frases; no obstante, este libro contiene mucha información. Hemos tratado de organizar dicha información de una manera lógica, diciendo lo que se necesita saber en el orden en que se necesita saberlo. (Al fin y al cabo, para entender ciertas cosas, a veces se necesita entender otras antes.) También hemos procurado escribir del modo más claro posible, poniendo los ejemplos más sencillos y descriptivos que podíamos. Aun así, no se puede esperar dominar la información que hay en este libro sólo con leerlo pasivamente; hay que hacer cierto esfuerzo.

Adquirir conocimientos acerca de la fisiología de la conducta supone mucho más que memorizar datos. Por descontado, *hay* datos que memorizar: nombres de partes del sistema nervioso, nombres de sustancias químicas

y drogas, términos científicos de determinados fenómenos y procedimientos que se usan para investigarlos, etcétera. Pero la búsqueda de información no ha acabado; sólo sabemos una pequeña parte de lo que tenemos que aprender. Y, casi con seguridad, algún día se demostrará que muchos de los «datos» que hoy aceptamos son incorrectos. Si todo lo que hacemos es aprender datos ¿qué haremos cuando éstos se modifiquen?

El antídoto contra la obsolescencia es conocer el proceso por el que se obtienen los datos. En ciencia, los datos son las conclusiones que hacen los científicos acerca de sus observaciones. Si sólo aprendemos las conclusiones, es casi seguro que quedarán anticuadas. Tendríamos que recordar qué conclusiones se han desestimado y cuáles son las nuevas, y este tipo de aprendizaje memorístico es difícil de hacer. Pero si aprendemos las estrategias de investigación que utilizan los científicos, las observaciones que hacen y el razonamiento que lleva a las conclusiones, adquiriremos un conocimiento fácil de revisar cuando surjan nuevas observaciones (y nuevos «datos»). Si entendemos lo que hay detrás de las conclusiones, entonces podremos incorporar nueva información a lo que ya conocemos y revisar nosotros mismos dichas conclusiones.

Teniendo en cuenta esta realidad respecto al aprendizaje, el conocimiento y el método científico, este libro ofrece no sólo una colección de datos, sino también una descripción de los procedimientos, los experimentos y el razonamiento lógico que los científicos han utilizado en su intento de entender la fisiología de la conducta. Si, por ir más deprisa, nos centramos en las conclusiones e ignoramos el proceso que lleva a ellas, corremos el riesgo de adquirir información que pronto quedará anticuada. Por otra parte, si tratamos de entender los experimentos y ver cómo las conclusiones se desprenden de los resultados, adquiriremos un saber que está vivo y se desarrolla.

Con lo dicho es suficiente. Permítaseme dar algunas recomendaciones prácticas para estudiar. Han estado estudiando a lo largo de su carrera académica y sin duda han aprendido algunas estrategias útiles mientras tanto. Incluso si han adquirido métodos de estudio eficientes y que les permitan obtener el máximo rendimiento, consideren al menos la posibilidad de que podría haber algún modo de mejorarlos.

Si es posible, la primera lectura de un texto debería hacerse con las menos interrupciones posibles; esto es, leyendo el capítulo sin preocuparse demasiado por recordar los detalles. Luego, después de la primera clase dedicada al tema, habría de leerse otra vez con detenimiento. Puede utilizarse un lápiz o un bolígrafo, según se prefiera, para tomar notas. Se recomienda *no subrayar el texto.* Resaltar así determinadas palabras en una página proporciona cierta gratificación instantánea; incluso lleva a creer que las palabras subrayadas se están transfiriendo a nuestra base de datos de conocimientos. Creeremos que ya hemos seleccionado lo que es importante y que cuando revisemos el texto sólo tendremos que leer las palabras subrayadas. Pero esto es una ilusión.

Seamos activos, no pasivos. Obliguemosnos a nosotros mismos a escribir palabras y frases enteras. El hecho de transcribir la información con nuestras propias palabras no sólo nos permitirá tener algo para estudiar poco antes del próximo examen, sino que también introducirá algo en su cabeza (lo cual resulta útil en el momento del examen). El hecho de subrayar nos lleva a dejar el aprendizaje para otro momento; reformular la información con nuestras propias palabras facilita que se inicie el proceso de aprendizaje *justo ahora.*

Una buena manera para ayudarse a expresar la información con las propias palabras (y, por lo tanto, incorporarla a nuestro cerebro) es contestar a las preguntas de la Guía de estudio. Si no podemos responder una pregunta, busquemos la respuesta en el libro, *cerremos el libro* y escribamos la respuesta. La frase «cerremos el libro» es importante. Si *copiamos* la respuesta, obtendremos pocos beneficios. Sin embargo, si nos forzamos a recordar la información el tiempo suficiente para escribirla, tendremos más probabilidades de recordarla después. La importancia de la Guía de estudio no es tener una serie de respuestas cortas, escritas por uno mismo, para poder estudiar antes del examen. Las conductas que dan lugar al aprendizaje a largo plazo son haber pensado lo suficiente en la información como para resumirla con nuestras propias palabras, pasando luego por la mecánica de escribir estas palabras.

Antes de pasar al próximo capítulo, permítaseme decir unas cuantas cosas sobre el diseño del libro que pueden ayudar a su estudio. El texto y las ilustraciones están integradas lo más posible. En mi experiencia, una de las cosas más molestas de leer ciertos libros es no saber cuando mirar una ilustración. Así pues, en éste las referencias a las figuras están en negrita (de la siguiente manera: ***figura 5.6***), lo que significa: «deje de leer y mire la figura». Estas referencias aparecen en el lugar que nos ha parecido el más indicado. Si se deja el texto entonces, se puede estar seguro de que no se interrumpirá el hilo del pensamiento en un punto crítico y no habrá que releer varias frases para retomarlo. Se encontrarán apartados como éste: «En la figura 3.1 se representa un cocodrilo y un humano. Ciertamente, este cocodrilo está representado de modo lineal; se puede dibujar una línea recta que comience en sus ojos y descienda por el centro de su médula espinal (véase la ***figura 3.1***)». Este ejemplo concreto es trivial y no supondrá un problema cuando mirar la figura. Pero en otros casos el material es más complejo y será menos problemático si se sabe qué es lo que se ha de mirar antes de dejar de leer y examinar la ilustración.

Se habrá observado que algunas palabras del texto están en *cursiva* y otras en **negrita**. La cursiva significa una de dos cosas: o bien se está resaltando la palabra para

hacer énfasis y no es un término nuevo, o bien se está señalando que es un término nuevo el cual no es necesario que usted aprenda. Por otra parte, una palabra en negrita es un término nuevo que se debe tratar de aprender. La mayoría de los términos en negrita del texto son parte del vocabulario del psicólogo fisiológico. A menudo, se volverán a utilizar en un capítulo posterior. Como ayuda para el estudio, las definiciones de estos términos figuran al pie de página [...]. Además, un exhaustivo índice al final del libro ofrece una lista de términos y temas, con sus páginas de referencia.

Al final de cada sección principal (por lo general, hay de tres a cinco secciones en cada capítulo) se encontrará un *resumen intermedio*, que ofrece la oportunidad de hacer una pausa y reflexionar sobre lo que se acaba de leer con el fin de asegurarse de que se ha comprendido como se ha enfocado la exposición del tema. En conjunto, estas secciones aportan un detallado resumen de la información que se ha dado en el capítulo. Nuestros alumnos nos han dicho que repasan los resúmenes intermedios justo antes de tener un examen.

Una cosa más. Como sin duda se habrá observado, se incluye un CD-ROM en el libro de texto. Hemos diseñado este CD-ROM para ayudar a asimilar parte del material presentado en este libro. El CD-ROM (que opera tanto bajo *Windows* como *Apple*) contiene ejercicios y figuras animadas. Al elegir un capítulo del menú, se verán las opciones disponibles. Los ejercicios complementan la Guía de estudio: ayudarán a aprender y recordar las definiciones de nuevos términos, y en ellos hay preguntas con respuesta de elección múltiple para una autoevaluación. También contienen muchas de las figuras que aparecen en el libro en un formato que permite practicar, poniendo el término correcto en el lugar adecuado. Las figuras animadas son ilustraciones de cuestiones mencionadas en el texto y en algunos casos aportan nueva información. Se recomienda introducir el disco en el ordenador y ver lo que contiene. Siempre decimos esto a nuestros estudiantes pero algunos nunca se toman la molestia de hacerlo. Otros lo hacen demasiado tarde en el curso y luego nos dicen que les hubiera gustado haber utilizado el CD-ROM antes, porque si lo hubieran hecho probablemente habrían tenido mejor calificación en los exámenes. Incluso hemos recibido correos electrónicos de estudiantes proponiéndonos añadir en el texto recordatorios para animar a los lectores a consultar el CD-ROM. Como puede verse, hemos tenido en cuenta su sugerencia.

Bien, hemos acabado con los preliminares. El próximo capítulo comienza con algo a lo que se le pueda hincar el diente (en sentido metafórico): la estructura y funciones de las neuronas, los elementos más importantes del sistema nervioso.

Lecturas recomendadas

Allman, J. M. *Evolving Brains.* New York: Scientific American Library, 1999.

Butterfield, H. *The Origins of Modern Science:* 1300-1800. New York: Mcmillan, 1959.

Damasio, A. R. *Descarte,s Error: Emotion, Reason, and the Human Brain.* New York: G. P. Putnam, 1994.

Finger, S. *Origins of Neuroscience: A History of Explorations into Brain Function.* New York: Oxford University Press, 1994.

Schultz, D., and Schultz, S. E. A *History of Modern Psychology.* New York: Academic Press, 1996.

Direcciones de internet recomendadas

Brain and Behavior Course
(Curso sobre cerebro y conducta)

http://www.nyu.edu/classes/azmitia/lectures/

El sitio sobre Cerebro y Conducta *contiene una serie de 22 conferencias on line que tuvieron lugar en la Universidad de Nueva York, incluyendo dos dedicadas a la historia de la Neurociencia. El sitio contiene también preguntas sencillas así como enlaces con otros sitios de Neurociencia.*

Broca's Classic Paper on the Patient Tan
(Publicación clásica de Broca sobre el paciente Tan)

http://www.yorku.ca/dept/psych/classics/Broca/perte-e.htm

En 186, Pierre Paul Broca publicó el informe de un caso en el que relataba la pérdida del lenguaje por daño de la región anterior del hemisferio izquierdo del encéfalo. Este sitio ofrece una traducción del informe de Broca.

The Descent of Man by Charles Darwin (*El origen del hombre* por Charles Darwin)

http://www.yorku.ca/dept/psych/classics/Darwin/Descent/index.htm

Este sitio permite consultar siete de los capítulos publicados por Charles Darwin en su libro The Descent of Man *(1871), en el que expone su punto de vista sobre la evolución de los humanos.*

Mendel's Garden (El jardín de Mendel)

http://www.unb.ca/web/units/psych/likely/mendel/call_mgarden.htm

Este sitio da acceso a los estudiantes a una demostración de los principios de determinación genética tal como fueron estudiados por Gregor Mendel en su jardín.

Split Brain Syndrome (Síndrome de cerebro dividido)

http://www.uwm.edu/~johnchay/sb.htm

El tema de este sitio es una demostración on line del estudio de pacientes con cerebro dividido.

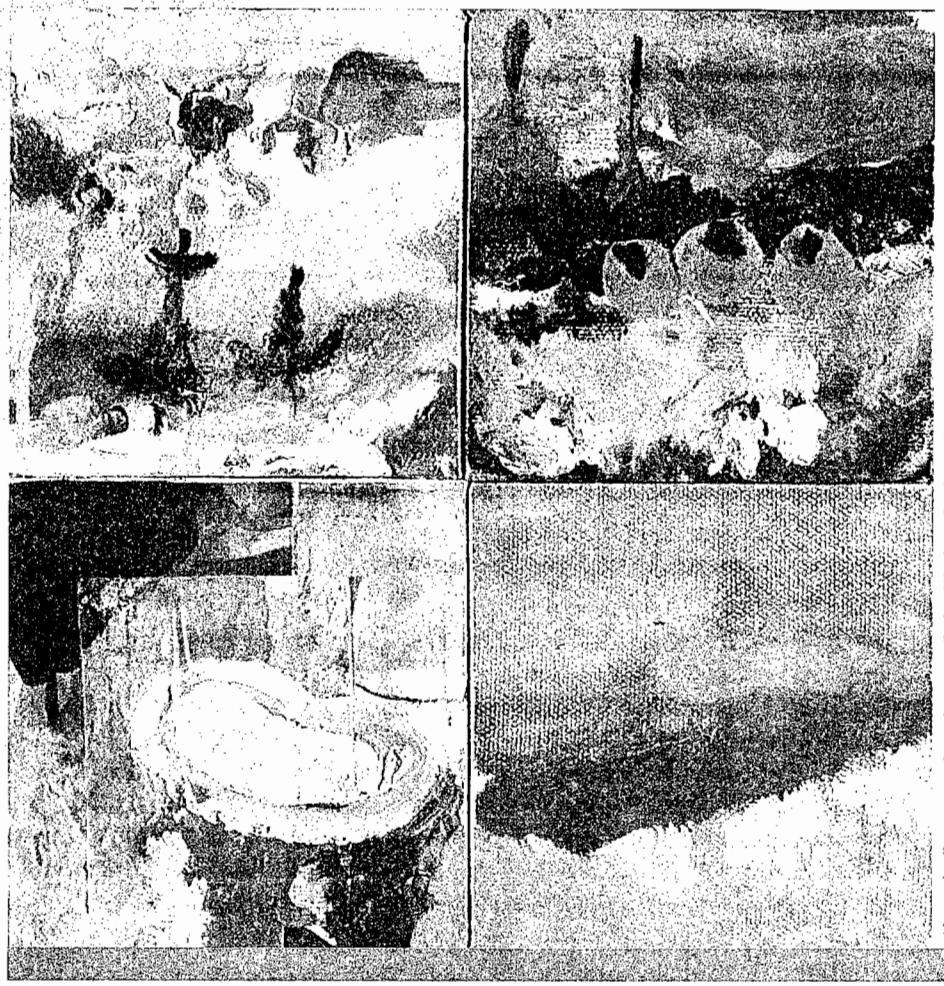
Split Brain Consciousness (Consciencia en cerebro dividido)

http://www.macalester.edu/~psych/whathap/UBNRP/Split_Brain/Split_Brain_Consciousness.html

Este sitio proporciona una serie de módulos relacionados con el estudio del cerebro dividido, incluyendo ensayos sobre la consciencia, la historia de la operación de cerebro dividido y la conducta de pacientes con cerebro dividido.

Capítulo 2

Estructura y funciones de las células del sistema nervioso



Alexandra Rozenman, from the series *Broken Windows*. © Alexandra Rozenman.

Resumen

Células del sistema nervioso
Neuronas
Células de soporte
Barrera hematoencefálica
Resumen intermedio

Comunicación intraneuronal
Comunicación neural: panorámica general
Medida de los potenciales eléctricos de los axones
Potencial de membrana: equilibrio de dos fuerzas
Potencial de acción
Conducción del potencial de acción
Resumen intermedio

Comunicación interneuronal
Concepto de transmisión química
Estructura de la sinapsis
Liberación del neurotransmisor
Activación de los receptores
Potenciales postsinápticos
Finalización de los potenciales postsinápticos
Efectos de los potenciales postsinápticos: integración neural
Autorreceptores
Otros tipos de sinapsis
Comunicación química no sináptica
Resumen intermedio

K. D. está al borde de la desesperación. Toda su vida ha sido una mujer sana y activa, comiendo equilibradamente, y manteniéndose en forma haciendo deporte y ejercicio con regularidad. Iba al gimnasio casi todos los días para hacer una sesión de aerobic de baja intensidad y luego nadar. Pero hace varios meses empezó a tener problemas para seguir su programa habitual. Al principio, se encontraba cansada cuando estaba acabando su clase de aerobic. Sobre todo, sentía los brazos pesados. Luego, al meterse en la piscina y comenzar a nadar, sentía que le costaba mover los brazos sobre la cabeza; dejó de nadar a *crawl* y a espalda y en cambio lo hizo de lado y a braza. No tenía ningún síntoma de gripe, de modo que se dijo a sí misma que necesitaba dormir más y que quizá debería comer un poco más.

Sin embargo, a lo largo de las semanas siguientes las cosas empeoraron. Las clases de aerobic se fueron convirtiendo en algo terrible. Su profesor llegó a preocuparse y sugirió a K. D. que consultara a un médico. Lo hizo, pero el médico no le encontró nada sospechoso. No estaba anémica, no tenía signos de infección y parecía estar bien alimentada. Le preguntó cómo le iba en su trabajo.

«Bueno, últimamente he estado bajo cierta presión», dijo ella. «El jefe de mi departamento se fue hace unas semanas y me he encargado por un tiempo de su trabajo. Creo que tengo la oportunidad de conseguir el puesto definitivamente, pero siento como si mis jefes me estuvieran observando para ver si soy lo bastante buena para el puesto». K. D. y su médico estuvieron de acuerdo en que el aumento de estrés podría ser la causa del problema. «Prefiero no darle ninguna medicación por el momento», le dijo, «pero si no se siente mejor pronto, le haremos un examen más completo».

Ella se *sintió* mejor durante un tiempo, pero luego, de repente, sus síntomas se agravaron. Dejó de ir al gimnasio y vio que le costaba incluso llegar al final de la jornada laboral. Estaba segura de que la gente se estaba dando cuenta de que ya no era la misma de antes y temía que su oportunidad de promoción se le escapara. Una tarde intentó mirar el reloj de la pared y se dio cuenta de que apenas podía ver —los párpados se le caían y la cabeza le pesaba una tonelada—. Justo entonces, uno de sus supervisores fue a su despacho, se sentó y le pidió que le pusiera al corriente de los progresos que estaba haciendo en el nuevo proyecto. Mientras hablaba se fue sintiendo cada vez más débil, incluso se le cansaba la lengua y cada vez tenía la voz más débil. Con un repentino sentimiento de temor se apercibió de que el hecho de respirar parecía requerir un enorme esfuerzo. Se las arregló para acabar la entrevista, pero acto seguido recogió su portafolios y se marchó a su casa, diciendo que tenía un fuerte dolor de cabeza.

Telefoneó a su médico, quien inmediatamente concertó una cita en el hospital para ver a la Dra. T., una neuróloga. Ésta escuchó la descripción de sus síntomas y la examinó brevemente. Le dijo a K. D.: «Creo que sé cuál puede ser la causa de sus síntomas. Quisiera ponerle una inyección y ver cómo reacciona». Dio algunas instrucciones a la enfermera, que salió de la habitación y volvió con una jeringa. La Dra T. la cogió, le frotó el brazo con un algodón a K. D. y le inyectó el fármaco. Empezó a preguntarle a K. D. acerca de su trabajo. Ésta contestaba muy despacio, su voz era apenas un susurro. A medida que se sucedían las preguntas, se dio cuenta de que cada vez le era más fácil hablar. K. D. enderezó la espalda y respiró profundamente. Sí, estaba segura. ¡Estaba recuperando las fuerzas! Se puso en pie y levantó los brazos sobre la cabeza. «Mire», dijo, cada vez más emocionada. «Vuelvo a poder hacerlo. ¡He recuperado mis fuerzas! ¿Qué era lo que me ha dado? ¿Estoy curada?»

El cerebro es el órgano que mueve los músculos. Esta afirmación podría parecer una simplificación, pero, en definitiva, el movimiento —o más precisamente, la conducta— es la función primordial del sistema nervioso. Para producir movimientos útiles, el cerebro ha de saber lo que está ocurriendo fuera, en el entorno. Así pues, el organismo contiene células que están especializadas en detectar los sucesos ambientales. Por supuesto que los animales complejos como nosotros no reaccionan automáticamente ante los acontecimientos ambientales; nuestros cerebros son lo bastante flexibles como para que podamos comportarnos de modos distintos conforme a las circunstancias presentes y a las vividas en el pasado. Además de percibir y actuar, podemos recordar y decidir. Todas estas capacidades son posibles gracias a los miles de millones de células que se encuentran en nuestro sistema nervioso o que éstas controlan.

Este capítulo describe la estructura y las funciones de las células más importantes del sistema nervioso. La información, en forma de luz, ondas sonoras, olores, sabores o contacto con los objetos, se obtiene del entorno mediante células especializadas, llamadas **neuronas sensoriales.** Los movimientos se llevan a cabo mediante la contracción de los músculos, que están controlados por **neuronas motoras.** (El término *motor* se utiliza aquí en su sentido original, para referirse al movimiento, no a un dispositivo

neurona sensorial Neurona que detecta cambios en el medio externo o interno y envía información de éstos al sistema nervioso central.

neurona motora Neurona localizada dentro del sistema nervioso central, que controla la contracción de un músculo o la secreción de una glándula.

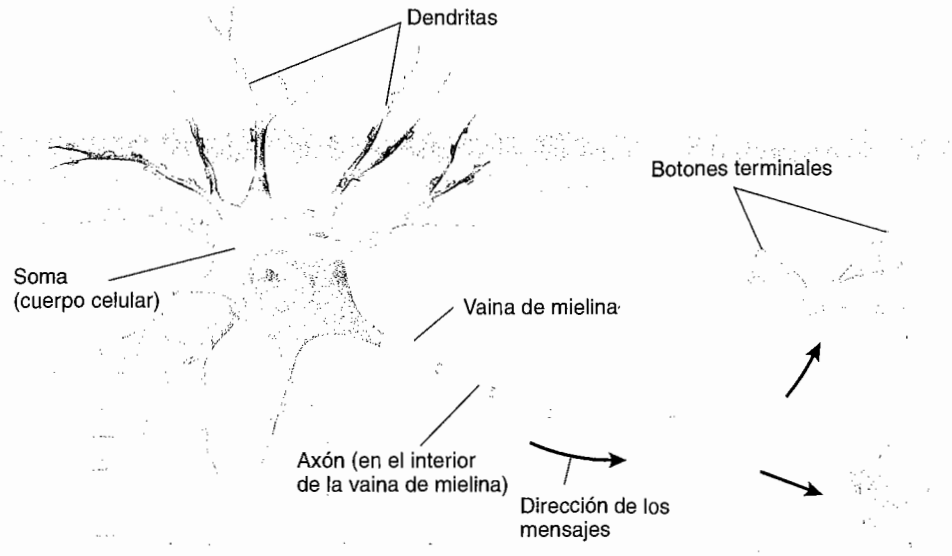


Figura 2.1
Partes principales de una neurona multipolar.

mecánico.) Y entre las neuronas sensoriales y las motoras se encuentran las **interneuronas** —neuronas que se sitúan enteramente dentro del sistema nervioso central—. Las *interneuronas locales* forman circuitos con las neuronas cercanas y analizan pequeños fragmentos de información. Las *interneuronas de relevo* conectan los circuitos de interneuronas locales de una región del encéfalo con los de otras regiones. Mediante dichas conexiones, los circuitos neuronales distribuidos por todo el encéfalo realizan funciones esenciales para tareas como percibir, aprender, recordar, decidir y controlar conductas complejas. ¿Cuántas neuronas hay en el sistema nervioso humano? Se ha estimado que entre 100.000 millones y 1.000.000 de millones, pero todavía nadie las ha contado.

Para comprender cómo el sistema nervioso controla la conducta hemos de empezar por comprender sus partes —las células que lo componen—. Como este capítulo trata sólo de las células, no es necesario estar familiarizado con la estructura del sistema nervioso, que se expone en el capítulo 3. Sin embargo, se necesita saber que el sistema nervioso consta de dos divisiones básicas: el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico. El **sistema nervioso central** (**SNC**) está formado por las partes cubiertas por los huesos del cráneo y de la columna vertebral: el encéfalo y la médula espinal. El **sistema nervioso periférico** (**SNP**) se encuentra fuera de estas cavidades óseas y está compuesto por los nervios y la mayoría de los órganos sensoriales.

Células del sistema nervioso

La primera parte de este capítulo se dedica a describir las células más importantes del sistema nervioso —las neuronas y sus células de soporte— y a la barrera hematoencefálica, que proporciona a las neuronas del sistema nervioso central un aislamiento químico del resto del organismo.

Neuronas

Estructura básica

La neurona (célula nerviosa) es la unidad elemental de procesamiento y transmisión de la información en el sistema nervioso. Las neuronas presentan muchas formas y diversidades, según el trabajo especializado que realizan. La mayoría de las neuronas tienen, de una forma u otra, las cuatro estructuras o regiones siguientes: (1) cuerpo celular o soma; (2) dendritas; (3) axón, y (4) botones terminales. (La ***animación 2.1: Neuronas y células de soporte,*** ilustra la información que se presenta en la siguiente sección.)

Para saber más sobre las neuronas y las células de soporte, véase el CD interactivo.

Soma El **soma** (cuerpo celular) contiene el núcleo y gran parte de la maquinaria que posibilita los procesos vitales de la célula (véase la ***figura 2.1***). Su forma varía considerablemente en los diferentes tipos de neuronas.

interneurona Neurona localizada por completo dentro del sistema nervioso central.

sistema nervioso central (SNC) El encéfalo y la médula espinal.

sistema nervioso periférico (SNP) Parte del sistema nervioso en el exterior del encéfalo y la médula espinal, que incluye los nervios unidos al encéfalo y la médula espinal.

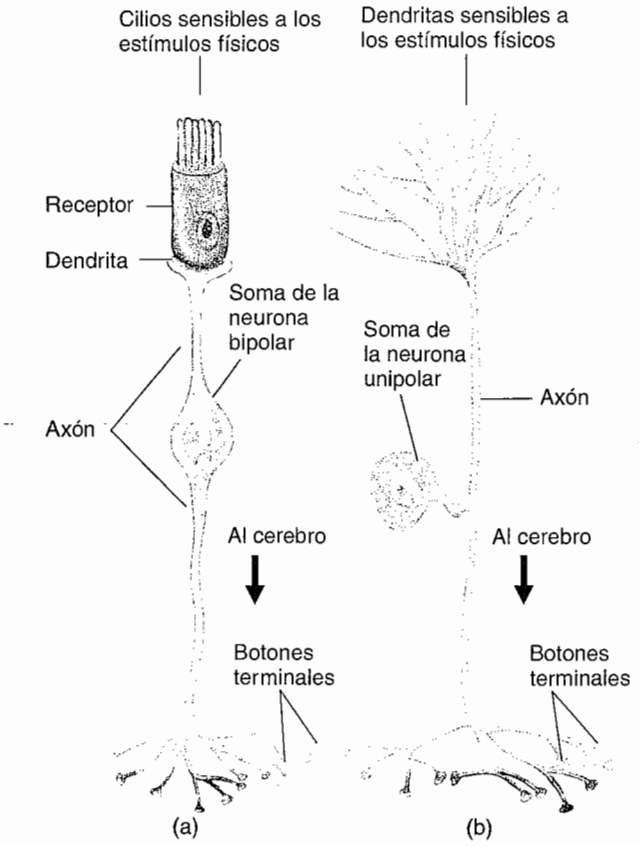
soma El cuerpo celular de una neurona, que contiene el núcleo.

Dendritas *Dendron* es el término griego para «árbol», y las **dendritas** de la neurona tienen un aspecto muy parecido a los árboles (véase la ***figura 2.1***). Las neuronas «conversan» entre sí, y las dendritas actúan como importantes receptores de estos mensajes. Los mensajes que pasan de una neurona a otra se transmiten a través de la **sinapsis,** unión entre los botones terminales (que se describirán más adelante) de la neurona que envía el mensaje y una parte de la membrana somática o dendrítica de la célula que lo recibe. (La palabra *sinapsis* deriva del griego *sunaptein,* que significa «juntar»). La comunicación en la sinapsis se da en una dirección: desde el botón terminal a la membrana de otra célula. (Al igual que muchas reglas generales, ésta tiene algunas excepciones. Como veremos en el capítulo 4, ciertas sinapsis transmiten información en ambas direcciones).

Axón El **axón** es un tubo largo y delgado, a menudo recubierto por una *vaina de mielina.* (La vaina de mielina se describirá más adelante). Éste conduce la información desde el cuerpo celular hasta los botones terminales (véase la ***figura 2.1***). El mensaje básico que conduce ser denomina *potencial de acción.* Ésta es una función importante, y la describiremos más detalladamente después en este capítulo. Por ahora, basta con decir que un potencial de acción es un breve fenómeno eléctrico/químico que se inicia en el extremo del axón próximo al cuerpo celular y viaja hacia los botones terminales. El potencial de acción es similar a un breve pulso; en un determinado axón, tiene siempre la misma magnitud y duración. Cuando alcanza un punto en el que el axón se ramifica se divide pero su magnitud no disminuye. Cada rama recibe un potencial de acción con *toda su intensidad.*

Al igual que las dendritas, los axones y sus ramificaciones presentan formas diferentes. De hecho, los tres principales tipos de neuronas se clasifican según cómo sus axones y dendritas parten del soma. La neurona de la figura 2.1 representa el tipo que se encuentra más frecuentemente en el sistema nervioso central: una **neurona multipolar.** En este tipo de neurona, la membrana somática emite un axón y los brotes de muchas ramificaciones dendríticas. Las **neuronas bipolares** emiten un axón y un árbol dendrítico, en lugares opuestos del soma (véase la ***figura 2.2a***). Estas neuronas por lo general son sensoriales; es decir, sus dendritas detectan acontecimientos que ocurren en el entorno y envían información de éstos al sistema nervioso central.

El tercer tipo de células nerviosas es la **neurona unipolar.** Tiene una única prolongación, que sale del soma y se divide cerca de él en dos ramas (véase la ***figura 2.2b***). Las neuronas unipolares, al igual que las bipolares, transmiten información procedente del entorno al SNC. Las arborizaciones (semejantes a las ramas de un árbol) que están fuera del SNC son dendritas; las que se encuentran dentro del SNC terminan en los botones terminales. Las dendritas de la mayoría de las neuronas unipolares detectan tacto, cambios de temperatura y otros sucesos sensoriales que afectan a la piel. Otras neuronas unipolares



2.2

Neuronas. (a) Neurona bipolar; se encuentra principalmente en sistemas sensoriales (por ejemplo, el visual y el auditivo). (b) Neurona unipolar; se localiza en el sistema somatosensorial (tacto, dolor y similares).

dendrita Estructura ramificada, con forma similar a un árbol, unida al soma de una neurona; recibe información de los botones terminales de otras neuronas.

sinapsis Conexión entre el botón terminal de un axón y la membrana de otra neurona.

axón Estructura cilíndrica, alargada y fina que conduce información desde el soma de una neurona hasta su botón terminal.

neurona multipolar Neurona con un axón y muchas dendritas unidos a su soma.

neurona bipolar Neurona con un axón y una dendrita unidos a su soma.

neurona unipolar Neurona con un axón unido a su soma; el axón se divide en una rama que recibe información sensorial y otra que manda la información al sistema nervioso central.

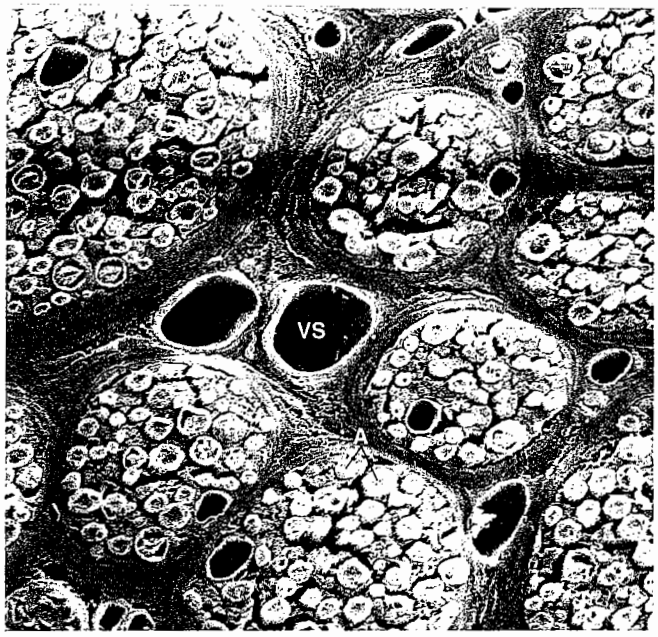


figura 2.3

Nervios. Un nervio está formado por una vaina de tejido que encierra un haz de fibras nerviosas (también llamadas axones). VS: vaso sanguíneo; A: axones individuales.

(De *Tissues and Organs: A Test-Atlas of Scanning Electron Microscopy*, por Richard G. Kessel y Randy H. Kardon. Copyright © 1979 por W. H.Freeman y Co. Reproducido con permiso.)

detectan sucesos en nuestras articulaciones, músculos y órganos internos.

El sistema nervioso central se comunica con el resto del cuerpo a través de nervios conectados al encéfalo y a la médula espinal. Los nervios son fascículos compuestos por varios miles de fibras individuales, envueltas todas por una resistente membrana protectora. Al microscopio, los nervios parecen cables telefónicos, con sus haces de hilos (véase la ***figura 2.3***). Al igual que cada uno de los hilos de un cable telefónico, las fibras nerviosas transmiten mensajes a través del nervio, desde un órgano sensorial hasta el encéfalo o desde el encéfalo hasta un músculo o una glándula.

Botones terminales La mayoría de los axones se dividen y ramifican muchas veces. En los extremos de las ramificaciones finas se encuentran pequeños engrosamientos, denominados **botones terminales.** (Algunos neurocientíficos prefieren utilizar la palabra original francesa *bouton,* y otros se refieren a ellos simplemente como *terminales*). Éstos tienen una función muy especial: cuando un potencial de acción que viaja a lo largo del axón llega a ellos, los botones terminales secretan una sustancia química llamada **neurotransmisor.** Esta sustancia química (las hay de muchos tipos diferentes en el SNC) excita o inhibe a la neurona que la recibe, y así contribuye a decidir si se producirá un potencial de acción en su axón. Los detalles de este proceso se describirán más adelante en este capítulo.

Cada neurona individual recibe información de los botones terminales de los axones de otras neuronas, —y los botones terminales de sus axones establecen sinapsis con otras neuronas—. Una neurona puede recibir información de docenas, o incluso cientos, de otras neuronas, cada una de las cuales puede establecer una gran cantidad de conexiones sinápticas con ella. La figura 2.4 ilustra la naturaleza de estas conexiones. Como puede verse, los botones terminales pueden formar sinapsis sobre la membrana de las dendritas o las del soma (véase la ***figura 2.4***).

Estructura interna

La figura 2.5 ilustra la estructura interna de una neurona multipolar típica (véase la ***figura 2.5***). La **membrana** define los límites de la neurona. Está compuesta por una doble capa de moléculas lipídicas (de tipo graso). Incrustadas en ella hay diversos tipos de moléculas proteicas que tienen funciones especiales. Algunas detectan sustancias del exterior de la célula (tales como hormonas) y transmiten información a su interior acerca de la presencia de estas sustancias. Otras controlan el acceso al interior de la célula, permitiendo que entren algunas sustancias pero impidiéndoselo a otras. Por último, otras actúan como transportadoras, conduciendo activamente a ciertas moléculas hacia el interior o el exterior de la célula. Puesto que las proteínas que se encuentran en la membrana de la neurona son especialmente importantes para la transmisión de información, se estudiarán sus características con mayor detalle más adelante en este capítulo.

El **núcleo** («nuez») de la célula es redondo u oval y está rodeado por la membrana nuclear. En él se localizan el **nucléolo** y los **cromosomas.** El nucléolo se encarga de producir **ribosomas,** pequeñas estructuras que están implicadas en la síntesis de proteínas. Los cromosomas, que

botón terminal Engrosamiento en el extremo de la rama de un axón; establece sinapsis con otra neurona, enviándole información.

neurotransmisor Sustancia química que es liberada por un botón terminal; ejerce un efecto excitatorio o inhibitorio sobre otra neurona.

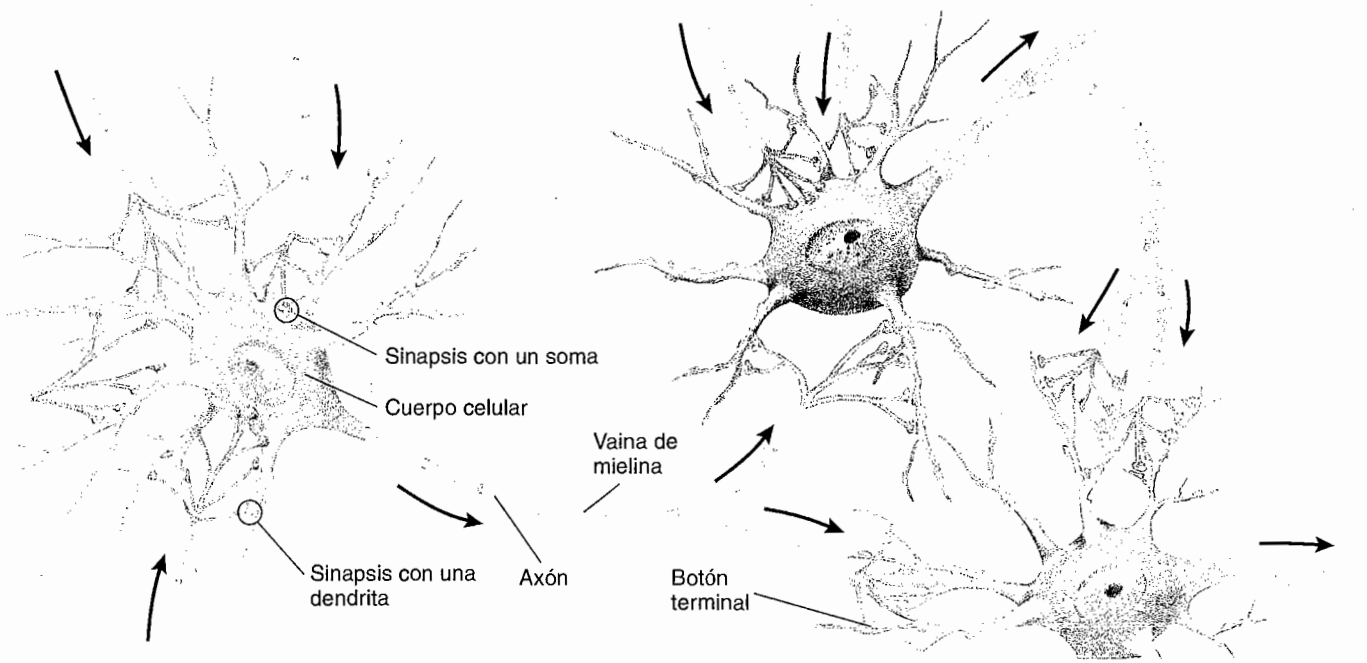
membrana Estructura compuesta principalmente por moléculas de lípidos, que marca los límites externos de una célula y también forma muchos de los orgánulos celulares, como el aparato de Golgi.

núcleo Estructura en la región central de una célula, que contiene el nucléolo y los cromosomas.

nucléolo Estructura dentro del núcleo de una célula, que produce los ribosomas.

cromosoma Una cadena de ADN, con proteínas asociadas, que se localiza en el núcleo; transmite información genética.

ribosoma Estructura citoplasmática, compuesta por proteínas; lugar donde se producen las proteínas a partir de la traducción del ARNm.



2.4

Panorámica de las conexiones sinápticas entre neuronas. Las flechas representan la dirección del flujo de información.

están formados por largas cadenas de **ácido desoxirribonucleico (ADN),** contienen la información genética del organismo. Cuando se activan, partes de los cromosomas (**genes**) originan la síntesis de otra molécula compleja, el **ácido ribonucleico mensajero (ARNm),** el cual recibe una copia de la información almacenada en dicho lugar. El ARNm atraviesa la membrana nuclear y se liga a los ribosomas, donde da lugar a la producción de proteínas específicas (véase la ***figura 2.6***).

Las proteínas son importantes para las funciones de la célula. Además de proporcionarle una estructura, las proteínas actúan como **enzimas,** las cuales dirigen los procesos químicos de las células mediante el control de las reacciones químicas. Las enzimas son moléculas proteicas especiales que actúan como catalizadores; es decir, hacen que ocurra una reacción química sin llegar a ser ellas mismas parte del producto final. Dado que las células contienen los elementos necesarios para sintetizar una gran variedad de compuestos, los que de hecho producen las células dependen básicamente de las enzimas específicas que estén presentes. Y lo que es más, hay tanto enzimas que separan las moléculas como otras que las unen; las enzimas que se hallan presentes en una región particular de la célula determinan qué moléculas permanecen intactas. Por ejemplo:

$$A + B \underset{Y}{\overset{X}{\rightleftharpoons}} AB$$

En esta reacción reversible, la concentración relativa de las enzimas X e Y determina si predominará el complejo AB o sus componentes, A y B. La enzima X hace que se unan A y B; la enzima Y separa AB. (Para que se lleven a cabo estas reacciones se necesita energía).

La mayor parte de la célula está formada por el **citoplasma.** Éste es complejo y varía considerablemente en los diferentes tipos de células, pero principalmente se caracteriza por ser una sustancia de tipo gelatinoso, semilíquida, que llena el espacio delimitado por la membrana. Contiene pequeñas estructuras especializadas, al igual que

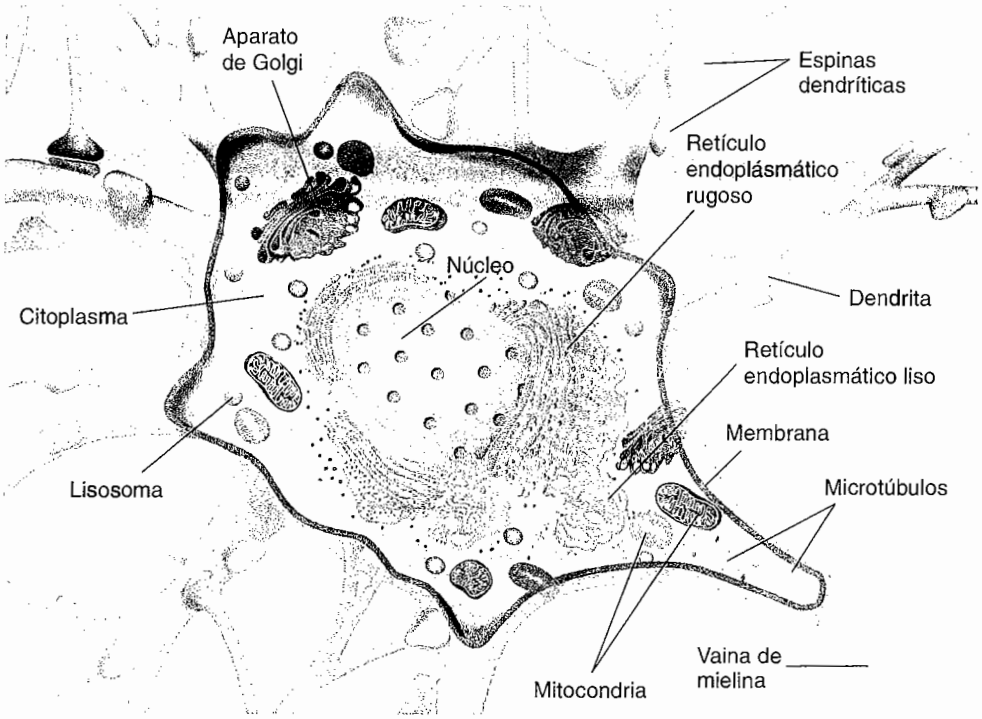
ácido desoxirribonuicleico (ADN) Macromolécula compleja, larga, que consiste en dos cadenas helicoidales interconectadas; junto con las proteínas asociadas, las cadenas de ADN constituyen los cromosomas.

gen Unidad funcional del cromosoma, que rige la síntesis de una o más proteínas.

ácido ribonucleico mensajero (ARNm) Macromolécula que transmite información genética referente a la síntesis de una proteína desde una parte de un cromosoma a un ribosoma.

enzima Molécula que controla una reacción química, combinando dos sustancias o descomponiendo una sustancia en dos componentes.

citoplasma Sustancia viscosa, semilíquida, que se encuentra en el interior de una célula.



2.5
Principales estructuras internas de una neurona multipolar.

el cuerpo posee órganos especializados. El término genérico para designar estas estructuras es *orgánulo,* que significa «órgano pequeño». A continuación se describen los orgánulos más importantes.

Las **mitocondrias** tienen forma de cuentas ovaladas y están compuestas por una doble membrana. La membrana interna está plegada, y los pliegues forman una serie de repisas (*crestas*) que cubren el interior de la cuenta. Las mitocondrias desempeñan un papel esencial en la economía de la célula; muchos de los pasos bioquímicos que se siguen en la obtención de energía a partir de la degradación de nutrientes tienen lugar en las crestas. La mayoría de los biólogos celulares cree que hace miles de millones de años las mitocondrias eran organismos vivos libres, que «infectaron» a células más grandes. Puesto que las mitocondrias podían obtener energía de un modo más eficaz que las células que infectaron, resultaron serles útiles y finalmente se convirtieron en una parte definitiva de las células. Las células proporcionan nutrientes a las mitocondrias, y éstas proporcionan a las células una molécula especial —**adenosín trifosfato (ATP)**— que utilizan como su fuente inmediata de energía. Las mitocondrias contienen su propio ADN y se reproducen independientemente de las células en las que residen.

El **retículo endoplásmico,** que sirve de cisterna de almacenamiento y de canal para transportar sustancias químicas a través del citoplasma, presenta dos formas: rugoso y liso. Ambos tipos están compuestos por capas paralelas de membrana, dispuestas en pares, del tipo de la que rodea a la célula. El retículo endoplásmico rugoso contiene ribosomas. La proteína producida por los ribosomas que están ligados al retículo endoplásmico rugoso está destinada a ser transportada al exterior de la célula o a ser utilizada en la membrana. También hay ribosomas libres, distribuidos por el citoplasma; parece ser que esta modalidad de ribosomas libres producen proteínas que se utilizan en el interior de la neurona. El retículo endoplásmico liso proporciona canales para segregar moléculas implicadas en diversos procesos celulares. Las moléculas lipídicas (de tipo graso) se producen aquí.

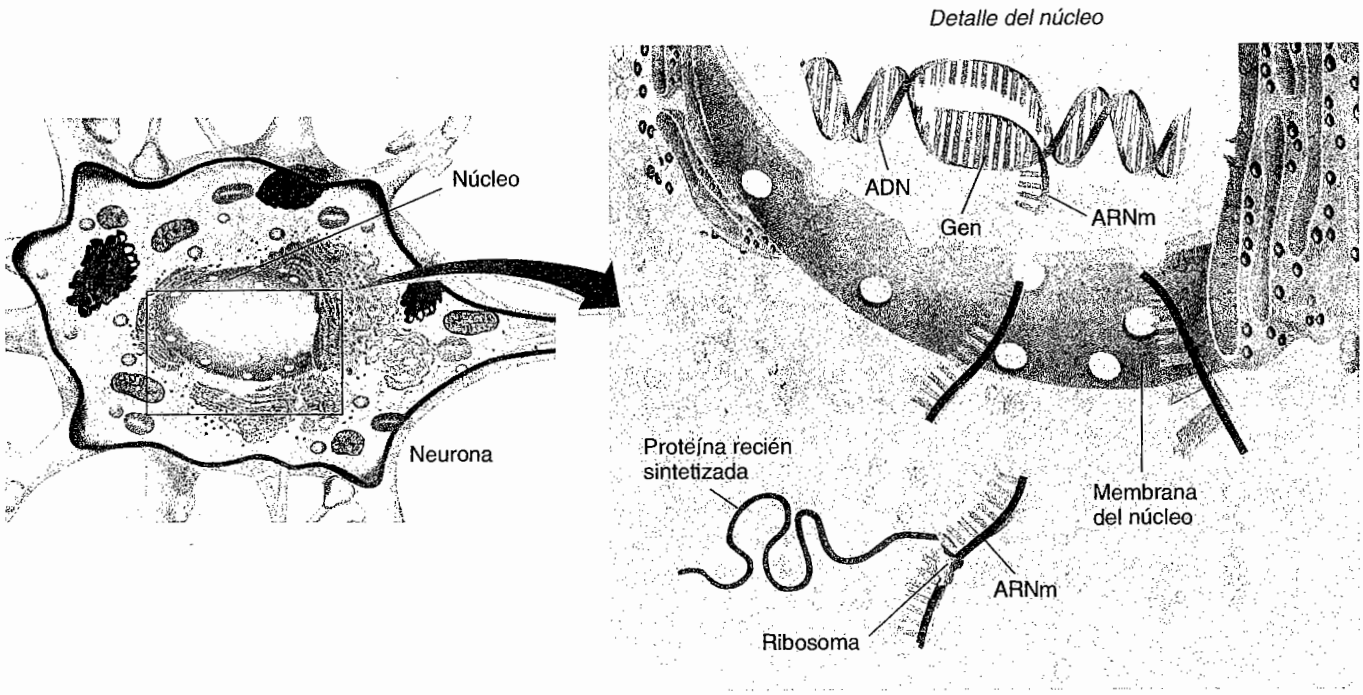
El **aparato de Golgi** es un tipo especial de retículo endoplásmico liso. Algunas moléculas complejas, compuestas por moléculas individuales más sencillas, se ensamblan aquí. También sirve para envolver o empaquetar. Por ejemplo, las células secretoras (como las que liberan hormonas) envuelven las sustancias que segregan en una membrana producida por el aparato de Golgi. Cuando la

mitocondria Orgánulo responsable de extraer energía de los nutrientes.

adenosin trifosfato (ATP) Molécula fundamental para el metabolismo de energía celular; su degradación libera energía.

retículo endoplásmico Capas paralelas de membrana que se encuentran en el citoplasma de una célula. El retículo endoplásmico rugoso contiene ribosomas y está implicado en la producción de proteínas, que son liberadas por la célula. El retículo endoplásmico liso es el lugar de síntesis de lípidos y aporta canales para separar moléculas implicadas en diversos procesos celulares.

aparato de Golgi Complejo de membranas paralelas en el citoplasma que envuelve las sustancias que produce una célula secretora.



2.6

Síntesis de proteínas. Cuando se activa un gen, la información se copia en una molécula de ARN mensajero. El ARNm sale del núcleo y se une a un ribosoma, donde se fabrica la proteína.

célula segrega sus sustancias se sirve de un proceso llamado **exocitosis** (*exo,* «fuera»; *cyto,* «célula»; *osis,* «proceso»). Dicho en pocas palabras, los contenedores se trasladan a la membrana externa de la célula, se fusionan con ella y se rompen, vertiendo su contenido en el líquido que rodea a la célula. Como veremos más adelante, las neuronas se comunican entre sí segregando sustancias de esta manera. Por ello, describiremos el proceso de exocitosis con mayor detalle más adelante en este capítulo. El aparato de Golgi produce también **lisosomas,** pequeños sacos que contienen enzimas que degradan las sustancias que ya no son necesarias para la célula. Estas sustancias son luego recicladas, o bien excretadas fuera de la célula.

Si una neurona que se ha desarrollado en un cultivo de tejido es expuesta a un detergente, la membrana lipídica y gran parte del interior de la célula se disuelven, dejando una matriz de fibras proteicas insolubles. Esta matriz, llamada **citoesqueleto,** da forma a la neurona. El **citoesqueleto** está compuesto por tres tipos de fibras proteicas, acopladas entre sí formando una masa compacta. Las más gruesas de éstas, los **microtúbulos,** son haces de trece filamentos proteicos dispuestos alrededor de una cavidad central.

Los axones pueden ser extremadamente largos en relación a su diámetro y al tamaño del soma. Por ejemplo, en humanos, el axón más largo se extiende desde el pie a una región localizada en la base del encéfalo. Dado que los botones terminales necesitan algunos elementos que sólo se pueden producir en el soma, debe existir un sistema que pueda transportarlos rápida y eficazmente a través del axoplasma (es decir, el citoplasma del axón). A este sistema se le llama **transporte axoplásmico,** un proceso activo por el cual las sustancias son propulsadas a lo largo de los microtúbulos que recorren el axón. El movimiento desde el soma hacia los botones terminales se denomina transporte axoplásmico **anterógrado.** (*Antero* significa «hacia delante»). Este tipo de transporte se lleva a cabo mediante las moléculas de una proteína llamada

exocitosis Excreción celular de una sustancia, mediante vesículas; proceso por el cual se liberan los neurotransmisores.

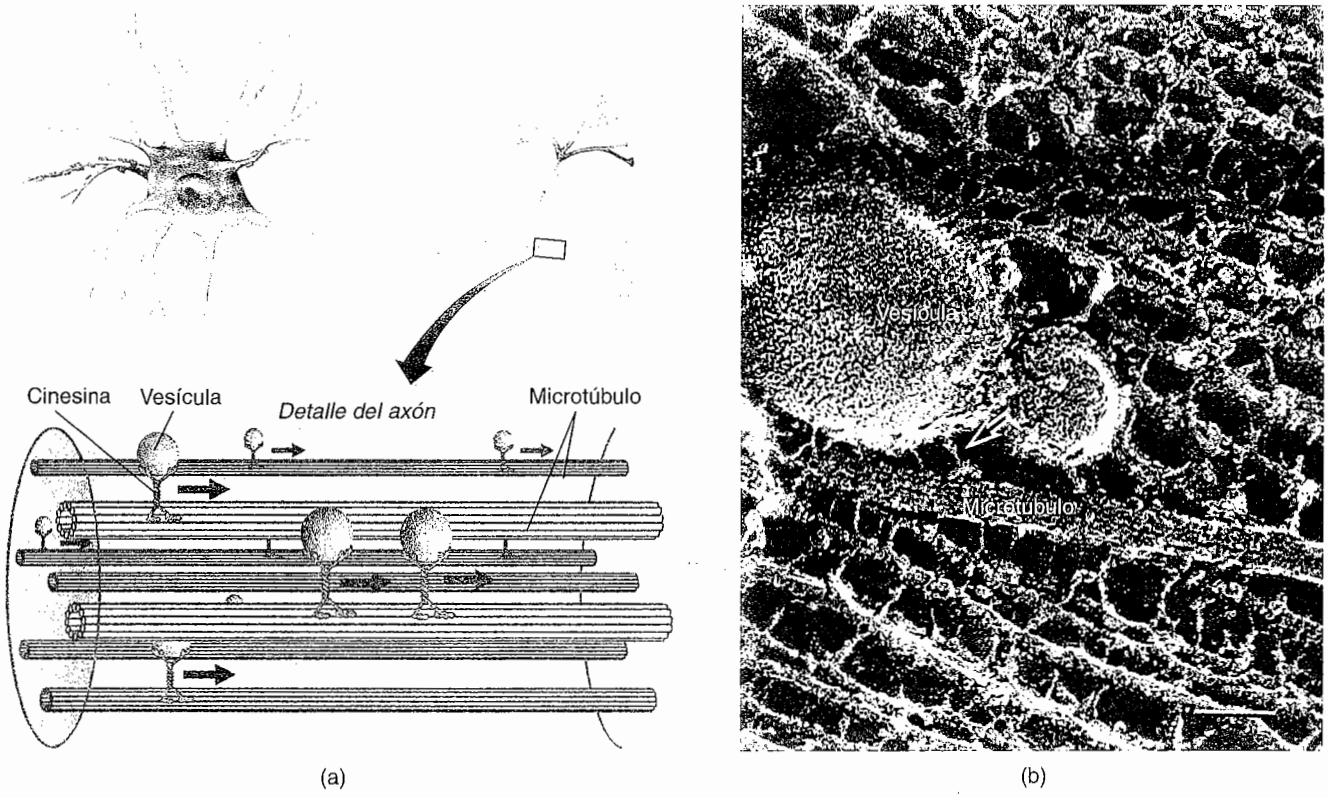
lisosoma Orgánulo rodeado por membrana; contiene enzimas que destruyen los productos de desecho.

citoesqueleto Se compone de microtúbulos y otras fibras de proteína, que se unen entre sí formando una masa compacta que da forma a la célula.

microtúbulo Una larga cadena de haces de filamentos de proteína dispuestos en torno a un orificio central; forma parte del citoesqueleto y está implicado en el transporte de sustancias de un lugar a otro dentro de la célula.

transporte axoplásmico Proceso activo por el que las sustancias son impulsadas a lo largo de microtúbulos que recorren todo el axón.

anterógrado A lo largo del axón, desde el cuerpo celular hacia los botones terminales.



2.7

Transporte axoplásmico rápido. (a) Las moléculas de cinesina se «desplazan» como un gusano a lo largo de un microtúbulo, llevando su carga desde el soma hasta los botones terminales. Otra proteína, la dineína, lleva sustancias desde los botones terminales hasta el soma. (b) Microfotografía del axón de un ratón en la que se ve un orgánulo que está siendo transportado a lo largo de un microtúbulo. La flecha señala lo que parece ser una molécula de cinesina.
(De Hirokawa, N. Science, 1998, 279, 519-526).

cinesina. En el cuerpo celular, las moléculas de cinesina, que tienen la apariencia de un par de piernas con sus pies, se unen al elemento que ha de ser transportado a lo largo del axón. La molécula de cinesina se desplaza entonces como un gusano a lo largo de un microtúbulo, llevando su cargamento hacia su destino. La energía es proporcionada por moléculas de ATP, producidas por las mitocondrias (véase la ***figura 2.7***). Otra proteína, la *dineína,* transporta sustancias desde los botones terminales hasta el soma, proceso conocido como transporte axoplásmico **retrógrado.** El transporte axoplásmico anterógrado es extraordinariamente rápido: más de 500 mm por día. La velocidad del transporte axoplásmico retrógrado es aproximadamente la mitad que la del anterógrado.

Células de soporte

Las neuronas suponen tan sólo alrededor de la mitad del volumen del SNC. El resto está formado por diversos tipos de células de soporte. Puesto que las neuronas tienen un metabolismo muy elevado pero no pueden almacenar nutrientes, necesitan que se les suministre constantemente nutrientes y oxígeno, o morirían rápidamente. Por ello, el papel que desempeñan las células que dan soporte y protección a las neuronas es muy importante para nuestra existencia.

Neurogliocitos

Las células de soporte más importantes en el sistema nervioso central son los **neurogliocitos,** o «pegamento nervioso». La **neuroglia** (también llamadas *células gliales*), en efecto, mantiene unido al SNC, pero hace mucho más que esto. Las neuronas llevan una vida muy protegida; los neurogliocitos atenúan el efecto físico y químico del resto

retrógrado A lo largo del axón, desde los botones terminales hacia el cuerpo celular.

neurogliocitos Células de soporte del sistema nervioso central.

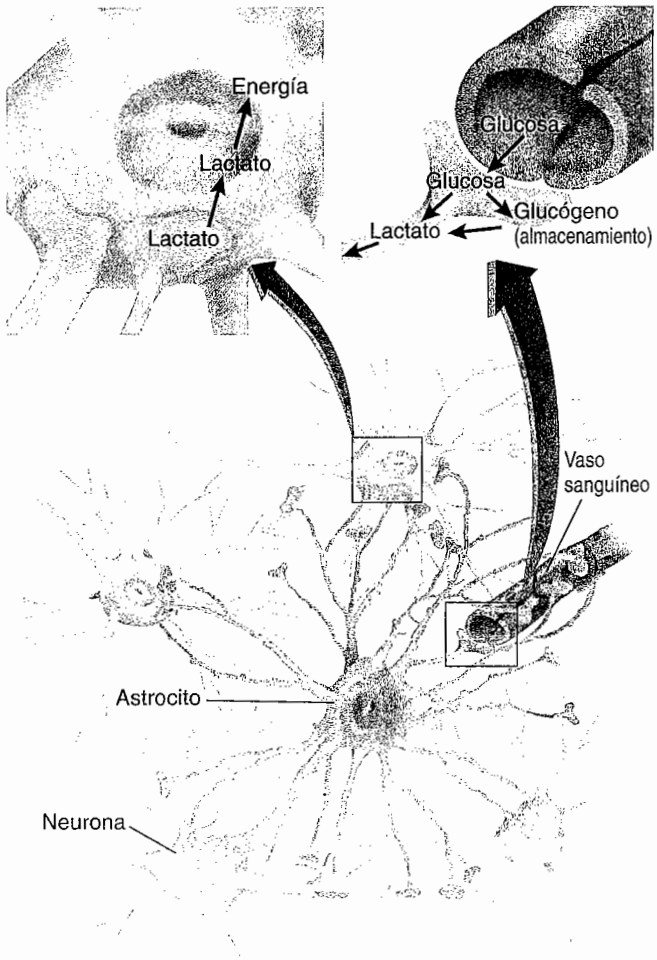
del organismo sobre ellas. Estas células rodean a las neuronas y las mantienen fijas en su lugar, controlando el suministro de nutrientes y algunas de las sustancias químicas que necesitan para intercambiar mensajes con otras neuronas; aíslan a las neuronas entre sí de modo que evitan que los mensajes neurales se mezclen; e incluso actúan como «gestores domésticos», destruyendo y eliminando los desechos de las neuronas que han muerto debido a enfermedad o lesión.

Hay varios tipos de neurogliocitos; cada uno de los cuales desempeña una función especial en el SNC. Los tres tipos más importantes son los *astrocitos,* los *oligodendrocitos* y los *microgliocitos.* **Astrocito** significa «célula en forma de estrella», y este nombre describe con precisión la forma de dichas células. Los astrocitos (o astrogliocitos) proporcionan soporte físico a las neuronas y limpian los desechos del encéfalo. Producen algunas sustancias químicas que las neuronas necesitan para cumplir sus funciones. Ayudan a controlar la composición química del líquido que rodea a las neuronas, captando activamente o liberando sustancias cuya concentración ha de mantenerse dentro de unos niveles críticos. Por último, los astrocitos están implicados en proporcionar alimento a las neuronas.

Algunas de las prolongaciones de los astrocitos (los brazos de la estrella) están enrollados alrededor de vasos sanguíneos; otros lo están sobre partes de las neuronas, de modo que las membranas somática y dendrítica de las neuronas quedan rodeadas en gran parte por los astrocitos. Esta disposición hizo pensar al histólogo italiano Camillo Golgi (1844-1926) que los astrocitos suministran nutrientes a las neuronas desde los capilares y se desprenden de los productos de desecho (Golgi, 1903). Pensó que los nutrientes pasaban de los capilares al citoplasma de los astrocitos y desde allí a las neuronas.

Datos recientes sugieren que Golgi estaba en lo cierto. Revisiones de la literatura actual (Tsacopoulos y Magistretti, 1996; Magistretti y cols., 1999) sugieren que los astrocitos hacen algo más que dispensar glucosa a las neuronas: reciben glucosa desde los capilares y lo reducen a *lactato,* la sustancia química producida durante la primera etapa del metabolismo de la glucosa. Luego liberan el lactato en el líquido extracelular que rodea a las neuronas y éstas lo incorporan, lo transportan a sus mitocondrias y lo utilizan para obtener energía. Supuestamente, este proceso proporciona a las neuronas un combustible que pueden metabolizar incluso más rápidamente que la glucosa (véase la ***figura 2.8***). Además, los astrocitos almacenan una pequeña cantidad de un carbohidrato llamado *glucógeno,* el cual puede descomponerse en glucosa y luego en lactato cuando índice metabólico de las neuronas vecinas es especialmente elevado.

Además de transportar sustancias químicas a las neuronas, los astrocitos sirven de matriz que mantiene fijas a las neuronas en su lugar —el «pegamento nervioso», por así decirlo—. También rodean y aíslan las sinapsis, limitando así la dispersión de los neurotransmisores liberados por los botones terminales.



2.8

Estructura y localización de los astrocitos, cuyas prolongaciones rodean a los capilares y las neuronas del sistema nervioso central.

Cuando las neuronas mueren, ciertos tipos de astrocitos asumen la tarea de limpiar los detritos. Estas células pueden viajar por todo el SNC; extienden y retraen sus prolongaciones (*pseudópodos,* o «pies falsos») y se deslizan de forma similar a como lo hacen las amebas. Cuando estos astrocitos encuentran un resto de desecho procedente de una neurona muerta, avanzan sobre él, y finalmente lo engullen y lo digieren. Llamamos a este proceso **fagocitosis** (*phagein,* «comer»; *cytos,* «célula»). Si hay que eliminar una gran cantidad de tejido lesionado, los astro-

astrocito Neurogliocito que sirve de soporte a las neuronas del sistema nervioso central, aporta nutrientes y otras sustancias, y regula la composición química del líquido extracelular.

fagocitosis Proceso por el que las células ingieren y digieren otras células o desechos causados por la degeneración celular.

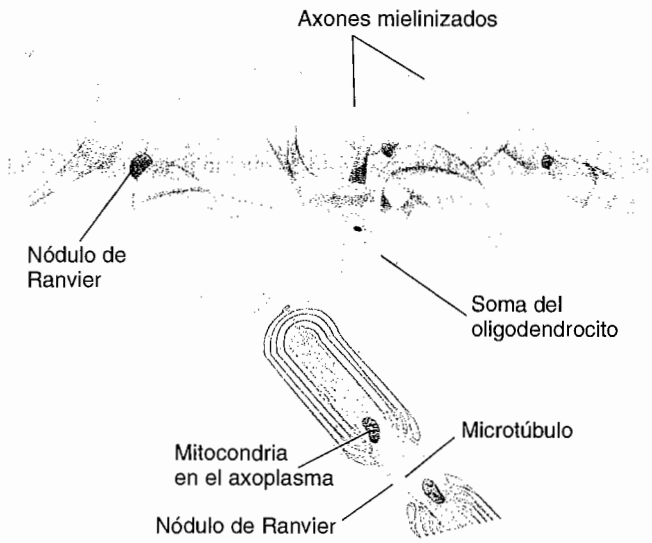


Figura 2.9

Un oligodendrocito, que forma la mielina que rodea a muchos axones en el sistema nervioso central. Cada célula forma un segmento de mielina en varios axones adyacentes.

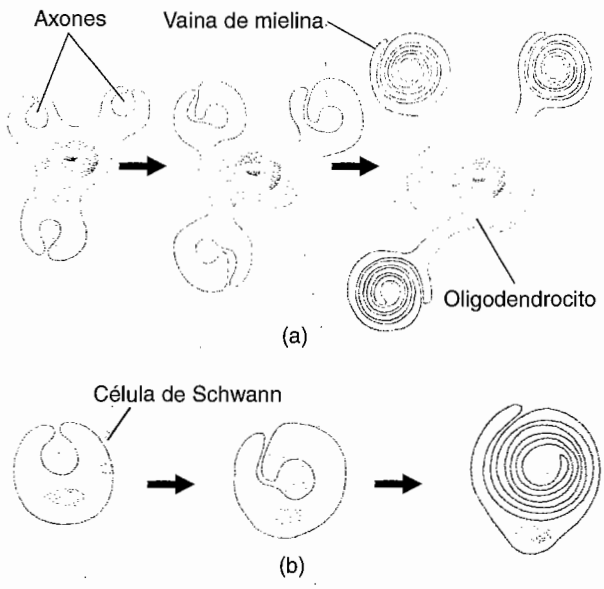


Figura 2.10

Formación de la mielina. Durante el desarrollo, la prolongación de un oligodendrocito o toda una célula de Schwann se enrolla varias veces estrechamente alrededor de un axón y forma un segmento de la vaina de mielina. (a) Oligodendrocito. (b) Célula de Schwann.

citos se dividirán y producirán suficientes células nuevas para realizar la tarea. Una vez eliminado el tejido lesionado, se formará un entramado de astrocitos que ocupará el espacio vacío, y un tipo especializado de astrocitos formará tejido cicatrizante, sellando así el área.

La principal función de los **oligodendrocitos** es la de aportar soporte a los axones y producir la **vaina de mielina,** la cual aísla a la mayoría de los axones entre sí. (Algunos axones no están mielinizados y no tienen esta vaina.) La mielina. formada por un 80 por ciento de lípidos y un 20 por ciento de proteínas, es producida por los oligodendrocitos y tiene la forma de una especie de tubo que rodea al axón. Este tubo no conforma una lámina continua, sino que más bien está formado por una serie de segmentos, cada uno de ellos con una longitud aproximada de 1 mm, entre los cuales existe una pequeña (1-2 µm) parte de axón sin recubrir. (Un *micrómetro,* en abreviatura µm, es una millonésima de metro, o una milésima de milímetro.) Cada una de las partes descubiertas del axón se denomina **nódulo de Ranvier,** en referencia a su descubridor. Así el axón mielinizado se parece a un collar de cuentas alargadas. (En realidad, las cuentas son *mucho más* alargadas: su longitud es aproximadamente unas 80 veces la de su anchura.)

Un oligodendrocito determinado produce hasta 50 segmentos de mielina. Durante el desarrollo del SNC, los oligodendrocitos generan prolongaciones que tienen una forma parecida a la de los remos de una canoa. Luego, cada una de estas prolongaciones se enrolla muchas veces alrededor del segmento de un axón y, al hacerlo, produce capas de mielina. Cada «remo» se convierte así en un segmento de la vaina de mielina de un axón (véanse las ***figuras 2.9 y 2.10a***).

Como su nombre indica, los **microgliocitos** son los neurogliocitos de menor tamaño. Al igual que algunos tipos de astrocitos, actúan como fagocitos, ingiriendo y descomponiendo las neuronas muertas y moribundas. Pero, además, actúan como uno de los componentes del sistema inmunológico en el encéfalo, protegiéndolo de los microorganismos invasores. Básicamente son responsables de las reacciones inflamatorias en respuesta al daño cerebral.

La Dra. C., una neuróloga jubilada, había padecido esclerosis múltiple durante más de dos décadas cuando murió de un ataque al corazón. Una tarde, 23 años atrás, fue a cenar con su marido a su restaurante favorito. Cuando se estaban marchando, ella tropezó y casi se cae. Su marido bromeó:

oligodendrocito Un tipo de neurogliocito en el sistema nervioso central, que forma las vainas de mielina.

vaina de mielina Una vaina que rodea a los axones y los aísla, impidiendo que los mensajes se propaguen a las neuronas adyacentes.

nódulo de Ranvier Parte desprovista de mielina de un axón mielínico, entre oligodendrocitos o células de Schwann adyacentes.

microgliocitos Los más pequeños de los neurogliocitos; actúan como fagocitos y protegen al encéfalo de la invasión de microorganismos.

«¡Eh, cariño!, ¡no deberías haber tomado esa última copa de vino!» Ella sonrió ante su intento de bromear pero sabía bien que su debilidad no se debía a las dos copas de vino que había tomado en la cena. De repente se dio cuenta de que había estado ignorando algunos síntomas que debería haber reconocido.

Al día siguiente consultó a uno de sus colegas, quien reconoció que su tentativa de autodiagnóstico probablemente era acertada: sus síntomas coincidían con los de la esclerosis múltiple. Había tenido problemas pasajeros de visión doble, a veces las piernas no la sostenían y ocasionalmente sentía sensaciones de hormigueo en la mano derecha. Ninguno de estos síntomas era intenso y duraban poco tiempo, de modo que no hizo caso —o quizás se negaba a sí misma que fueran importantes—.

Unas cuantas semanas después de la muerte de la Dra. C., un grupo de estudiantes de medicina y residentes de neurología estaban reunidos en una sala de autopsias en la facultad de medicina. El Dr. D., neurohistopatólogo de la facultad, mostró una cubeta de acero inoxidable que contenía un encéfalo y una médula espinal. «Pertenecen a la Dra. C.», dijo. «Hace varios años donó sus órganos a la facultad de medicina». Todos miraron el encéfalo con más atención al saber que había dado vida a una estimada médico y profesora a quien todos conocían por su reputación, si no personalmente. El Dr. D. llevó a sus alumnos ante unos paneles de luz en la pared en la que se habían colocado varias imágenes de RM. Señaló algunos puntos que se veían en una de las imágenes. «En este escáner se ven claramente algunas lesiones en la sustancia blanca, pero han desaparecido en el siguiente, obtenido seis meses más tarde. Y aquí tenemos más, pero han desaparecido en el siguiente escáner. El sistema inmune atacó a la vaina de mielina en una región determinada y luego los neurogliocitos eliminaron los desechos La RM no muestra las lesiones entonces, pero los axones no pudieron seguir transmitiendo mensajes».

Tomó el encéfalo de la Dra. C. y lo cortó en varias secciones. Cogió una. «¿Ven esto aquí?» Señaló un punto de pigmentación en un fascículo de sustancia blanca. «Esto es una placa de esclerosis, un tramo que se nota más duro que el tejido circundante. Hay muchos, dispersos en todo el encéfalo y la médula espinal, razón por la que se le llama esclerosis múltiple». Cogió la médula espinal, la palpó a lo largo con el pulgar y el índice, y luego se detuvo y dijo: «Sí, puedo sentir una placa justo aquí».

El Dr. D. dejó la médula espinal y preguntó: «¿Quién puede decirme cuál es la etiología de este trastorno?»

Uno de los estudiantes tomó la palabra «Es una enfermedad autoinmune. El sistema inmune se sensibiliza a la proteína mielínica del propio organismo y lo ataca periódicamente, causando una serie de diferentes síntomas neurológicos. Algunos creen que una enfermedad vírica infantil provoca de alguna manera que el sistema inmune empiece a considerar a la proteína como un cuerpo extraño».

«Eso es»., dijo el Dr. D. «El criterio principal para diagnosticar esclerosis múltiple es la presencia de síntomas neurológicos diseminados temporal y espacialmente. No todos los síntomas se manifiestan inmediatamente y pueden deberse al daño de sólo varias partes diferentes del sistema nervioso, lo que significa que no pueden ser el resultado de un accidente cerebrovascular».

Células de Schwann

En el sistema nervioso central, los oligodendrocitos dan soporte a los axones y producen mielina. En el sistema nervioso periférico, las **células de Schwann** realizan las mismas funciones. La mayoría de los axones del SNP son mielínicos. La vaina de mielina está segmentada, al igual que en el SNC; cada segmento consta de una única célula de Schwann, enrollada múltiples veces alrededor del axón. En el SNC, los oligodendrocitos desarrollan una cierta cantidad de prolongaciones en forma de remo que se enrollan alrededor de varios axones. En el SNP, una célula de Schwann aporta mielina sólo a un axón, y toda la célula de Schwann —no sólo una parte de ella— rodea al axón (véase la ***figura 2.10b***).

Las células de Schwann también se diferencian de sus homólogas en el SNC, los oligodendrocitos, en algo importante. Como vimos, un nervio está formado por un haz de muchos axones mielínicos, recubiertos todos ellos de una lámina de tejido conectivo resistente y elástico. Si se lesiona un nervio como éste, las células de Schwann contribuyen a digerir los axones muertos y moribundos. Después, las células de Schwann se disponen formando una serie de cilindros que sirven de guías para que los axones vuelvan a crecer. Las partes distales de los axones seccionados mueren, pero del muñón de cada axón seccionado crecen brotes, que luego se expanden en todas direcciones. Si uno de estos brotes encuentra un cilindro formado por una célula de Schwann, crecerá rápidamente a través del tubo (a una velocidad de más de 3-4 mm al día), mientras que los otros brotes, no productivos, se extinguen. Si los extremos escindidos del nervio todavía se hallan lo suficientemente cerca entre sí, los axones restablecerán las conexiones con los órganos musculares y sensoriales que inervaban previamente.

Desafortunadamente, los neurogliocitos del SNC no cooperan tanto como las células de soporte del SNP. Si se daña algún axón del encéfalo o de la médula espinal se formarán nuevos brotes, al igual que sucede en el SNP. Sin embargo, estos brotes de axones se encuentran con tejido cicatrizante producido por los astrocitos, y no pueden atravesar esta barrera. Incluso si pudieran atravesarla,

célula de Schwann Célula, localizada en el sistema nervioso periférico, que se enrolla alrededor de un axón mielínico y le proporciona un segmento de su capa mielínica.

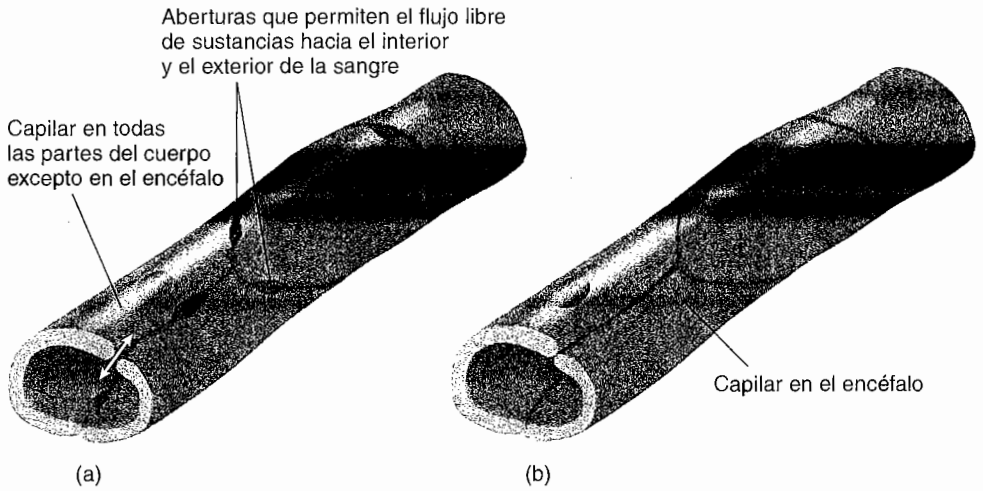


Figura 2.11

Barrera hematoencefálica. (a) Las células que forman las paredes de los capilares en lugares del cuerpo fuera del encéfalo tienen hendiduras que permiten el libre paso de sustancias entre el interior y el exterior de la sangre. (b) Las células que forman las paredes de los capilares en el encéfalo están estrechamente unidas.

los axones no restablecerían sus conexiones originales sin una guía similar a la que proporcionan las células de Schwann en el SNP. Durante el desarrollo, los axones tienen dos formas de crecimiento. La primera hace que se alarguen de modo que alcancen su objetivo, el cual puede estar tan lejos como en el otro extremo del encéfalo o de la médula espinal. Las células de Schwann proporcionan esta señal a los axones dañados. La segunda modalidad provoca que los axones dejen de prolongarse y comiencen a emitir botones terminales al alcanzar su objetivo. Liuzzi y Lasek (1987) observaron que incluso cuando los astrocitos no producen tejido cicatrizante parecen producir una señal química que lleva a los axones en regeneración a iniciar la segunda modalidad de crecimiento: detener su expansión longitudinal y comenzar a emitir botones terminales. Por lo tanto, la diferencia entre las propiedades regenerativas de los axones del SNC y los del SNP procede de diferencias en las características de las células de soporte, y no de diferencias en los axones.

Hay otra diferencia entre los oligodendrocitos del SNC y las células de Schwann del SNP: la composición química de la proteína mielínica que producen. El sistema inmune de pacientes con esclerosis múltiple ataca sólo a la proteína mielínica producida por los oligodendrocitos; de este modo, la mielina del sistema nervioso periférico queda preservada.

Barrera hematoencefálica

Hace más de cien años, Paul Ehrlich descubrió que si se inyecta un colorante azulado en el torrente circulatorio de un animal, todos los tejidos, excepto el encéfalo y la médula espinal, se teñirán de azul. Sin embargo, si el mismo colorante se inyecta en el líquido que ocupa los ventrículos cerebrales, el color azul se expanderá por todo el SNC (Bradbury, 1979). Este experimento demuestra que existe una barrera entre la sangre y el líquido que rodea las células del encéfalo: la **barrera hematoencefálica.**

Algunas sustancias pueden atravesar la barrera hematoencefálica, pero otras no. Por lo tanto, es una barrera *selectivamente permeable* (*per,* «a través»; *meare,* «pasar»). En la mayoría del organismo, las células que revisten los capilares no están unidas entre sí de un modo hermético. Entre ellas hay pequeñas hendiduras que permiten el libre intercambio de gran parte de sustancias entre el plasma sanguíneo y el líquido fuera de los capilares que rodea a las células del organismo. En el sistema nervioso central, los capilares no tienen estas hendiduras, y por lo tanto muchas sustancias no pueden salir de la sangre. Así pues, las paredes de los capilares del encéfalo constituyen la barrera hematoencefálica (véase la ***figura 2.11***). Otras sustancias han de ser transportadas activamente a través de las paredes de los capilares mediante proteínas especiales. Por ejemplo, los transportadores de glucosa llevan al encéfalo su combustible, y otros transportadores liberan al cerebro de los productos de desecho tóxicos (Rubín y Staddon, 1999).

barrera hematoencefálica Barrera semipermeable entre la sangre y el encéfalo, producida por las células de las paredes de los capilares cerebrales.

¿Cuál es la función de la barrera hematoencefálica? Como veremos, la transmisión de mensajes de un lugar a otro en el encéfalo depende de un delicado equilibrio entre sustancias en el interior de las neuronas y en el líquido extracelular que las rodea. Si la composición del líquido extracelular cambia aunque sea ligeramente, la transmisión de estos mensajes se verá alterada —lo que significa que la función cerebral sufrirá alteraciones—. La existencia de la barrera hematoencefálica facilita regular la composición de este líquido. Además, muchos de los alimentos que comemos contienen sustancias químicas que interferirían el paso de información entre las neuronas. La barrera hematoencefálica impide que estas sustancias lleguen al encéfalo.

La barrera hematoencefálica no es uniforme en todo el sistema nervioso. En varios lugares es relativamente permeable, permitiendo que sustancias que son excluidas en otros lugares puedan aquí pasar libremente. Por ejemplo, el **área postrema** es una parte del encéfalo que controla el vómito. En ella, la barrera hematoencefálica es mucho más débil, lo que permite que las neuronas de esta región detecten la presencia de sustancias tóxicas en la sangre.

Un veneno procedente del estómago que penetre en el sistema circulatorio puede así estimular a dicha área para que desencadene el vómito. Si el organismo tiene suerte, el veneno puede ser expulsado del estómago antes de que cause demasiados daños.

resumen intermedio

Células del sistema nervioso

Las neuronas son las células más importantes del sistema nervioso. El sistema nervioso central (SNC) incluye al encéfalo y la médula espinal; el sistema nervioso periférico (SNP), a los nervios y algunos órganos sensoriales.

Las neuronas tienen cuatro partes principales: las dendritas, el soma (cuerpo celular), el axón y los botones terminales. Se comunican mediante sinapsis, uniones entre los botones terminales de una neurona y la membrana somática o la dendrítica de otra. Cuando un potencial de acción viaja a lo largo de un axón, los botones terminales segregan una sustancia química que tiene un efecto, bien excitador o bien inhibidor, sobre las neuronas con las que se comunica. Finalmente, los efectos de estas sinapsis excitatorias e inhibitorias dan lugar a la conducta, en forma de contracciones musculares.

Las neuronas contienen una cierta cantidad de citoplasma, encerrado dentro de una membrana. Incrustadas en ésta se encuentran moléculas proteicas que tienen funciones especiales, tales como detectar hormonas o neurotransmisores o transportar determinadas sustancias hacia el interior o el exterior de la célula. El citoplasma contiene el núcleo, el cual contiene la información genética; el nucléolo (localizado en el núcleo), que fabrica ribosomas; los ribosomas, lugar de síntesis de proteínas; el retículo endoplásmico, que sirve de cisterna de almacenamiento y de canal para el transporte de sustancias químicas a través del citoplasma; el aparato de Golgi, que envuelve con una membrana sustancias que segrega la célula; los lisosomas, los cuales contienen enzimas que destruyen los productos de desecho; los microtúbulos y otras fibras proteicas, que componen el citoesqueleto y ayudan a transportar sustancias químicas desde un lugar a otro; y las mitocondrias, dónde se producen la mayoría de las reacciones químicas a partir de las cuales la célula obtiene energía de los nutrientes.

El reflejo de retirada ilustra cómo pueden conectarse las neuronas para llevar a cabo conductas provechosas. El circuito responsable de este reflejo está integrado por un conjunto de tres neuronas: neuronas sensoriales, interneuronas y neuronas motoras. El reflejo puede suprimirse cuando las neuronas del encéfalo activan a interneuronas inhibitorias que establecen sinapsis con neuronas motoras.

Las neuronas están sostenidas por los neurogliocitos del sistema nervioso central y por las células de soporte del sistema nervioso periférico. En el SNC, los astrocitos proporcionan soporte y alimento, y también eliminan los desechos y forman tejido cicatrizante cuando el tejido ha sido dañado. Las microgliocitos son fagocitos que representan al sistema inmunológico. Los oligodendrocitos forman la mielina, sustancia que aísla los axones mielínicos, y también sostiene a los amielínicos. En el SNP, son las células de Schwann las que proporcionan tanto el soporte como la mielina.

En la mayoría de los órganos las moléculas se difunden libremente entre la sangre de los capilares que los asiste y el líquido extracelular que baña sus células. Las moléculas pasan a través de las hendiduras que hay entre las células que revisten los capilares. Las paredes de los capilares del SNC no tienen estas hendiduras; como consecuencia, a través de la barrera hematoencefálica pueden entrar o salir menos sustancias.

Comunicación intraneuronal

Esta sección describe cómo se da la comunicación *dentro de la neurona* —la forma en que un mensaje es conducido desde el cuerpo celular a lo largo del axón hasta los botones terminales, induciéndoles a liberar cierto neu-

Para saber más sobre las neuronas y las células de soporte, véase el CD interactivo.

área postrema Región del bulbo raquídeo donde la barrera hematoencefálica es débil; en ella se pueden detectar las sustancias venenosas y provocarse el vómito.

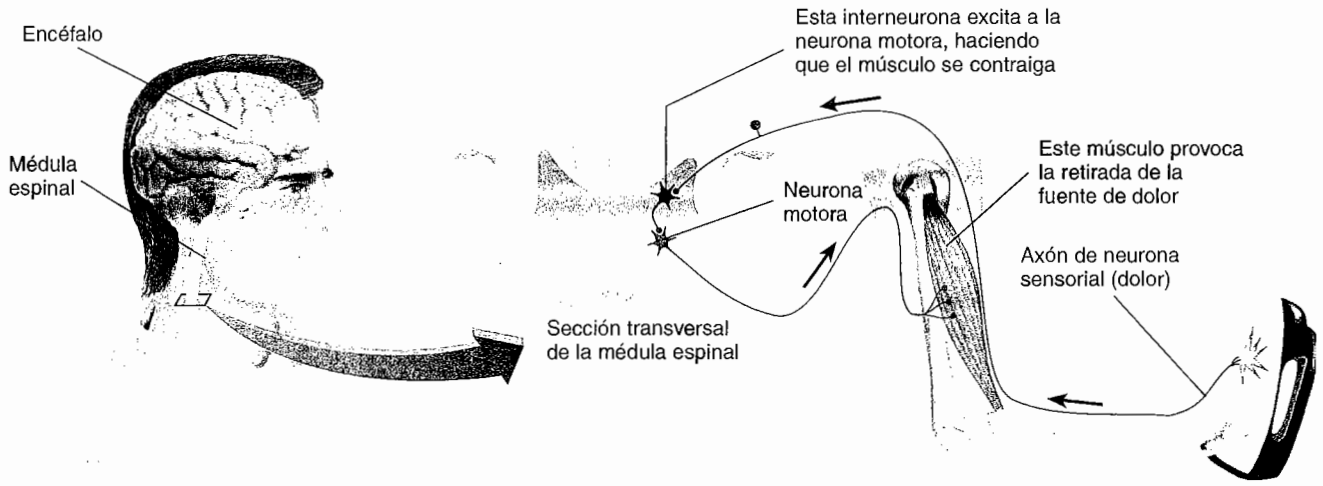


figura 2.12

Reflejo de retirada, un sencillo ejemplo de una útil función del sistema nervioso. El estímulo doloroso hace que se retire la mano de la plancha caliente.

rotransmisor—. Los detalles de la transmisión sináptica —la comunicación entre neuronas— se describirán en la sección siguiente. Como veremos en este apartado, un potencial de acción está formado por una serie de alteraciones en la membrana del axón que permiten que varias sustancias químicas se desplacen entre el interior del axón y el líquido que lo rodea. Estos intercambios producen corrientes eléctricas. (La ***animación 2.2: Potencial de acción,*** ilustra la información que se presenta en la sección siguiente.)

Comunicación neural: panorámica general

Antes de comenzar la exposición del potencial de acción, vamos a recapitular y considerar cómo pueden interactuar las neuronas para producir una conducta provechosa. Comenzamos examinando una sencilla asamblea de tres neuronas y un músculo que controla un reflejo de retirada. En las dos próximas figuras (y en las figuras siguientes que ilustran circuitos neurales sencillos), las neuronas multipolares están dibujadas esquemáticamente como estrellas de varias puntas. Estas puntas representan dendritas, y al final del axón sólo se trazan uno o dos botones terminales. La neurona sensorial de este ejemplo detecta estímulos dolorosos. Cuando un estímulo doloroso (como el contacto con un objeto caliente) estimula sus dendritas, envía mensajes a lo largo del axón hasta los botones terminales, que se localizan en la médula espinal. (Podemos reconocer en ella una neurona unipolar; véase la ***figura 2.12***). Los botones terminales de la neurona sensorial liberan un neurotransmisor que excita la interneurona, y hacen que ésta envíe mensajes a lo largo de su axón. Los botones terminales de la interneurona liberan un neurotransmisor que excita a la neurona motora, la que, a su vez, envía mensajes a lo largo de su axón. El axón de la neurona motora se une a un nervio y llega a un músculo. Cuando los botones terminales de la neurona motora liberan su neurotransmisor, las células musculares se contraen, haciendo que la mano se aparte del objeto caliente (véase la ***figura 2.12***).

Hasta ahora todas las sinapsis que hemos considerado han tenido efectos excitatorios. Vamos a complicar un poco el asunto para ver los efectos de las sinapsis inhibitorias. Supongamos que hemos sacado una cacerola caliente del fogón. Cuando empezamos a aproximarnos a la mesa para dejarla, el calor comienza a transpasar las más bien finas manoplas que estamos usando. El dolor causado por la cacerola caliente desencadena un reflejo de retirada que tiende a hacer que la soltemos. Aun así, nos las arreglamos para mantenerla en las manos hasta llegar a la mesa y depositarla. ¿Qué ha impedido nuestro reflejo de retirada de dejar caer la cacerola en el suelo?

El dolor que causa la cacerola caliente aumenta la actividad de las sinapsis excitatorias sobre las neuronas motoras, lo que tiende a hacer que retiremos la mano de la cacerola. Sin embargo, esta excitación está contrarrestada por la *inhibición,* aportada por otra fuente: el encéfalo. Éste contiene circuitos neurales que advierten que podría suceder un desastre si dejamos caer la cacerola en el suelo. Dichos circuitos neurales envían información a la médula espinal, que impide que el reflejo de retirada haga que dejemos caer el cazo.

La figura 2.13 ilustra cómo esta información llega a la médula espinal. Como podemos ver, un axón de una neurona en el encéfalo alcanza la médula espinal, donde sus botones terminales establecen sinapsis con una interneurona inhibitoria. Cuando la neurona en el encéfalo se activa, sus botones terminales excitan a esta interneurona inhibitoria. La interneurona libera un neurotransmisor inhibitorio, el cual *disminuye* la actividad de la neurona

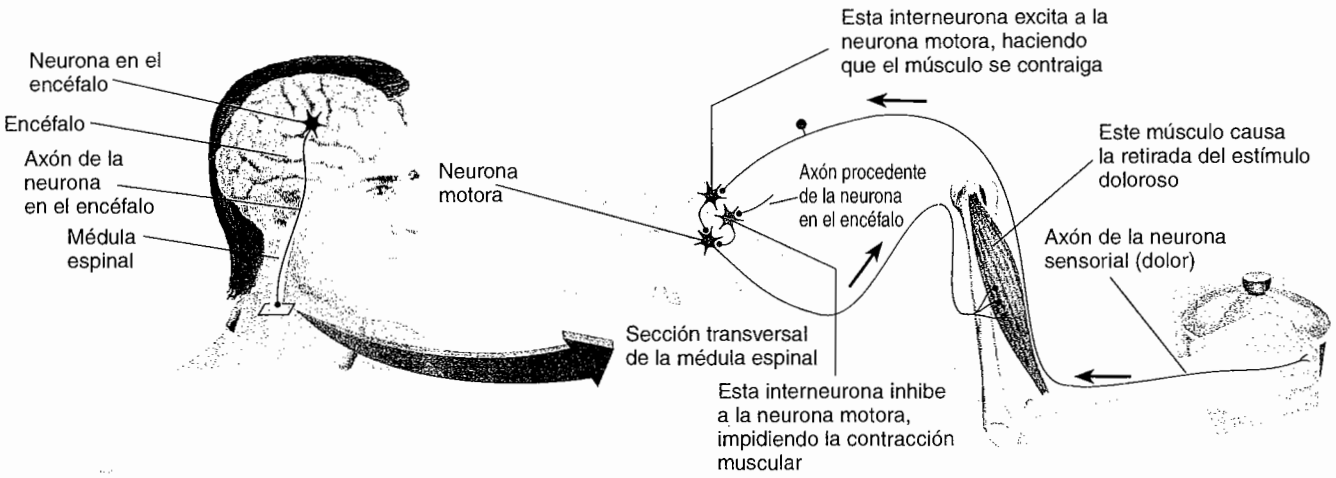


FIGURA 2.13

Función de la inhibición. Las señales inhibitorias procedentes del encéfalo pueden impedir que el reflejo de retirada haga que el sujeto deje caer la cacerola.

motora, bloqueando el reflejo de retirada. Este circuito ofrece un ejemplo de un enfrentamiento entre dos tendencias contrarias: dejar caer la cacerola y seguir sosteniéndola (véase la ***figura 2.13***).

Por descontado, los reflejos son más complejos que esta descripción y los mecanismos que los inhiben aún lo son más. Y son miles las neuronas implicadas en este proceso. Las cinco que se muestran en la figura 2.13 representan a muchas otras: docenas de neuronas sensoriales detectan el objeto caliente, cientos de interneuronas son estimuladas por su actividad, y cientos de neuronas motoras producen la contracción —y, si hay que inhibir el reflejo, miles de neuronas en el encéfalo han de activarse—. Pese a ello, este sencillo modelo aporta una panorámica general del proceso de comunicación neural, que se describe con mayor detalle más adelante en este capítulo.

Medida de los potenciales eléctricos de los axones

Vamos a examinar ahora la naturaleza del mensaje que se conduce a lo largo del axón. Para ello hemos de conseguir un axón que sea lo suficientemente grande como para poder trabajar con él. Afortunadamente, la naturaleza ha proporcionado a los neurocientíficos el axón gigante de calamar (¡el axón gigante de un calamar, no el axón de un calamar gigante!). Este axón tiene un diámetro de aproximadamente 0,5 mm, luego es unas cien veces mayor que el axón más grande de un mamífero. (Este gran axón controla una respuesta de emergencia: la contracción brusca del manto, que expulsa agua a través de un conducto e impulsa al calamar alejándole de una fuente de peligro). Colocamos un axón gigante de calamar aislado en un recipiente lleno de agua de mar, en el cual puede sobrevivir durante uno o dos días.

Para medir las cargas eléctricas generadas por un axón necesitaremos utilizar un par de electrodos. Los **electrodos** son conductores eléctricos que proporcionan una vía a la corriente eléctrica para entrar o salir de un medio. Uno de los electrodos es un simple alambre que colocamos en el agua de mar. El otro, que empleamos para registrar el mensaje del axón, tiene que ser especial. Puesto que incluso un axón gigante de calamar es más bien pequeño, tenemos que utilizar un fino electrodo para registrar el potencial de membrana sin dañar al axón. Para hacerlo nos valemos de un microelectrodo.

Un **microelectrodo** es sencillamente un electrodo muy pequeño, que puede ser de metal o de vidrio. En este caso usaremos uno hecho con un tubo fino de vidrio, que se calienta y se estira hasta hacerlo extremadamente fino, con un diámetro menor de una milésima de milímetro. Ya que el vidrio no conduce la corriente eléctrica, el microelectrodo de vidrio se rellena con un líquido conductor de electricidad, como por ejemplo una solución de cloruro de potasio.

Colocamos el electrodo de alambre en el agua de mar e insertamos el microelectrodo en el axón (véase la ***figura 2.14a***). Al hacerlo, hallamos que el interior del axón tiene una carga negativa respecto al exterior del mismo; la diferencia de carga es de 70 mV (milivoltios, o milésimas de un voltio). Así pues, el valor del interior de la membrana es de –70 mV. Esta carga eléctrica se denomina **potencial de membrana.** El término *potencial* hace refe-

electrodo Un medio conductor que se puede utilizar para aplicar estimulación eléctrica o registrar potenciales eléctricos.

microelectrodo Electrodo muy fino, que suele usarse para registrar la actividad de neuronas individuales.

potencial de membrana Carga eléctrica a través de la membrana celular; la diferencia de potencial eléctrico entre el interior y el exterior de la célula.

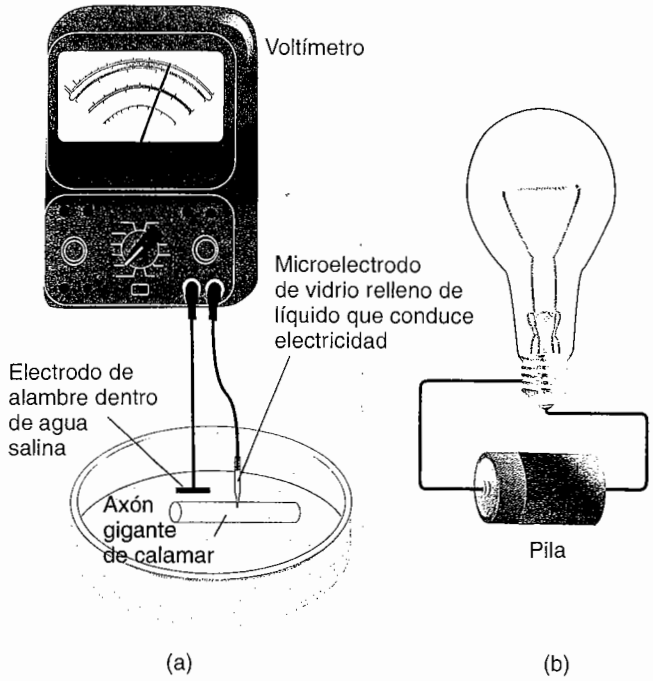


Figura 2.14

Medida de la carga eléctrica. (a) Voltímetro que detecta la carga a través de la membrana del axón. (b) Bombilla que detecta la carga a través de los terminales de una pila.

rencia a una fuente de energía almacenada —en este caso, energía eléctrica—. Por ejemplo, una pila de linterna que no está conectada a un circuito eléctrico tiene una carga *potencial* de 1,5 V entre sus polos. Si los conectamos a una bombilla, la energía potencial se libera y se convierte en energía radiante (luz) (véase la ***figura 2.14b***). De modo similar, si conectamos nuestros electrodos —situados uno en el interior del axón y el otro en su exterior— a un voltímetro muy sensible, convertiremos la energía potencial en movimiento de la aguja del contador. Por supuesto, la energía eléctrica potencial de la membrana del axón es muy débil comparada con la de una pila de linterna.

Como veremos, el mensaje que se conduce a lo largo del axón está integrado por un breve cambio del potencial de membrana. No obstante, este cambio ocurre muy rápidamente —demasiado rápido para poder apreciarlo si utilizáramos un voltímetro—. Por lo tanto, para estudiar el mensaje emplearemos un **osciloscopio.** Este instrumento, al igual que el voltímetro, mide el voltaje, y también proporciona un registro del voltaje plasmándolo en una gráfica en función del tiempo. Esta gráfica aparece en una pantalla muy parecida a la de un televisor. El eje vertical representa el voltaje y el horizontal representa el tiempo, de izquierda a derecha.

Una vez insertado nuestro microelectrodo en el axón, el osciloscopio traza una línea recta horizontal en –70 mV, mientras que el axón no es alterado. Esta carga eléctrica a través de la membrana se llama, bastante apropiadamente, **potencial de reposo.** Alteremos ahora el potencial de reposo y veamos qué ocurre. Para ello usaremos otro instrumento, un estimulador eléctrico que nos permite alterar el potencial de membrana en un punto determinado (véase la ***figura 2.15***). El estimulador puede hacer pasar corriente a través de otro microelectrodo que hemos insertado en el axón. Dado que el interior del axón es negativo, una carga positiva aplicada en el interior de la membrana produce una **despolarización.** Es decir, suprime parte de la carga eléctrica que hay a través de la membrana próxima al electrodo, reduciendo el potencial de membrana.

Veamos qué sucede en un axón cuando cambiamos de forma artificial el potencial de membrana en un punto. La figura 2.16 muestra una gráfica trazada por un osciloscopio que ha ido monitorizando los efectos de breves estímulos despolarizantes. Para poder compararlas, se han superpuesto en el mismo dibujo las gráficas correspondientes a los efectos de cada uno de estos estímulos. Administramos una serie de estímulos despolarizantes, empezando con uno muy débil (número 1) y vamos aumentando gradualmente su intensidad. Cada estímulo despolariza brevemente el potencial de membrana un poco más. Finalmente, tras la presentación del estímulo despolarizante número 4, el potencial de membrana se invierte bruscamente, de modo que el interior se vuelve *positivo* (mientras que el exterior se vuelve negativo). El potencial de membrana recobra rápidamente su valor normal, pero primero sobrepasa el potencial de reposo, pasando a estar **hiperpolarizado** —más polarizado de lo normal— durante un corto tiempo. El proceso completo dura alrededor de 2 milisegundos (ms) (véase la ***figura 2.16***).

Este fenómeno, una inversión muy rápida del potencial de membrana, se denomina **potencial de acción.** Constituye el mensaje conducido por el axón desde el cuerpo celular hasta los botones terminales. El valor del voltaje que desencadena un potencial de acción —el cual alcanzó únicamente el estímulo despolarizante número 4— se llama **umbral de excitación.**

osciloscopio Instrumento de laboratorio que permite ver una gráfica del voltaje en función del tiempo en una pantalla de rayos catódicos.

potencial de reposo Potencial de membrana de una neurona cuando no está alterada por potenciales postsinápticos excitatorios o inhibitorios; en el axón gigante de calamar, su valor es de aproximadamente –70 mV.

despolarización Reducción (hacia cero) del potencial de membrana de una célula desde el potencial de reposo normal.

hiperpolarización Incremento del potencial de membrana de una célula con respecto al potencial de membrana normal.

potencial de acción Breve impulso eléctrico, que es la base de la conducción de la información a lo largo del axón.

umbral de excitación Valor del potencial de membrana que ha de alcanzarse para que se produzca un potencial de acción.

Potencial de membrana: equilibrio de dos fuerzas

Para entender qué es lo que produce el potencial de acción, primero tenemos que entender porqué existe el potencial de membrana. Como veremos, esta carga eléctrica es el resultado del equilibrio entre dos fuerzas opuestas: la difusión y la presión electrostática.

La fuerza de la difusión

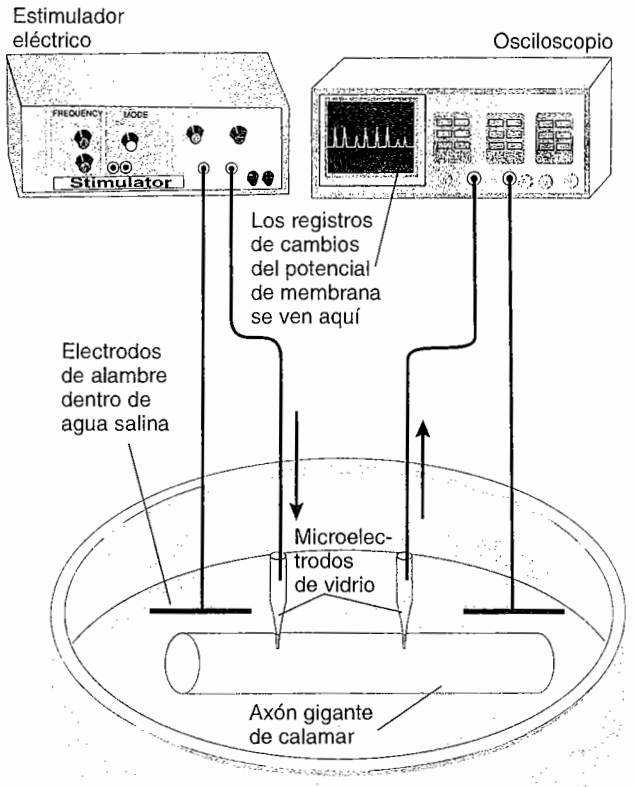
Cuando se vierte cuidadosamente una cucharada de azúcar en un recipiente que contiene agua, el azúcar se deposita en el fondo. A continuación el azúcar se disuelve, pero permanece cerca del fondo del recipiente. Mucho después (probablemente tras varios días), las moléculas de azúcar se distribuyen uniformemente por toda el agua, incluso sin que se remueva el líquido. El proceso por el cual las moléculas se distribuyen homogéneamente por todo el medio en que están disueltas se conoce como **difusión**.

Cuando no hay fuerzas o barreras que lo impidan, las moléculas se difunden desde las regiones de alta concentración a las de baja concentración. Las moléculas están en constante movimiento, siendo su velocidad proporcional a la temperatura. Únicamente en el cero absoluto [0 K (kelvin) = –273,15°C] las moléculas dejan de moverse aleatoriamente. A todas las demás temperaturas se mueven, colisionando y cambiando de rumbo en diferentes direcciones, empujándonse así unas a otras. El resultado de estas colisiones en el ejemplo del azúcar y el agua es que se fuerza a las moléculas de azúcar a subir (y a las de agua a bajar), alejándolas de las regiones en donde están más concentradas.

La fuerza de la presión electrostática

Cuando ciertas sustancias se hallan disueltas en agua se disocian en dos partes, cada una de ellas con una carga eléctrica de signo contrario. Las sustancias que tienen esta propiedad se denominan **electrolitos;** las partículas cargadas eléctricamente en que se descomponen reciben el nombre de **iones.** Los iones pueden ser básicamente de dos tipos: *cationes,* que tienen carga positiva, y *aniones,* con carga negativa. Por ejemplo, cuando el cloruro de sodio (NaCl, sal común) se disuelve en agua, muchas de las moléculas se descomponen en cationes de sodio (Na^+) y aniones de cloro (Cl^-). (Creo que la mejor manera de retener fácilmente los términos *catión* y *anión* es imaginarse el signo más del catión como una cruz y recordar la superstición de un gato[1] negro cruzándose en nuestro camino).

Como sin duda el lector ya sabe, las partículas con el mismo tipo de carga se repelen entre sí (+ repele +, y – repele –), pero las partículas con diferentes cargas se atraen (+ y – se atraen). Así pues, los aniones repelen a los aniones, los cationes repelen a los cationes, pero los aniones y los cationes se atraen uno a otro. La fuerza ejercida por esta atracción o repulsión se denomina **presión electrostática.** Así como la fuerza de difusión mueve las moléculas desde las regiones de alta concentración a las de baja concentración, la presión electrostática mueve los iones de un lugar a otro: los cationes son empujados fuera de las regiones con un exceso de cationes, y los aniones son empujados fuera de las regiones con un exceso de aniones.



2.15

Procedimiento mediante el que se puede estimular un axón mientras se registra su potencial de membrana.

difusión Movimiento de moléculas desde regiones de alta concentración a regiones de baja concentración.

electrolito Solución acuosa de un material que ioniza —a saber, un ácido soluble, una base o una sal.

ión Molécula con carga eléctrica. Los cationes tienen carga positiva y los iones carga negativa.

presión electrostática Fuerza que atrae a las partículas atómicas con carga de signos opuestos o fuerza que repele a las que tienen carga del mismo signo.

[1] Recuérdese que el término inglés *cat* significa gato. (N de la T.)

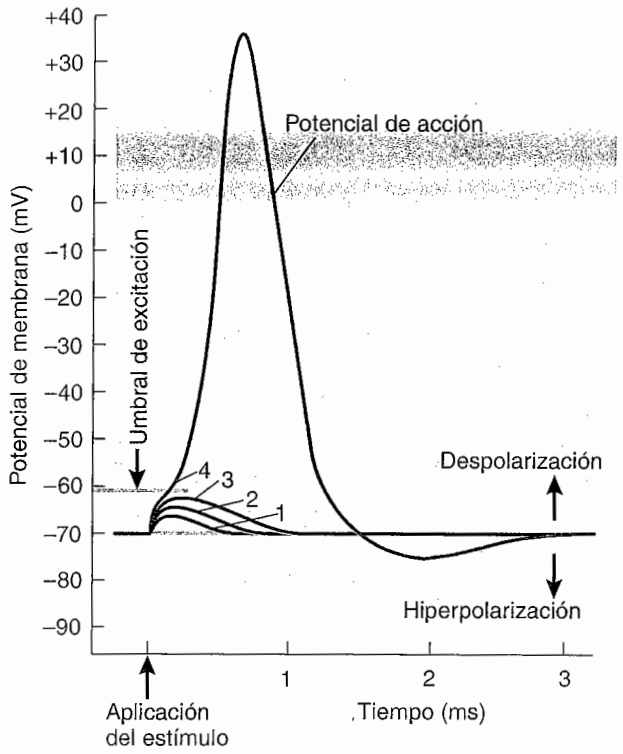


Figura 2.16

Potencial de acción. Este es el gráfico que podría verse en la pantalla de un osciloscopio si se aplicaran estímulos despolarizantes de diversa intensidad al axón representado en la Figura 2.15.

Iones de los líquidos extracelular e intracelular

El líquido del interior de las células (**líquido intracelular**) y el que las rodea (**líquido extracelular**) contienen diferentes iones. Las fuerzas de difusión y de presión electrostática a las que contribuyen estos iones dan lugar al potencial de membrana. Puesto que este potencial se produce por un equilibrio entre las fuerzas de difusión y las presiones electrostáticas, comprender qué es lo que origina este potencial requiere que sepamos cuál es la concentración de los diversos iones en los líquidos extracelular e intracelular.

Hay varios iones importantes en estos líquidos. Discutiremos aquí cuatro de ellos: aniones orgánicos (simbolizados por A^-), iones de cloro (Cl^-), iones de sodio (Na^+), e iones de potasio (K^+). Los términos latinos para sodio y potasio son *natrium* y *kalium*; de ahí que su abreviatura sea *Na* y *K*, respectivamente. Los aniones orgánicos —proteínas con carga negativa y productos intermedios de los procesos metabólicos de la célula— se hallan únicamente en el líquido intracelular. Aunque los otros tres tipos de iones se encuentran tanto en el líquido intracelular como en el extracelular, el K^+ predomina en el intracelular, mientras que el Na^+ y el Cl^- predominan en el extracelular. El tamaño de los recuadros de la figura 2.17 indica la concentración relativa de estos cuatro iones (véase la ***figura 2.17***). La manera más sencilla de memorizar qué ión se encuentra en cada uno de estos lugares es acordarse de que el líquido que rodea nuestras células es similar al agua de mar, que es predominantemente una solución salina, NaCl. Los ancestros primitivos de nuestras células vivían en el océano, luego el agua de mar era su líquido extracelular. Así, nuestro líquido extracelular se parece al agua de mar, que se produce y mantiene por mecanismos reguladores descritos en el capítulo 12.

Consideremos los iones representados en la figura 2.17, examinando las fuerzas de difusión y de presión electrostática que se ejercen sobre cada uno de ellos y razonando por qué cada uno se encuentra en el lugar donde está. A^-, el anión orgánico, no puede pasar a través de la membrana del axón; por lo tanto, aunque la presencia de este ión en el interior de la célula contribuye al potencial de membrana, se localiza en dicho lugar porque la membrana es impermeable a él.

El ión de potasio (K^+) se concentra en el interior del axón; así, las fuerzas de difusión tienden a empujarlo fuera de la célula. Sin embargo, el exterior de la célula tiene una carga positiva respecto al interior de la misma, de modo que la presión electrostática tiende a empujar al catión hacia el interior. De esta forma, las dos fuerzas opuestas se equilibran y los iones de potasio tienden a permanecer donde están (véase la ***figura 2.17***).

El ión de cloro (Cl^-) presenta una mayor concentración en el exterior del axón. La fuerza de difusión empuja a este ión hacia el interior. Pero, dado que el interior del axón tiene una carga negativa, la presión electrostática empuja al anión hacia el exterior. De nuevo nos encontramos con que dos fuerzas opuestas se equilibran entre sí (véase la ***figura 2.17***).

El ión de sodio (Na^+) también se halla en mayor concentración en el exterior del axón, de modo que, al igual que el Cl^-, es empujado hacia el interior de la célula por la fuerza de difusión. Pero a diferencia del cloro, el ión de sodio está cargado positivamente. Por lo tanto, la presión electrostática no impide que el Na^+ penetre en la célula; de hecho, la carga negativa del interior del axón atrae al Na^+ (véase la ***figura 2.17***).

¿Cómo puede mantenerse la relativamente más alta concentración de Na^+ en el líquido extracelular, pese a que ambas fuerzas (difusión y presión electrostática) tienden a empujarlo hacia el interior? La respuesta es que otra

líquido intracelular Líquido que contienen en su interior las células.

líquido extracelular Líquidos corporales que se encuentran fuera de las células.

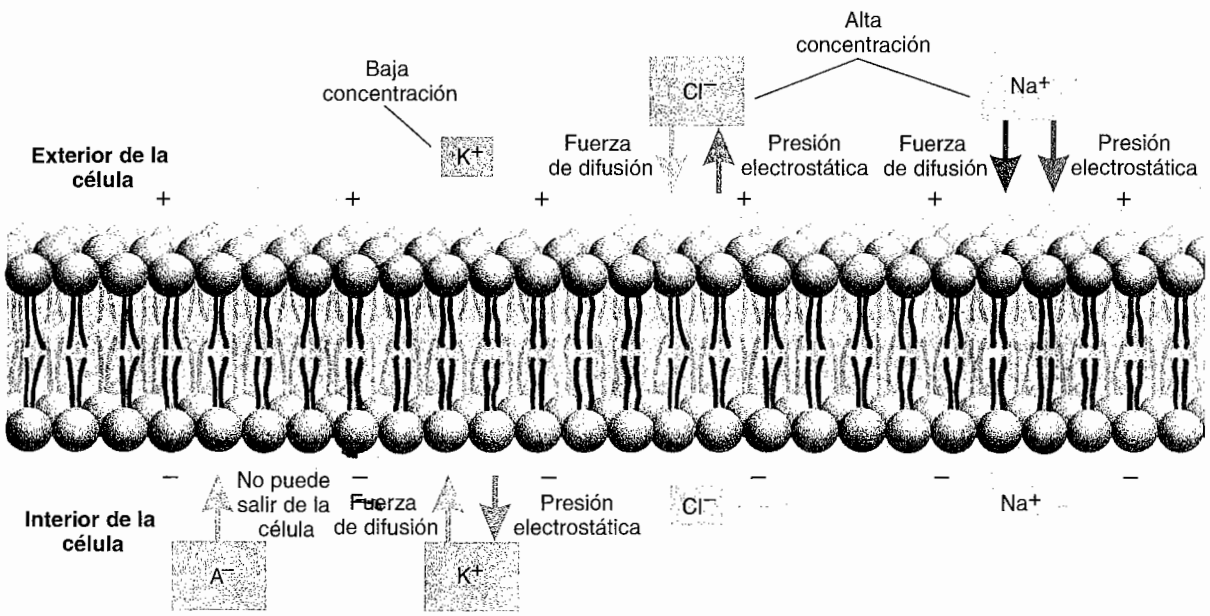


Figura 2.17

Concentración relativa de algunos iones importantes en el interior y el exterior de la neurona y fuerzas que actúan sobre ellos.

fuerza, la aportada por la *bomba de sodio-potasio*, empuja continuamente al Na^+ fuera del axón. La bomba de sodio-potasio está integrada por una gran cantidad de moléculas proteicas empotradas en la membrana, impulsadas por la energía que proporcionan las moléculas de ATP producidas por las mitocondrias. Estas moléculas, llamadas **transportadores de sodio-potasio,** intercambian Na^+ por K^+, empujando tres iones de sodio hacia fuera por cada dos iones de potasio que empujan hacia dentro (véase la ***figura 2.18***).

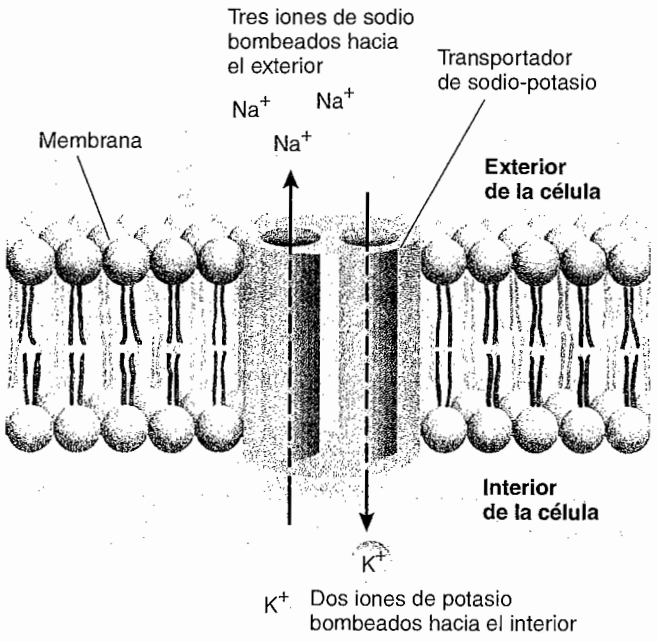


Figura 2.18

Transportador de sodio-potasio, localizado en la membrana celular.

Como la membrana no es muy permeable al Na^+, los transportadores de sodio-potasio, de un modo muy eficaz, mantienen baja la concentración intracelular de Na^+. Al transportar K^+ hacia el interior de la célula, también aumentan en cierta medida la concentración intracelular de K^+. La membrana es unas 100 veces más permeable al K^+ que al Na^+, por lo que el incremento es pequeño; pero como veremos al estudiar el proceso de inhibición neural más adelante en este capítulo, es muy importante. Los transportadores que forman la bomba de sodio-potasio gastan una energía considerable: más del 40 % de los recursos metabólicos de la neurona son utilizados para su funcionamiento. Las neuronas, los músculos, los neurogliocitos —de hecho, la mayoría de las células del organismo— tienen transportadores de sodio-potasio en sus membranas. (véase la ***figura 2.18***).

transportador de sodio-potasio Proteína localizada en la membrana de todas las células que extrae de ella los iones de sodio y transporta los iones de potasio al interior de la célula.

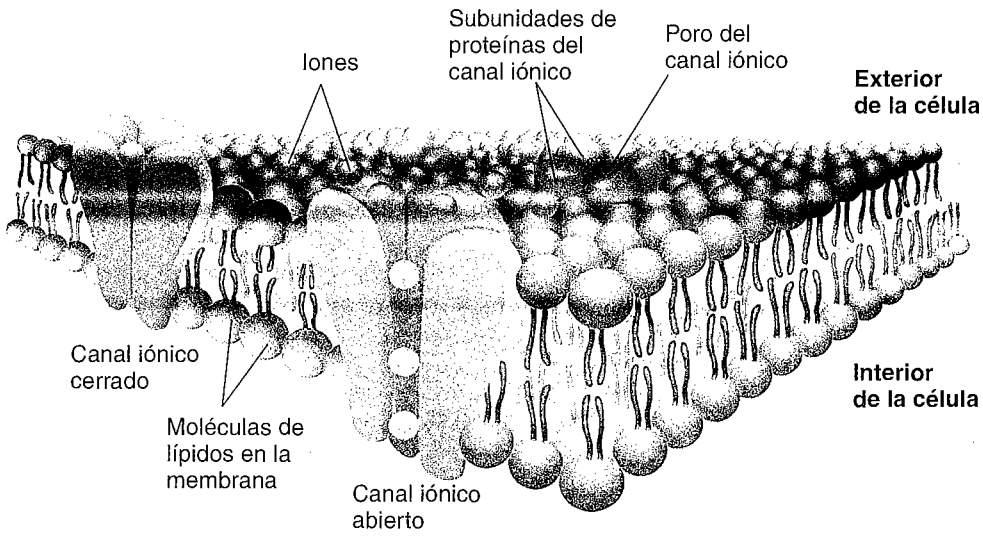


figura 2.19
Canales iónicos. Cuando están abiertos, los iones pueden pasar a su través, entrando o saliendo de la célula.

Potencial de acción

Como hemos visto, tanto la fuerza de difusión como la presión electrostática tienden a empujar al Na^+ hacia el interior de la célula. Sin embargo, la membrana no es demasiado permeable a este ión, y los transportadores de sodio-potasio bombean continuamente Na^+ hacia fuera, manteniendo bajo el nivel intracelular de Na^+. Pero imaginemos lo que ocurriría si de repente la membrana se hiciera permeable al Na^+. Las fuerzas de difusión y la presión electrostática provocarían que éste irrumpiera en el interior de la célula. Esta entrada repentina (flujo hacia el interior) de iones cargados positivamente cambiaría drásticamente el potencial de membrana. De hecho, se ha demostrado mediante experimentos que éste mecanismo es precisamente lo que causa el potencial de acción: un breve aumento de la permeabilidad de la membrana al Na^+ (que permite a estos iones precipitarse al interior de la célula), seguido inmediatamente de un aumento transitorio de la permeabilidad de la membrana al K^+ (que permite a estos iones precipitarse al exterior de la célula). ¿A qué se deben estos aumentos transitorios de permeabilidad?

Ya hemos visto que un tipo de molécula proteica incrustada en la membrana —el transportador de sodio-potasio— bombea activamente iones de sodio hacia fuera de la célula e iones de potasio hacia dentro. Otro tipo de molécula proteica proporciona una abertura que permite a los iones entrar o salir de las células. Estas moléculas otorgan **canales iónicos,** los cuales tienen conductos («poros») que pueden abrirse o cerrarse. Cuando un canal iónico está abierto, un determinado tipo de iones puede pasar a través del poro y así entrar o salir de la célula (véase la ***figura 2.19***). Las membranas neuronales tienen muchos miles de canales iónicos. Por ejemplo, el axón gigante de calamar tiene varios cientos de canales de sodio por micrómetro cuadrado de membrana. (Hay un millón de micrómetros cuadrados en un milímetro cuadrado; así pues, el trozo de membrana axonal del tamaño de la letra minúscula «o» tendría varios cientos de millones de canales de sodio). Cada canal de sodio puede dejar pasar más de 100 millones de iones por segundo cuando está abierto. Por lo tanto, la permeabilidad de una membrana a un ión específico en un momento dado está determinada por el número de canales iónicos que estén abiertos.

Los siguientes párrafos numerados describen los movimientos de los iones a través de la membrana durante el potencial de acción. Los números que hay en la figura corresponden a los de los párrafos siguientes (véase la ***figura 2.20***).

1. En cuanto se alcanza el umbral de excitación, los canales de sodio de la membrana se abren y el Na^+ se precipita hacia el interior, impulsado por las fuerzas de difusión y la presión electrostática. La apertura de estos canales está desencadenada por la reducción del potencial de membrana (despolarización); se abren en el punto en el que comienza un potencial de acción: el umbral de excitación. Puesto que estos canales se abren por cambios en el potencial de membrana, se les llama **canales iónicos controlados por voltaje.** La entrada de iones de sodio cargados positivamente produce un rápido cambio en el potencial de membrana, desde –70 mV a +40 mV.

canal iónico Molécula de proteína especializada que permite a iones específicos entrar o salir de la célula.

canal iónico controlado por voltaje Canal iónico que se abre o cierra conforme al valor del potencial de membrana.

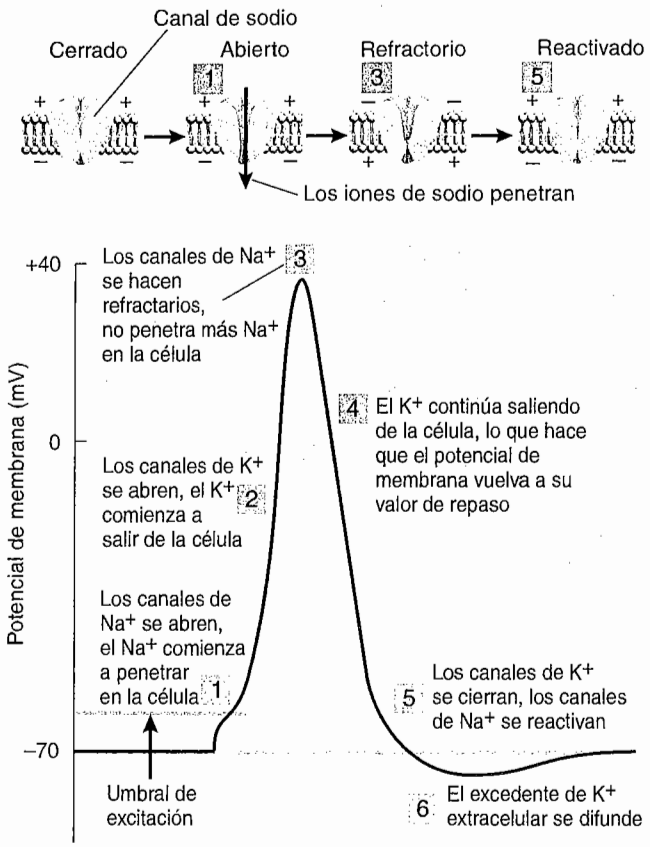


Figura 2.20

Movimientos de los iones durante el potencial de acción. El recuadro en color de la parte superior muestra la apertura de los canales de sodio en el umbral de excitación, su estado refractario en el pico del potencial de acción y su reactivación cuando el potencial de membrana vuelve a sus valores normales.

2. La membrana del axón contiene canales de potasio controlados por voltaje, pero estos canales son menos sensibles que los canales de sodio controlados por voltaje. Es decir, requieren un nivel mayor de despolarización para empezar a abrirse. Por lo tanto, se abren después que los de sodio.

3. Aproximadamente en el momento en que el potencial de acción alcanza su valor máximo (más o menos en 1 ms), los canales de sodio se hacen refractarios —los canales se bloquean y no pueden abrirse de nuevo hasta que la membrana vuelve a alcanzar el potencial de reposo. Por lo tanto. en este momento no puede entrar más Na^+ en la célula.

4. En dicho momento los canales de K^+ controlados por voltaje que hay en la membrana están abiertos, lo que permite que los iones de K^+ se muevan libremente a través de ella. El interior del axón está ahora cargado *positivamente*, por lo que el K^+ es empujado hacia el exterior de la célula por la difusión y la presión electrostática. Esta salida de cationes hace que el potencial de membrana vaya recuperando su valor normal. Cuando ocurre esto, los canales de potasio se empiezan a cerrar de nuevo.

5. Una vez que el potencial de membrana recupera su valor normal, los canales de potasio se cierran, y no sale más potasio de la célula. Aproximadamente en este momento, los canales de sodio se reactivan para que otra despolarización pueda hacer que vuelvan a abrirse.

6. En realidad, el potencial de membrana sobrepasa su valor de reposo (−70 mV) y sólo retorna a su valor normal gradualmente. La acumulación de iones de K^+ en el exterior de la membrana es lo que origina su hiperpolarización temporal. Los iones excedentes de K^+ pronto se difunden hacia otros lugares, y el potencial de membrana vuelve a su valor de −70 mV. Finalmente, los transportadores de sodio-potasio expulsan al Na^+ que había ingresado y recuperan al K^+ que había salido.

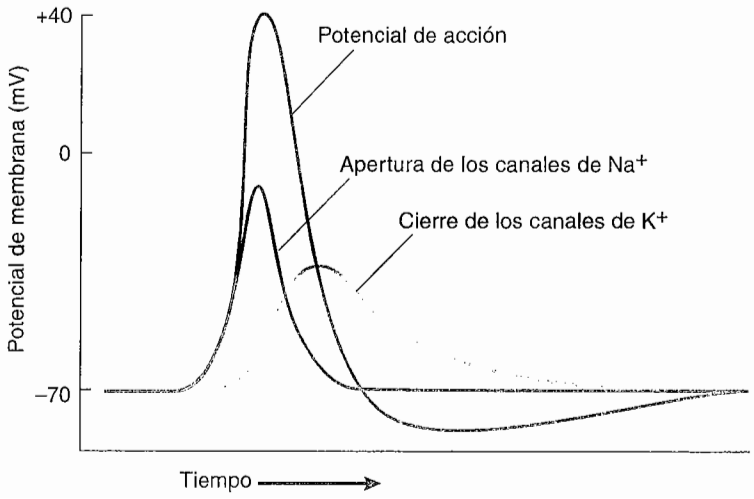


Figura 2.21

Cambios en la permeabilidad de la membrana al Na^+ y al K^+ durante el potencial de acción.

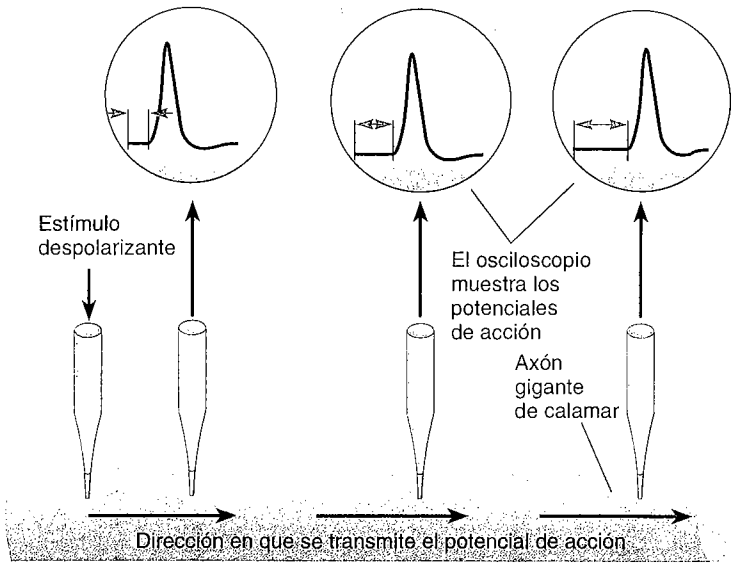


figura 2.22

Conducción del potencial de acción. Cuando se desencadena un potencial de acción, su magnitud no disminuye a medida que se propaga a lo largo del axón. La velocidad de conducción puede calcularse por el intervalo entre la aplicación del estímulo y la aparición del potencial de acción.

La figura 2.21 ilustra los cambios en la permeabilidad de la membrana a los iones de sodio y de potasio durante el potencial de acción (véase la ***figura 2.21***).

¿Cuánto flujo de iones se da en este proceso? El aumento de permeabilidad de la membrana al Na^+ dura poco, y la difusión por una distancia considerable lleva cierto tiempo. Por lo tanto, cuando decimos «el sodio se precipita hacia el interior» no queremos decir que el axoplasma se inunde de Na^+. En el valor máximo del potencial de acción, una capa muy fina del líquido intracelular adyacente a la membrana se llena de iones de Na^+ recién ingresados; esta cantidad de iones es de hecho suficiente para invertir el potencial de membrana. Sin embargo, el tiempo transcurrido no es suficiente para que estos iones inunden todo el axón. Antes de que esto ocurra, los canales de Na^+ se cierran y el K^+ empieza a salir al exterior.

Se han realizado experimentos que han demostrado que un potencial de acción aumenta temporalmente la cantidad de iones de Na^+ en el interior del axón gigante de calamar en un 0,0003 %. Aunque la concentración justo en el borde interior de la membrana es elevada, el número total de iones que entran en la célula es muy pequeño en relación con el que ya hay allí. Esto indica que, a corto plazo, los transportadores de sodio-potasio no desempeñan un papel muy importante. Los escasos iones de Na^+ que logran penetrar se difunden por el resto del axoplasma, y el ligero aumento de la concentración de Na^+ es difícil de apreciar. No obstante, la actividad de los transportadores de sodio-potasio es importante a *largo plazo*. Sin ella , la concentración de iones de sodio en el axoplasma acabaría por aumentar tanto que el axón no podría seguir funcionando.

Conducción del potencial de acción

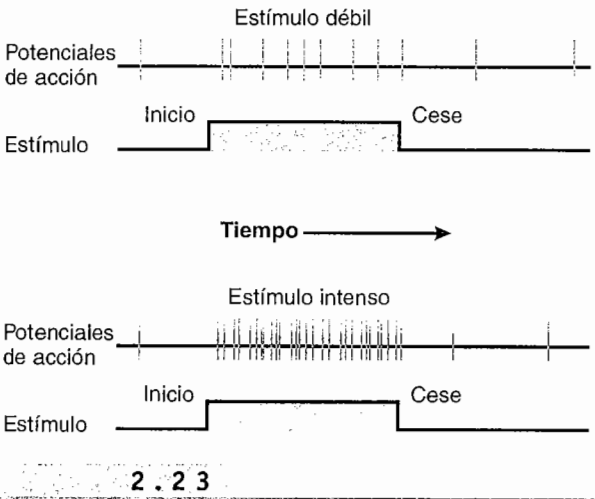
Ahora que tenemos un conocimiento básico del potencial de reposo y de la forma en que se produce el potencial de acción podemos examinar cómo se propaga el mensaje a lo largo del axón, es decir, la *conducción del potencial de acción*. Para estudiar este fenómeno nos serviremos de nuevo del axón gigante de calamar. Conectamos un estimulador eléctrico a un electrodo situado en un extremo del axón y ponemos electrodos de registro, conectados a osciloscopios, a diferentes distancias del electrodo de estimulación. Luego aplicamos un estímulo despolarizante en el extremo del axón y desencadenamos un potencial de acción. Registramos éste en cada uno de los electrodos, uno tras otro. Vemos así que el potencial de acción se conduce a lo largo del axón. A medida que se propaga, su tamaño permanece constante (véase la ***figura 2.22***).

Este experimento establece una ley básica de la conducción axonal: la ley de **«todo o nada»**. Esta ley postula que un potencial de acción se da o no se da, y que una vez desencadenado, se transmite a lo largo del axón hasta su extremo. Un potencial de acción mantiene siempre el mismo tamaño, sin aumentar o disminuir. Y cuando un potencial de acción llega a un punto en el que el axón se ramifica, se divide pero no disminuye de tamaño. Un axón transmitirá un potencial de acción en cualquiera de las dos direcciones, o incluso en ambas, si se ha iniciado en un punto intermedio de su longitud. Sin embargo, como los potenciales de acción de los animales vivos siempre se inician en el extremo del axón unido al soma, los axones normalmente conducen en un solo sentido.

ley de «todo o nada» Principio que defiende que una vez desencadenado el potencial de acción en un axón, éste se propaga, sin disminuir, hasta el final de la fibra.

Como sabemos, la fuerza de una contracción muscular puede variar dentro un rango que va desde muy débil a muy fuerte, y la fuerza de un estímulo puede variar desde apenas perceptible hasta muy intensa. Sabemos que el suceso de potenciales de acción en los axones controla la fuerza de las contracciones musculares y representa la intensidad de un estímulo físico. Pero si el potencial de acción es un fenómeno «todo o nada», ¿cómo puede representar la información que puede variar continuamente? La respuesta es sencilla: un único potencial de acción no es el elemento básico de la información; más bien, la variabilidad de la información está representada por la *frecuencia de descarga* (o tasa de disparo) de un axón. (En este contexto, *descarga* se refiere a la producción de potenciales de acción). Una frecuencia de descarga alta provoca una contracción muscular intensa, y un fuerte estímulo (tal como una luz brillante) produce una elevada frecuencia de descarga en los axones que inervan los ojos. Así pues, la ley de todo o nada se complementa con la **ley de frecuencia** (véase la ***figura 2.23***).

Los potenciales de acción no son los únicos tipos de señales eléctricas que se dan en las neuronas. Como veremos en la última sección de este capítulo, cuando se envía un mensaje a través de una sinapsis se produce una pequeña señal eléctrica en la membrana de la neurona que recibe el mensaje. Para comprender este proceso, y comprender cómo se conducen los potenciales de acción en los axones mielínicos (lo que se explicará más adelante en esta sección), hemos de ver cómo se conducen señales distintas a los potenciales de acción. Para ello, producimos una débil despolarización subumbral (demasiado pequeña para producir un potencial de acción) en un extremo de un axón y registramos su efecto mediante electrodos situados a lo largo del axón. Vemos que el estímulo produce una alteración en el potencial de membrana, que va disminuyendo a medida que se aleja del punto de estimulación (véase la ***figura 2.24***).



2.23

Ley de frecuencia. La intensidad de un estímulo se codifica por la frecuencia de descarga de un axón. La magnitud de cada potencial de acción es siempre constante.

La transmisión de la débil despolarización subumbral es *pasiva*. Ni los canales de sodio ni los de potasio se abren o se cierran. El axón actúa como si fuera un cable eléctrico, transmitiendo a lo largo la corriente que se inició en un extremo. Esta propiedad del axón sigue leyes descubiertas en el siglo XIX que describen la conducción de la electricidad a través de cables telegráficos tendidos sobre el fondo del océano. A medida que se transmite la señal por un cable submarino, va disminuyendo debido a las características eléctricas de éste, incluyendo la filtración a través del aislante y la resistencia del cable. Puesto que la amplitud de la señal disminuye (decrece), esto se denomina *conducción decreciente*. Decimos que la conducción por el axón de una débil despolarización sigue las leyes que describen las **propiedades de cable** del axón —las mismas leyes que describen las propiedades eléctricas de un cable submarino—. Y como las hiperpolarizaciones nunca desencadenan potenciales de acción, estas modificaciones se transmiten asimismo gracias a las propiedades de cable pasivas del axón.

Recordemos que todos los axones de los sistemas nerviosos de los mamíferos, excepto los más pequeños, son mielínicos; sus segmentos están recubiertos por una vaina de mielina, producida por los oligodendrocitos del SNC o por las células de Schwann del SNP. Estos segmentos están separados entre sí por partes del axón al descubierto, los nódulos de Ranvier. La conducción de un potencial de acción en un axón mielínico es algo diferente que en un axón amielínico.

Las células de Schwann (y los oligodendrocitos del SNC) se enrollan estrechamente alrededor del axón, sin dejar líquido extracelular cuantificable entre ellas y el axón. El único lugar en que un axón mielínico entra en contacto con el líquido extracelular es en los nódulos de Ranvier, donde el axón está desprovisto de mielina. En las zonas mielinizadas no puede haber ninguna entrada de Na^+ cuando los canales para este ión están abiertos, ya que no hay sodio extracelular. ¿Cómo puede, entonces, el «potencial de acción» viajar a lo largo del área de la membrana axonal recubierta de mielina? Podemos adivinarlo: por las propiedades de cable. El axón conduce pasivamente el cambio eléctrico desde donde se produce el potencial de acción hasta el siguiente nódulo de Ranvier.

ley de frecuencia Principio que defiende que las variaciones de intensidad de un estímulo u otra información que se transmite por un axón se representa mediante variaciones de la frecuencia de descarga del axón.

propiedades de cable Conducción pasiva de corriente eléctrica, de modo decreciente, a lo largo de un axón.

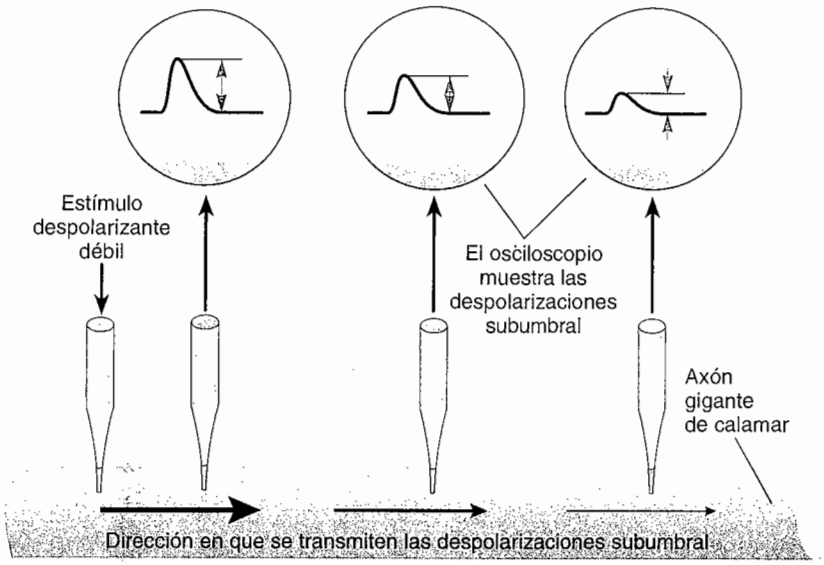


figura 2.24

Conducción decreciente. Cuando se provoca una despolarización subumbral en el axón, la mayor alteración del potencial de membrana se da en las proximidades del electrodo de estimulación y ésta disminuye progresivamente en puntos del axón más lejanos.

El cambio va aminorando, pero aún es lo suficientemente grande como para desencadenar un potencial de acción en el nódulo. Dicho potencial vuelve a desencadenarse, o se repite, en cada nódulo de Ranvier y es transportado, mediante las propiedades de cable del axón, a lo largo del área mielinizada hasta el siguiente nódulo. Este tipo de conducción, que parece saltar de nódulo a nódulo, se denomina **conducción saltatoria,** del latín *saltare*, «bailar». (véase la ***figura 2.25***).

La conducción saltatoria otorga dos ventajas. La primera atañe a la economía. Para que los transportadores de sodio-potasio eliminen el exceso de Na^+ que entra en el axón durante el potencial de acción deben gastar energía. Los iones de sodio penetran en los axones durante los potenciales de acción, y estos iones finalmente tienen que ser eliminados. Los transportadores de sodio-potasio han de estar localizados a lo largo de todo el axón amielínico, ya que el Na^+ entra en él por todas partes. Sin embargo, ya que en un axón mielínico el Na^+ sólo puede entrar en los nódulos de Ranvier, entra mucho menos Na^+ y, consecuentemente, ha de bombearse de nuevo al exterior mucho menos sodio. Por lo tanto, un axón mielínico gasta mucha menos energía para mantener su equilibrio de sodio.

La segunda ventaja que da la mielina es velocidad. La conducción de un potencial de acción es más rápida en un axón mielínico debido a que la transmisión entre los nódulos, que ocurre gracias a las propiedades de cable del axón, es muy rápida. El aumento de velocidad les permite a los animales reaccionar más rápidamente y (sin duda)

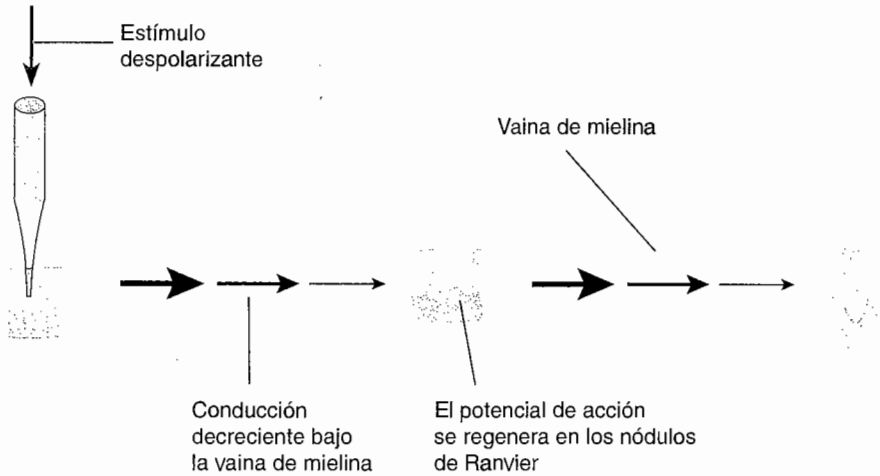


figura 2.25

Conducción saltatoria, que muestra la propagación de un potencial de acción a lo largo de un axón mielínico.

conducción saltatoria Conducción de potenciales de acción por axones mielínicos. El potencial de acción parece saltar de un nódulo de Ranvier al siguiente.

pensar más rápido. Una de las maneras de aumentar la velocidad de conducción consiste en aumentar el tamaño. Al ser tan grande, el axón amielínico del calamar, que tiene un diámetro de 500 µm, alcanza una velocidad de conducción de aproximadamente 35 m/s (metros por segundo). Sin embargo, esta misma velocidad la alcanza un axón mielínico de gato, con un diámetro de tan sólo 6 µm. El axón mielínico más rápido, de 20 µm de diámetro, puede conducir los potenciales de acción a una velocidad de 120 m/s, o 432 km/h (kilómetros por hora). A dicha velocidad, una señal puede ir de un extremo a otro del axón sin tardar demasiado.

resumen intermedio

Comunicación intraneuronal

El mensaje conducido a lo largo del axón se denomina potencial de acción. Las membranas de todas las células del organismo tienen una carga eléctrica, pero sólo los axones pueden producir potenciales de acción. El potencial de la membrana en reposo se da debido a que varios iones se hallan en un grado de concentración diferente en el líquido del interior y del exterior de la célula. El líquido extracelular (al igual que el agua de mar) es rico en Na^+ y Cl^-, y el líquido intracelular lo es en Cl^- y varios aniones orgánicos, designados como A^-.

La membrana de la célula es muy permeable al agua, pero su permeabilidad a varios iones —en particular, al Na^+ y al K^+— está regulada por canales iónicos. Cuando el potencial de membrana está en su valor de reposo (–70 mV), los canales de sodio y de potasio controlados por voltaje están cerrados. El experimento con agua de mar radioactiva nos demostró que cierta cantidad de Na^+ se filtra continuamente al interior del axón, pero el sodio es rápidamente expulsado fuera de la célula por los transportadores de sodio-potasio (que también bombean potasio hacia el *interior* del axón). Cuando un estimulador eléctrico despolariza la membrana del axón de modo que su potencial alcanza el valor umbral de excitación, los canales de sodio controlados por voltaje se abren y el Na^+ se precipita al interior de la célula, impulsado por la fuerza de difusión y por la presión electrostática. La entrada de iones cargados positivamente reduce aún más el potencial de membrana y, de hecho, hace que éste se invierta, haciendo que el interior se vuelva positivo. La apertura de los canales de sodio es temporal; pronto vuelven a cerrarse. La despolarización causada por la entrada de Na^+ activa a los canales de potasio controlados por voltaje, y el K^+ sale del axón, desplazándose a favor de su gradiente de concentración. Esta salida (flujo hacia el exterior) de K^+ rápidamente devuelve al potencial de membrana su valor de reposo.

Puesto que el potencial de acción de un axón determinado es un fenómeno «todo o nada», las neuronas codifican la intensidad mediante su frecuencia de descarga. El potencial de acción normalmente empieza en un extremo del axón, donde éste se une al soma. Viaja de forma continua a lo largo de los axones amielínicos, manteniendo constante su amplitud, hasta que alcanza los botones terminales. (Si el axón se ramifica, el potencial de acción continúa propagándose por cada una de las ramas). En los axones mielínicos, los iones sólo pueden atravesar la membrana en los nódulos de Ranvier, ya que los axones están recubiertos en cualquier otra parte por mielina, la cual los aísla del líquido extracelular. Así, el potencial de acción se conduce de un nódulo de Ranvier al siguiente gracias a las propiedades de cable pasivas. Cuando el mensaje eléctrico alcanza un nódulo, los canales de sodio controlados por voltaje se abren, y se desencadena un nuevo potencial de acción. Este mecanismo ahorra una considerable cantidad de energía, dado que no se requieren transportadores de sodio-potasio a lo largo de las partes mielinizadas del axón, y la conducción saltatoria es más rápida.

Comunicación interneuronal

Ahora que ya conocemos la estructura básica de las neuronas y en qué consiste el potencial de acción, es el momento de describir cómo las neuronas pueden comunicarse entre sí y con los músculos y los órganos sensoriales. Como hemos visto, las neuronas se comunican mediante sinapsis, y el medio que utilizan para transmitirse mensajes es el neurotransmisor (o, en sentido más amplio, la sustancia transmisora) liberado por los botones terminales. Los neurotransmisores se difunden a través del espacio lleno de líquido que hay entre los botones terminales y las membranas de las neuronas con las que establecen sinapsis (las *neuronas postinápticas*). Como veremos en esta sección, los neurotransmisores originan **potenciales postsinápticos** —breves despolarizaciones o hiperpolarizaciones—, que aumentan o disminuyen la frecuencia de descarga del axón de la neurona postsináptica. (La ***animación 2.3: Sinapsis,*** ilustra la información que se presenta en la siguiente sección).

Para saber más sobre la sinapsis, véase el CD interactivo.

Concepto de transmisión química

Para transmitir información entre las células se utilizan sustancias químicas. Estas sustancias —neurotransmisores, neuromoduladores y hormonas— controlan la conducta de las células o de los órganos. Todos estos procedimientos de transmisión requieren células que liberen

potencial postsináptico Alteraciones en el potencial de membrana de una neurona postsináptica, producidas por la liberación de neurotransmior en la sinapsis.

sustancias químicas y moléculas proteicas especializadas (receptores) que las detecten. Estos procedimientos se diferencian básicamente por la distancia que existe entre la célula que segrega la sustancia química y los receptores que la detectan.

Los neurotransmisores son liberados por los botones terminales y detectados por receptores en la membrana de otra célula, localizada a corta distancia. La comunicación en cada sinapsis es privada. Los neuromoduladores viajan más lejos y se esparcen más ampliamente que los neurotransmisores. Los **neuromoduladores** son asimismo liberados por botones terminales, pero son segregados en mayores cantidades y se difunden a través de mayores distancias, modulando la actividad de muchas neuronas en una zona determinada del encéfalo. La mayoría de los neuromoduladores están compuestos por moléculas similares a las proteínas, llamadas *péptidos*, que se describen más adelante en este capítulo.

Gran parte de las hormonas son producidas por células localizadas en las **glándulas endocrinas** (del griego *endo*, «dentro», y *krinein*, «secretar»). Otras son producidas por células especializadas localizadas en diferentes órganos, como el estómago, los intestinos, los riñones y el encéfalo. Las células que segregan hormonas liberan estas sustancias en el líquido extracelular. Las hormonas son luego captadas por los capilares y distribuidas al resto del organismo a través del torrente circulatorio. Afectan a la actividad de las células (incluidas las neuronas) que tienen receptores especializados localizados, ya sea en la superficie de sus membrana o en el interior de sus núcleos. (Ambos tipos se describirán después, en este capítulo). Las células que tienen receptores para una hormona concreta son llamadas **células de actuación** (o células diana) de esa hormona; sólo estas células responden a ella. Muchas neuronas tienen receptores de hormona, y las hormonas pueden afectar la conducta, estimulándolos y cambiando la actividad de dichas neuronas. Por ejemplo, una hormona sexual, la testosterona, aumenta la agresividad en la mayoría de los mamíferos macho.

Los neurotransmisores, los neuromoduladores y las hormonas ejercen sus efectos sobre las células uniéndose a una región concreta de la molécula receptora, llamada **lugar de unión.** Una molécula de la sustancia química se encaja en el lugar de unión como una llave encaja en una cerradura; la forma del lugar de unión y la de la molécula de neurotransmisor son complementarias. (Una sustancia química que se une a un lugar de unión recibe el nombre de **ligando,** del latín *ligare*, «unirse»). Los neurotransmisores, neuromoduladores u hormonas son ligandos naturales, producidos por células del organismo. Pero otras sustancias químicas que se encuentran en la naturaleza (principalmente en plantas o en venenos tóxicos de animales) también pueden actuar como ligandos. Además, se pueden sintetizar ligandos artificiales en el laboratorio. Estas sustancias químicas se estudiarán en el capítulo 4, que trata de los fármacos y sus efectos.

Estructura de las sinapsis

Como ya hemos visto, las sinapsis son conexiones entre los botones terminales de los extremos de las ramas del axón de una neurona y la membrana de otra. Las sinapsis pueden darse en tres lugares: sobre las dendritas, sobre el soma y sobre otros axones. Estas sinapsis se denominan *axodendríticas, axosomáticas* y *axoaxónicas*, respectivamente. Las sinapsis axodendríticas pueden ocurrir sobre la superficie lisa de una dendrita o sobre **espinas dendríticas** —pequeñas protuberancias que sobresalen de la dendrita de varios tipos de neuronas grandes del encéfalo— (véase la ***figura 2.26***).

En la figura 2.27 se representa una sinapsis. La **membrana presináptica**, que se encuentra al final del botón terminal, se sitúa frente a la **membrana postsináptica**, que se encuentra en la neurona que recibe el mensaje (la neurona *postsináptica*). Estas dos membranas se enfrentan una a otra a través del espacio sináptico, una hendidura que varía de tamaño de una sinapsis a otra pero que por lo general es de unos 20 nm de ancho. (Un nanómetro —nm— es una mil millonésima de metro). El **espacio sináptico** contiene líquido extracelular, a través del cual se difunde el neurotransmisor. Un entramado de filamentos cruza el espacio sináptico y mantiene a las membranas presináptica y postsináptica alineadas (véase la ***figura 2.27***).

neuromodulador Sustancia que se segrega de forma natural y actúa como un neurotransmisor excepto en que no se circunscribe al espacio sináptico sino que se difunde por el líquido extracelular.

glándula endocrina Glándula que libera sus secreciones al líquido extracelular que rodea a los capilares y de ahí al torrente sanguíneo.

célula de actuación Célula que es afectada directamente por una hormona o una fibra nerviosa.

lugar de unión Zona de una proteína receptora a la que se une un ligando.

ligando Una sustancia química que se liga al lugar de unión de un receptor.

espina dendrítica Pequeño engrosamiento en la superficie de una dendrita, donde establece sinapsis el botón terminal de otra neurona.

membrana presináptica Membrana de un botón terminal adyacente a la membrana postsináptica a través de la cual se libera el neurotransmisor.

membrana postsináptica Membrana celular enfrente del botón terminal de la célula en una sinapsis; membrana de la célula que recibe el mensaje

espacio sináptico Espacio entre la membrana presináptica y la membrana postsináptica.

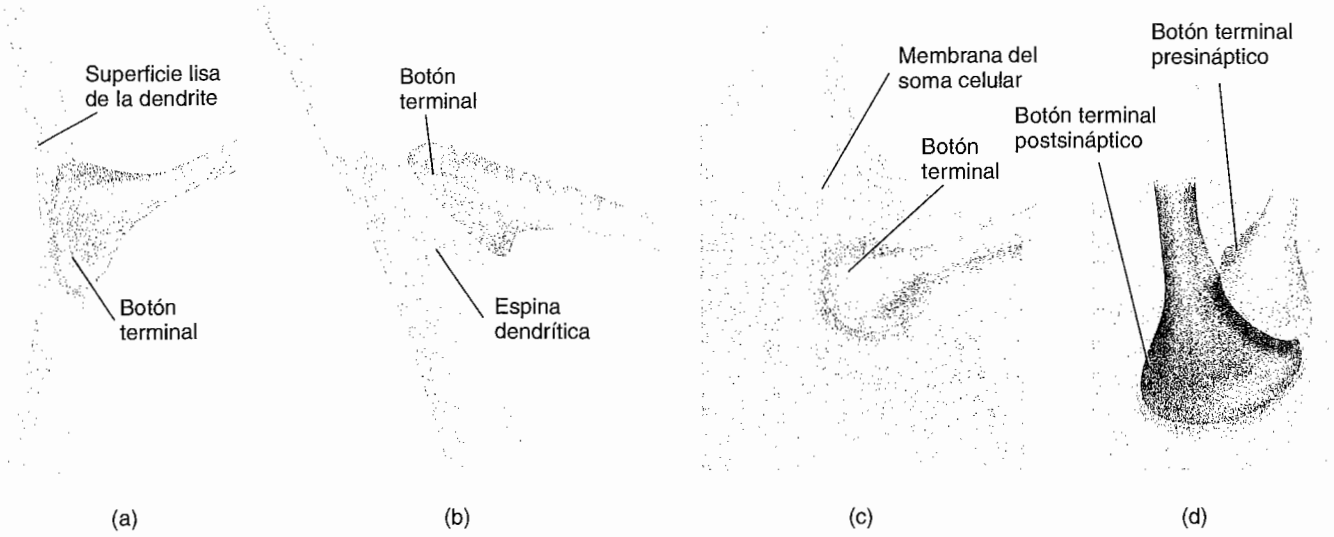


Figura 2.26

Tipos de sinapsis. Las sinapsis axodendríticas pueden darse en la superficie lisa de una dendrita (a), o en las espinas dendríticas (b). Las sinapsis axosomáticas se dan en la membrana del soma celular (c). Las sinapsis axoaxónicas están formadas por sinapsis entre dos botones terminales (d).

Como se habrá observado en la figura 2.27, en el citoplasma del botón terminal se encuentran tres estructuras a destacar: las mitocondrias, las vesículas sinápticas y una cisterna. También observamos microtúbulos, encargados de transportar sustancias entre el soma y el botón terminal. La presencia de mitocondrias implica que el botón terminal necesita energía para realizar sus funciones. Las **vesículas sinápticas** son pequeños corpúsculos redondeados, con forma esférica u ovalada. (El término *vesícula* significa «pequeña vejiga»). Muchos botones terminales contienen dos tipos de vesículas sinápticas: grandes y pequeñas. Las pequeñas (que se encuentran en todos los botones terminales) contienen moléculas de neurotransmisor. Su número oscila entre una docena escasa y varios cientos. La membrana de las vesículas sinápticas pequeñas está formada por aproximadamente 10.000 moléculas lipídicas en las que están insertadas unas 200 moléculas proteícas. Estas proteínas sirven para ayudar a transportar las vesículas dentro de los botones terminales y llenarlas con el neurotransmisor. La cantidad de dichas vesículas es mayor alrededor de la parte de la membrana presináptica que justo delante del espacio sináptico —próxima a la **zona de liberación,** región desde la que se libera el neurotransmisor—. En muchos botones terminales pueden verse grandes vesículas sinápticas de núcleo denso dispersas. Estas vesículas contienen uno de los numerosos neuropéptidos diferentes, cuyas funciones se describen más adelante en este capítulo (véanse las **figuras 2.27 y 2.28**).

Las vesículas sinápticas pequeñas se producen en el aparato de Golgi, situado en el soma, y son transportadas mediante transporte axoplásmico rápido hasta los botones terminales. Como veremos más adelante, también son producidas en el botón terminal a partir de material reciclado, en las **cisternas**, que son acumulaciones de membrana análogas al aparato de Golgi. Las vesículas sinápticas grandes sólo se producen en el soma y son transportadas a través del axoplasma hasta los botones terminales.

En una microfotografía electrónica, la membrana postsináptica que está frente al botón terminal tiene un aspecto algo más grueso y denso que en cualquier otra zona. Esta densidad postsináptica se debe a la presencia de receptores —moléculas proteicas especializadas que detectan la presencia de neurotransmisores en el espacio sináptico— (véanse las ***figuras 2.27*** y ***2.28***).

Liberación del neurotransmisor

Cuando se transmiten los potenciales de acción a lo largo de un axón (y se propagan por todas sus ramas), algo sucede en el interior de todos los botones terminales: una

vesícula sináptica Estructura de forma granular, hueca y pequeña, que se encuentra en los botones terminales; contiene moléculas de neurotransmisor.

zona de liberación Región en el interior de la membrana presináptica de una sinapsis a la que se unen las vesículas sinápticas, liberando su neurotransmisor al espacio sináptico.

cisterna Parte del aparato de Golgi; mediante el proceso de pinocitosis recibe fragmentos de la membrana presináptica y los recicla convirtiéndolos en vesículas sinápticas.

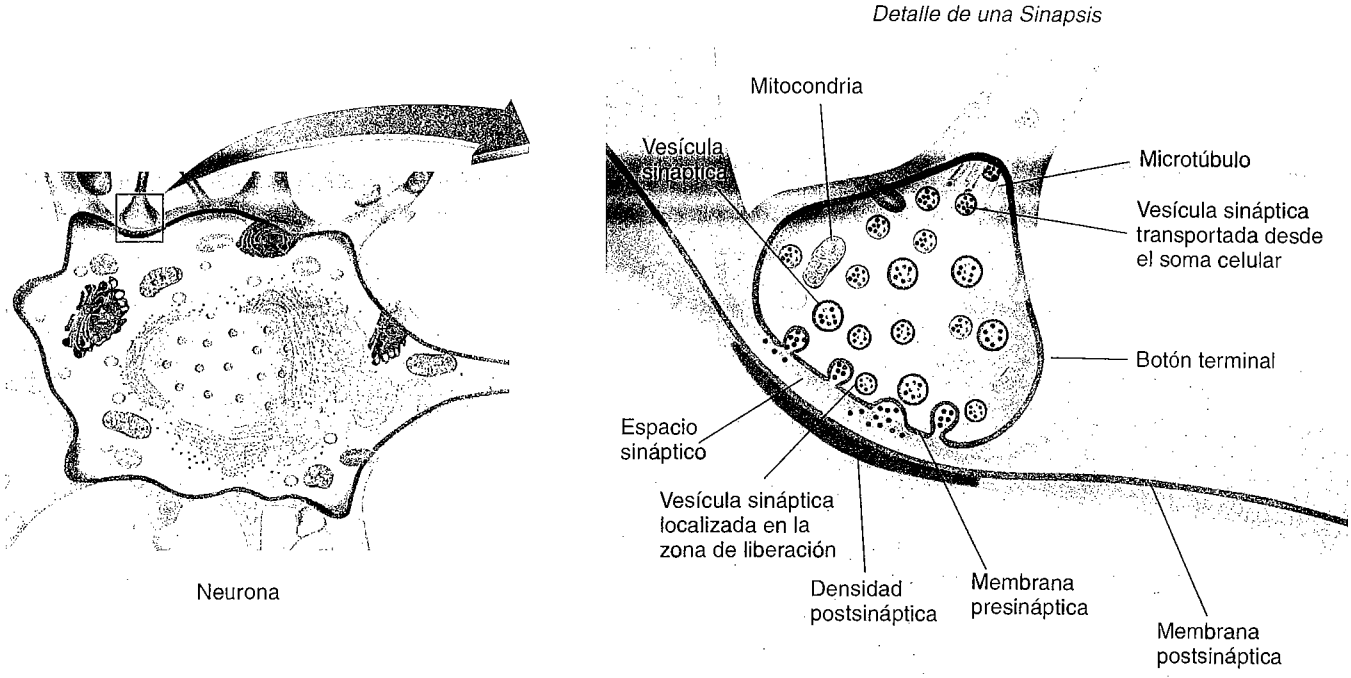


Figura 2.27

Vista detallada de una sinapsis.

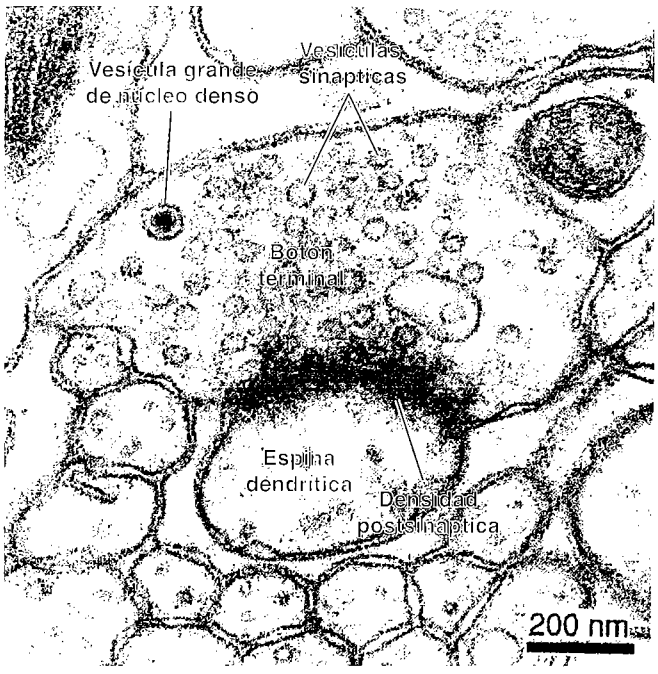


Figura 2.28

Fotografía de microscopio electrónico que muestra una sección transversal de una sinapsis. El botón terminal contiene muchas vesículas sinápticas, llenas de neurotransmisor, y una única vesícula grande de núcleo denso, llena de péptido.

(Tomado de De Camilli, P. et al., en *Synapses*, editado por W.M. Cowan, T. C. Südhof y C. F. Stevens. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 2001).

cierta cantidad de pequeñas vesículas sinápticas localizadas justo delante de la membrana presináptica se fusionan con ella y luego se rompen, liberando su contenido en el espacio sináptico.

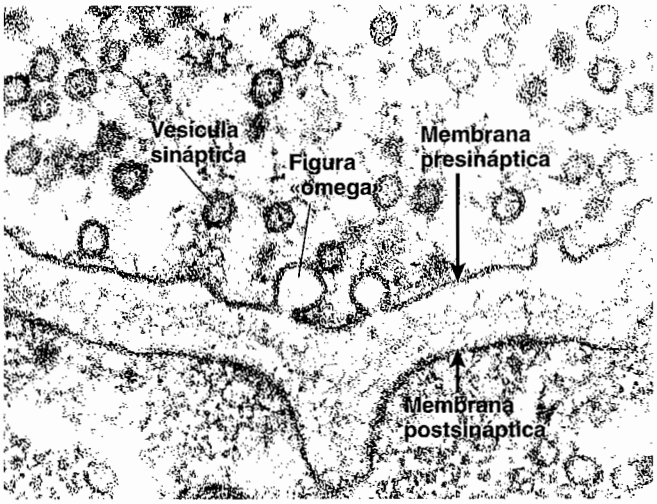
Heuser y colaboradores (Heuser, 1977; Heuser y cols., 1979) obtuvieron microfotografías que ilustran este proceso. Como la liberación del neurotransmisor es un acontecimiento muy rápido, que dura tan sólo unos pocos milisegundos, se requieren procedimientos especiales para detener la acción de modo que se puedan estudiar sus pormenores. Los investigadores estimularon eléctricamente el nervio unido a un músculo de rana aislado y después colocaron el músculo en un bloque de cobre puro, que había sido congelado a 4 K (aproximadamente, –269 °C). El contacto con el metal superfrío congeló la capa externa del tejido en 2 milisegundos o menos. El hielo mantuvo en su lugar los componentes de los botones terminales hasta que pudieron ser estabilizados químicamente y examinados al microscopio electrónico. La figura 2.29 muestra una sección transversal de parte de tal sinapsis; obsérvense las vesículas que parecen fusionarse con la membrana presináptica, adoptando la forma omega (Ω) (véase la ***figura 2.29***).

¿Cómo provoca un potencial de acción que las vesículas sinápticas liberen el neurotransmisor? Basándose en experimentos con células secretoras de diferentes especies, Almers (1990) propuso el siguiente modelo. Algunas vesículas sinápticas están «ancladas» en la membrana presináptica, listas para liberar su neurotransmisor al espacio

Figura 2.29

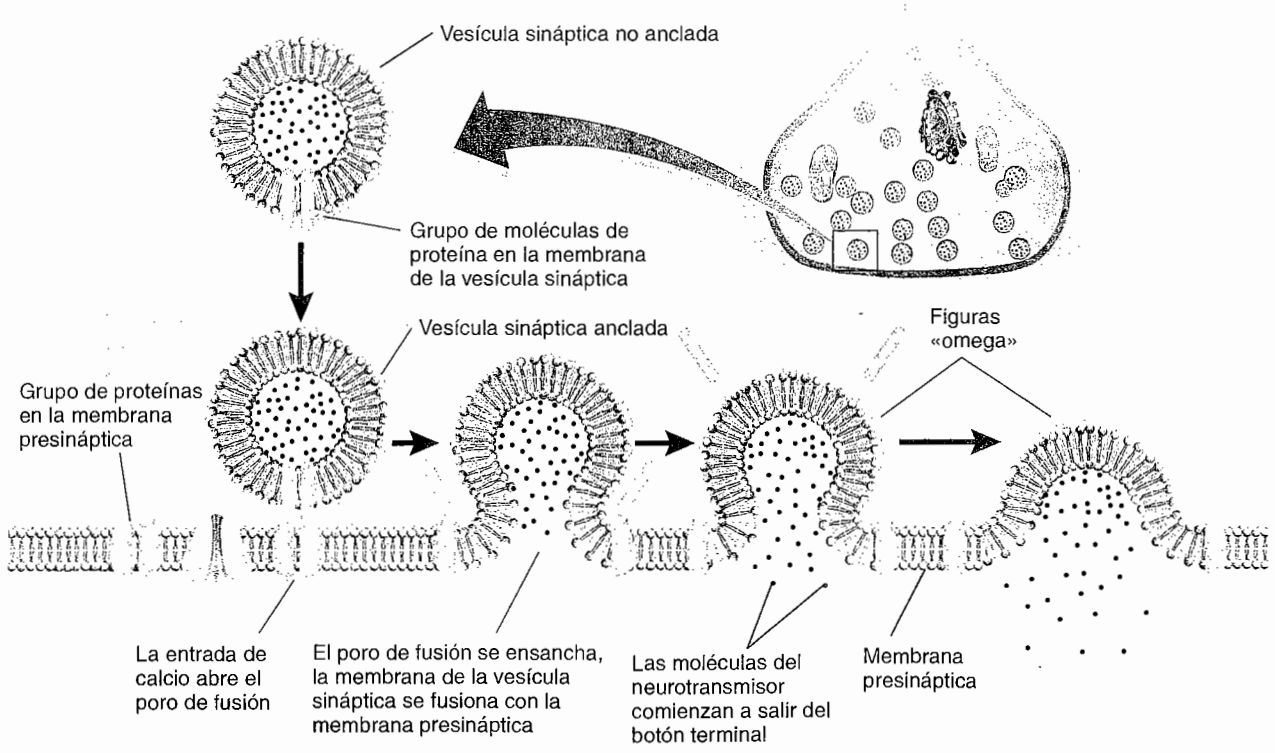
Fotografía de microscopio electrónico que muestra una sección transversal de una sinapsis. Las figuras con forma de omega son vesículas sinápticas que se están fusionando con las membranas presinápticas de los botones terminales que establecen sinapsis con el músculo de rana.

(De Heuser, J. E., en *Society for Neuroscience Symposia, Vol. II,* editado por W. M. Cowan y J. A. Ferrendelli. Bethesda, MD: Society for Neuroscience, 1977).



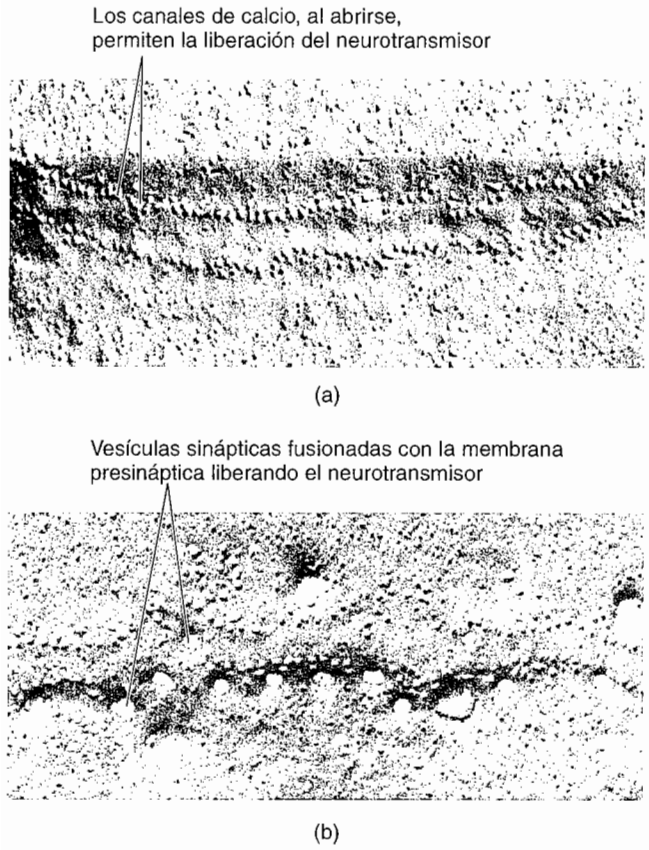
sináptico. El acoplamiento se lleva a cabo cuando grupos de moléculas proteicas se unen a otras moléculas proteicas, localizadas en la membrana presináptica (véase la ***figura 2.30***).

La zona de liberación de la membrana presináptica tiene canales de calcio controlados por voltaje. Cuando la membrana del botón terminal se despolariza debido a la llegada de un potencial de acción, estos canales se abren. Al igual que los iones de sodio, los iones de calcio (Ca^{2+}) están más concentrados en el líquido extracelular. Así, cuando se abren los canales de calcio controlados por voltaje, el Ca^{2+} entra en la célula, empujado por la pre-



2.30

Liberación del neurotransmisor. Un potencial de acción abre los canales de calcio. Los iones de calcio penetran y se unen a la proteína encajada en la membrana de las vesículas sinápticas ancladas en la zona de liberación. Los poros de fusión se abren, liberando el neurotransmisor en el espacio sináptico. La membrana de las vesículas se fusiona con la del botón terminal.



2.31

Microfotografía de la liberación del neurotransmisor por un botón terminal que establece sinapsis con un músculo de rana. Las imágenes muestran el área de la zona de fusión del botón terminal. (a) Inmediatamente antes de la liberación. Las dos líneas de puntos probablemente sean canales de calcio. (b) Durante la liberación. Los círculos más grandes son aberturas en la membrana presináptica, que liberan el contenido de las vesículas sinápticas que se han fusionado con ella.
(De Heuser, J., y Reese, T. Journal of Cell Biology, 1981, 88, 564-580).

sión electrostática y la fuerza de difusión. La entrada de Ca^{2+} es una etapa esencial; si se sumergen las neuronas en una solución que no contenga iones de calcio, el potencial de acción ya no causa la liberación de neurotransmisor. (Transportadores de calcio, que operan de forma similar a los de sodio-potasio, extraen más tarde el Ca^{2+} intracelular).

Como veremos más adelante en este capítulo y en otros posteriores del libro, los iones de calcio desempeñan muchas funciones importantes en los procesos biológicos que ocurren en el interior de las células. Estos iones pueden unirse a diversos tipos de proteínas, modificando sus características. Conforme a lo que señaló Almers (1990), los iones de calcio que penetran en el botón terminal se ligan a los grupos de moléculas proteicas que fijan la membrana de las vesículas sinápticas a la membrana presináptica. Esto hace que se separen los segmentos de los grupos proteicos, formando un *poro de fusión* —una abertura a través de las dos membranas que permite que se fusionen—. El proceso de fusión dura aproximadamente 0,1 milisegundos (véase la ***figura 2.30***).

La figura 2.31 muestra dos microfotografías de la membrana presináptica, antes y después de que los poros de fusión se hayan abierto. Vemos el frente de la membrana presináptica como se vería desde la membrana sináptica. Podemos apreciar que las vesículas sinápticas están alineadas formando una hilera a lo largo de la zona de liberación. Parece ser que los pequeños abultamientos dispuestos en línea a cada lado de las vesículas sinápticas son canales de cálcio controlados por voltaje (véase la ***figura 2.31***).

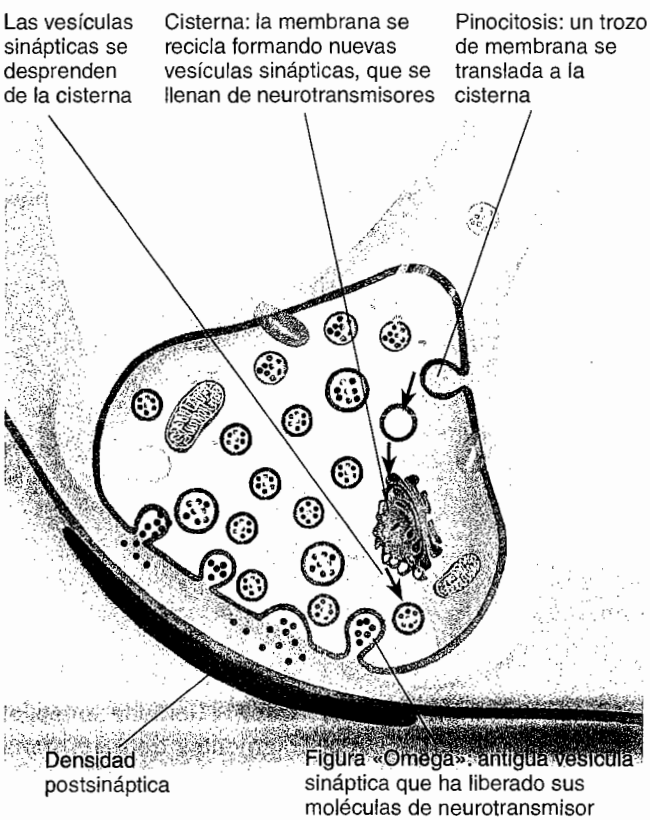
¿Qué sucede con la membrana de las vesículas sinápticas después de que éstas se hayan roto y hayan liberado el neurotransmisor que contenían? Cada vez que se libera un neurotransmisor, la membrana del botón terminal incorpora la membrana de las vesículas sinápticas que se fusionan con ella y se hace ligeramente más grande. Evidentemente, este proceso no puede prolongarse indefinidamente; de lo contrario, los botones terminales se harían enormemente grandes. La respuesta es que la membrana se recicla. Heuser y Reese (1973) propusieron que cuando las vesículas sinápticas se fusionan con la membrana presináptica y se abren, sus membranas se agregan a la del botón terminal, la cual, en consecuencia, se hace más grande. Por lo tanto, si ha de mantenerse el tamaño apropiado del botón terminal, ha de eliminarse algo de membrana. Los autores obtuvieron pruebas que sugerían que en el punto de unión entre el axón y el botón terminal, el citoplasma atrapa pequeños fragmentos de membrana mediante un proceso denominado **pinocitosis**. Los frag-

pinocitosis Incorporación de pequeños fragmentos de la membrana celular, que se transportan al interior de la célula.

mentos de membrana emigran a las cisternas y se fusionan con ellas, combinándose así las moléculas lipídicas de su membrana con las de las cisternas. Entonces se producen nuevas vesículas sinápticas a medida que cadenas de membrana se desprenden de las cisternas. Las proteínas apropiadas se insertan en la membrana de estas vesículas, las vesículas se llenan de moléculas de neurotransmisor y se transportan hacia la membrana presináptica. Parece ser que el proceso completo de reciclado dura aproximadamente un minuto (Betz y Berwick, 1992) (véase la ***figura 2.32***).

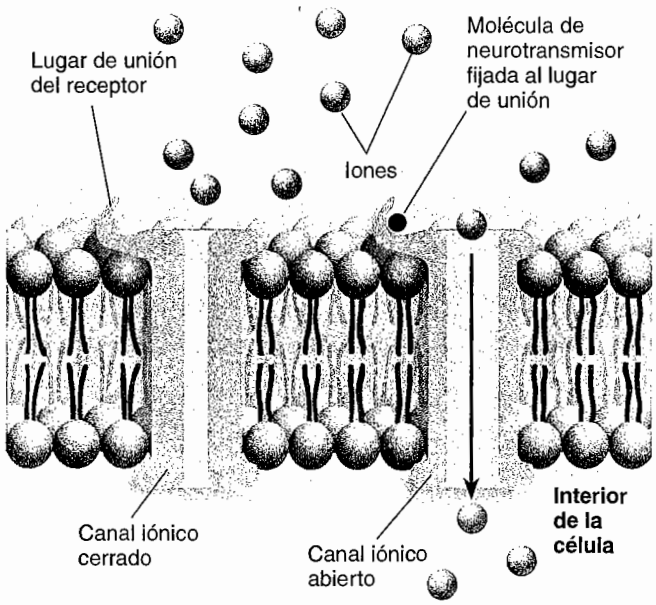
Activación de los receptores

¿Cómo producen las moléculas de neurotransmisor una despolarización o hiperpolarización en la membrana postsináptica? Difundiéndose a través del espacio sináptico y uniéndose a lugares de unión de moléculas proteicas especiales, localizadas en la membrana postsináptica y denominadas **receptores postsinápticos.** Una vez que ha tenido lugar el acoplamiento, los receptores postsinápticos abren los **canales iónicos controlados por neurotransmisor,** los cuales permiten el paso de iones específicos dentro o fuera de la célula. Así, la presencia de neurotransmisor en el espacio sináptico permite a determinados iones atravesar la membrana, modificando el potencial de membrana local.



2.32

Reciclado de la membrana de las vesículas sinápticas que han liberado el neurotransmisor en el espacio sináptico.



2.33

Receptores ionotrópicos. El canal iónico se abre cuando una molécula de neurotransmisor se fija al lugar de unión. El dibujo es esquemático para ser más claro; en realidad, las moléculas de neurotransmisor son mucho más grandes que los iones.

Los neurotransmisores abren los canales iónicos mediante al menos dos métodos diferentes, directo e indirecto. El método directo es más sencillo, luego lo describiremos primero. La figura 2.33 ilustra un canal iónico controlado por neurotransmisor que está equipado con su propio lugar de unión. Cuando una molécula del neurotransmisor apropiado se une a él, el canal iónico se abre. Formalmente a esta combinación de receptor/canal iónico se le llama **receptor ionotrópico** (véase la ***figura 2.33***).

Los receptores ionotrópicos fueron descubiertos en primer lugar en el órgano que produce corriente eléctrica en el pez torpedo, la raya eléctrica, en el que son muy abundantes. (La raya eléctrica es un pez que genera

receptor postsináptico Molécula receptora en la membrana postsináptica de una sinapsis en la que hay un lugar de unión para un neurotransmisor.

canal iónico controlado por neurotransmisor Canal iónico que se abre cuando una molécula de un neurotransmisor se une a un receptor postsináptico.

receptor ionotrópico Receptor en el que hay un lugar de unión para un neurotransmisor y un canal iónico que se abre cuando una molécula de neurotransmisor se une al lugar de unión.

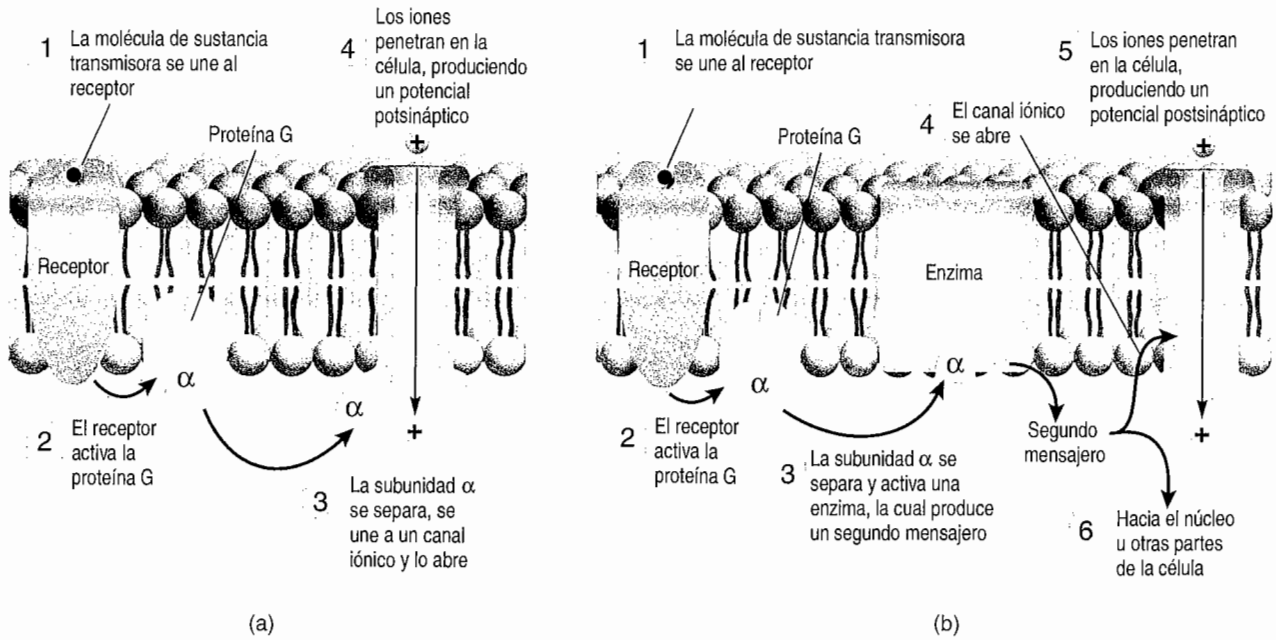


figura 2.34

Receptores metabotrópicos. (a) El canal iónico es abierto directamente por la subunidad α de una proteína G activada. (b) La subunidad α de la proteína G activa una enzima, la cual produce un segundo mensajero que abre el canal iónico.

una potente corriente eléctrica, no un arma de la *Guerra de las Galaxias*). Estos receptores, que son sensibles a un neurotransmisor llamado *acetilcolina,* tienen canales de sodio. Cuando estos canales están abiertos, los iones de sodio penetran en la célula y despolarizan la membrana.

El método indirecto es más complicado. Algunos receptores no abren canales iónicos directamente, sino que inician una cadena de acontecimientos químicos. Estos receptores se llaman **receptores metabotrópicos** porque implican procesos que requieren que la célula gaste energía metabólica. Se encuentran situados muy cerca de otra proteína unida a la membrana, una **proteína G.** Cuando una molécula de neurotransmisor se une con un receptor, éste activa una proteína G, localizada dentro de la membrana cerca del receptor. Cuando está activada, la proteína G activa una enzima que estimula la producción de una sustancia química, denominada **segundo mensajero.** (El neurotransmisor es el primer mensajero). Las moléculas del segundo mensajero se mueven a través del citoplasma, uniéndose a los canales iónicos vecinos y haciendo que se abran. En comparación con los potenciales postsinápticos producidos por receptores ionotrópicos, los producidos por receptores metabotrópicos tardan más en empezar y duran más (véase la ***figura 2.34***).

El primer segundo mensajero que se descubrió fue el *AMP cíclico*, una sustancia química que se sintetiza a partir del ATP. Desde entonces se han descubierto varios segundos mensajeros más. Como veremos en capítulos posteriores, los segundos mensajeros desempeñan un papel importante tanto en la comunicación sináptica como en la no sináptica. Y pueden hacer algo más que abrir canales iónicos. Por ejemplo, pueden desplazarse hasta el núcleo o a otras regiones de la célula e iniciar cambios bioquímicos que afectan a las funciones de la célula. Pueden incluso activar o inhibir genes específicos, iniciando o terminando así la producción de determinadas proteínas.

receptor metabotrópico Receptor en el que hay un lugar de unión para un neurotransmisor; activa una enzima que inicia una serie de acontecimientos que abren un canal iónico en cualquier otro lugar de la membrana celular cuando una molécula del neurotransmisor se fija al lugar de unión.

proteína G Proteína acoplada a un receptor metabotrópico; envía mensajes a otras moléculas cuando un ligando se une al receptor y lo activa.

segundo mensajero Sustancia química que se produce cuando una proteína G activa a una enzima; transmite una señal que produce la apertura del canal iónico o hace que sucedan otros fenómenos en la célula.

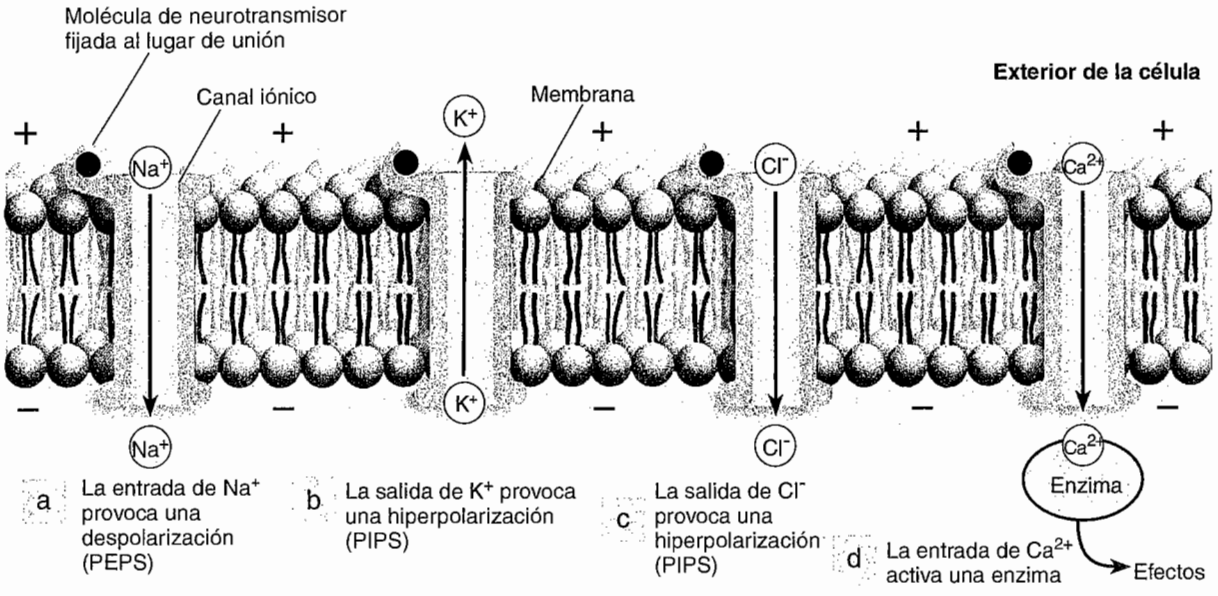


Figura 2.35

Movimientos iónicos durante los potenciales postsinápticos.

Potenciales postsinápticos

Como se mencionó anteriormente, los potenciales postsinápticos pueden ser tanto despolarizantes (excitatorios) como hiperpolarizantes (inhibitorios). Lo que determina el carácter del potencial postsináptico en una sinapsis determinada no es el neurotransmisor en sí mismo. En lugar de ello, esto está determinado por las características de los receptores postsinápticos —en concreto, por el *tipo específico de canal iónico que abren*—.

Como se muestra en la figura 2.35, existen cuatro tipos principales de canales iónicos controlados por neurotransmisor en la membrana postsináptica: canales de sodio (Na^+), de potasio (K^+), de cloro (Cl^-) y de calcio (Ca^{2+}). Aunque en la figura se representan sólo canales iónicos activados directamente (ionotrópicos), hay que tener en cuenta que la mayoría de los canales iónicos están activados indirectamente, mediante receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G.

El canal de sodio controlado por neurotransmisor es la principal fuente de potenciales excitatorios postsinápticos. Como hemos visto, los transportadores de sodio-potasio mantienen al sodio fuera de la célula, en espera de que las fuerzas de difusión y de presión electrostática le empujen hacia el interior. Obviamente, cuando los canales de sodio se hallan abiertos, el resultado es una despolarización —un **potencial excitatorio postsináptico (PEPS)**— (véase la ***figura 2.35a***).

También hemos visto que los transportadores de sodio-potasio mantienen un pequeño excedente de iones de potasio dentro de la célula. Si los canales de potasio se abren, algunos de estos cationes se moverán a favor de este gradiente y saldrán de la célula. Como el K+ está cargado positivamente, su salida hiperpolarizará la membrana, produciendo un **potencial inhibitorio postsináptico (PIPS)** (véase la ***figura 2.35b***).

En muchas sinapsis, los neurotransmisores inhibitorios abren canales de cloro en lugar de (o además de) canales de potasio. El efecto de abrir canales de cloro depende del potencial de membrana de la neurona. Si la membrana se halla en potencial de reposo, no ocurrirá nada, ya que (como vimos antes) las fuerzas de difusión y de presión electrostática se contrarrestan perfectamente en cuanto al ión de cloro. Sin embargo, si el potencial de membrana ya ha sido despolarizado por la actividad de sinapsis excitatorias que se dan en lugares cercanos, entonces la apertura de canales de cloro permitirá al Cl- entrar en la célula. Este afluencia de aniones llevará de nuevo al potencial de membrana a su estado normal de reposo. Así, la apertura de canales de cloro sirve para neutralizar los PEPs (véase la ***figura 2.35c***).

El cuarto tipo de canal iónico controlado por neurotransmisor es el canal de calcio. Los iones de calcio (Ca^{2+}),

potencial excitatorio postsináptico (PEPS) Despolarización excitatoria de la membrana postsináptica de una sinapsis, causada por la liberación de un neurotransmisor en el botón terminal.

potencial inhibitorio postsináptico (PIPS) Hiperpolarización inhibitoria de la membrana postsináptica de una sinapsis, causada por la liberación de un neurotransmisor en el botón terminal.

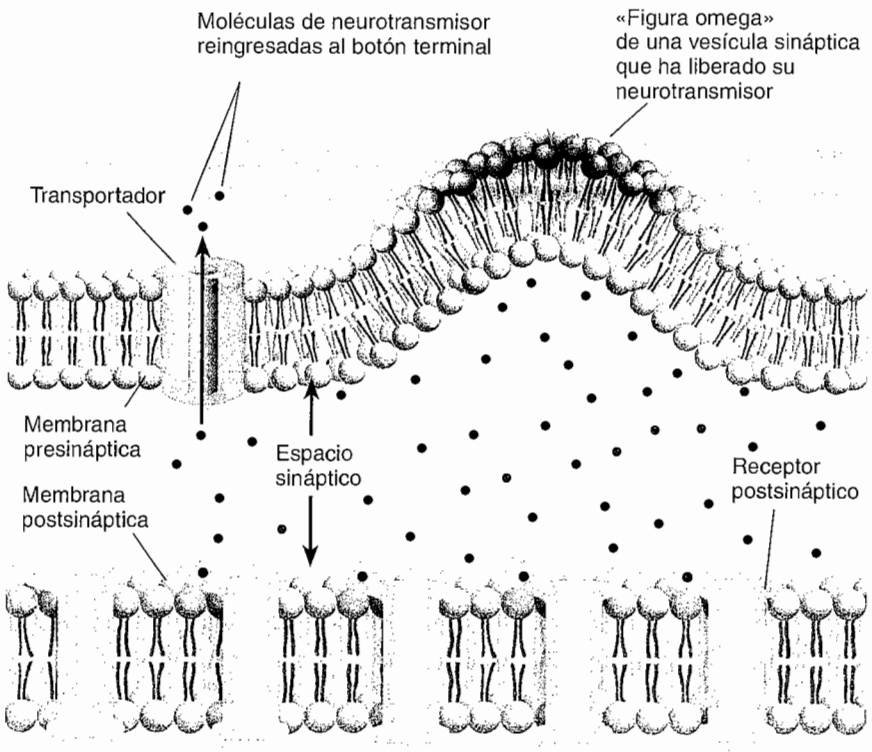


figura 2.36

Recaptación. Las moléculas de un neurotransmisor que se ha liberado en el espacio sináptico son llevadas de vuelta al interior del botón terminal.

al tener carga positiva y encontrarse en una mayor concentración en el exterior de la célula, actúan igual que los iones de sodio; es decir, la apertura de canales de calcio despolariza la membrana, produciendo PEPS. Pero el calcio hace todavía más. Como vimos antes en este capítulo, la entrada de calcio en el interior del botón terminal desencadena la migración de vesículas sinápticas y la liberación del neurotransmisor. En las dendritas de la célula postsináptica, el calcio se une con enzimas especiales, y las activa. Estas enzimas tienen una serie de efectos, entre ellos el de producir cambios bioquímicos y estructurales en la neurona postsináptica. Como veremos en el capítulo 13, uno de los modos en que el aprendizaje afecta a las conexiones entre neuronas implica que se den cambios en las espinas dendríticas, iniciados por la apertura de canales de calcio (véase la ***figura 2.35d***).

Finalización de los potenciales postsinápticos

Los potenciales postsinápticos son breves despolarizaciones o hiperpolarizaciones debidas a la activación de los receptores postsinápticos por moléculas de un neurotransmisor. Dos mecanismos hacen que sean breves: la recaptación y la inactivación enzimática.

Los potenciales postsinápticos producidos por la mayoría de las sustancias transmisoras terminan debido a la **recaptación.** Este proceso consiste sencillamente en que el botón terminal elimina con extraordinaria rapidez el neurotransmisor del espacio sináptico. La sustancia transmisora no reingresa en las vesículas que habían sido capturadas por la membrana del botón terminal. En vez de esto, la membrana tiene moléculas de transporte especiales que emplean las reservas de energía de la célula para forzar a las moléculas del neurotransmisor a transladarse directamente desde el espacio sináptico al interior del citoplasma —del mismo modo que los transportadores de sodio-potasio mueven Na^+ y K^+ a través de la membrana—. Cuando llega un potencial de acción, el botón terminal libera una pequeña cantidad de neurotransmisor en el espacio sináptico y después la vuelve a reabsorber; de modo que los receptores postsinápticos están expuestos sólo brevemente al neurotransmisor (véase la ***figura 2.36***).

La **inactivación enzimática** se lleva a cabo mediante la acción de una enzima que destruye las moléculas del neu-

recaptación Reingreso de un neurotransmisor que acaba de ser liberado por el botón terminal a través de su membrana, lo que finaliza el potencial postsináptico.

inactivación enzimática Destrucción de un neurotransmisor por una enzima tras su liberación (por ejemplo, destrucción de la acetilcolina por la acetilcolinesterasa).

rotransmisor. Hasta donde sabemos, los potenciales postsinápticos finalizan de esta forma sólo en el caso de un neurotransmisor: la **acetilcolina** (**ACh**). La transmisión en las sinapsis de las fibras musculares y en algunas sinapsis entre neuronas en el sistema nervioso central está mediada por la ACh. Los potenciales postsinápticos producidos por la ACh son de corta duración debido a que en estas sinapsis la membrana postsináptica contiene una enzima, denominada **acetilcolinesterasa** (**AChE**). La AChE degrada la ACh, descomponiéndola en sus constituyentes: colina y acetato. Puesto que ninguna de estas sustancias puede activar los receptores postsinápticos, el potencial postsináptico termina una vez que las moléculas de ACh se han escindido. La AChE es un destructor de la ACh extremadamente activo; una molécula de AChE puede dividir más de 5.000 moléculas de ACh cada segundo.

Recordemos que K. D., la mujer cuyo caso clínico expusimos al comienzo de este capítulo, sufría una debilidad muscular progresiva. Tal como su neuróloga estimó, K. D. tenía miastenia grave. Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1672 por Thomas Willis, un médico inglés. El término significa literalmente «debilidad muscular grave». No es un trastorno muy frecuente, pero la mayoría de los expertos creen que muchos casos de intensidad moderada quedan sin diagnosticar.

En 1934 la Dra. Mary Walter señaló que los síntomas de la miastenia grave son similares a los efectos del curare, un veneno que bloquea la transmisión neural en las sinapsis de los músculos. Una droga llamada *fisostigmina,* la cual desactiva la acetilcolinesterasa, sirve como antídoto en la intoxicación por curare Como acabamos de ver, la AChE es una enzima que destruye la ACh y pone fin a los potenciales postsinápticos que ésta produce. Al desactivar la AChE, la fisostigmina aumenta y prolonga en gran medida los efectos de la ACh sobre la membrana postsináptica. Así, aumenta la fuerza de la transmisión sináptica en las sinapsis de los músculos e invierte los efectos del curare. (En el capítulo 4 se hablará más tanto del curare como de la fisostigmina).

La Dra. Walter dedujo que si la fisostigmina invertía los efectos de la intoxicación por curare, quizá invertiría los síntomas de la miastenia grave. Lo intentó y esto sucedió en cuestión de minutos. Más tarde, las compañías farmacéuticas inventaron fármacos que podían tomarse por vía oral y que producían efectos de mayor duración. Actualmente se utiliza una droga inyectable para hacer el diagnóstico (como en el caso de K. D.), y una droga administrada por vía oral para tratar el trastorno. Por desgracia, aún no se ha encontrado cura para la miastenia grave.

Al igual que la esclerosis múltiple, la miastenia grave es una enfermedad autoinmune. Por alguna razón, el sistema inmune llega a sensibilizarse a la proteína que forma los receptores de acetilcolina. Casi tan pronto como se producen nuevos receptores de ACh, el sistema inmune los destruye.

Efectos de los potenciales postsinápticos: integración neural

Hemos visto cómo las neuronas se comunican mediante sinapsis, cómo los potenciales de acción desencadenan la liberación de neurotransmisores y cómo estas sustancias químicas inician potenciales postsinápticos excitatorios o inhibitorios. Los potenciales excitatorios postsinápticos aumentan la probabilidad de que la neurona postsináptica descargue; los potenciales inhibitorios postsinápticos disminuyen esta probabilidad. (Recuérdese que «descarga» se refiere a la manifestación de potenciales de acción). Así pues, la frecuencia con la que un axón descarga depende de la actividad relativa de las sinapsis excitatorias e inhibitorias que recibe dicha célula en el soma y las dendritas. Si no hay sinapsis excitatorias activas o si la actividad de las sinapsis inhibitorias es particularmente alta, dicha frecuencia podría ser próxima a cero.

Para saber más sobre los potenciales postsinápticos, véase el CD interactivo.

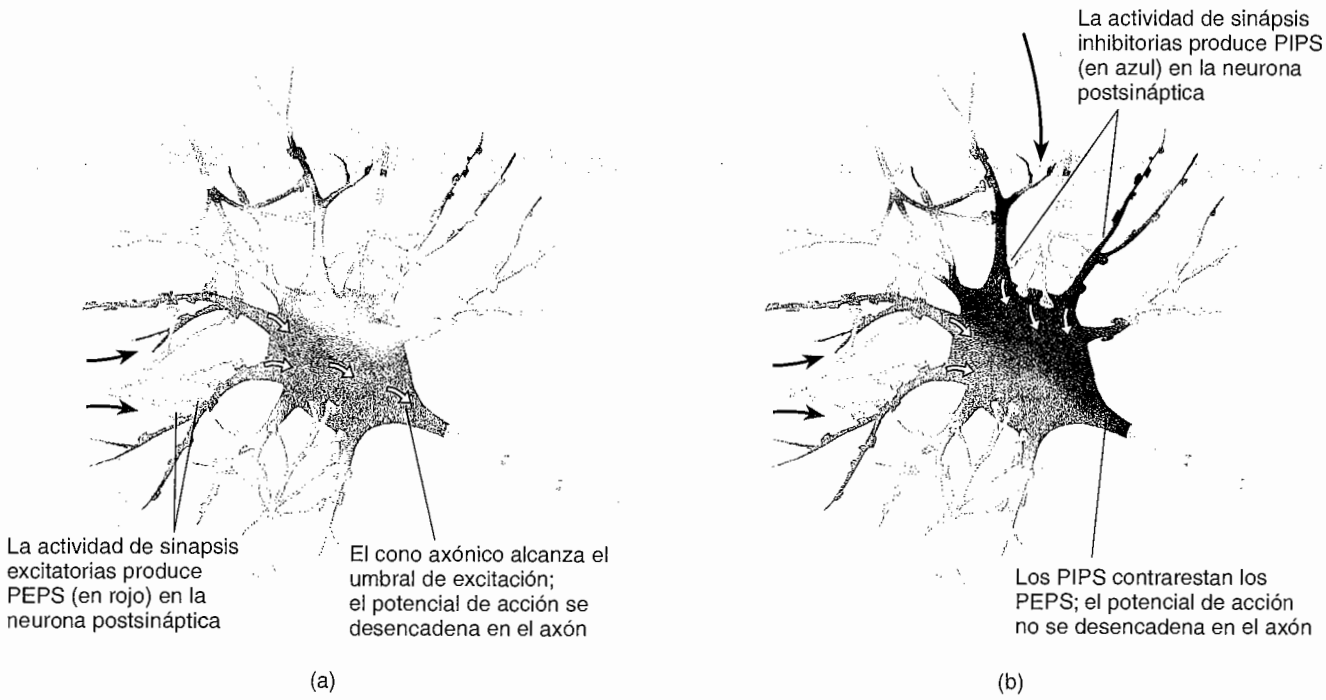
Examinemos los elementos de este proceso. (La ***animación 2.4: Potenciales postsinápticos,*** ilustra los datos presentados en esta sección). La interacción entre los efectos de las sinapsis excitatorias e inhibitorias en una neurona determinada se llama **integración neural.** (*Integración* significa «componer un todo», en el sentido de combinar dos o más funciones.) La figura 2.37 ilustra los efectos de las sinapsis excitatorias e inhibitorias sobre una neurona postsináptica. El recuadro izquierdo muestra lo que sucede cuando varias sinapsis excitatorias llegan a activarse. La liberación de neurotransmisor produce PEPSs despolarizantes en las dendritas de la neurona. Estos PEPSs (representados en rojo) son entonces transmitidos, mediante las propiedades de cable pasivas, a lo largo de las dendritas y a través del soma, hasta el *cono axónico,* localizado en la base del axón. Si la despolarización es todavía suficientemente intensa cuando alcanza este punto, el axón descargará (véase la ***figura 2.37a***).

Consideremos ahora qué ocurriría si, al mismo tiempo, las sinapsis inhibitorias llegan también a activarse. Los potenciales inhibitorios postsinápticos son hiperpolarizantes —alejan el potencial de membrana del umbral de excitación—.

acetilcolina (ACh) Neurotransmisor que se encuentra en el encéfalo, médula espinal y partes del sistema nervioso periférico; responsable de la contracción muscular.

acetilcolinesterasa (AChE) Enzima que destruye la acetilcolina poco después de que haya sido liberada por los botones terminales; terminando así el potencial postsináptico.

integración neural Proceso por el cual los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios se suman y controlan la tasa de disparo de una neurona.



2.37

Integración neural. (a) Si varias sinapsis excitatorias están activas al mismo tiempo, los PEPS que provocan (representados en rojo) se suman al transmitirse hacia el axón, y éste dispara. (b) Si varias sinapsis inhibitorias están activas al mismo tiempo, los PIPS que provocan (representados en azul) disminuyen la magnitud de los PEPS e impiden que el axón dispare.

Por lo tanto, tienden a anular los efectos de los potenciales excitatorios postsinápticos (véase la ***figura 2.37b***).

La frecuencia con la que dispara una neurona está controlada por la actividad relativa de las sinapsis excitatorias e inhibitorias sobre sus dendritas y soma. Si aumenta la actividad de las sinapsis excitatorias, la frecuencia de descarga se elevará. Si aumenta la actividad de las sinapsis inhibitorias, la frecuencia de descarga descenderá.

Obsérvese que la inhibición *neural* (esto es, un potencial inhibitorio postsináptico) no siempre produce inhibición *comportamental*. Por ejemplo, supongamos que un grupo de neuronas inhibe un movimiento determinado. Si estas neuronas son inhibidas dejarán de suprimir la conducta. Así, la inhibición de neuronas inhibitorias hace que haya una mayor probabilidad de que ocurra dicha conducta. Por supuesto, lo mismo puede decirse respecto a la excitación neural. La *activación* de neuronas que *inhiben* una conducta suprime esa conducta. Por ejemplo, cuando estamos soñando, un grupo determinado de neuronas inhibitorias del encéfalo se activan e impiden que nos levantemos y representemos nuestros ensueños. (Como veremos en el capítulo 9, si se lesionan estas neuronas, los sujetos *representarán* sus ensueños). Las neuronas son elementos de circuitos complejos; sin conocer los pormenores de estos circuitos no se pueden predecir los efectos de la activacion o la inhibición de un grupo de neuronas sobre la conducta de un organismo.

Autorreceptores

Los receptores postsinápticos detectan la presencia de una sustancia transmisora en el espacio sináptico e inician potenciales excitatorios o inhibitorios postsinápticos. Pero los receptores que responden a sustancias transmisoras no se localizan exclusivamente en la membrana postsináptica. Muchas neuronas también tienen receptores que responden al neurotransmisor que *ellas mismas* liberan, denominados **autorreceptores.**

Los autorreceptores pueden estar localizados sobre la membrana de cualquier parte de la célula, pero en esta exposición vamos a ocuparnos de los que se localizan en el botón terminal. En la mayor parte de los casos, estos autorreceptores no controlan canales iónicos. Así pues, cuando son estimulados por una molécula de neurotransmisor no producen cambios en el potencial de membrana del botón terminal. En cambio, regulan procesos internos, inclu-

autorreceptor Molécula receptora localizada en una neurona, que responde al neurotransmisor liberado por dicha neurona.

yendo la síntesis y la liberación del neurotransmisor. (Como es de suponer, los autorreceptores son metabotrópicos; el control que ejercen sobre dichos procesos se lleva a cabo mediante proteínas G y segundos mensajeros). En la mayor parte de los casos, los efectos de la activación de autorreceptores son inhibitorios; esto es, la presencia del neurotransmisor en el líquido extracelular en la cercanía de la neurona provoca una disminución del índice de síntesis o de liberación del neurotransmisor. La mayoría de los investigadores opinan que los autorreceptores forman parte de un sistema de regulación que controla la cantidad de neurotransmisor que se libera. Si se libera demasiada, los autorreceptores descienden tanto la producción como la liberación; si no se libera la suficiente, el índice de producción y el de liberación se elevan.

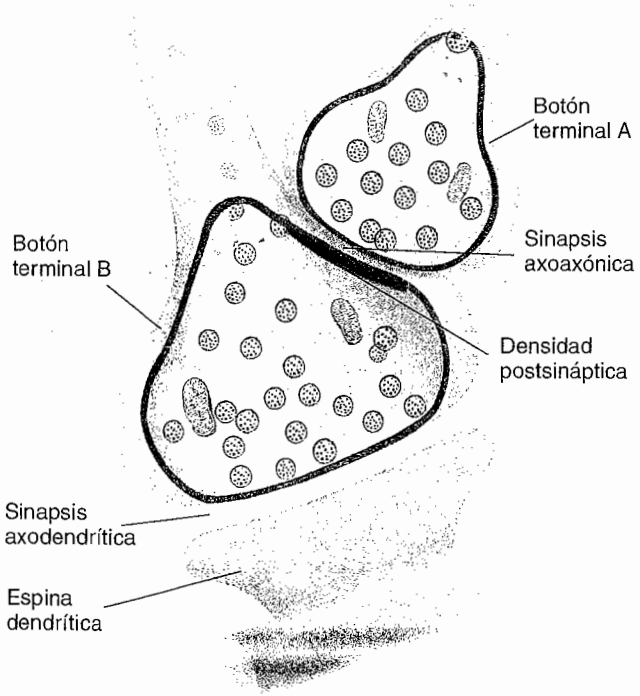
Otros tipos de sinapsis

Hasta aquí la exposición de la actividad sináptica se ha referido sólo a los efectos de la activación o de la inhibición postsináptica. Estos efectos tienen lugar en las sinapsis axosomáticas o axodendríticas. Las sinapsis axoaxónicas actúan de distinto modo. Estas sinapsis no contribuyen directamente a la integración neural. En lugar de ello, alteran la cantidad de neurotransmisor que liberan los botones terminales del axón postsináptico. Pueden producir una modulación presináptica: inhibición presináptica o facilitación presináptica.

Como sabemos, la liberación de un neurotransmisor desde un botón terminal es desencadenada por un potencial de acción. Normalmente, un botón terminal determinado libera una cantidad fija de neurotransmisor cada vez que un potencial de acción llega a él. No obstante, la liberación de neurotransmisor puede ser modulada por la actividad de sinapsis axoaxónicas. Si la actividad de una de estas sinapsis disminuye la liberación del neurotransmisor, el efecto se denomina **inhibición presináptica.** Si éste aumenta la liberación, se denomina **facilitación presináptica** (véase la ***figura 2.38***).

Muchas neuronas muy pequeñas tienen prolongaciones extremadamente cortas y aparentemente carecen de axón. Estas neuronas establecen *sinapsis dendrodendríticas,* o sinapsis entre dendritas. Ya que no tienen prolongaciones axónicas largas, no transmiten información de un lugar a otro en el encéfalo. La mayoría de los investigadores piensan que realizan funciones reguladoras, quizás ayudando a organizar la actividad de grupos de neuronas. Debido a su pequeño tamaño, estas neuronas son difíciles de estudiar; por lo tanto se sabe poco sobre su función.

Algunas neuronas más grandes forman, asimismo, sinapsis dendrodendríticas. Unas de ellas son químicas, como lo indica la presencia de vesículas sinápticas en una de las dendritas yuxtapuestas y un engrosamiento postsináptico en la membrana de la otra. Otras son *eléctricas:* las membranas se encuentran y casi se tocan, formando una **unión intercelular comunicante** (*gap junction*). Las membranas de ambos lados de dicha unión tienen canales que permiten que los iones se difundan de una célula a otra. Así, los cambios en el potencial de membrana de una neurona inducen cambios en la membrana de la otra (véase la ***figura 2.39***). Aunque la mayoría de las uniones intercelulares comunicantes en las sinapsis de los vertebrados son dendrodendríticas, también ocurren uniones intercelulares comunicantes axosomáticas y axodendríticas. Las uniones intercelulares comunicantes son frecuentes en los invertebrados; su función en el sistema nervioso de los vertebrados no se ha determinado.



2.38

Una sinapsis axoaxónica. La actividad del botón terminal A puede aumentar o disminuir la cantidad de neurotransmisor que libera el botón terminal B.

inhibición presináptica Acción de un botón terminal presináptico sobre una sinapsis axoaxónica; reduce la cantidad de neurotransmisor liberado por el botón terminal postsináptico.

facilitación presináptica Acción de un botón terminal presináptico sobre una sinapsis axoaxónica; aumenta la cantidad de neurotransmisor liberado por el botón terminal postsináptico.

unión intercelular comunicante Tipo especial de unión entre células que permite una comunicación directa mediante acoplamiento eléctrico.

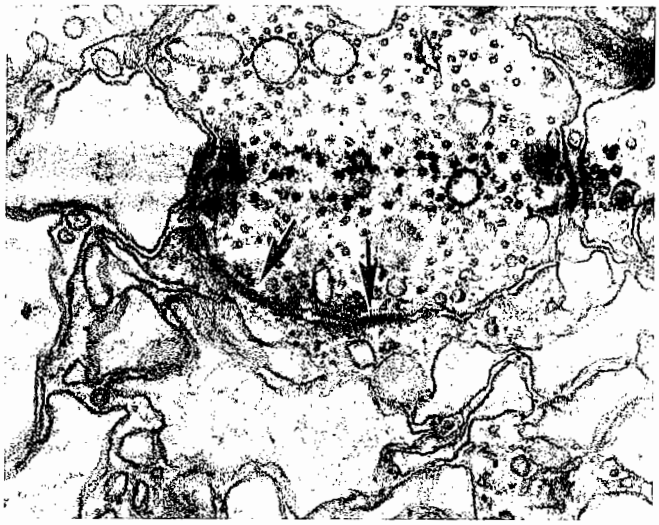


Figura 2.39

Una unión intercelular comunicante (*gap junction*) (flechas), la cual permite un acoplamiento eléctrico directo entre las membranas de neuronas adyacentes.
(De Bennett, M. V. L. y Pappas, G. D. *The Journal of Neuroscience*, 1983, 3, 748-761).

Comunicación química no sináptica

No toda la comunicación química tiene lugar en las sinapsis. Las neuronas tienen receptores para diversas sustancias por todas partes de la membrana celular —incluso en su núcleo—. Estos receptores son sensibles a neuromoduladores y a hormonas.

Primero, vamos a analizar los neuromoduladores. Los neuromoduladores no producen potenciales postsinápticos; en cambio modulan la actividad de una gran cantidad de neuronas. La mayoría de ellos son **péptidos,** cadenas de aminoácidos que están unidos entre sí mediante nexos químicos especiales, llamados *enlaces peptídicos* (de ahí su nombre). Los péptidos son liberados por grandes vesículas de núcleo denso, localizadas en muchos botones terminales, o por los terminales de neuronas especializadas que *sólo* liberan péptidos. Los neuromoduladores se difunden a través del espacio extracelular del encéfalo, entrando en contacto con muchas neuronas en las proximidades del lugar en el que se han liberado. Como veremos en el capítulo 4, varias drogas afectan a la conducta mimetizando los efectos de los neuromoduladores. Por ejemplo, los opiáceos tales como la morfina y la heroína mimetizan los efectos de los péptidos producidos en el encéfalo.

Las hormonas son segregadas por glándulas endocrinas o por células especializadas situadas en otros órganos. Las hormonas están compuestas por dos tipos de moléculas. Las hormonas peptídicas ejercen sus efectos sobre

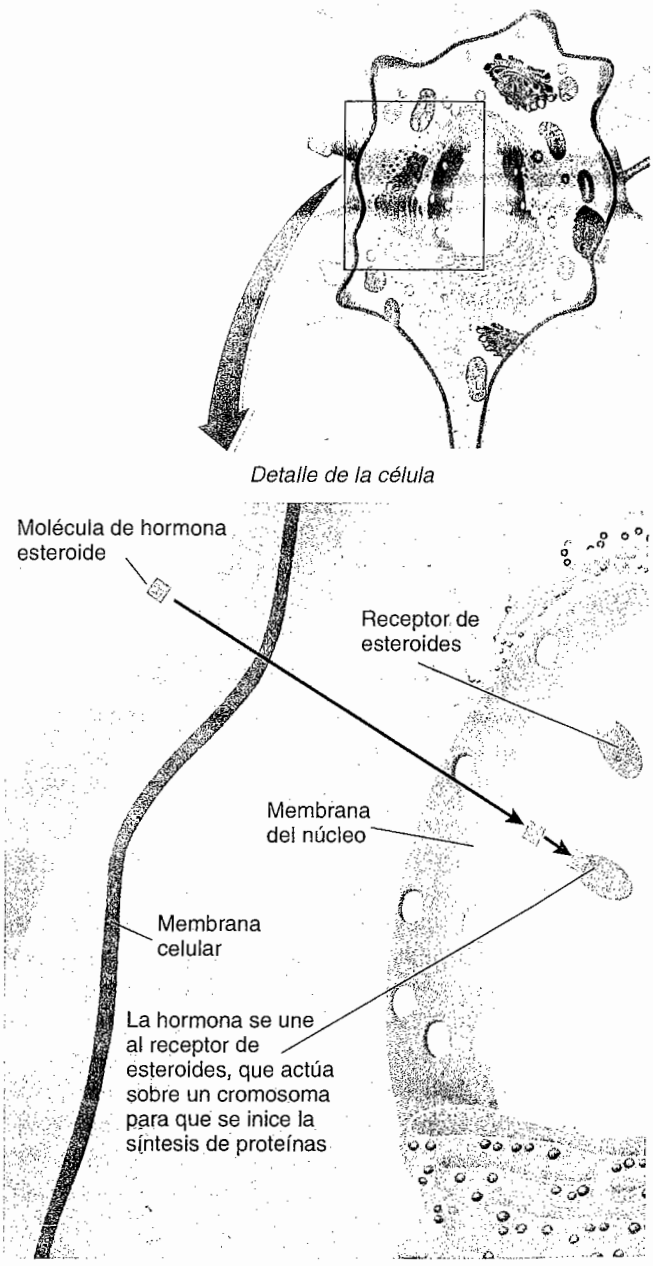


Figura 2.40

Acción de las hormonas esteroides. Las hormonas esteroides afectan a las células sobre las que actúan mediante receptores especializados en el núcleo. Una vez que un receptor se ha unido a una molécula de hormona esteroide, se producen una serie de mecanismos genéticos que inician la síntesis de proteínas.

sus células de actuación estimulando receptores metabotrópicos, localizados en la membrana. El segundo men-

péptido Cadena de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. La mayoría de los neuromoduladores y algunas hormonas consisten en moléculas peptídicas.

sajero que se genera se translada al núcleo de la célula, donde inicia cambios en los procesos fisiológicos de la célula.

Las hormonas **esteroides** están integradas por moléculas liposolubles muy pequeñas. (*Esteroide* deriva del término griego *stereos*, «sólido», y del latino *oleum*, «oleo». Se sintetizan a partir del colesterol). Ejemplos de hormonas esteroides son las hormonas sexuales, segregadas por los ovarios y los testículos, y las hormonas segregadas por la corteza suprarrenal. Puesto que las hormonas esteroides son solubles en lípidos, atraviesan fácilmente la membrana celular. Se desplazan hasta el núcleo, donde se unen a receptores localizados allí. Estos receptores, estimulados por la hormona, controlan por tanto la maquinaria de la célula para alterar su producción de proteínas (véase la ***figura 2.40***).

En los últimos años los investigadores han descubierto que existen receptores esteroides en los botones terminales y en torno a la membrana postsináptica de algunas neuronas. Estos receptores esteroides influyen en la transmisión sináptica, y lo hacen rápidamente. Aún no se sabe con precisión cómo funcionan dichos receptores esteroides.

resumen intermedio

Comunicación interneuronal

Las sinapsis están compuestas por uniones entre los botones terminales de una neurona y la membrana de otra neurona, de una célula muscular o de una glándula. Cuando un potencial de acción se transmite a lo largo del axón, los botones terminales que están en su extremo liberan un neurotransmisor, una sustancia química que produce bien despolarizaciones (PEPS) o bien hiperpolarizaciones (PIPS) de la membrana postsináptica. La frecuencia de descarga del axón de la neurona postsináptica está determinada por la actividad relativa de las sinapsis excitatorias e inhibitorias sobre la membrana de sus dendritas o su soma —fenómeno conocido como integración neural—.

La comunicación química tiene lugar entre una célula que segrega una sustancia química y otra que tiene receptores para tal sustancia. La comunicación puede implicar a neurotransmisores, neuromoduladores u hormonas; la distancia varía desde el espacio que separa a las membranas presináptica y postsináptica al espacio que separa a células situadas en diferentes lugares del cuerpo. Los neurotransmisores, los neuromoduladores y las hormonas actúan sobre las células uniéndose a los lugares de unión de los receptores e iniciando cambios químicos en estas células.

Los botones terminales tienen vesículas sinápticas. En la mayor parte de ellos hay vesículas de dos tamaños, las más pequeñas de las cuales se encuentran en mayor cantidad alrededor de la zona de liberación de la membrana presináptica. Cuando un potencial de acción se transmite a lo largo de un axón, la despolarización abre los canales de calcio controlados por voltaje, lo cual permite que penetre el $Ca2+$. Los iones de calcio se unen con grupos de moléculas proteicas de las membranas de las vesículas sinápticas que ya están ancladas en la zona de liberación. Los grupos de proteínas se separan, haciendo que las vesículas se rompan y fusionen su membrana con la del botón terminal, liberándose así el neurotransmisor. Los excedentes de membrana son capturados por el citoplasma y se desplazan a las cisternas, donde se reciclan para producir nuevas vesículas.

La activación de receptores postsinápticos por moléculas de una sustancia transmisora hace que los canales iónicos controlados por neurotransmisor se abran, lo cual origina potenciales postsinápticos. Los receptores ionotrópicos constan de canales iónicos, que se abren por la acción directa de un ligando que se fija al lugar de unión. Los receptores metabotrópicos están asociados a proteínas G, las cuales, al activarse, provocan la apertura de los canales iónicos —generalmente produciendo una sustancia química llamada segundo mensajero—.

El carácter (excitatorio o inhibitorio) del potencial postsináptico depende del tipo de canal iónico que abren los receptores postsinápticos en una determinada sinapsis. Los potenciales excitatorios postsinápticos ocurren cuando entra Na^+ en la célula. Los potenciales inhibitorios postsinápticos se producen cuando sale K^+ de la célula o entra Cl^-. La entrada de $Ca2^+$ produce PEPs, pero algo más importante es que activa enzimas especiales que causan cambios fisiológicos en la célula postsináptica.

Los potenciales postsinápticos son, por lo general, muy breves. Finalizan mediante dos mecanismos. La acetilcolina es inactivada por la enzima acetilcolinesterasa. En todos los demás casos (hasta donde sabemos) las moléculas del neurotransmisor son eliminadas del espacio sináptico por medio de transportadores, que se sitúan en la membrana presináptica. Este proceso de reabsorción recibe se denomina recaptación.

La membrana presináptica, así como la postsináptica, tiene receptores que detectan la presencia de una sustancia transmisora. Los receptores presinápticos, también llamados autorreceptores, controlan la cantidad de neurotransmisor que libera una neurona, y al parecer, regulan la cantidad que se sintetiza o se libera.

Las sinapsis axosomáticas y axodendríticas no son el único tipo de sinapsis que se dan en el sistema nervioso. Las sinapsis axoaxónicas bien reducen o bien refuerzan la cantidad de neurotransmisor liberado por el botón terminal postsináptico, produciendo inhibición presináptica o facilitación presináptica. También hay sinapsis dendrodendríticas, pero aún no se sabe cuál es su papel en la comunicación neural.

esteroide Sustancia química de bajo peso molecular, derivada del colesterol. Las hormonas esteroides influyen sobre sus células de actuación uniéndose a receptores que se localizan en el núcleo.

La transmisión química no sináptica es similar a la sináptica. Los neuromoduladores y hormonas peptídicos activan receptores peptídicos metabotrópicos, localizados en la membrana; sus efectos están mediados por la producción de segundos mensajeros. Las hormonas esteroides penetran en el núcleo, donde se unen a receptores capaces de alterar la síntesis de proteínas que regulan los procesos fisiológicos celulares. Estas hormonas también se unen a receptores situados en otras partes de la célula, pero sus funciones son menos conocidas.

Lecturas recomendadas

Aidley, D. J. *The Physiology of Excitable Cells,* 4.ª ed. Cambridge, Inglaterra: Cambridge University Press, 1998.

Cowan, W. M., Südhof, T. C., y Stevens, C. F. *Synapses.* Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 2001.

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., y Jessell, T. M. *Principles of Neural Science,* 4.ª ed. Nueva York: Mc Graw Hill, 2000.

Nicholls, J. G., Martin, A. R., Fuchs, P. A., y Wallace, B. G. *From Neuron to Brain,* 4.ª ed. Sunderland, MA: Sinauer, 2001.

Direcciones de internet recomendadas

Action Potential Animation (Imágenes animadas sobre el potencial de acción)

http://www.fiu.edu/orgs/psych/psb_4003/figures/a_p.htm

Este sitio ofrece una colorista animación de los fenómenos iónicos que ocurren durante el potencial de acción.

Tutorial on the Action Potencial (Seminario sobre el potencial de acción)

http://pavlov.psyc.queensu.ca/~symonsl/brains/actpot.html

Este sitio se dedica a un seminario con imágenes del potencial de acción.

Action Potencial Simulator (Simulación del potencial de acción)

http://www.phypc.med.wayne.edu/jeffram/axon3.htm

Este sitio proporciona un útil programa de simulación de los fenómenos iónicos y eléctricos que suceden durante un potencial de acción. El simulador permite al profesor explicar los PEPS, los PIPS y los efectos de toxinas tales como la TTX [tetrodotoxina]y el TEA [tetraetilamonio] en el potencial de membrana.

Synapse Web (Página Web sobre la sinapsis)

http://synapses.bu.edu/

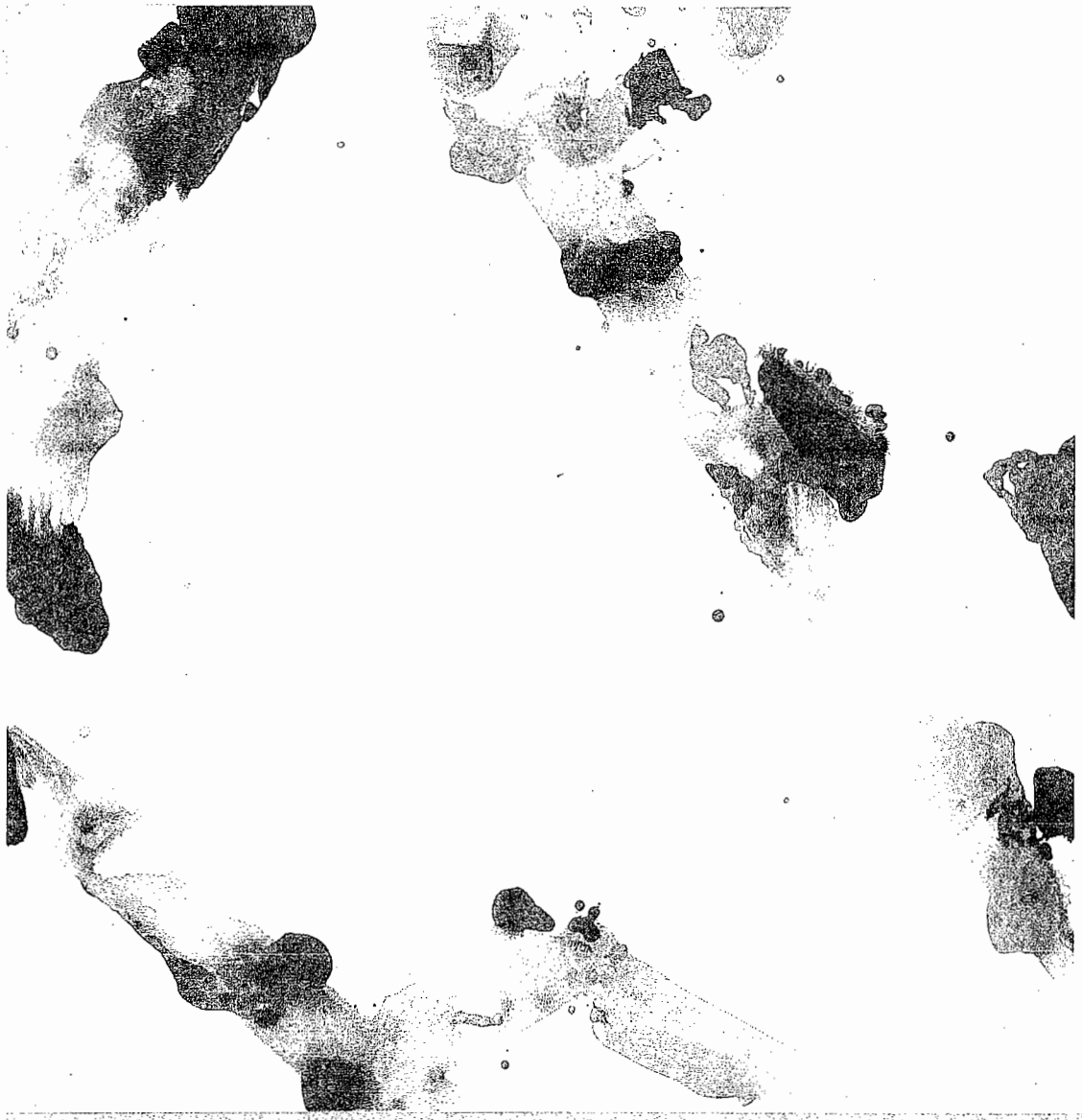
Este sitio está dedicado a la anatomía de las sinapsis e incluye imágenes de conexiones sinápticas así como enlaces con otros sitios relacionados con las sinapsis.

Cell Membrane Animations (Imágenes animadas de la membrana celular)

http://www.emile-21.comVRML/membPot0.html

Este sitio ofrece una serie de animaciones relacionadas con el potencial de membrana de la célula. Éstas requieren la instalación de una conexión VRML.

3 Estructura del sistema nervioso



Sam Francis, *Greenish Limb*, 1970. © 2003 The Estate of Sam Francis/Artists Rights Society (ARS), New York. © Giraudon/Art Resource, NY.

r e s u m e n

Características básicas del sistema nervioso
Panorámica general
Meninges
Sistema ventricular y producción de líquido cefalorraquídeo
Resumen intermedio

Sistema nervioso central
Desarrollo del sistema nervioso central
Prosencéfalo
Mesencéfalo
Rombencéfalo
Médula espinal
Resumen intermedio

Sistema nervioso periférico
Nervios raquídeos
Nervios craneales
Sistema nervioso neurovegetativo
Resumen intermedio

R. B., un estudiante de los primeros cursos de Facultad, había padecido convulsiones epilépticas ocasionales desde la infancia. Había estado tomando medicación para sus crisis durante muchos años, pero últimamente no le estaba ayudando —sus crisis se estaban haciendo más frecuentes—. Su neurólogo le aumentó la dosis de medicación, pero las crisis persistieron, y los fármacos le dificultaban a R. concentrarse en sus estudios. Temía que tendría que dejar la Facultad.

Pidió cita con su neurólogo y le preguntó si había otro fármaco que pudiera funcionar mejor y no afectara a su capacidad de concentración. «No», le dijo el neurólogo, «está tomando la mejor medicación que tenemos ahora. Pero quiero que le vea el Dr. L., un neurocirujano de la Facultad de Medicina. Creo que usted sería un buen candidato a la cirugía de la epilepsia».

R. tenía un foco epiléptico. Su problema se debía a que en una región determinada de su encéfalo había tejido cicatricial. Periódicamente, esta región llegaba a irritar a las áreas circundantes, desencadenando crisis epilépticas —violentas descargas prolongadas de neuronas cerebrales, que desembocan en una alteración cognitiva y, a veces, movimientos incontrolados—. El foco de R, se debía probablemente a un daño cerebral ocurrido en el nacimiento. El Dr. L. le mandó hacerse ciertas pruebas, las cuales revelaron que el foco estaba localizado en el lado izquierdo del cerebro, en una región llamada lóbulo temporal medial.

R. se sorprendió al saber que estaría despierto durante la intervención quirúrgica. De hecho, se le pediría que aportara información que el neurocirujano necesitaría para extirparle la región cerebral en la que estaba el foco epiléptico. Como se puede suponer, estaba nervioso cuando le llevaron en una silla de ruedas a la sala de operaciones pero, después de que el anestesista le inyectó algo a través de una cánula en las venas, R. se relajó y se dijo a sí mismo: «Esto no va a ir tan mal».

El Dr. L. trazó unas marcas en su cuero cabelludo, que previamente había sido rasurado, y luego hizo varias inyecciones de un anestésico local. Luego hizo una incisión en el cuero cabelludo e inyectó algo más de anestésico. Por último, utilizó un taladro y una sierra para quitar una parte del cráneo. Después seccionó y plegó la fina membrana que cubre el encéfalo, dejando expuesta su superficie.

Cuando extirpa un foco epiléptico, el cirujano busca eliminar el tejido anómalo preservando el tejido cerebral que cumple funciones importantes, tales como la comprensión y expresión del lenguaje. Por ello, el Dr. L. comenzó estimulando determinadas partes del cerebro para determinar qué regiones podía extirpar sin peligro. Para hacerlo colocó una sonda metálica en la superficie del encéfalo de R. y presionó una palanca, administrando así una débil corriente eléctrica. La estimulación altera la pauta de descarga de las neuronas localizadas cerca de la sonda, impidiendo que lleven a cabo sus funciones normales. El Dr. L. encontró que la estimulación de ciertas partes del lóbulo temporal alteraba la capacidad de R. para comprender lo que él y sus colegas le estaban diciendo. Cuando extirpó la parte del encéfalo que contenía el foco epiléptico, tuvo cuidado de no dañar estas regiones.

La operación fue un éxito. R. siguió tomando su medicación, pero con una dosis mucho más baja. Sus crisis desaparecieron y le resultó más fácil concentrarse en clase. Conocí a R. en sus primeros años de Facultad, cuando él asistía a un curso que yo estaba dando. Un día expliqué en clase la cirugía de la epilepsia, y después él se me acercó y me contó su caso. Llegó a ser el tercero de su clase.

El objetivo de la investigación neurocientífica es comprender cómo funciona el encéfalo. Para comprender los resultados de esta investigación se ha de estar familiarizado con la estructura básica del sistema nervioso. Se ha reducido al mínimo la cantidad de términos introducidos en este capítulo (pero, como se verá, este mínimo sigue siendo una cantidad más bien alta). Trabajar con las animaciones del CD-ROM titulado «Figuras y Diagramas» nos ayudará a aprender el nombre y localización de las principales estructuras del sistema nervioso. (Véase ***animaciones del capítulo 3: Figuras y Diagramas***). Con la base que se adquirirá en este capitulo y en las animaciones, no se tendrán problemas para aprender la materia presentada en los capítulos siguientes.

Características básicas del sistema nervioso

Antes de empezar la descripción del sistema nervioso, queremos examinar los términos que se utilizan para describirlo. La anatomía macroscópica del encéfalo fue descrita hace mucho tiempo, dando nombre a todo aquello que se puede observar sin ayuda del microscopio. Los primeros anatomistas denominaron la mayoría de las estructuras cerebrales considerando su similitud con objetos corrientes. Algunos ejemplos son: «amígdala» u «objeto con forma de almendra»; hipocampo o «caballo de mar»; genu o «rodilla»; corteza o «cubierta»; *pons* o «puente»; *uncus* o «gan-

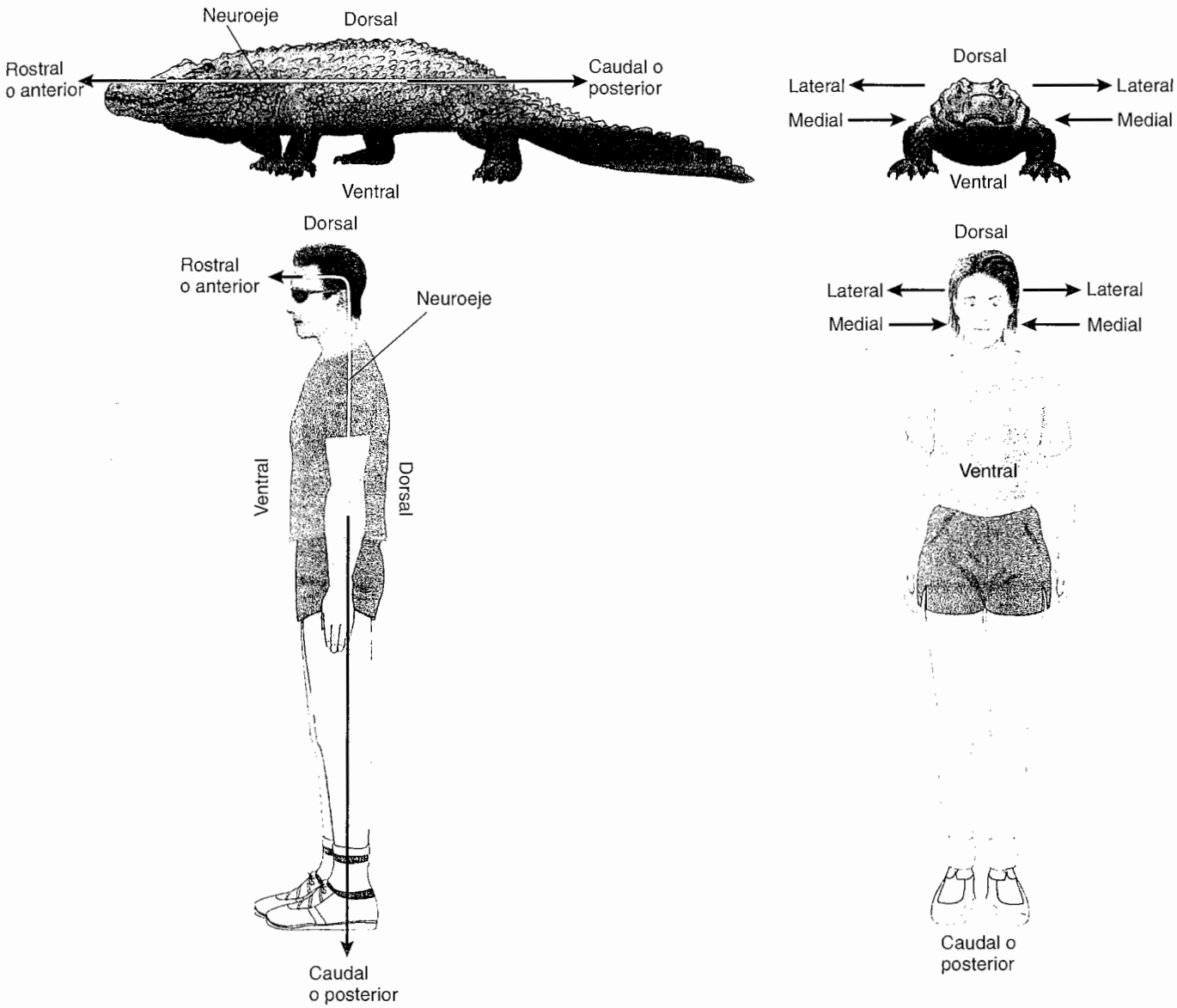


Figura 3.1

Vistas lateral y frontal de un cocodrilo y de un humano, en las que se muestran los términos que se utilizan para designar la orientación anatómica.

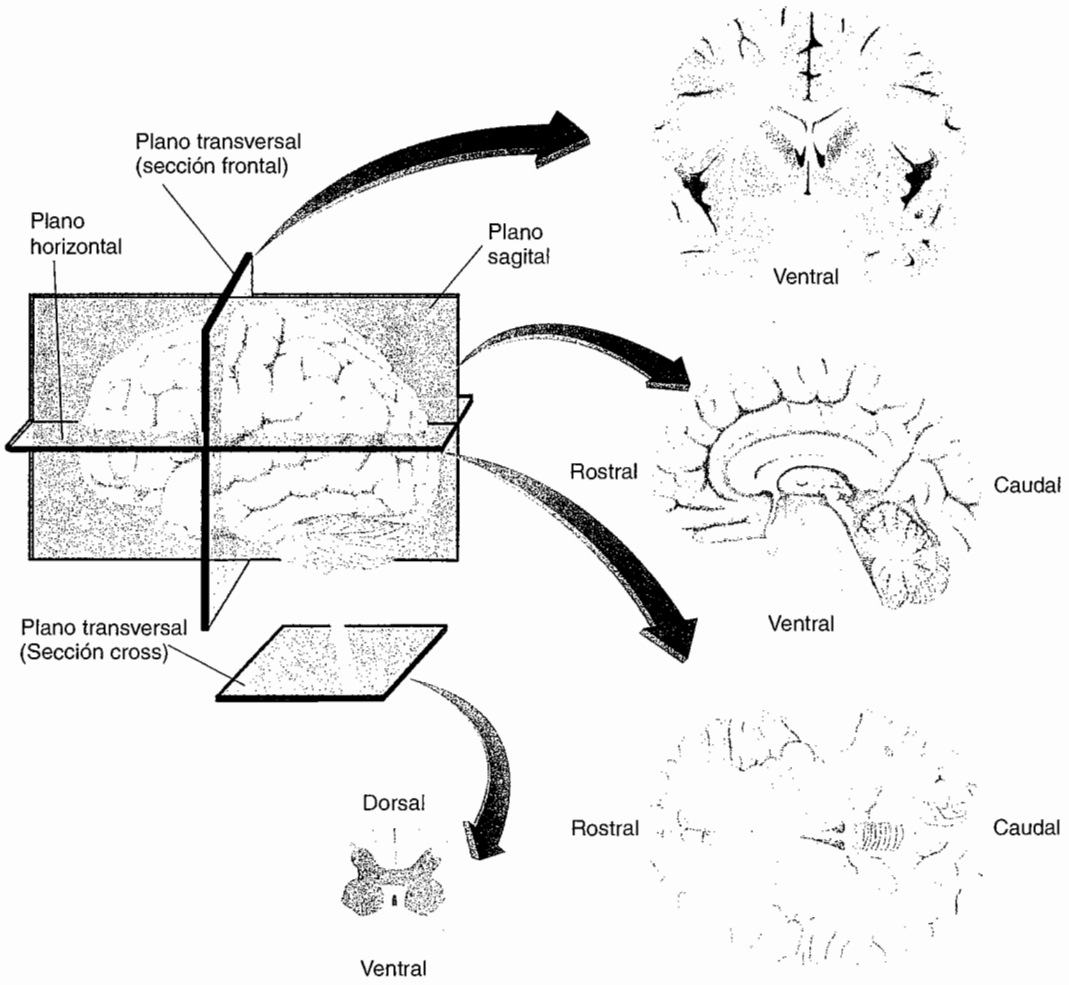
cho». A lo largo de este libro se irá explicando el significado de los términos anatómicos a medida que se vayan presentando, ya que así resultarán más fáciles de recordar. Por ejemplo, saber que *corteza* significa «cubierta» (como la que recubre un árbol) ayudará a recordar que la corteza es la capa más externa del encéfalo

Al describir las características de una estructura tan compleja como el encéfalo se necesita utilizar términos que denoten localización. Habitualmente, la localización en el sistema nervioso se describe en relación al **neuroeje**, una línea imaginaria trazada a lo largo de la médula espinal hasta la parte frontal del encéfalo. Para simplificar, pensemos en un animal con el neuroeje recto. En la figura 3.1 se representan un cocodrilo y dos individuos humanos. Ciertamente, este cocodrilo representado de modo lineal; se puede trazar una línea recta que comience en sus ojos y continúe hacia abajo por el centro de su médula espinal (véase la ***figura 3.1***). El extremo frontal es **anterior** y la cola es **posterior**. También se utilizan los términos **rostral** (hacia el rostro) y **caudal** (hacia la cola), en especial cuando

neuroeje Línea imaginaria trazada a lo largo del eje longitudinal del sistema nervioso central, desde el extremo inferior de la médula espinal hasta la parte frontal del prosencéfalo.

anterior Respecto al sistema nervioso central, localizado cerca o en dirección a la cabeza.

Figura 3.2
Planos de corte concernientes al sistema nervioso central humano.



se refieren específicamente al encéfalo. La zona superior de la cabeza y el dorso son parte de la superficie **dorsal**; mientras que la superficie **ventral** (delantera) mira hacia el suelo. (*Dorsum* significa «dorso» y *ventrum*, «vientre».) Estas localizaciones son algo más complicadas en la especie humana; debido a la postura erecta, nuestro neuroeje está curvado, de modo que la parte superior de la cabeza es perpendicular a la espalda. (También se encontrarán los términos *superior* e *inferior*. Si se refiere al encéfalo, superior significa «encima» e inferior, «debajo». Por ejemplo, los *tubérculos cuadrigéminos superiores* se localizan encima de los *tubérculos cuadrigéminos inferiores*). Las vistas frontales tanto del cocodrilo como del ser humano ilustran los términos **lateral y medial**: hacia los lados y hacia la línea media, respectivamente (véase la ***figura 3.1***).

Otros dos términos útiles son *homolateral y contralateral*. El término **homolateral** (o ipsilateral) se refiere a las estructuras del mismo lado del cuerpo. Si se dice que el bulbo olfativo envía axones al hemisferio homolateral, esto significa que el bulbo olfativo izquierdo envía axones al hemisferio izquierdo y que el bulbo olfativo derecho los envía al hemisferio derecho. El término **contralateral** hace referencia a las estructuras situadas en el lado contrario del cuerpo. Cuando se dice que una determinada región de la corteza cerebral izquierda controla los movimientos de la mano

posterior Respecto al sistema nervioso central, localizado cerca o en dirección a la cola.

rostral «Hacia el rostro»; respecto al sistema nervioso central, en dirección, a lo largo del neuroeje, hacia la parte anterior del rostro.

caudal «Hacia la cola»; respecto al sistema nervioso central, en dirección, a lo largo del neuroeje, lejos de la parte anterior del rostro.

dorsal «Hacia el dorso»; respecto al sistema nervioso central, en dirección perpendicular al neuroeje, hacia la parte superior de la cabeza o el dorso.

ventral «Hacia el vientre»; respecto al sistema nervioso central, en dirección perpendicular al neuroeje, hacia la parte inferior del cráneo o la parte delantera del cuerpo.

lateral Hacia un lado del cuerpo, lejos de la línea media.

medial Hacia la línea media del cuerpo, lejos de los lados.

homolateral Localizado en el mismo lado del cuerpo.

contralateral Localizado en la parte opuesta del cuerpo.

3.1

Principales divisiones del sistema nervioso

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)	SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO (SNP)
Encéfalo	Nervios
Médula espinal	Ganglios periféricos

contralateral, se entiende que esta región controla los movimientos de la mano derecha.

Para ver lo que hay en el interior del sistema nervioso hay que abrirlo; para poder informar de lo que se encuentra dentro se secciona siguiendo pautas estandarizadas. La figura 3.2 muestra el sistema nervioso de un ser humano. El sistema nervioso se puede seccionar de tres maneras:

1. En sentido **transversal**, como si fuera un salchichón, lo que permite obtener **secciones transversales** (también llamadas **secciones frontales** cuando se refiere al encéfalo).
2. En sentido paralelo al suelo, lo que permite obtener **secciones horizontales.**
3. En sentido perpendicular al suelo y paralelo al neuroeje, lo que permite obtener **secciones sagitales**. El **plano sagital medial** divide el encéfalo en dos mitades simétricas.

Obsérvese que, debido a nuestra postura erecta, las secciones transversales de la médula espinal son paralelas al suelo (véase la ***figura 3.2***).

Panorámica general

El sistema nervioso está formado por el encéfalo y la médula espinal, que componen el *sistema nervioso central (SNC)*, así como por los nervios craneales, los nervios raquídeos (o espinales) y los ganglios periféricos, que constituyen el *sistema nervioso periférico (SNP)*. El SNC está recubierto por huesos: el encéfalo está cubierto por el cráneo y la médula espinal por la columna vertebral (véase la ***tabla 3.1***).

En la figura 3.3 se ilustra la relación entre el encéfalo y la médula espinal con el resto del cuerpo. No hay que preocuparse si algunos nombres que aparecen en la misma no resultan conocidos; dichas estructuras se describirán más tarde (véase la ***figura 3.3***). El encéfalo es una gran masa de neuronas, neurogliocitos y otras células, que sirven de soporte. Es el órgano más protegido del cuerpo, encerrado en un cráneo resistente y delgado, flotando en una cisterna de líquido cefalorraquídeo. Recibe un abundante riego sanguíneo y está protegido químicamente por la barrera hematoencefálica.

El encéfalo recibe aproximadamente un 20 por ciento del flujo sanguíneo del corazón, y lo recibe continuamente. Otras partes del organismo, como los músculos esqueléticos o el sistema digestivo, reciben cantidades variables de sangre, según sus necesidades, en comparación con las que reciben otras regiones. Pero el encéfalo siempre recibe su cuota. El encéfalo no puede almacenar su combustible (principalmente glucosa), ni extraer energía temporalmente si no hay oxígeno, como hacen los músculos; por lo tanto, es esencial que tenga un aporte sanguíneo constante. Una interrupción de 1 segundo del flujo sanguíneo cerebral agota gran parte del oxígeno disuelto en él; una interrupción de 6 segundos produce pérdida de consciencia. En pocos minutos comienza a darse un daño permanente.

Meninges

La totalidad del sistema nervioso (el encéfalo, la médula espinal, los nervios craneales y los raquídeos, y los ganglios periféricos) está cubierta por resistente tejido conjuntivo. Las cubiertas protectoras que rodean el encéfalo y la médula se denominan **meninges**. Éstas consisten en tres capas, mostradas en la figura 3.3. La capa más externa es gruesa, resistente y flexible, pero no puede estirarse; su nombre, **duramadre**, hace referencia a una «madre dura». La capa intermedia de las meninges, la **membrana aracnoides**, debe su nombre al aspecto parecido a una tela de araña de las trabéculas *aracnoideas* que sobresalen de ella (del griego *arachne*: «araña»; *trabécula* significa «sendero»). La membrana aracnoides, blanda y esponjosa, se sitúa bajo la duramadre. Estrechamente unida al encéfalo y a la médula espinal, y recubriendo todas las circunvoluciones de su superficie, está la **piamadre** («madre piadosa»). Los vasos sanguíneos más pequeños de la superficie del encéfalo y de la médula espinal están en esta capa. Entre la piamadre y la membrana aracnoides se sitúa el

sección transversal Respecto al sistema nervioso central, un corte hecho en ángulo recto al neuroeje.

sección frontal Corte a través del encéfalo, paralelo a la frente.

sección horizontal Corte a través del encéfalo, paralelo a la base.

sección sagital Corte a través del encéfalo, paralelo al neuroeje y perpendicular a la base.

plano sagital medial Plano a través del neuroeje, perpendicular a la base; divide al encéfalo en dos mitades simétricas.

meninges Las tres capas de tejido que recubren al sistema nervioso central: duramadre, aracnoides y piamadre.

duramadre La más externa de las meninges; dura y flexible.

membrana aracnoides La capa intermedia de las meninges, localizada entre la duramadre, externa, y la piamadre, interna.

piamadre La capa de meninges, fina y frágil, que se adhiere a la superficie del encéfalo.

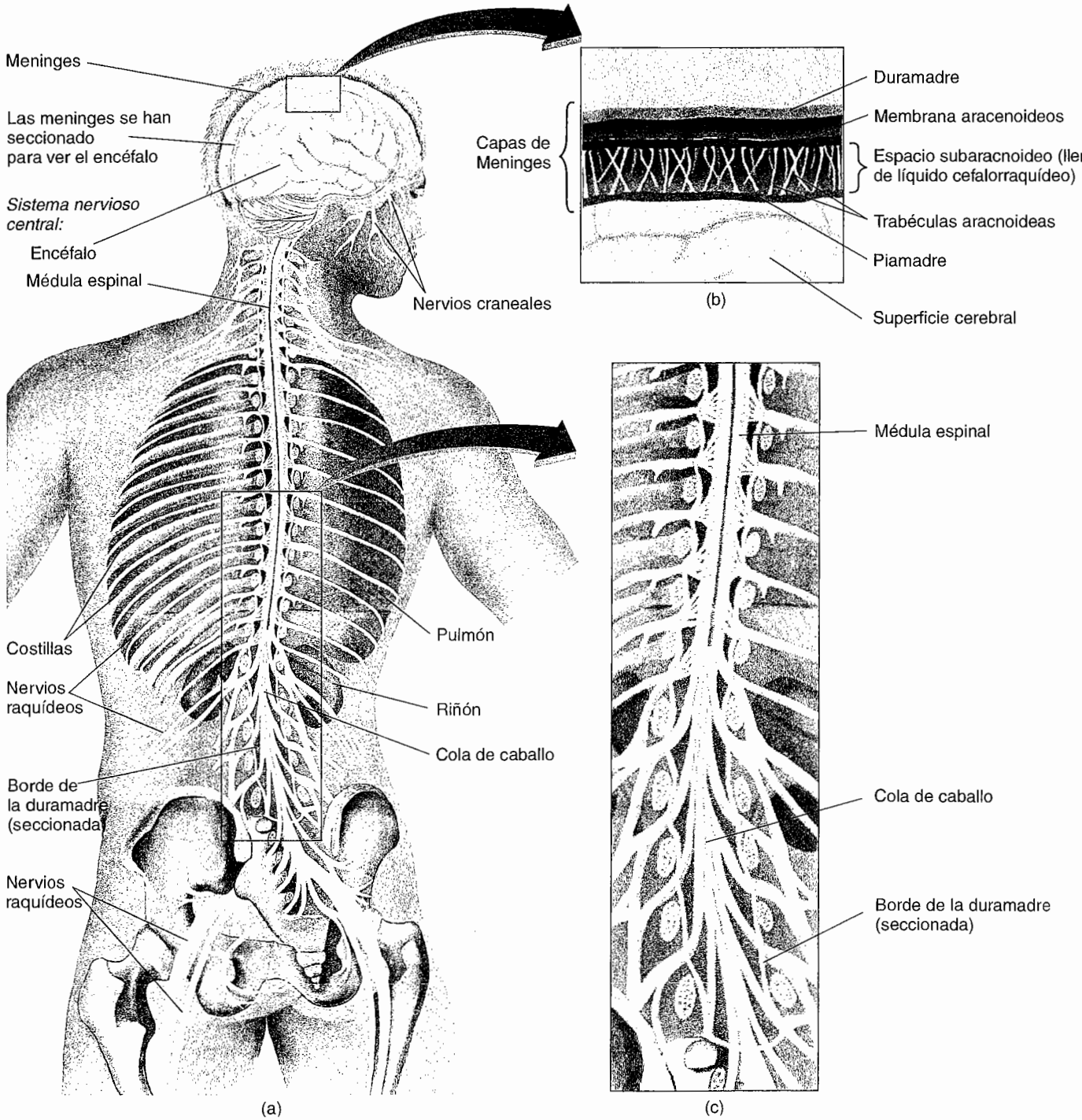


Figura 3.3

(a) Relación del sistema nervioso con el resto del cuerpo. (b) Vista pormenorizada de las meninges que recubren el sistema nervioso central. (c) Vista más detallada de la médula espinal inferior y la cola de caballo.

espacio subaracnoideo. Este espacio está lleno de un fluido llamado **líquido cefalorraquídeo** (LCR) (véase la ***figura 3.3***).

El sistema nervioso periférico (SNP) está cubierto por dos capas de meninges. La capa intermedia (la membrana aracnoides), con su cisterna de LCR asociado a ella, recu-

espacio subaracnoideo Espacio lleno de líquido que amortigua al encéfalo; se localiza entre las membranas aracnoides y piamadre.

líquido cefalorraquídeo (LCR) Fluido claro, similar al plasma sanguíneo, que llena el sistema ventricular del encéfalo y el espacio subaracnoideo que rodea al encéfalo y la médula espinal.

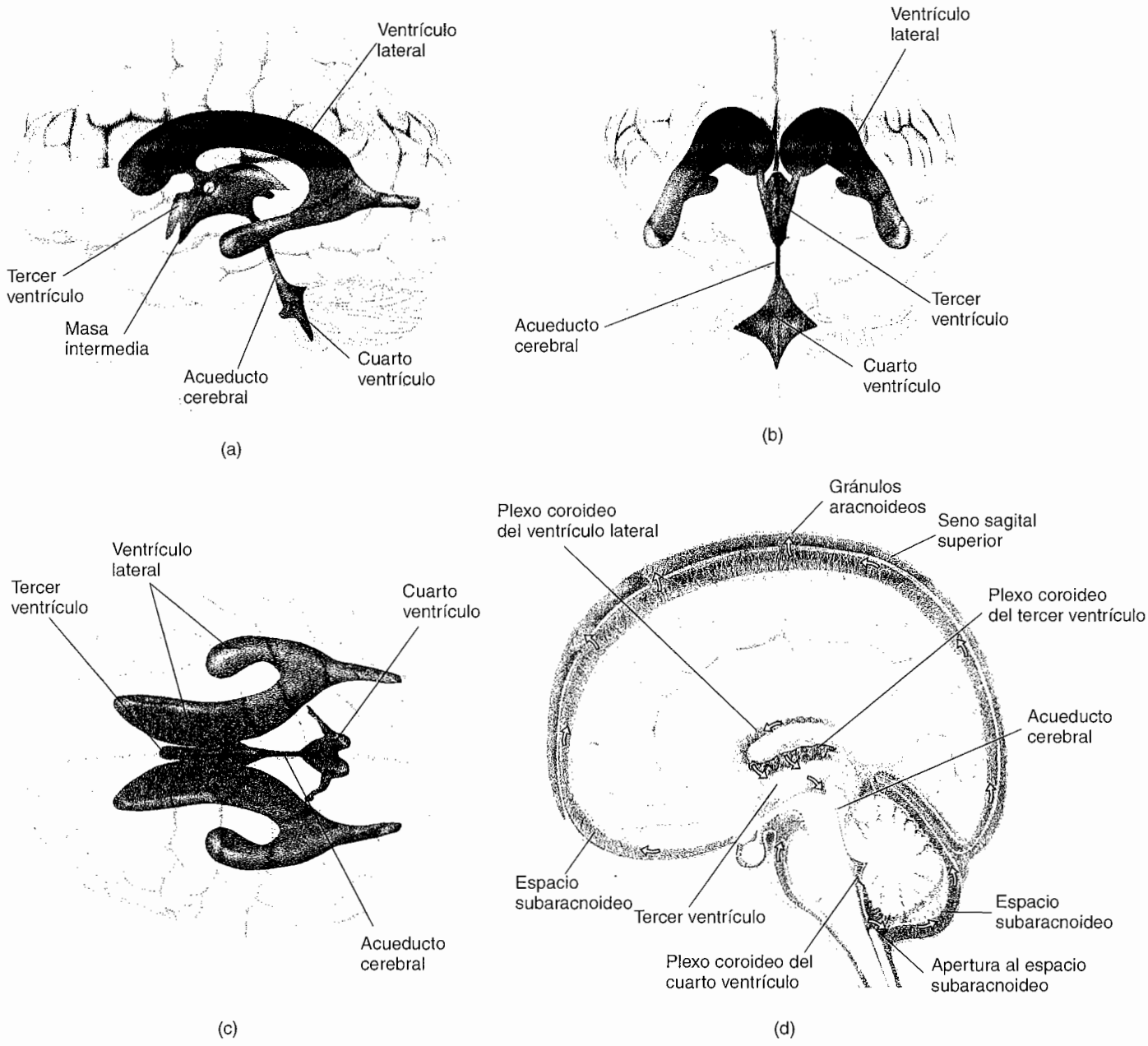


Figura 3.4

Sistema ventricular del encéfalo. (a) Vista lateral del lado izquierdo del encéfalo (b) Vista frontal. (c) Vista dorsal. (d) Producción, circulación y reabsorción del líquido cefalorraquídeo.

bre sólo el encéfalo y la médula espinal. Fuera del sistema nervioso central (SNC), las capas externa e interna (la duramadre y la piamadre) se fusionan y forman una cubierta que cubre los nervios raquídeos y los craneales así como los ganglios periféricos.

En la primera edición de este libro se dijo que no sabíamos por qué se aludía a las capas más externa e interna de las meninges con el nombre de «madre». Recibimos una carta de un historiador médico del Departamento de Anatomía de la UCLA (Universidad de California en Los Ángeles) explicándonos el motivo de esta denominación. (A veces vale la pena dejar ver la propia ignorancia). Un médico persa del siglo XIX, Ali ibn Abbas, utilizó el término árabe *al umm* para referirse a las meninges. El término significa literalmente «madre», pero se utilizaba para designar cualquier material envolvente, ya que en árabe no había un término específico para la palabra membrana. La resistente membrana externa era denominada *al umm*

al djafiya, y la blanda membrana interior, al *umm al rigiga*. Cuando los escritos de Ali ibn Abbas se tradujeron al latín en el siglo XI, el traductor, que probablemente no estaba familiarizado con la estructura de las meninges, hizo una traducción literal del término al *umm*. Se refirió entonces a las membranas como «madre dura» y «madre piadosa» (*piadosa* en el sentido de «delicada»), en lugar de utilizar una palabra latina más apropiada.

Sistema ventricular y producción de líquido cefalorraquídeo

El encéfalo es muy blando y parece gelatinoso. El considerable peso de un encéfalo humano (aproximadamente, 1.400 g), junto con su delicada constitución, requieren que esté protegido de los golpes. Incluso no puede soportar bien su propio peso; resulta difícil extraer y manipular el encéfalo fresco de un sujeto recientemente fallecido sin dañarlo.

Afortunadamente, el encéfalo intacto de un ser humano vivo está bien protegido. Flota en un baño de LCR, que contiene el espacio subaracnoideo. Dado que está completamente inmerso en líquido, su peso neto se reduce aproximadamente a 80 g; de modo que la presión sobre su base disminuye considerablemente. El LCR que rodea el encéfalo y la médula espinal reduce asimismo el impacto sobre el sistema nervioso central que podrían causar los movimientos bruscos de la cabeza.

El encéfalo contiene una serie de cavidades interconectadas, llamadas **ventrículos** («pequeñas panzas»), las cuales están llenas de LCR (véase la ***figura 3.4***). Las cavidades más grandes son los **ventrículos laterales**, que están conectados con el **tercer ventrículo**. Éste se localiza en la línea media del encéfalo; sus paredes dividen las zonas cerebrales circundantes en mitades simétricas. Un puente de tejido neural, llamado *masa intermedia*, atraviesa la línea media del tercer ventrículo y sirve como un útil punto de referencia. El **acueducto cerebral**, un largo tubo, conecta el tercer ventrículo con el **cuarto ventrículo**. Los ventrículos laterales constituyen el primero y segundo ventrículos, aunque nunca se hace referencia a ellos con ese nombre (véase la ***figura 3.4***).

El líquido cefalorraquídeo (LCR) se extrae de la sangre y tiene una composición parecida a la del plasma sanguíneo. El LCR se produce en un tejido especial, con un riego sanguíneo especialmente abundante, llamado **plexo coroideo**, el cual sobresale en el interior de los cuatro ventrículos. El LCR se produce continuamente; el volumen total de LCR es de aproximadamente 125 ml, y la vida media (el tiempo necesario para que la mitad del LCR de los ventrículos sea reemplazado por LCR fresco) es de unas 3 horas. Por lo tanto, en los plexos coroideos se produce esta cantidad varias veces al día. La continua producción de LCR implica que ha de haber algún mecanismo que lo elimine. La producción, circulación y reabsorción de LCR se ilustran en la figura 3.4d. En la figura 3.5 se muestra una microfotografía electrónica del plexo coroideo.

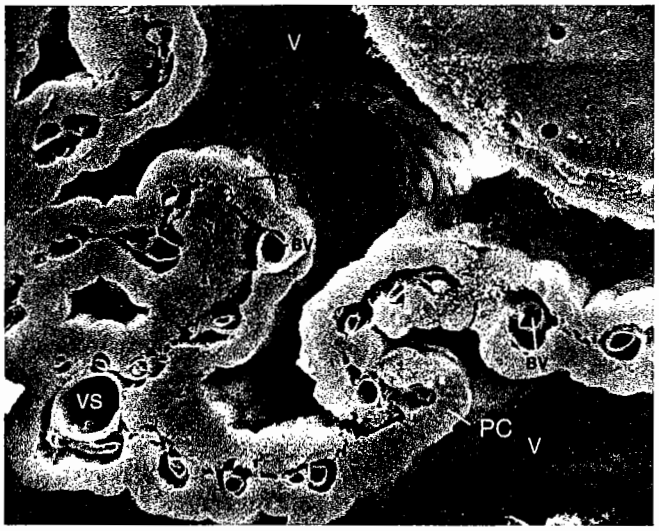


Figura 3.5

Microfotografía electrónica de barrido del plexo coroideo. VS: vaso sanguíneo, PC: plexo coroideo, V: ventrículo.
(De Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy, por Richard G. Kessel y Randy H. Kardon. Copyright © 1979 por W.H. Freeman and Co. Reproducido con permiso.)

En la figura 3.4d se presenta una vista sagital medial, ligeramente rotada, del sistema nervioso central, en la que se sólo se muestra el ventrículo lateral derecho (puesto que el ventrículo izquierdo se ha suprimido). El LCR se produce en el plexo coroideo de los ventrículos laterales y fluye hacia el tercer ventrículo. En éste se produce más LCR, que luego fluye a través del acueducto cerebral hacia el cuarto ventrículo, donde se producirá todavía más LCR. Éste sale del cuarto ventrículo por pequeñas aberturas que

ventrículo Una de las cavidades del interior del encéfalo, llena de líquido.

ventrículo lateral Uno de los dos ventrículos localizados en el centro del telencéfalo.

tercer ventrículo Ventrículo localizado en el centro del diencéfalo.

acueducto cerebral Un estrecho canal que conecta el tercer y el cuarto ventrículo del encéfalo, localizado en el centro del mesencéfalo.

cuarto ventrículo Ventrículo localizado entre el cerebelo y la protuberancia dorsal, en el centro del metencéfalo.

plexo coroideo Tejido muy vascularizado que sobresale en el interior de los ventrículos y produce el líquido cefalorraquídeo.

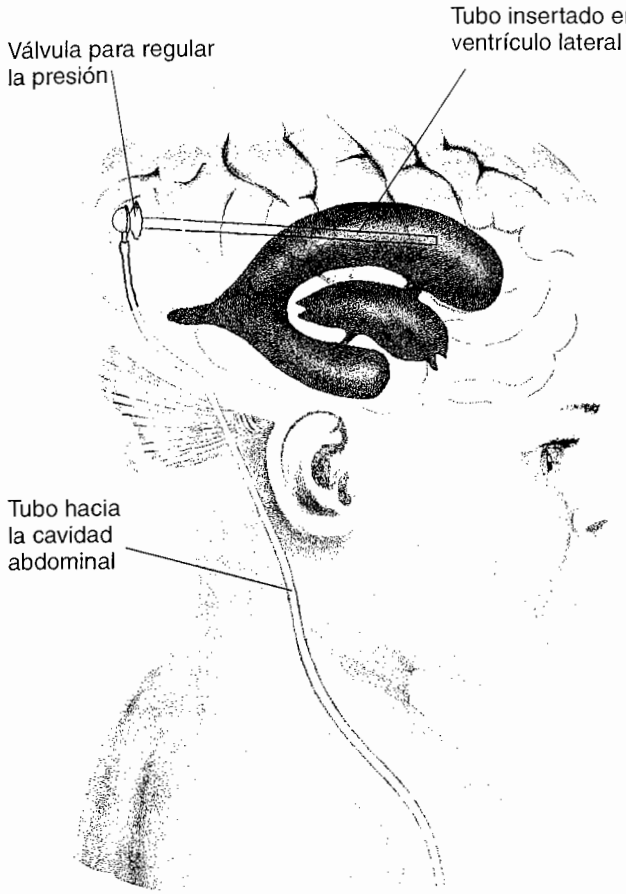


Figura 3.6

Hidrocefalia en un niño. Un cirujano coloca una sonda de drenaje en un ventrículo lateral, lo que permite que el líquido cefalorraquídeo (LCR) fluya hacia la cavidad abdominal, dónde lo absorbe el torrente sanguíneo. Una válvula de presión regula el flujo del LCR a través de la derivación.

lo conectan con el espacio subaracnoideo, el cual rodea el encéfalo. El LCR circula después por todo el espacio subaracnoideo en torno al sistema nervioso central, desde donde es reabsorbido por el riego sanguíneo a través de los **gránulos aracnoideos**. Estas estructuras con forma de saco se proyectan hacia el **seno longitudinal superior**, un vaso sanguíneo que descarga en las venas que irrigan el encéfalo (véase la ***figura 3.4d*** y la ***Animación 3.1: Meninges y LCR***).

Para saber más sobre las meninges y el LCR, véase el CD interactivo.

En ocasiones, el flujo de LCR se interrumpe en algún punto de su vía de circulación. Por ejemplo, un tumor que crece en el mesencéfalo puede oprimir el acueducto cerebral, bloqueando el flujo de LCR; o un niño puede nacer con un acueducto cerebral que sea demasiado estrecho para permitir un flujo normal. Esta oclusión lleva a un gran aumento de la presión en el interior de los ventrículos, dado que el plexo coroideo continúa produciendo LCR. Las paredes de los ventrículos se expanden entonces y provocan un cuadro clínico conocido como **hidrocefalia obstructiva** (*hidrocefalia* significa literalmente «agua en la cabeza»). Si la obstrucción persiste y no se hace nada para invertir el aumento de la presión intracerebral, los vasos sanguíneos llegarán a ocluirse, lo cual puede producir una lesión cerebral permanente —y quizás mortal—. Por fortuna, normalmente los neurocirujanos pueden operar al paciente, taladrando el cráneo e insertando una sonda en uno de los ventrículos. Luego, la sonda se coloca bajo la piel y se conecta a una válvula, implantada en la cavidad abdominal, que reduce la presión. Cuando la presión de los ventrículos llega a ser excesiva, la válvula permite que el LCR fluya hacia el abdomen, donde finalmente es reabsorbido por el riego sanguíneo (véase la ***figura 3.6***).

gránulos aracnoideos Pequeñas proyecciones de la membrana aracnoides que atraviesan la duramadre y llegan al seno longitudinal superior; el LCR fluye a su través y es reabsorbido por el torrente sanguíneo.

seno longitudinal superior Seno venoso localizado en la línea media, justo dorsal al cuerpo calloso entre los dos hemisferios cerebrales.

hidrocefalia obstructiva Cuadro clínico en el que todos o alguno de los ventrículos cerebrales están dilatados; se debe a una obstrucción que impide el flujo normal de LCR.

resumen intermedio

Características básicas del sistema nervioso

Los anatomistas han adoptado una serie de términos para describir la localización de las partes del cuerpo. *Anterior* significa en dirección a la cabeza; *posterior*, en dirección a la cola; lateral, hacia un lado; *medial*, hacia el medio; *dorsal*, hacia la espalda y *ventral*, hacia la superficie frontal del cuerpo. En el caso específico del sistema nervioso, *rostral* significa hacia el rostro (o nariz u hocico) y *caudal*, hacia la cola. *Homolateral* se refiere a «mismo lado» y *contralateral* a «lado contrario». Una sección transversal (o frontal, en el caso del encéfalo) secciona el sistema nervioso en ángulo recto respecto al neuroeje; una sección horizontal lo corta en secciones paralelas al suelo, y una sección sagital lo hace de manera perpendicular al suelo, paralelo al neuroeje.

El sistema nervioso central está formado por el encéfalo y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico por los nervios raquídeos y craneales así como los ganglios periféricos. El SNC está recubierto por las meninges: duramadre, aracnoides y piamadre. El espacio situado bajo la membrana aracnoides está lleno de líquido cefalorraquídeo, en el cual flota el encéfalo. El SNP está cubierto sólo por la duramadre y la piamadre. El líquido cefalorraquídeo se produce en el plexo coroideo de los ventrículos laterales y del tercer y cuarto ventrículos. Fluye desde los dos ventrículos laterales al tercer ventrículo; a través del acueducto cerebral al cuarto ventrículo, luego al espacio subaracnoideo y, finalmente, de vuelta al riego sanguíneo, a través de los gránulos aracnoideos. Si el flujo de LCR se bloquea debido a un tumor u otro tipo de obstrucción, la consecuencia es hidrocefalia: dilatación de los ventrículos y, consecuentemente, daño cerebral.

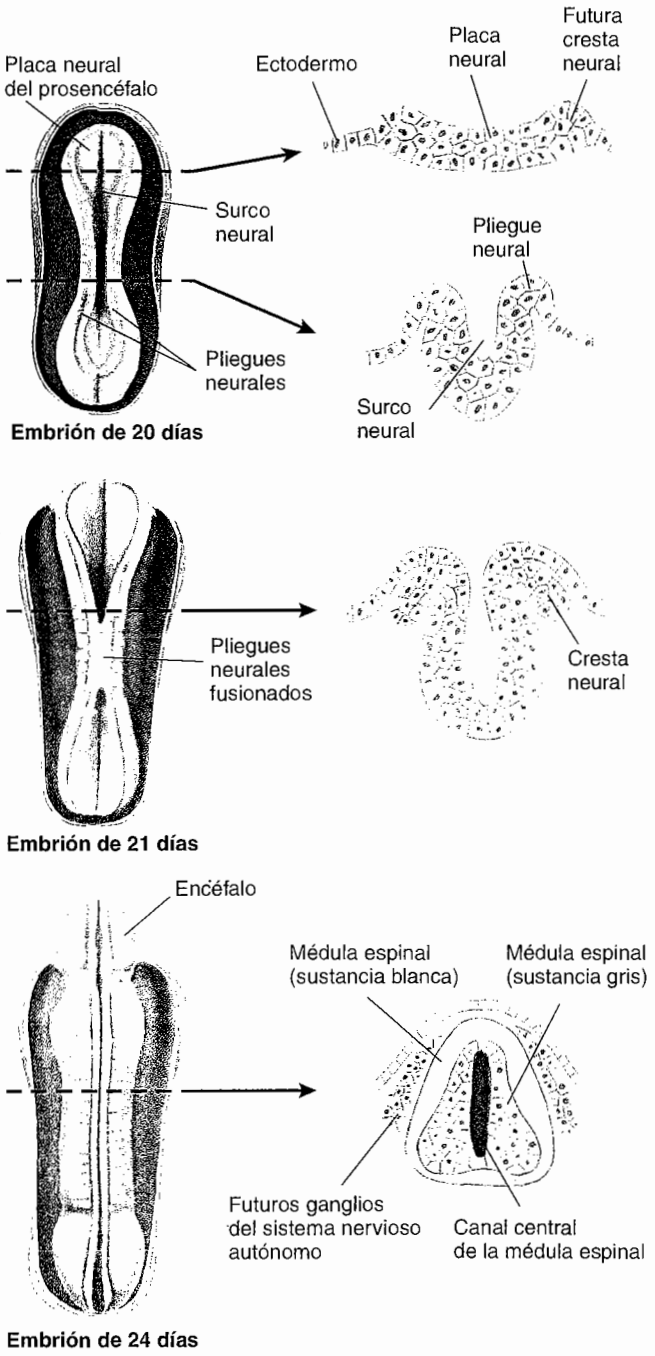


Figura 3.7
La placa neural se convierte en el tubo neural, que se desarrolla formando el encéfalo y la médula espinal. *Izquierda*: vistas dorsales. *Derecha*: sección transversal en el nivel que indica la flecha de puntos.

Sistema nervioso central

Aunque el encéfalo es sumamente complejo, entender las características básicas de su desarrollo facilita aprender y recordar la localización de sus estructuras más importantes. Con este propósito, se presentan aquí dichas características en el contexto del desarrollo del sistema nervioso central. Dos animaciones ayudarán a aprender y recordar la estructura del encéfalo. ***La animación 3.2: El encéfalo giratorio***, consiste precisamente en lo que indica su título: una ilustración tridimensional del encéfalo humano, que puede rotarse. Se puede escoger entre ver ciertas estructuras internas o ver regiones especializadas de la corteza cerebral. ***La animación 3.3: Secciones cerebrales***, tiene un contenido aún más amplio. Incluye dos conjuntos de fotografías de secciones del encéfalo humano, en los planos transversal (frontal) y horizontal. Al mover el cursor de

En el CD interactivo puede verse un encéfalo giratorio.

Para saber más sobre secciones cerebrales, véase el CD interactivo.

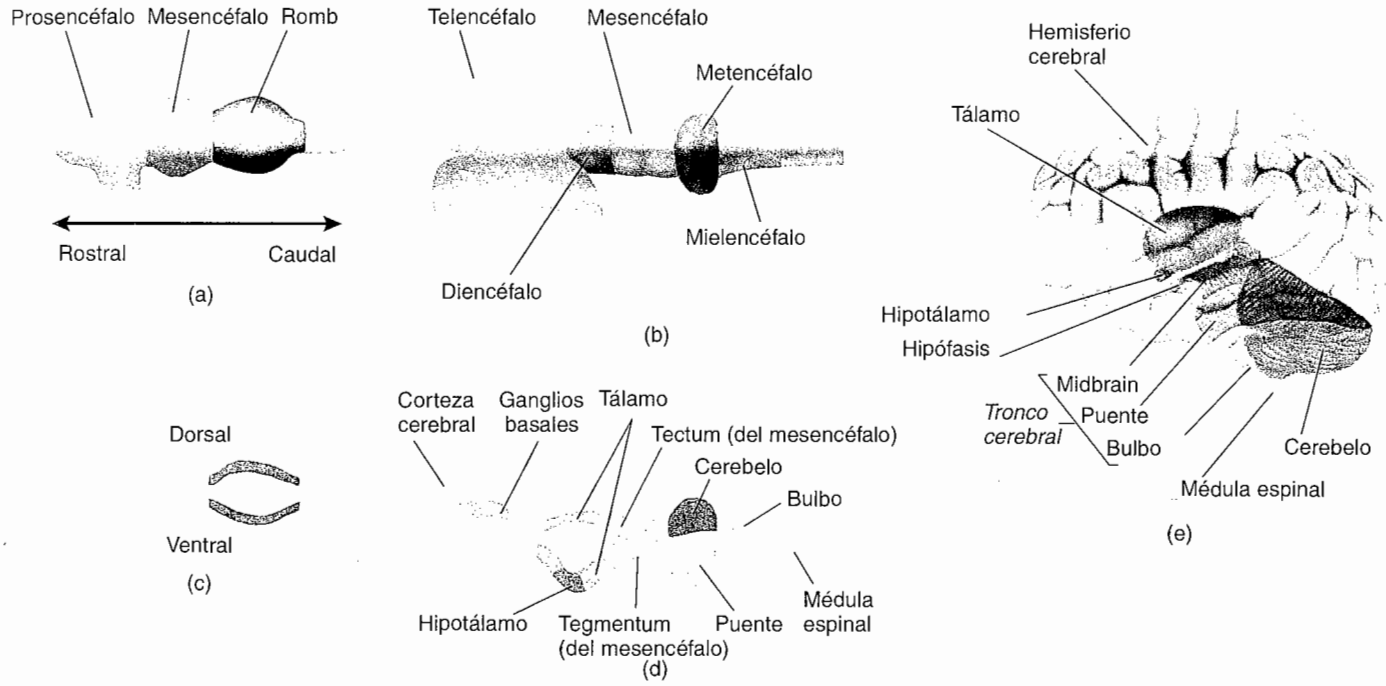


figura 3.8

Esquema del desarrollo del encéfalo en el que se muestra su relación con los ventrículos. (a) y (c) Desarrollo temprano. (b) y (d) Desarrollo posterior. (e) Vista lateral del lado izquierdo de un modelo semitransparente del encéfalo humano, donde puede verse el tronco cerebral, «alojado» dentro. Las regiones correspondientes están en el mismo color en cada figura.

un lado a otro de cada sección, se resaltan las regiones cerebrales y aparecen sus nombres. También pueden verse vistas ampliadas de las secciones y moverse a su alrededor, haciendo clic en ellas y arrastrándolas. Por último, el lector puede examinarse a sí mismo: el ordenador presenta nombres de regiones mostradas en cada sección, y hay que hacer clic en la región correcta.

Desarrollo del sistema nervioso central

El sistema nervioso central comienza siendo, en una etapa temprana del desarrollo embrionario, como un tubo hueco, y mantiene esta forma básica incluso después de haberse desarrollado completamente. Durante su desarrollo, ciertas partes del tubo se alargan, se forman curvaturas y pliegues y el tejido que rodea al tubo se engrosa hasta que el encéfalo adquiere su forma final.

Panorámica del desarrollo cerebral

El desarrollo del sistema nervioso empieza en torno al 18° día después de la concepción. Parte del ectodermo (la capa más externa) del dorso del embrión se hace más grueso y forma una placa. Los bordes de esta placa forman crestas que se fruncen a lo largo de un eje longitudinal, siguiendo una dirección rostrocaudal. Al cabo de unos veintiún días esas crestas contactan y se fusionan formando un tubo —el **tubo neural**—, que da origen al encéfalo y la médula espinal. La parte superior de las crestas se separa del tubo neural y se convierte en ganglios del sistema nervioso neurovegetativo, descrito más adelante en este capítulo (véase la ***figura 3.7***).

A los veintiocho días de desarrollo, el tubo neural se ha cerrado y su extremo rostral se ha dividido en tres cámaras conectadas entre sí. Éstas se convierten en ventrículos, y el tejido que las rodea se convierte en las tres partes principales del encéfalo: el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo (véanse las ***figuras 3.8a*** y ***3.8c***). Cuando avanza el desarrollo, la cámara rostral (el prosencéfalo) se divide en tres partes independientes, que se

tubo neural Tubo hueco, cerrado en el extremo rostral, formado a partir del tejido ectodermal en una etapa temprana del desarrollo: da origen del sistema nervioso central.

3.2

Subdivisiones anatómicas del encéfalo

DIVISIÓN PRINCIPAL	VENTRÍCULO	SUBDIVISIÓN	PRINCIPALES STRUCTURES
Prosencéfalo	Lateral	Telencéfalo	Corteza cerebral
			Ganglios basales
			Sistema límbico
	Tercero	Diencéfalo	Tálamo
			Hipotálamo
Mesencéfalo	Acueducto Cerebral	Mesencéfalo	Tectum Tegmentum
Rombencéfalo	Cuarto	Metencéfalo	Cerebelo
			Protuberancia
		Mielencéfalo	Bulbo raquídeo

convierten en los dos ventrículos laterales y el tercer ventrículo. La región que rodea a los ventrículos laterales se convierte en el telencéfalo («encéfalo terminal»), y la que rodea al tercer ventrículo se convierte en el diencéfalo («interencéfalo») (véanse las, ***figuras 3.8b*** y ***3.8d***). Al adquirir su forma final, la cámara dentro del mesencéfalo («encéfalo medio») se hace más estrecha, formando el acueducto cerebral y se desarrollan dos estructuras en el rombencéfalo: el metencéfalo («encéfalo posterior») y el mielencéfalo («encéfalo medular») (véase la ***figura 3.8e***).

En la tabla 3.2 se resumen los términos que se acaban de presentar y se citan algunas de las principales estructuras que se encuentran en cada una de las partes del encéfalo. Los colores de la tabla se corresponden con los de la figura 3.8. Estas estructuras se describirán en el resto del capítulo (véase la **tabla 3.2**).

Particularidades del desarrollo del encéfalo

El desarrollo del encéfalo parte de un fino tubo y acaba en una estructura que pesa aproximadamente 1.400 g y consta de unos cien mil millones de células. ¿De dónde proceden estas células y qué es lo que controla su crecimiento?

Las células que revisten el interior del tubo neural —la **zona ventricular**— dan lugar a las del sistema nervioso central. Estas células se dividen, produciendo neuronas y neurogliocitos, que luego migran lejos del centro. A las diez semanas de la concepción, el encéfalo del feto humano mide aproximadamente 1,25 cm de largo y, en un plano transversal, es en su mayor parte un ventrículo —en otras palabras, espacio hueco—. A las 20 semanas, el encéfalo mide unos 5 cm de largo y presenta la forma básica del encéfalo maduro. En una sección transversal se aprecia más tejido cerebral que ventrículo.

Consideremos el desarrollo de la corteza cerebral, que se conoce en gran medida. *Corteza* significa «cubierta» y la **corteza cerebral**, de unos 3 mm de grosor, rodea los hemisferios cerebrales como la corteza de un árbol. Considerando el tamaño del cuerpo, la corteza cerebral es mayor en los seres humanos que en cualquier otra especie. Como se verá, los circuitos neurales de la corteza cerebral desempeñan un papel fundamental en la cognición y el control del movimiento.

Una de los medios empleados por los investigadores para estudiar el desarrollo del encéfalo consiste en estudios de marcado. Para realizarlos, los científicos inyectan a animales preñados una sustancia radioactiva que se incorpora a las células que están en proceso de división. Por lo tanto, sólo las células que se han originado en el momento de la inyección contienen el marcador radioactivo. Luego, los

zona ventricular Capa de células que recubre el interior del tubo neural; contiene células precursoras que se dividen y dan lugar a las células del sistema nervioso central.

corteza cerebral La capa más externa de sustancia gris de los hemisferios cerebrales.

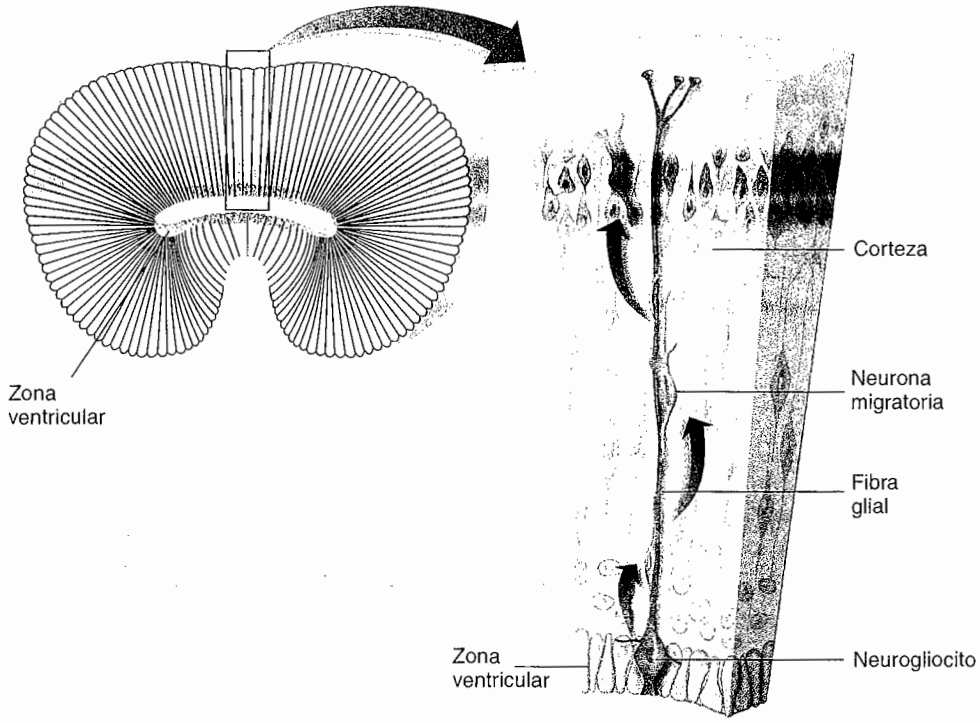


figura 3.9

Sección transversal del sistema nervioso en una fase temprana de su desarrollo. Los neurogliocitos radiales contribuyen a guiar la migración de las neuronas recién formadas.

(Adaptado de Rakic, P. A small step for the cell, a giant leap for mankind: A hypothesis of neocortical expansion during evolution. *Trends in Neuroscience*, 1995, 18, 383-388).

investigadores examinan el encéfalo de los fetos para ver dónde se localizan esas células. Estos estudios han revelado que la corteza cerebral se desarrolla de dentro hacia fuera. Esto es, las primeras células producidas por la zona ventricular migran a una corta distancia y establecen la primera capa. Las siguientes células atraviesan la primera capa y forman una segunda. Las últimas células producidas han de pasar a través de todas las originadas antes que ellas.

¿Qué guía a las neuronas a su sede definitiva? Rakic (1972, 1988) descubrió que una forma especifica de neurogliocito aporta vías que las neuronas siguen durante su migración. Estas células, los **neurogliocitos radiales**, extienden fibras radialmente hacia fuera de la zona ventricular, como los radios de una rueda. Estas fibras terminan en pies con forma de copa que se unen a la superficie de la corteza, y a medida que la corteza se hace más gruesa, las fibras crecen con ella.

Las células de la zona ventricular que dan lugar a neuronas son conocidas como **células precursoras** (o células madre). Durante la primera fase del desarrollo las células precursoras se dividen, produciendo nuevas células precursoras y aumentando el tamaño de la zona ventricular. Esta fase se denomina **división simétrica**, ya que la división de cada célula precursora da lugar a dos células idénticas. Luego, siete semanas después de la concepción, las células precursoras reciben una señal para iniciar un período de **división asimétrica**. Durante dicha fase, las células precursoras se dividen asimétricamente, produciendo otra célula fundadora, que permanece en el mismo lugar, y una neurona, que se desplaza hacia la corteza cerebral, guiada por la fibra de un neurogliocito radial. Las neuronas se desplazan lentamente por las fibras radiales como amebas, abriéndose paso entre neuronas que se originaron antes, y por último se instalan en su sede definitiva (véase la ***figura 3.9***).

El período de división asimétrica dura unos tres meses. Puesto que la corteza cerebral humana contiene unos cien mil millones de neuronas, en un día determinado hay más o menos mil millones que migran a lo largo de las fibras neurogliales radiales. La ruta de migración de las primeras neuronas es la más corta y dura alrededor de un día. Las últimas neuronas han de recorrer la distancia más larga, ya que la corteza se ha engrosado para entonces. Su migración lleva unas dos semanas. El final del desarrollo cortical ocurre cuando las células precursoras reciben una señal química que les provoca la muerte —fenómeno conocido como

neurogliocito radial Tipo especial de neuroglia con fibras que crece radialmente hacia fuera de la zona ventricular hasta la superficie de la corteza; sirve de guía a las neuronas que migran hacia el exterior durante el desarrollo del encéfalo.

células precursoras Células de la zona ventricular que se dividen y dan origen a las células del sistema nervioso central.

división simétrica División de una célula precursora que origina dos células precursoras idénticas; aumenta el tamaño de la zona ventricular y, por lo tanto, del encéfalo que se desarrolla a partir de él.

división asimétrica División de una célula precursora que origina otra célula precursora y una neurona, la cual migra fuera de la zona ventricular hacia su sede definitiva en el encéfalo.

apoptosis (literalmente, «desaparición»)—. Moléculas de la sustancia química que transmite esta señal se unen a receptores que activan a genes mortíferos dentro de las células. (Todas las células tienen dichos genes, pero sólo algunas responden a las señales químicas que los estimulan).

Una vez que las neuronas han migrado hacia su sede final, empiezan a establecer conexiones con otras neuronas. Desarrollan dendritas, que reciben los botones terminales de los axones de otras neuronas, y desarrollan su propio axón. El crecimiento de los axones está guiado por factores físicos y químicos. Cuando los extremos en crecimiento de los axones (los *conos de crecimiento*) llegan a la célula sobre la que van a actuar emiten numerosas ramificaciones. Cada una de ellas encuentra un lugar vacante en la membrana del tipo apropiado de célula postsináptica, desarrolla un botón terminal y establece una conexión sináptica. Al parecer, diferentes tipos de células —o incluso diferentes partes de una sola neurona— segregan diferentes sustancias químicas, las cuales atraen a diferentes tipos de axones. (Benson, Colman y Huntley, 2001). Por supuesto, el establecimiento de una conexión sináptica también requiere la contribución de la neurona postsináptica; esta célula ha de aportar su parte de la sinapsis, incluyendo los receptores postsinápticos. Precisamente en la actualidad se están descubriendo cuáles son las señales químicas que intercambian las neuronas para acordar establecer estas conexiones.

La zona ventricular origina muchas más neuronas de las necesarias. De hecho, estas neuronas ha de competir por su supervivencia. Los axones de aproximadamente el 50 por ciento de esas neuronas no encuentran células postsinápticas disponibles del tipo adecuado con las que formar conexiones sinápticas, así que mueren por apoptosis. Este fenómeno implica asimismo a una señal química; cuando una neurona presináptica establece conexiones sinápticas, recibe una señal de la célula postsináptica, señal que le permite sobrevivir. Las neuronas que llegan demasiado tarde no encuentran un espacio disponible y, por lo tanto, no reciben esta señal vital. Este plan podría parecer antieconómico, pero, al parecer, el proceso evolutivo encontró que la estrategia más segura era producir una cantidad excesiva de neuronas y dejar que compitieran por establecer conexiones sinápticas, en vez de intentar producir exactamente el número justo de cada tipo de neurona.

Como se verá más adelante en este capítulo, diferentes regiones de la corteza cerebral llevan a cabo funciones especializadas. Unas reciben y analizan información visual, otras reciben y analizan información auditiva, otras controlan el movimiento de los músculos, etc. Por lo tanto, las distintas regiones reciben diferentes aferencias, contienen diferentes tipos de circuitos neurales y tienen diferentes eferencias. ¿Qué factores controlan este patrón de desarrollo?

Sin lugar a dudas, parte de esta especialización está programada genéticamente. Las neuronas producidas por la división asimétrica de una célula precursora determinada siguen todas una fibra de un neurogliocito radial concreto, de modo que finalizan en algún lugar de una columna individual que se extiende hacia fuera desde la zona ventricular. Así pues, si las células precursoras de diferentes regiones de la zona ventricular son diferentes, las neuronas que producen reflejarán tales diferencias.

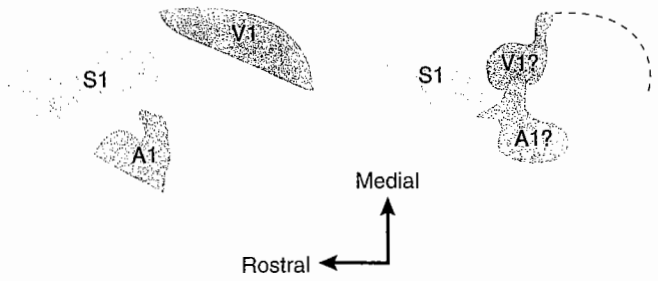


Figura 3.10

Áreas visual, auditiva y somatosensorial de la corteza cerebral de la zarigüeya (*Monodelphis domestica*), dibujadas como si fueran aplanadas. La extirpación de la región que normalmente se convierte en corteza visual en una fase temprana del desarrollo cortical hizo que las áreas sensoriales se desarrollaran en nuevas sedes, de menor tamaño.

(Adaptado de Krubitzer, L. en Brain and Mind: *Evolutionary Perspectives*, editado por M.S. Gazzaniga y J.S. Altmann. Strasbourg, Francia: Human Frontier Science Program, 1998.

Hay experimentos que sugieren que la especialización de una región particular de la corteza cerebral puede también ser inducida por los axones que le aportan aferencias. Por ejemplo, Krubitzer y sus colegas (véase Krubitzer, 1998) extirparon parte de la corteza cerebral de una zarigüeya en una fase temprana del desarrollo, antes de que la corteza hubiera recibido aferencias desde el tálamo. (Como se verá más adelante en este capítulo, el tálamo es una estructura localizada en la profundidad del encéfalo. Grupos concretos de neuronas tálamicas envían axones a regiones concretas de la corteza cerebral, aportando información procedente de los órganos de los sentidos.) Los investigadores utilizaron zarigüeyas porque cuando nacen se hallan en una fase temprana del desarrollo cerebral. Tras completarse el desarrollo cerebral, los experimentadores usaron microelectrodos para registrar la actividad de neuronas de diversas regiones de la corteza y examinaron al microscopio sus circuitos neurales. Encontraron que la extensión de las regiones especializadas era distinta de la observada en un encéfalo normal: se hallaban todas las regiones, pero comprimidas en el espacio disponible. Así pues, parecía que el crecimiento de axones desde regiones concretas del tálamo a regiones concretas de la corteza cerebral afectaba al desarrollo de las regiones corticales que inervaban (véase la ***figura 3.10***).

apoptosis Muerte de una célula causada por una señal química que activa un mecanismo genético en el interior de la célula.

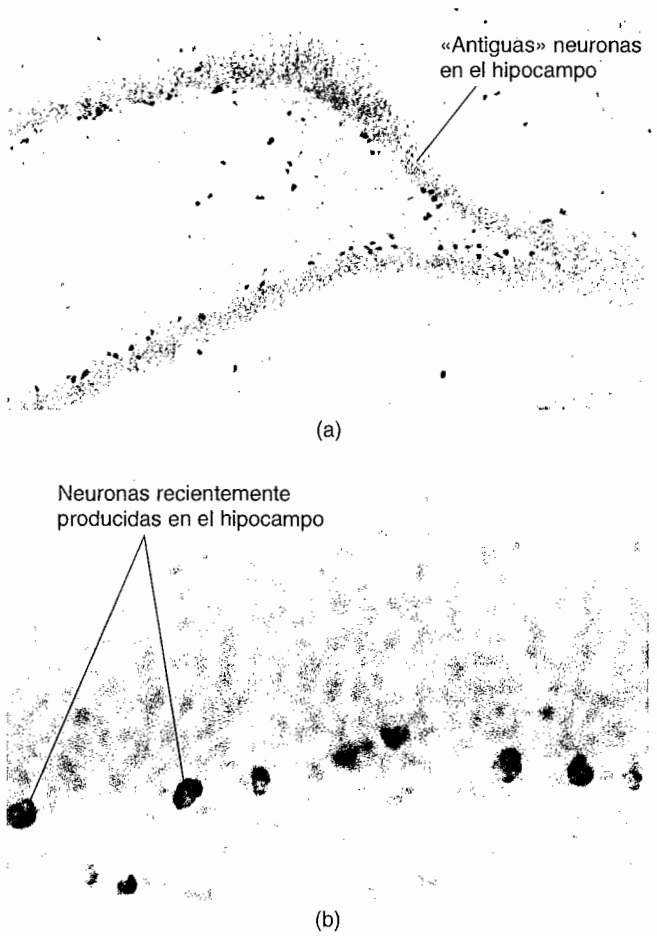
La experiencia también afecta al desarrollo cerebral. Por ejemplo, el hecho de que cada ojo capte una imagen ligeramente distinta del mundo proporciona una clave para percibir la profundidad (Poggio y Poggio, 1984). Esta es la forma de percepción de la profundidad, *estereopsia* («aspecto sólido» que da un estereoscopio o una película en tres dimensiones. Los circuitos neurales concretos necesarios para la estereopsia, localizados en la corteza cerebral, no se desarrollarán a menos que el bebé tenga la experiencia de ver objetos con ambos ojos durante un período crítico, en una fase temprana de la vida. Si los ojos del bebé no se mueven al mismo tiempo de la manera adecuada —si no se dirigen al mismo lugar del entorno (es decir, si se «cruzan»)—, el niño nunca desarrollará la visión estereoscópica, incluso si los movimientos oculares se corrijen más tarde mediante cirugía de los músculos oculares. Este período crítico ocurre en algún momento entre el año y los tres años de edad (Banks, Aslin y Letson, 1975). Se han estudiado fenómenos semejantes en animales de laboratorio, mediante los que se ha confirmado que las aferencias sensoriales afectan a las conexiones que se establecen entre las neuronas corticales.

Hay datos que indican que incluso en el encéfalo adulto puede darse cierta modificación de los circuitos neurales («recableado» neural). Por ejemplo, después de que se le haya amputado el brazo a una persona, la región de la corteza cerebral que antes analizaba la información sensorial procedente del miembro amputado comienza pronto a analizar información procedente de regiones adyacentes del cuerpo, como el muñón del brazo, el tronco o la cara. De hecho, la persona se vuelve más sensible a los estímulos táctiles en estas regiones después de que se hayan producido cambios en la corteza (Elbert y cols., 1994; Kew y cols., 1994; Yang y cols., 1994). Y lo que es más, los músicos que tocan instrumentos de cuerda tienen más desarrollada la región cortical dedicada al análisis de información sensorial que proviene de los dedos de la mano izquierda (la que usan para pulsar las cuerdas); asimismo, cuando una persona ciega que sabe leer *Braille* toca objetos con las yemas de los dedos, se activa una determinada región, expandida, de la corteza cerebral, (Elbert y cols., 1995; Sadato y cols., 1996).

Durante muchos años los investigadores han pensado que la *neurogénesis* (producción de nuevas neuronas) no ocurre en el encéfalo completamente desarrollado. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que estaban equivocados —el encéfalo adulto contiene algunos hemocitoblastos (similares a las células precursoras que dan lugar a las células del encéfalo en desarrollo) que pueden dividirse y producir neuronas—. Las células recientemente producidas se detectan administrando una pequeña cantidad de una forma radioactiva de una de las bases de nucleótidos que utilizan las células para producir el ADN necesario para la neurogénesis. Al día siguiente se extirpan los encéfalos de los animales y se examinan, mediante métodos descritos en el capítulo 5. Tales estudios han encontrado pruebas de que se da neurogenésis en el encéfalo adulto. (Cameron y McKay, 2001) (véase la ***figura 3.11***). No obstante, aunque el encéfalo maduro puede producir nuevas neuronas, todavía no hay datos que indiquen que estas neuronas pueden establecer conexiones para reemplazar los circuitos neurales que han sido destruidos por lesión, accidente cerebrovascular o enfermedad (Homer y Gage, 2000).

Evolución del encéfalo humano

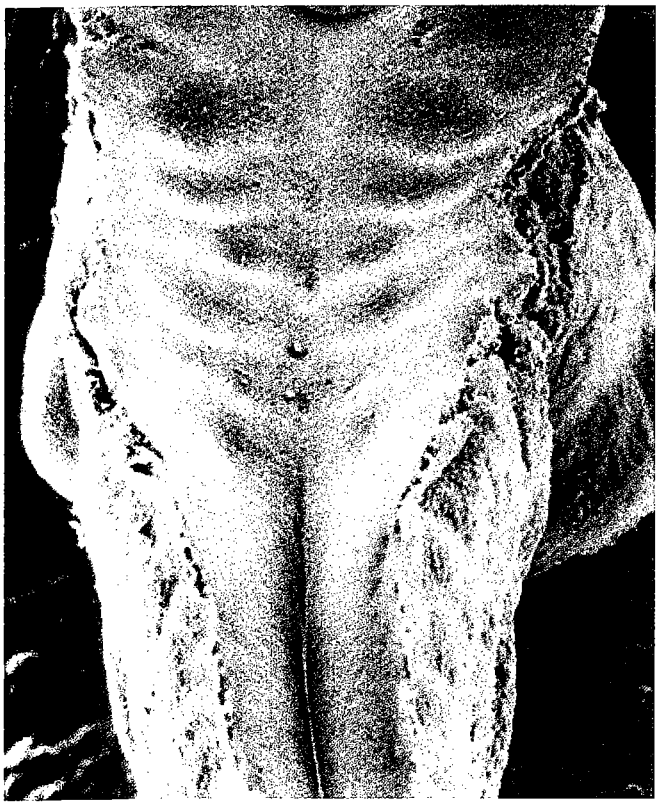
El encéfalo de los primeros vertebrados era más pequeño que el de los animales que le sucedieron, y también más sencillo. El proceso evolutivo desembocó en cambios genéticos que fueron responsables del desarrollo de encéfalos más complejos, con más partes y más interconexiones. Un factor importante en la evolución de encéfalos más complejos es la duplicación genética (Allman, 1999). Como señaló



3.11

Evidencia de neurogénesis. (a) Sección a través de una parte del hipocampo, mostrando células que contienen ADN marcado con un nucleótido radioactivo. (b) Vista amplificada de parte de la misma sección.

(De Cameron, H.A. y McKay, R.D.G. *Journal of Comparative Neurology*, 2001, 435, 406-417. Con autorización).



3.12

Rombómeros. Microfotografía electrónica de barrido de la superficie dorsal de un embrión de pollo. Los rombómeros se ven como una serie de segmentos marcados por abultamientos y hendiduras. Parece ser que cada rombómero está producido por un gen control, duplicado y mutado.
(De Keynes, R., y Lumsden, A. Segmentation and the origin of regional diversity in the vertebrate central nervous system. *Neuron*, 1990, 4, 1-19. Reproducido con autorización.)

Lewis (1992), la mayoría de los genes que tiene una especie realizan funciones importantes. Si una mutación provoca que uno de estos genes haga algo nuevo, quizá se perderá la función anterior y puede que el animal no sobreviva. Sin embargo, los genetistas han descubierto que a veces los genes pueden duplicarse a sí mismos, y la duplicación se transmite a la descendencia del organismo. Esto significa que los animales tienen un gen para llevar a cabo las funciones importantes y otro para «experimentar» con él. Si se da una mutación del gen adicional, el gen antiguo sigue existiendo y su importante función se sigue realizando.

Investigaciones con diversas especies, desde moscas de la fruta a mamíferos, han revelado que la evolución de cuerpos y encéfalos más complejos implica duplicación y modificación de genes —en concreto, *genes maestro*, los cuales controlan la actividad de conjuntos de otros genes que están activos durante el desarrollo—. Por ejemplo, el cerebro posterior de los vertebrados está compuesto por unos seis u ocho segmentos, llamados *rombómeros* (segmentos del *rombencéfalo*, estructura que da lugar al metencéfalo y al mielencéfalo). Parece que el desarrollo de cada rombómero está controlado por un gen maestro diferente. A lo largo de la evolución del encéfalo de los vertebrados, el gen original se duplicó varias veces y luego se modificó (véase la ***figura 3.12***).

Como se vio en el capítulo 1, aplicando la corrección correspondiente al tamaño corporal, el encéfalo humano resulta ser mayor que el de cualquier otro gran animal —más de tres veces mayor que el de un chimpancé, nuestro pariente más cercano—. ¿Qué tipos de cambios genéticos se requieren para producir un encéfalo grande? Considerando el hecho de que la diferencia entre los genes del ser humano y el chimpancé es sólo del 1,2 por ciento, la cantidad de genes responsables de las diferencias entre el encéfalo del chimpancé y el del ser humano ha de ser pequeña. Al fin y al cabo, sólo se dedica al desarrollo cerebral un pequeño porcentaje de este 1,2 por ciento. De hecho, Rakic (1988) sugiere que las diferencias de tamaño entre estos dos encéfalos pueden deberse a un proceso muy sencillo.

Como se acaba de ver, el tamaño de la zona ventricular aumenta durante la división simétrica de las células precursoras que se localizan allí. El tamaño final del encéfalo está determinado por el de la zona ventricular. Según señala Rakic, cada división simétrica dobla el número de células precursoras, y por lo tanto dobla el tamaño del encéfalo. El encéfalo humano es diez veces mayor que el del macaco de la India. Así pues, la diferencia de tamaño de ambos encéfalos podría explicarse por tres o cuatro divisiones simétricas adicionales de células precursoras. En realidad, la fase de división simétrica dura unos dos días más en los seres humanos, lo que da tiempo suficiente para tres divisiones más. El período de división asimétrica es asimismo más largo; ésto justifica que la corteza humana sea un 15 por ciento más gruesa. Así pues, el aplazamiento de la finalización de los períodos simétrico y asimétrico del desarrollo podría ser la razón del aumento de tamaño del encéfalo humano. Unas cuantas simples mutaciones de los genes que controlan el ritmo del desarrollo cerebral podrían ser responsables de esta dilación.

Prosencéfalo

Como se ha visto, el **prosencéfalo** rodea el extremo rostral del tubo neural. Sus dos componentes principales son el telencéfalo y el diencéfalo.

Telencéfalo

El telencéfalo incluye la mayor parte de los dos hemisferios cerebrales simétricos que componen el encéfalo. Los **hemisferios cerebrales** están cubiertos por la corteza

prosencéfalo La más rostral de las tres divisiones principales del encéfalo; incluye el telencéfalo y el diencéfalo.

hemisferio cerebral Una de las dos mitades principales del prosencéfalo, recubierto por la corteza cerebral.

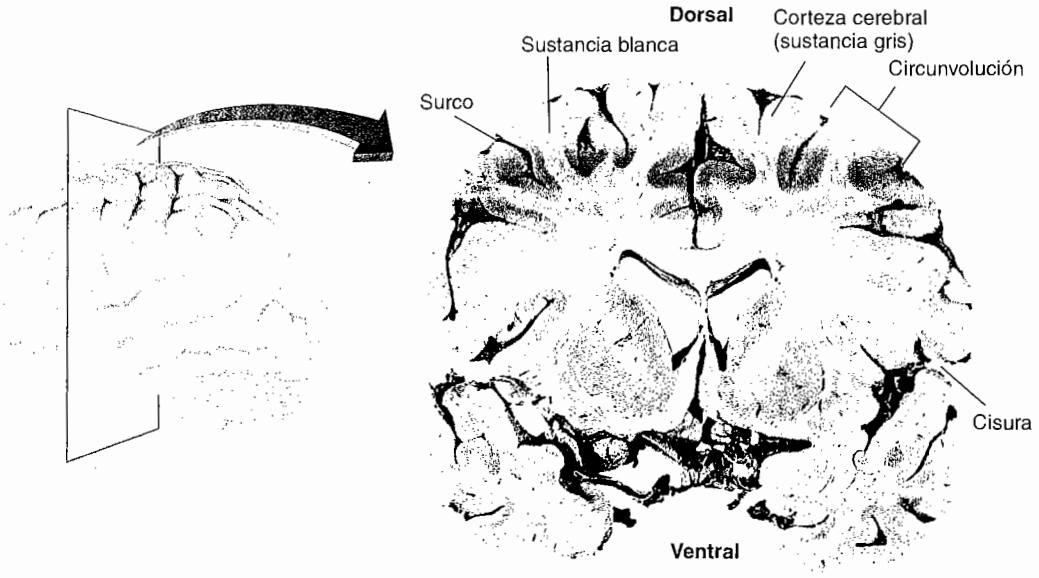


figura 3.13
Sección de un encéfalo humano donde pueden verse las cisuras, las circunvoluciones y las capas de corteza cerebral que hay debajo de estas circunvoluciones.

cerebral y contienen el sistema límbico y los ganglios basales. Estos dos últimos grupos de estructuras se localizan principalmente en las **regiones subcorticales** del encéfalo —las situadas por debajo de la corteza cerebral, en la profundidad del cerebro—.

Corteza cerebral Como se ha visto en la sección previa, la corteza cerebral rodea a los hemisferios cerebrales como la corteza a un árbol. En la especie humana, la corteza cerebral está muy plegada; estos pliegues, formados por **surcos** (pequeñas hendiduras), **cisuras** —a veces llamadas fisuras— (profundas hendiduras) **y circunvoluciones** (abultamientos localizados entre dos surcos o cisuras adyacentes), aumentan considerablemente su superficie, si se compara con la de un encéfalo liso del mismo tamaño. De hecho, dos tercios de la superficie de la corteza se hallan ocultos entre las hendiduras; por ello, la existencia de circunvoluciones y surcos triplica el área de la corteza cerebral. Su superficie total es de aproximadamente 2.360 cm^2 y su grosor de unos 3 mm. La corteza cerebral consiste en su mayor parte en neurogliocitos y en los cuerpos celulares, dendritas y axones de interconexión de las neuronas. Dado que predominan los cuerpos celulares, que confieren un color marrón grisáceo a la corteza, ésta se denomina también sustancia gris (véase la ***figura 3.13***). Bajo la corteza cerebral discurren millones de axones que conectan las neuronas corticales con las localizadas en otras partes del encéfalo. La alta concentración de mielina da a este tejido un aspecto de color blanco opaco —de ahí que se denomine sustancia blanca—.

Tres áreas de la corteza cerebral reciben información de los órganos sensoriales: la **corteza visual primaria**, que recibe información visual, se localiza en la parte posterior del encéfalo, en la superficie interna de los hemisferios cerebrales —principalmente en los bordes superior e inferior de la **cisura calcarina**. (*Calcarina* significa «en forma de espuela» (véase la ***figura 3.14***). La **corteza auditiva primaria**, que recibe información auditiva, se localiza en la superficie inferior de una profunda cisura de la cara lateral del encéfalo —la **cisura lateral**— (véase el recuadro de la ***figura 3.14***). La **corteza somatosensorial primaria**, una franja vertical de corteza situada en una zona inmediatamente caudal al **surco central**, recibe información de los sentidos somáticos. Tal como muestra la figura 3.14, diferentes regiones de la corteza somatosensorial primaria reciben información de diferentes regiones del cuerpo. Además, la base de la corteza somatosensorial y

región subcortical Región localizada dentro del encéfalo, debajo de la superficie cortical.

surco Hendidura en la superficie del hemisferio cerebral, más pequeña que una cisura.

cisura Hendidura principal en la superficie del encéfalo, mayor que un surco.

circunvolución Abultamiento de la corteza de los hemisferios cerebrales, separada por surcos o cisuras.

corteza visual primaria Región del lóbulo occipital posterior cuyas aferencias principales proceden del sistema visual.

cisura calcarina Cisura localizada en el lóbulo occipital, en la cara medial del encéfalo; la mayor parte de la corteza visual primaria se localiza a lo largo de sus bordes superior e inferior.

corteza auditiva primaria Región del lóbulo temporal superior cuyas aferencias principales proceden del sistema auditivo.

cisura lateral Cisura que separa el lóbulo temporal de los lóbulos frontal y parietal, situados encima.

corteza somatosensorial primaria Región del lóbulo parietal anterior cuyas aferencias principales proceden del sistema somatosensorial.

surco central Surco que separa el lóbulo frontal del lóbulo parietal.

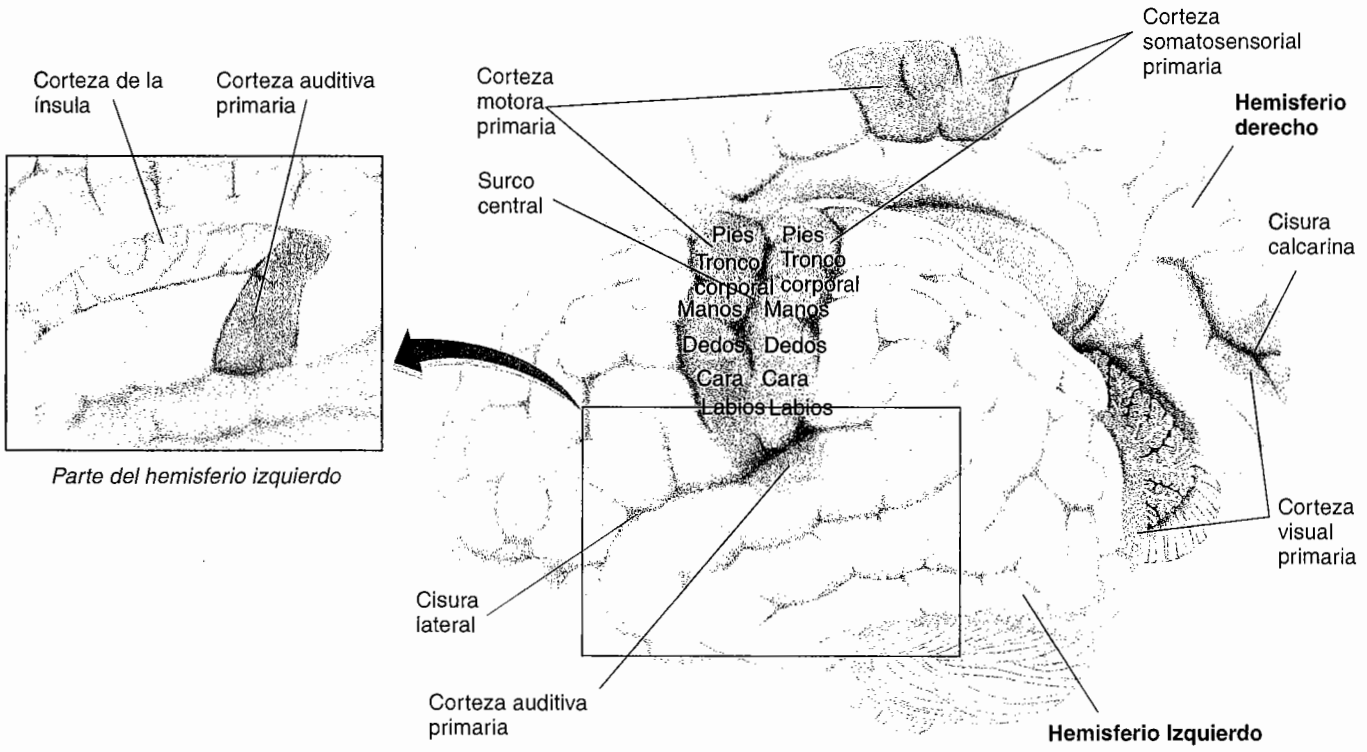


Figura 3.14

Vista lateral del lado izquierdo de un encéfalo humano y parte de la superficie interna del lado derecho. En el recuadro se muestra una incisión en una parte del lóbulo frontal del hemisferio izquierdo, lo cual permite ver la corteza auditiva primaria en la superficie dorsal del lóbulo temporal, que forma el borde ventral de la cisura lateral.

una región de la **corteza insular,** oculta tras los lóbulos frontal y temporal, reciben información relacionada con el gusto (véase la ***figura 3.14***).

Excepto los mensajes olfativos y gustativos (de sabor), la información sensorial del cuerpo o del entorno se envía a la corteza sensorial primaria del hemisferio contralateral. Así pues, la corteza somatosensorial. primaria del hemisferio izquierdo recibe información de lo que está sosteniendo la mano derecha; la corteza visual primaria izquierda, de lo que ocurre a la derecha de la persona; y así sucesivamente.

La región de la corteza cerebral que está implicada más directamente en el control del movimiento es la **corteza motora primaria**, localizada justo por delante de la corteza somatosensorial primaria. Las neuronas de diferentes partes de la corteza motora primaria se conectan con los músculos de diferentes partes del cuerpo. Las conexiones, al igual que las de las regiones sensoriales de la corteza cerebral, son contralaterales: la corteza motora primaria izquierda controla la parte derecha del cuerpo y viceversa. Por lo tanto, si un cirujano coloca un electrodo en la superficie de la corteza motora primaria y estimula con una débil corriente eléctrica a las neuronas que hay allí, el resultado será un movimiento de una determinada parte del cuerpo. Desplazar el electrodo a un punto diferente hará que se mueva otra parte del cuerpo (véase la ***figura 3.14***). Nos gusta imaginar que la franja de la corteza motora primaria es como el teclado de un piano, en el que cada tecla controla un movimiento diferente. (Dentro de poco se verá quién es el «pianista»).

Las regiones de corteza sensorial y motora primarias sólo ocupan una pequeña parte de la corteza cerebral. El resto de la corteza cerebral lleva a cabo lo que sucede entre la sensación y la acción: percibir, aprender y recordar, planificar y actuar. Estos procesos tienen lugar en las *áreas de asociación* de la corteza cerebral. El surco central representa una importante línea divisoria entre las regiones rostral y caudal de la corteza cerebral (véase la

corteza insular Región hundida de la corteza cerebral, que está cubierta por la zona superior rostral del lóbulo temporal y la inferior caudal del lóbulo frontal.

corteza motora primaria Región del lóbulo frontal posterior que contiene neuronas que controlan el movimiento de los músculos esqueléticos.

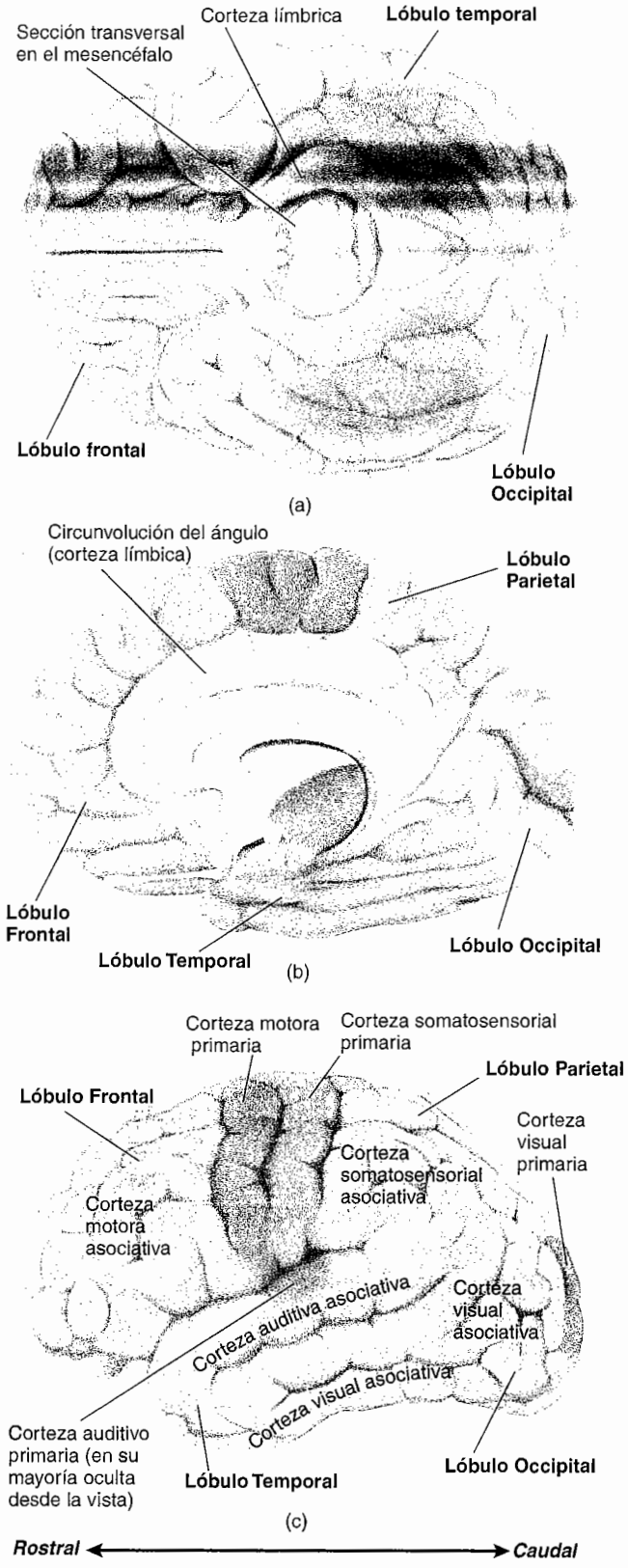


Figura 3.15

Los cuatro lóbulos de la corteza cerebral, la corteza sensorial primaria y la corteza de asociación. (a) Vista ventral desde la base del encéfalo. (b) Vista sagital medial, con el cerebelo y el tronco cerebral extirpados. (c) Vista lateral.

figura 3.14). La región rostral está implicada en actividades relacionadas con el movimiento, como planificar y ejecutar la conducta. La región caudal está involucrada en la percepción y el aprendizaje.

Analizar las diversas regiones de la corteza cerebral es más fácil si podemos darles un nombre. De hecho, la corteza cerebral se divide en cuatro áreas, o *lóbulos*, que reciben el nombre del hueso del cráneo que los cubre: lóbulo frontal, lóbulo parietal, lóbulo temporal y lóbulo occipital. Claro está que el encéfalo tiene dos lóbulos de cada, uno en cada hemisferio. El **lóbulo frontal** (el del «frente») incluye todo lo situado delante del surco central. El **lóbulo parietal** (el de la «pared») se localiza en la parte lateral del hemisferio cerebral, justo detrás del surco central, caudal al lóbulo frontal. **El lóbulo temporal** (el de la «sien») sobresale hacia delante desde la base del encéfalo, ventral a los lóbulos frontal y parietal. **El lóbulo occipital** (del latín ob, «detrás de» y caput, «cabeza») se sitúa en la parte más posterior del encéfalo, caudal a los lóbulos parietal y temporal. La figura 3.15 muestra estos lóbulos en tres vistas de los hemisferios cerebrales: una vista ventral (desde abajo), una vista sagital medial (desde la cara interna del hemisferio derecho después de extirpar el hemisferio izquierdo) y una vista lateral (véase la **figura 3.15**).

Cada área sensorial primaria de la corteza cerebral envía información a las regiones adyacentes, llamadas **corteza sensorial de asociación**. Circuitos de neuronas de la corteza sensorial de asociación analizan la información recibida desde la corteza sensorial primaria; la percepción se da aquí, y los recuerdos se almacenan aquí. Las regiones de la corteza sensorial de asociación localizadas más cerca de las áreas sensoriales primarias reciben información sólo de un sistema sensorial. Por ejemplo, la región más próxima a la corteza visual primaria analiza la información visual y almacena los recuerdos visuales. Las regiones de la corteza visual de asociación situadas lejos de las áreas sensoriales primarias reciben información de más de un sistema sensorial; por lo tanto, participan en varios tipos de percepciones y de memoria. Estas regiones hacen posible integrar información procedente de más de un sistema sensorial. Por ejemplo,

lóbulo frontal Zona anterior de la corteza cerebral, rostral al lóbulo parietal y dorsal al lóbulo temporal.

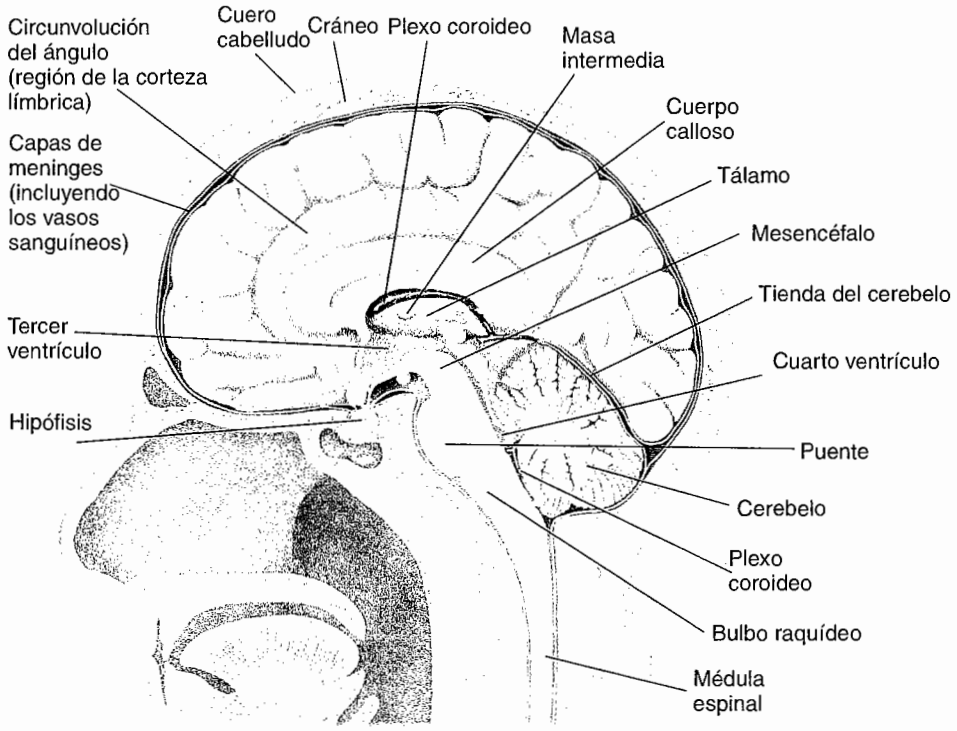
lóbulo parietal Región de la corteza cerebral, caudal al lóbulo frontal y dorsal al lóbulo temporal.

lóbulo temporal Región de la corteza cerebral, rostral al lóbulo occipital y ventral a los lóbulos parietal y frontal.

lóbulo occipital Región de la corteza cerebral, caudal a los lóbulos parietal y temporal.

corteza sensorial de asociación Regiones de la corteza cerebral que reciben información de las regiones de corteza sensorial primaria.

Figura 3.16
Vista sagital medial del encéfalo y parte de la médula espinal.



permiten asociar la visión de un determinado rostro con el sonido de una voz determinada (véase la ***figura 3.15***).

Si una persona sufre una lesión en la corteza somatosensorial de asociación, sus déficits se relacionarán con las sensaciones somáticas y del entorno en general; por ejemplo, puede tener dificultades para percibir la forma de objetos que puede tocar pero no ver, quizás no pueda nombrar las partes del cuerpo (véase el caso descrito más adelante) o le resulte difícil dibujar mapas o interpretarlos. El daño de la corteza visual primaria causa ceguera. Sin embargo, aunque las personas que sufren una lesión en la corteza visual de asociación no se quedan ciegas, puede que sean incapaces de reconocer los objetos mediante la vista. Las personas con una lesión en la corteza auditiva de asociación pueden tener dificultades para percibir el habla o incluso para producir espontáneamente un discurso con significado. Quiénes tienen dañadas las regiones de corteza asociativa situada en la confluencia de los tres lóbulos posteriores, donde se integran las funciones somatosensorial, visual y auditiva, pueden tener dificultades para leer o escribir.

El Sr. M., conductor de autobús, paró para que una pasajera subiera a bordo. Ésta le preguntó algo y el Sr. M. se dio cuenta de repente de que no entendía lo que le estaba diciendo. Podía oirla, pero sus palabras no tenían sentido. Abrió la boca para responder. Emitió algunos sonidos, pero la cara de la mujer le dijo que ella no podía entender lo que estaba tratando de decirle. Paró el vehículo y mirando a los pasajeros trató de decirles que buscaran ayuda. Aunque no pudo decir nada, éstos comprendieron que algo iba mal y uno de ellos llamó a una ambulancia.

Una RM reveló que el Sr. M. había sufrido una hemorragia intracerebral —un tipo de accidente cerebrovascular provocado por la ruptura de vasos sanguíneos del encéfalo—. Este accidente le había dañado el lóbulo parietal izquierdo. El Sr. M. recuperó gradualmente su capacidad de hablar y de comprender el lenguaje de los demás, pero persistieron algunos déficits.

Un colega, el Dr. D., y yo estudiamos al Sr. M. varias semanas después de su apoplejía. La conversación fue más o menos así:

«Muéstreme su mano».

«Mi mano... mi mano». Mira sus brazos, luego toca su antebrazo izquierdo.

«Muéstreme su barbilla».

«Mi barbilla». Mira sus brazos, mira hacia abajo, pone la mano en el abdomen.

«Muéstreme su codo derecho».

«Mi... codo...» (señala a la derecha con su pulgar derecho) «derecho». Mira por arriba y por debajo su brazo derecho, y finalmente toca su hombro derecho.

Como puede verse, el Sr. M. podía entender que le estábamos pidiendo que señalara partes de su cuerpo y podía repetir el nombre de partes del cuerpo cuando se lo decíamos, pero no podía reconocer a qué parte del cuerpo se referían estos nombres. Este extraño déficit, que algunas veces sigue al daño del lóbulo parietal izquierdo, se llama *autotopoagnosia*, o «deficiente conocimiento de las partes del propio cuerpo». (Un término más adecuado sería

autotopoanomia, o «deficiente conocimiento de los nombres de las partes del propio cuerpo», pero hasta ahora nadie me ha pedido que elija el término). Los lóbulos parietales están relacionados con la percepción del espacio: el derecho básicamente con la del espacio externo; y el izquierdo, con la del propio cuerpo y el espacio personal. Se hablará más de trastornos de este tipo en el capítulo 15, que trata de los mecanismos cerebrales del lenguaje.

Así como las regiones de la corteza sensorial de asociación de la parte posterior del cerebro se relacionan con percibir y recordar, la corteza de asociación frontal se relaciona con planificar y ejecutar los movimientos. La **corteza motora de asociación** (también llamada *corteza premotora*) se sitúa en una zona inmediatamente rostral a la corteza motora primaria. Esta región controla la corteza motora primaria; de modo que controla directamente la conducta. Si la corteza motora primaria es el teclado del piano, la corteza motora de asociación es el pianista. El resto del lóbulo frontal, rostral a la corteza motora de asociación, se llama **corteza prefrontal**. Esta región del cerebro está menos implicada en el control del movimiento y más en la elaboración de planes y estrategias.

Aunque los dos hemisferios cerebrales colaboran uno con otro, no ejecutan las mismas funciones. Algunas funciones están *lateralizadas*—principalmente localizadas en uno de los lados del cerebro—. En líneas generales, el hemisferio izquierdo participa en el *análisis* de la información —extraer los elementos que conforman la globalidad de una experiencia—. Esta capacidad hace que el hemisferio izquierdo destaque en el reconocimiento de *acontecimientos seriales*—acontecimientos cuyos elementos ocurren uno tras otro— y en controlar secuencias de conducta. (En unas cuantas personas las funciones de los hemisferios izquierdo y derecho están invertidas). Las funciones seriales que realiza el hemisferio izquierdo incluyen actividades verbales, como hablar, comprender el habla de otras personas, leer y escribir. Estas capacidades son alteradas por la lesión de varias regiones del hemisferio izquierdo. (En el capítulo 15 se dirá más respecto al lenguaje y el cerebro).

En contraposición, el hemisferio derecho está especializado en *sintetizar*; destaca en unir elementos aislados con el fin de percibir las cosas como un todo. Por ejemplo, nuestra capacidad de dibujar bocetos (especialmente, de objetos tridimensionales), leer mapas y construir objetos complejos a partir de elementos más pequeños depende en gran medida de circuitos neuronales localizados en el hemisferio derecho. Su lesión altera dichas capacidades.

No somos conscientes de que los dos hemisferios perciben el mundo de manera diferente. Aunque los dos hemisferios cerebrales llevan a cabo funciones algo diferentes, nuestras percepciones y nuestros recuerdos están unificados. Esta unificación la realiza el **cuerpo calloso**, una amplia banda de axones que conecta partes correspondientes de la corteza de asociación de los hemisferios izquierdo y derecho. Los lóbulos temporales izquierdo y derecho están conectados, los lóbulos parietales izquierdo y derecho están conectados, y así sucesivamente. Por mediación del cuerpo calloso, cada región de la corteza de asociación sabe lo que está ocurriendo en la región correspondiente del lado opuesto del encéfalo.

La figura 3.16 muestra una visión *sagital medial* del encéfalo. El encéfalo (y parte de la médula espinal) se han seccionado siguiendo la línea media, dividiéndolos en dos mitades simétricas. La mitad izquierda se ha suprimido para que se pueda ver la cara interna de la mitad derecha. La corteza cerebral que cubre la mayor parte de la superficie de los hemisferios cerebrales (incluidos los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal) se denomina **neocorteza** (corteza «nueva», dado su origen evolutivo, relativamente reciente). Otro tipo de corteza cerebral, la **corteza límbica**), se localiza en torno al borde medial de los hemisferios cerebrales (limbus significa «borde»). También puede verse en esta figura la **circunvolución cingulada**, una importante región de la corteza límbica (véase la ***figura 3.16***). Además, si se vuelven a mirar los dos recuadros superiores de la figura 3.15 se podrá ver que la corteza límbica ocupa las regiones que no están coloreadas (véase de nuevo la ***figura 3.15***).

La figura 3.16 muestra también el cuerpo calloso. Para seccionar el encéfalo en sus dos mitades simétricas hay que hacer una sección a través de la línea media del cuerpo calloso. (Recuérdese que en capítulo 1 se describió la operación de cerebro dividido, en la que se secciona el cuerpo calloso.) (Véase la ***Figura 3.16.***)

Como se mencionó anteriormente, una de las animaciones del CD-ROM del capítulo 3 permite ver el encéfalo desde varios ángulos así como dónde se localizan las regiones especializadas de la corteza cerebral. (Véase la **animación 3.2: *El encéfalo giratorio.***)

Para saber más sobre este tema, véase el CD interactivo.

corteza motora de asociación Región del lóbulo frontal, rostral a la corteza motora primaria; también conocida como corteza promotora.

corteza prefrontal Región del lóbulo frontal, rostral a la corteza motora de asociación.

cuerpo calloso Amplio haz de axones que conecta entre sí regiones homólogas de la corteza de asociación de cada lado del encéfalo.

neocorteza La corteza filogenéticamente más nueva, que incluye la corteza sensorial primaria, la corteza motora primaria y la corteza de asociación.

corteza límbica Corteza filogenéticamente antigua, localizada en la cara medial («limbus») de los hemisferios cerebrales; parte del sistema límbico.

circunvolución cingulada Franja de corteza límbica que se sitúa a lo largo de. las paredes laterales de la hendidura que separa los hemisferios cerebrales, justo encima del cuerpo calloso.

Sistema límbico Un neuroanatomista, Papez (1937), sugirió que un conjunto de estructuras cerebrales interconectadas formaba un circuito cuya función primaria era controlar la motivación y la emoción. Este sistema incluía varias regiones de la corteza límbica (ya descrita) y una serie de estructuras interconectadas que rodean la zona nuclear del prosencéfalo. Un fisiólogo, MacLean (1949), amplió el sistema incluyendo otras estructuras y acuñó el término **sistema límbico**. Junto a la corteza límbica, los componentes más importantes del sistema límbico son el **hipocampo** («caballo de mar») y la **amígdala** («almendra»), localizados cerca del ventrículo lateral en el lóbulo temporal. El **fórnix** («arco») es un haz de axones que conecta el hipocampo con otras regiones del encéfalo, incluidos los **cuerpos mamilares** («con forma de mama»), pequeñas protuberancias situadas en la base del encéfalo que forman parte del hipotalámo (véase la ***figura 3.17***).

MacLean señaló que la evolución de este sistema, que incluye el tipo más primitivo y elemental de corteza cerebral, parece haber coincidido con el desarrollo de las respuestas emocionales. Como se verá en el capítulo 14, ahora se sabe que algunas regiones del sistema límbico (sobre todo, la formación hipocampal y la región de corteza límbica que la rodea) están implicadas en el aprendizaje y la memoria. La amígdala y ciertas regiones de la corteza límbica están relacionadas específicamente con las emociones: los sentimientos y las expresiones de emoción, los recuerdos de las emociones (la memoria emocional) y el reconocimiento de los signos de emoción en los demás.

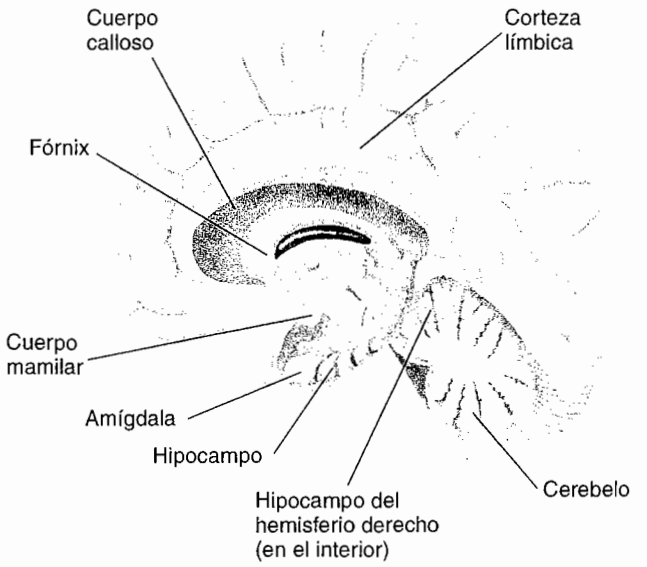


Figura 3.17
Principales componentes del sistema límbico. Se ha extirpado todo el hemisferio izquierdo, excepto el sistema límbico.

Ganglios basales Los **ganglios basales** son un conjunto de núcleos subcorticales del prosencéfalo, que se sitúan bajo la parte anterior de los ventrículos laterales. Dichos **núcleos** son grupos de neuronas de forma similar. (La palabra *núcleo*, derivada del término griego para «nuez», puede referirse a la parte interna de un átomo, a la estructura de una célula que contiene los cromosomas o —como en este caso— a un conjunto de neuronas localizadas dentro del encéfalo.) Las principales partes de los ganglios basales son el *núcleo caudado* («núcleo con una cola»), el *putamen* («caparazón») y el *globo pálido* (véase la ***figura 3.18***). Los ganglios basales están implicados en el control del movimiento. Por ejemplo, la enfermedad de Parkinson se debe a la degeneración de ciertas neuronas localizadas en el mesencéfalo que envían axones al núcleo caudado y al putamen. Los síntomas de esta enfermedad son debilidad, temblores, rigidez de las extremidades, dificultades para mantener el equilibrio y para iniciar los movimientos (véase la ***figura 3.18***).

Diencéfalo

La segunda gran división del prosencéfalo, el **diencéfalo**, se localiza entre el telencéfalo y el mesencéfalo, rodeando el tercer ventrículo. Sus dos estructuras más

sistema límbico Grupo de regiones cerebrales que incluye a los núcleos anteriores del tálamo, la amígdala, el hipocampo, la corteza límbica y partes del hipotálamo, así como a sus haces de fibras de conexión.

hipocampo Estructura prosencéfálica del lóbulo temporal, que constituye una parte importante del sistema límbico; incluye al propio hipocampo (asta de Amón), la circunvolución dentada y el subículo.

amígdala Estructura situada en el interior del lóbulo temporal rostral, que contiene un conjunto de núcleos; parte del sistema límbico.

fórnix Haz de fibras que conecta el hipocampo con otras partes del encéfalo, incluyendo los cuerpos mamilares del hipotálamo; parte del sistema límbico.

cuerpos mamilares Engrosamiento en la base del encéfalo, en el extremo posterior del hipotálamo, que contiene ciertos núcleos hipotalámicos; parte del sistema límbico.

ganglios basales Grupo de núcleos subcorticales en el telencéfalo: el núcleo caudado, el globo pálido y el putamen, partes importantes del sistema motor.

núcleo Grupo reconocible de cuerpos de células nerviosas en el sistema nervioso central.

diencéfalo Región del prosencéfalo que rodea el tercer ventrículo; incluye el tálamo y el hipotálamo.

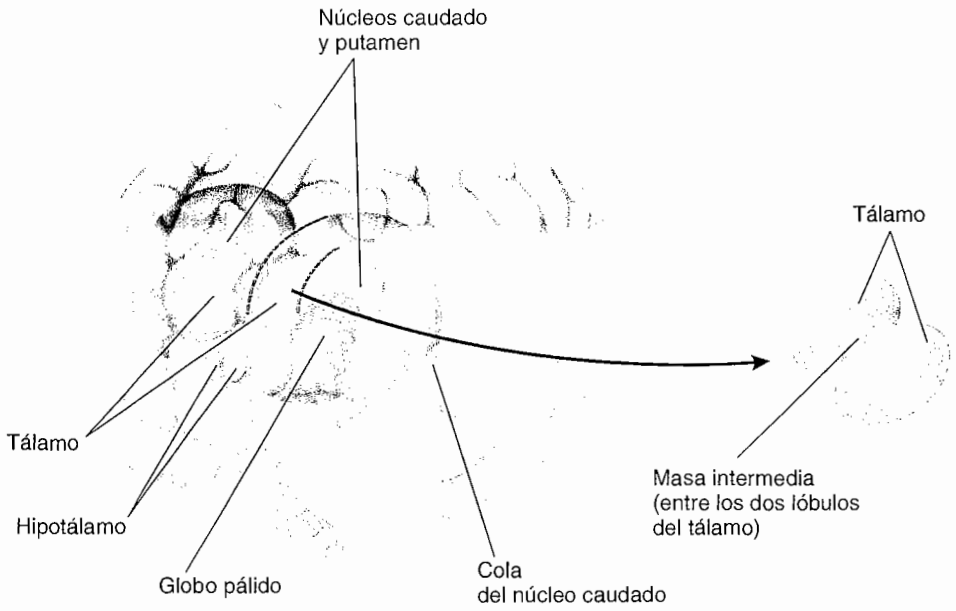


Figura 3.18
Localización de los ganglios basales y el diencéfalo, representados dentro de un encéfalo semitransparente.

importantes son el tálamo y el hipotálamo (véase la ***figura 3.18***).

Tálamo El **tálamo** (del griego *thalamos*, «cámara interna») constituye la parte dorsal del diencéfalo. Se sitúa cerca de la línea media de los hemisferios cerebrales, en la zona inmediatamente medial y caudal a los ganglios basales. El tálamo consta de dos lóbulos, conectados mediante un puente de sustancia gris, la *masa intermedia*, que traspasa la parte medial del tercer ventrículo (véase la ***figura 3.18***). Probablemente la masa intermedia no sea una estructura importante, ya que no existe en el cerebro de muchas personas. Sin embargo, sirve de punto de referencia útil al examinar diagramas del encéfalo; se representa en las figuras 3.4, 3.16, 3.17, 3.18 y 3.19.

La mayoría de las aferencias neurales de la corteza cerebral provienen del tálamo; de hecho, gran parte de la superficie cortical puede dividirse en regiones que reciben proyecciones de partes específicas del tálamo. Las **fibras de proyección** son conjuntos de axones que surgen de cuerpos celulares localizados en una región del encéfalo y que establecen sinapsis con neuronas localizadas en otra región (es decir, *proyectan a* esta región).

El tálamo se divide en varios núcleos. Algunos núcleos talámicos reciben información sensorial procedente de los sistemas sensoriales. Sus neuronas envían entonces la información sensorial a áreas de proyección sensorial específicas de la corteza cerebral. Por ejemplo, el **núcleo geniculado lateral** recibe información del ojo y envía axones a la corteza visual primaria, y el **núcleo geniculado medial** recibe información del oído interno y envía axones a la corteza auditiva primaria. Otros núcleos talámicos proyectan a regiones específicas de la corteza cerebral, pero no actúan como lugar de relevo de la información sensorial primaria. Por ejemplo, el **núcleo ventrolateral** recibe información del cerebelo y la proyecta hacia la corteza motora primaria. Y, como se verá en el capítulo 9, varios núcleos participan en el control del nivel de activación de la corteza cerebral. Para cumplir esta tarea, dichos núcleos envían amplias proyecciones a todas las regiones corticales.

Hipotálamo Como indica su nombre, el **hipotálamo** se encuentra en la base del encéfalo, debajo del tálamo. Aunque el hipotálamo es una estructura relativamente pequeña, es importante. Controla el sistema nervioso

tálamo La región mayor del diencéfalo, localizada por encima del hipotálamo; contiene núcleos que proyectan información a regiones específicas de la corteza cerebral y recibe información de ella.

fibra de proyección Axón de una neurona en una región del encéfalo cuyas terminaciones establecen sinapsis con neuronas de otra región.

núcleo geniculado lateral Grupo de cuerpos celulares dentro del cuerpo geniculado lateral del tálamo, que recibe fibras de la retina y las proyecta a la corteza visual primaria.

núcleo geniculado medial Grupo de cuerpos celulares dentro del cuerpo geniculado medial del tálamo; recibe fibras del sistema auditivo y las proyecta a la corteza auditiva primaria.

núcleo ventrolateral Núcleo del tálamo que recibe aferencias del cerebelo y envía axones a la corteza motora primaria.

hipotálamo Grupo de núcleos del diencéfalo situado debajo del tálamo; implicado en la regulación del sistema nervioso neurovegetativo, el control de los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis y la integración de conductas típicas de especie.

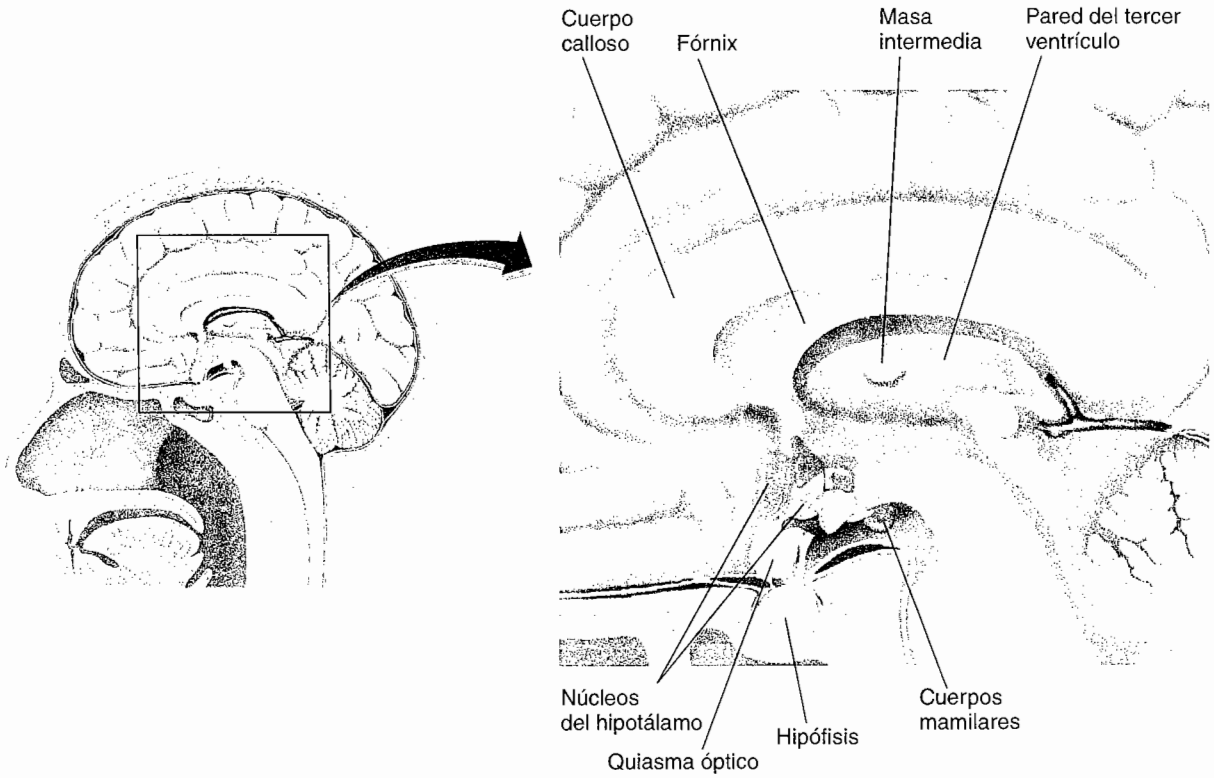


figura 3.19

Vista sagital medial de parte del encéfalo en la que se ven algunos de los núcleos del hipotálamo. Los núcleos se sitúan en el extremo más alejado de la pared del tercer ventrículo, dentro del hemisferio derecho.

neurovegetativo y el sistema endocrino, y organiza conductas relacionadas con la supervivencia de las especies, —conductas denominadas cuatro «efes» (del inglés *fighting*, «lucha»; *feeding*, «ingesta»; *fleeing*, «huida» y *mating*, «aparearse»)—.

El hipotálamo se sitúa a ambos lados de la región ventral del tercer ventrículo. Es una estructura compleja, que contiene numerosos núcleos y tractos de fibras. En la figura 3.19 se indica su localización y tamaño. Obsérvese que la hipófisis está unida a la base del hipotálamo mediante el tallo hipofisario. Justo delante de éste se halla el **quiasma óptico**, donde la mitad de los axones de cada nervio óptico (procedentes de los ojos) cruzan al otro lado del encéfalo (véase la ***figura 3.19***). El papel del hipotálamo en el control de las cuatro «efes» (y de otras conductas, como beber y dormir) se examinará en varios capítulos posteriores de este libro.

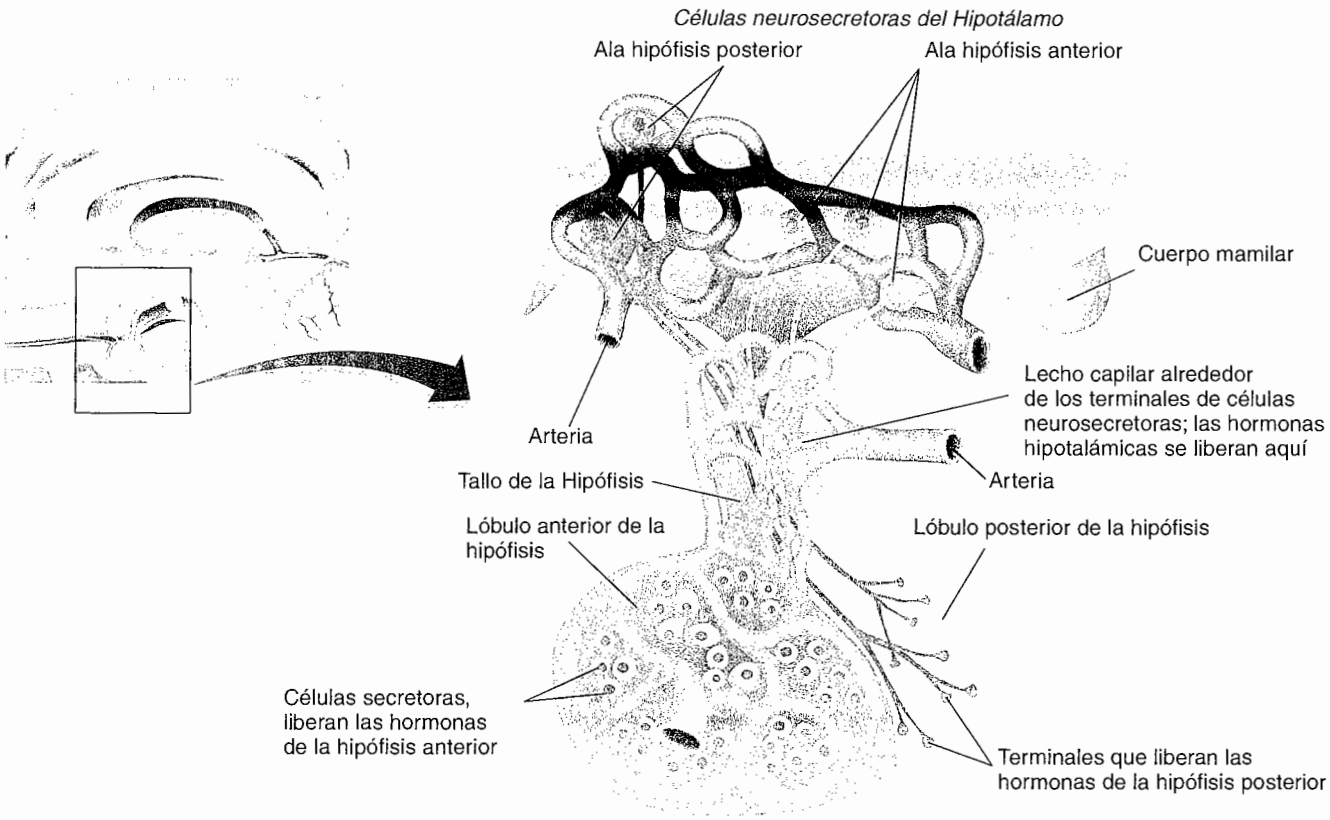
Gran parte del sistema endocrino está controlado por hormonas producidas por células del hipotalámo. Un sistema vascular especial conecta directamente el hipotálamo con la **hipófisis anterior** (o adenohipófisis) (véase la ***figura 3.20***). Las hormonas hipotalámicas son segregadas por neuronas especializadas, llamadas **células neurosecretoras**, localizadas cerca de la base del tallo de la hipófisis. Estas hormonas estimulan a la hipófisis anterior para que segregue sus propias hormonas. Por ejemplo, la *gonadoliberina* (u hormona liberadora de gonadotropinas —GnRH—) hace que la hipófisis anterior segregue *hormonas gonadotropas*, que intervienen en la fisiología y en la conducta reproductivas.

La mayoría de las hormonas segregadas por la hipófisis anterior controlan las secreciones de otras glándulas endocrinas. Dada su función, la hipófisis anterior ha sido denominada «glándula maestra» del cuerpo. Por ejemplo, las hormonas gonadotropas estimulan a las gónadas (ovarios y testículos) para que liberen hormonas sexuales masculinas o femeninas. Estas hormonas afectan a la actividad de células distribuidas por todo el cuerpo, incluyendo a algunas células cerebrales. Otras dos hormonas de la hipófisis anterior —la prolactina y la somatotropina, u

quiasma óptico Conexión en forma de X entre los nervios ópticos, localizada en la base del encéfalo, justo delante de la hipófisis.

lóbulo anterior de la hipófisis Parte anterior de la hipófisis; glándula endocrina cuyas secreciones están controladas por las hormonas del hipotálamo

célula neurosecretora Neurona que segrega una hormona o una sustancia similar a una hormona.



3.20

La hipófisis. Las hormonas liberadas por células neurosecretoras del hipotálamo penetran en los capilares y son conducidas al lóbulo anterior de la hipófisis, donde controlan su secreción hormonal. Las hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis se producen en el hipotálamo y se transportan en vesículas mediante transporte axoplásmico.

hormona del crecimiento—), no controlan otras glándulas, sino que actúan como mensajeros finales. Los efectos comportamentales de muchas de las hormonas de la hipófisis anterior se describen en capítulos posteriores.

El hipotálamo produce también las hormonas de la **hipófisis posterior** (o neurohipófisis) y controla su secreción. Estas hormonas incluyen la oxitocina, que estimula la expulsión de leche y las contracciones uterinas en el momento del parto, y la vasopresina, que regula la excreción de orina por los riñones. Dichas hormonas son producidas por neuronas hipotalámicas cuyos axones descienden por el tallo hipofisario y terminan en la hipófisis posterior. Son transportadas en vesículas a lo largo del axoplasma de esas neuronas, y se acumulan en los botones terminales de la hipófisis posterior. Cuando estos axones descargan potenciales de acción, la hormona que contienen sus botones terminales es liberada y penetra en el aparato circulatorio.

Mesencéfalo

El **mesencéfalo** (también llamado cerebro medio) rodea al acueducto cerebral y está formado por dos partes principales: el *tectum* y el *tegmentum*.

Tectum

El ***tectum*** («techo») se localiza en la región dorsal del mesencéfalo. Sus principales estructuras son los **tubérculos cuadrigéminos superiores** y los **tubérculos cuadrigéminos inferiores**, que tienen la apariencia de cuatro pequeños abultamientos en la superficie dorsal del

lóbulo posterior de la hipófisis Parte posterior de la hipófisis; glándula endocrina que contiene botones terminales, que segregan hormonas, de axones cuyos cuerpos celulares se sitúan en el hipotálamo.

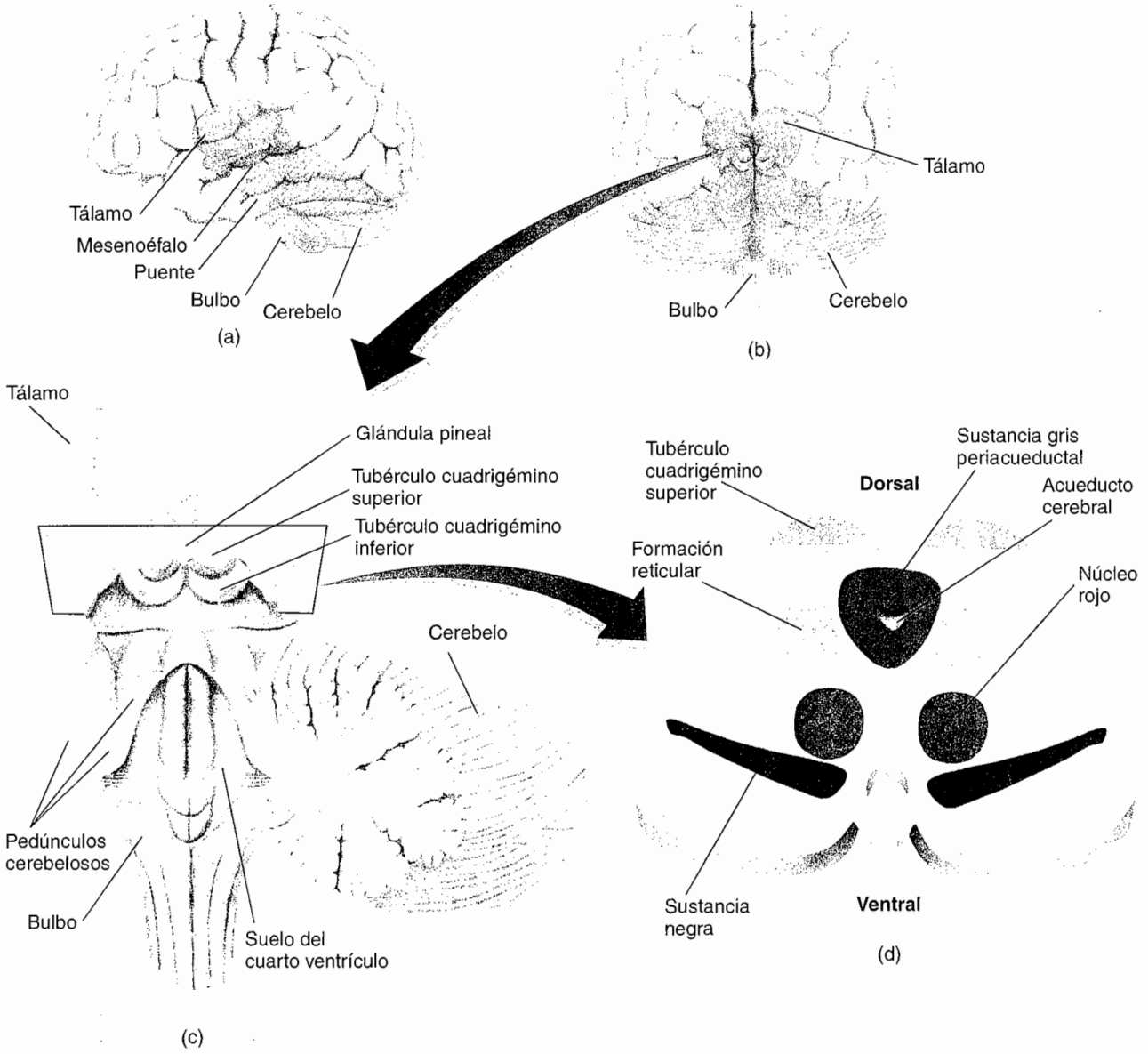
cerebro medio El mesencéfalo; la división central de las tres principales que componen el encéfalo.

mesencéfalo El cerebro medio; región del encéfalo que rodea al acueducto cerebral; incluye el *tectum* y el *tegmentum*.

tectum La zona dorsal del mesencéfalo; incluye los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores.

tubérculos cuadrigéminos superiores Abultamientos en la zona superior del mesencéfalo; parte del sistema visual.

tubérculos cuadrigéminos inferiores Abultamientos en la zona inferior del mesencéfalo; parte del sistema auditivo.



3.21

Cerebelo y tronco del encéfalo. (a) Vista lateral de un encéfalo semitransparente en el que se ven el cerebelo y el tronco del encéfalo. (b) Vista desde la parte posterior del encéfalo. (c) Vista dorsal del tronco del encéfalo. Se han extirpado el hemisferio izquierdo del cerebelo y parte del hemisferio derecho para mostrar el interior del cuarto ventrículo y los pedúnculos cerebelosos. (d) Sección transversal del mesencéfalo.

tronco del encéfalo. El tronco del encéfalo incluye al diencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo, y recibe este nombre porque parece justamente eso: un tronco. La figura 3.21 muestra varias vistas del tronco del encéfalo: vistas lateral y posterior del tronco cerebral dentro de un encéfalo semitransparente, una vista ampliada del tronco del encéfalo con una parte del cerebelo, seccionada para dejar ver el cuarto ventrículo, y una sección transversal a través del mesencéfalo (véase la ***figura 3.21***). Los tubérculos cuadrigéminos inferiores forman parte del sistema auditivo. Los tubérculos cuadrigéminos superiores forman parte del sistema visual. En mamíferos, están implicados principalmente en reflejos visuales y respuestas a estímulos en movimiento.

tronco cerebral El «tronco» del encéfalo, desde el bulbo raquídeo hasta el diencéfalo, excluyendo el cerebelo.

Tegmentum

El **tegmentum** («cubierta») está integrado por la región del mesencéfalo situada bajo el tectum. Incluye el extremo rostral de la formación reticular, varios núcleos que controlan los movimientos oculares, la sustancia gris periacueductal, el núcleo rojo, la sustancia negra y el área tegmental ventral (véase la ***figura 3.21d***).

La **formación reticular** es una amplia estructura, compuesta por muchos núcleos (más de noventa en total). También se caracteriza porque parece una difusa e interconectada red de neuronas con complejos procesos dendríticos y axónicos. (De hecho, *retículo* significa «red pequeña»; los primeros anatomistas quedaron sorprendidos ante el aspecto de red de la formación reticular). La formación reticular ocupa la zona nuclear del tronco del encéfalo, desde el borde inferior del bulbo hasta el extremo superior del mesencéfalo (véase la ***figura 3.21d***). Recibe información sensorial a través de varias vías y proyecta axones a la corteza cerebral, el tálamo y la médula espinal. Participa en el control del sueño y el nivel de activación (*arousal*), de la atención, del tono muscular, del movimiento y de varios reflejos vitales. Sus funciones se describirán más detalladamente en capítulos posteriores.

La **sustancia gris periacueductal** se denomina así porque en su mayor parte consiste en cuerpos de células neuronales («sustancia gris», por contraposición a la «sustancia blanca», formada por haces de axones) que rodean al acueducto cerebral en su trayectoria desde el tercer ventrículo al cuarto. La sustancia gris periacueductal contiene circuitos neurales que controlan secuencias de movimientos que componen conductas típicas de especie, como la lucha y el apareamiento. Como veremos en el capítulo 7, los opiáceos como la morfina disminuyen la sensibilidad del organismo al dolor, estimulando a neuronas de dicha región.

El **núcleo rojo** y la **sustancia negra** son componentes importantes del sistema motor. Un haz de axones. originado en el núcleo rojo, constituye uno de los dos principales sistemas de fibras que llevan información motora desde la corteza cerebral y el cerebelo hasta la médula espinal. La sustancia negra contiene neuronas cuyos axones proyectan a los núcleos caudado y putamen, partes de los ganglios basales. Como se verá en el capítulo 4, la degeneración de estas neuronas causa la enfermedad de Parkinson.

Rombencéfalo

El **rombencéfalo**, que rodea el cuarto ventrículo, está integrado por dos divisiones principales: el metencéfalo y el mielencéfalo.

Metencéfalo

El metencéfalo está formado por la protuberancia (o puente) y el cerebelo.

Cerebelo El **cerebelo** («pequeño cerebro»), con sus dos hemisferios, se parece a una versión en miniatura del encéfalo. Está cubierto por la **corteza cerebelosa** y contiene un conjunto de **núcleos cerebelosos profundos**. Estos núcleos reciben proyecciones desde la corteza del cerebelo y, a su vez, envían proyecciones fuera del cerebelo a otras partes del encéfalo. Cada uno de los hemisferios cerebelosos está unido a la superficie dorsal de la protuberancia mediante haces de axones: los **pedúnculos cerebelosos** («pequeños pies») superior, medio e inferior (véase la ***figura 3.21c***).

La lesión del cerebelo afecta al mantenimiento de la postura erecta, la locomoción o la ejecución de movimientos coordinados. (Un pianista experto o cualquier otro músico deben mucho a su cerebelo.) Éste recibe información visual, auditiva, vestibular y somatosensorial; y asimismo recibe información sobre cada movimiento muscular que está dirigiendo el encéfalo. El cerebelo integra esta información y modifica el flujo motor, coordinando y modulando los movimientos. La lesión del cerebelo produce movimientos bruscos, mal coordinados y exagerados; si la lesión es amplia no se puede incluso mantenerse en pie. En el capítulo 8 se analiza con más detalle la anatomía y las funciones del cerebelo.

tegmentum La zona ventral del mesencéfalo; incluye la sustancia gris periacueductal, la formación reticular, el núcleo rojo y la sustancia negra.

formación reticular Una amplia red de tejido neural localizada en la región central del tronco cerebral, desde el bulbo raquídeo hasta el diencéfalo.

sustancia gris periacueductal Región del mesencéfalo que rodea al acueducto cerebral; contiene circuitos neurales implicados en conductas típicas de especie.

núcleo rojo Amplio núcleo del mesencéfalo, que recibe aferencias del cerebelo y la corteza motora y envía axones a las neuronas motoras de la médula espinal.

sustancia negra Región del *tegmentum* que se tiñe de oscuro y contiene neuronas que se comunican con el núcleo caudado y el putamen de los ganglios basales.

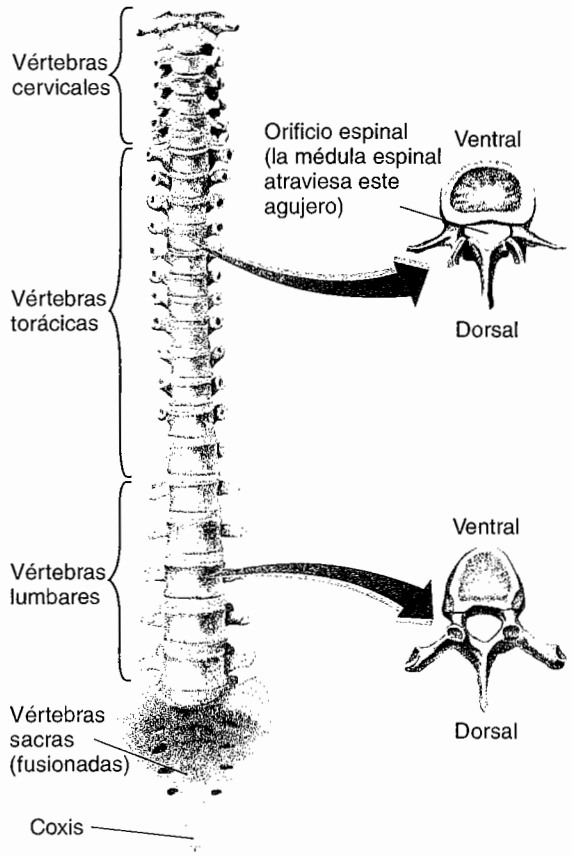
rombencéfalo La más caudal de las tres divisiones principales del encéfalo; incluye el metencéfalo y el mielencéfalo.

cerebelo Una parte importante del encéfalo, dorsal a la protuberancia, compuesta por los dos hemisferios cerebelosos, cubiertos por la corteza cerebelosa; un componente esencial del sistema motor.

corteza cerebelosa La corteza que recubre la superficie del cerebelo.

núcleos cerebelosos profundos Núcleos localizados dentro de los hemisferios cerebelosos; reciben proyecciones de la corteza cerebelosa y las envían fuera del cerebelo a otras partes del encéfalo.

pedúnculos cerebelosos Uno de los tres haces de axones que unen cada hemisferio cerebeloso a la zona dorsal de la protuberancia.



3.22

Vista ventral de la columna vertebral humana con ampliaciones que muestran la anatomía de las vértebras.

Protuberancia **El cerebelo** La **protuberancia,** un gran abultamiento en el tronco del encéfalo, se sitúa entre el mesencéfalo y el bulbo raquídeo, en la zona inmediatamente ventral al cerebelo. También se denomina *puente*, aunque realmente no parece un «puente» (véanse de nuevo las figuras ***3.16 y 3.21a***). La protuberancia contiene, en su zona central, una parte de la formación reticular, incluidos algunos núcleos que parecen ser importantes en el control del sueño y del nivel de activación. Contiene asimismo un gran núcleo donde hace relevo la información que va desde la corteza cerebral hasta el cerebelo.

Mielencéfalo

El mielencéfalo consta de una importante estructura: el **bulbo raquídeo** (también llamado «médula oblongada», o, habitualmente sólo *bulbo*. Esta estructura es la región más caudal del tronco cerebral; su borde inferior es el extremo rostral de la médula espinal (véanse de nuevo las ***figuras 3.16*** y ***3.21a***). El bulbo contiene una parte de la formación reticular, la cual incluye núcleos que controlan funciones vitales tales como la regulación del aparato cardiovascular, la respiración y el tono de los músculos esqueléticos.

Médula Espinal

La **médula espinal** es una estructura larga y cónica, de un grosor aproximado al del dedo meñique. Su principal función consiste en distribuir fibras motoras a los órganos efectores del cuerpo (glándulas y músculos) y en recoger información somatosensorial que ha de ser enviada al encéfalo. Por otra parte, la médula espinal presenta un cierto grado de autonomía respecto al encéfalo; en ella se localizan diversos circuitos de control reflejo, algunos de los cuales se describen en el capítulo 8.

La médula espinal está protegida por la columna vertebral, que está compuesta por 24 vértebras individuales correspondientes a las regiones *cervical* (cuello), *torácica* (pecho) y *lumbar* (parte inferior de la espalda), y por las vértebras fundidas que componen las porciones sacra y *coccígea* de la columna (localizadas en la región pélvica). La médula espinal pasa a través del orificio de cada una de las vértebras (el *agujero vertebral*). En la figura 3.22 se ilustran las divisiones y estructuras de la médula espinal así como las de la columna vertebral (véase la ***figura 3.22***). Obsérvese que la médula espinal ocupa sólo unos dos tercios de la columna vertebral, el resto del espacio lo completa una masa de **raíces raquídeas** (o espinales), que componen la **cola de caballo** (véase de nuevo la ***figura 3.3c***).

En una etapa temprana del desarrollo embriológico, la columna vertebral y la médula espinal tienen la misma longitud. A medida que avanza el desarrollo, la columna vertebral crece más deprisa que la médula. Esta diferente velocidad de crecimiento hace que las raíces de los nervios raquídeos se desplacen hacia abajo; las raíces más caudales son las que se desplazan más lejos antes de emerger a través de las aberturas que existen entre las vértebras, componiendo así la cola de caballo. Para producir el **bloqueo caudal** que a veces se utiliza en la cirugía pélvica

protuberancia La región del metencéfalo rostral al bulbo raquídeo, caudal al mesencéfalo y ventral al cerebelo.

bulbo raquídeo La región más caudal del encéfalo; localizada en el mielencéfalo, justo rostral a la médula espinal.

raíz espinal Haz de axones rodeado por tejido conjuntivo que surge de la médula espinal en pares, los cuales se fusionan y forman un nervio raquídeo.

cola de caballo Haz de raíces espinales localizado caudalmente al extremo inferior de la médula espinal.

bloqueo caudal Anestesia y parálisis de la parte inferior del cuerpo, producido por la inyección de un anestésico local en el líquido cefalorraquídeo que rodea la cola de caballo.

o durante el parto, se puede inyectar un anestésico local en el LCR contenido en la bolsa de duramadre que rodea la cola de caballo. La droga bloquea la conducción de mensajes neurales en sus axones.

La figura 3.23a muestra una porción de la médula espinal, con las capas de meninges que la envuelven. De cada lado de la médula espinal surgen pequeños haces de fibras formando dos filas a lo largo de la superficie dorsolateral y ventrolateral. Estos haces se unen en grupos, convirtiéndose en los 31 pares de **raíces dorsales** y **raíces ventrales**. Las raíces dorsales y ventrales se unen cuando atraviesan el agujero vertebral y constituyen los nervios raquídeos (o espinales) (véase la ***figura 3.23a***).

En la figura 3.22b se presenta una sección transversal de la médula espinal. Al igual que el encéfalo, la médula espinal está formada por sustancia blanca y sustancia gris. Al contrario que en el encéfalo, la sustancia blanca de la médula (compuesta por haces ascendentes y descendentes de axones mielinizados) se halla en la parte externa; la sustancia gris (en su mayoría formada por cuerpos celulares y axones cortos no mielinizados) se halla en la parte interna. En la figura 3.23b, los haces ascendentes se representan en azul, y los descendentes en rojo (véase la ***figura 3.23b***).

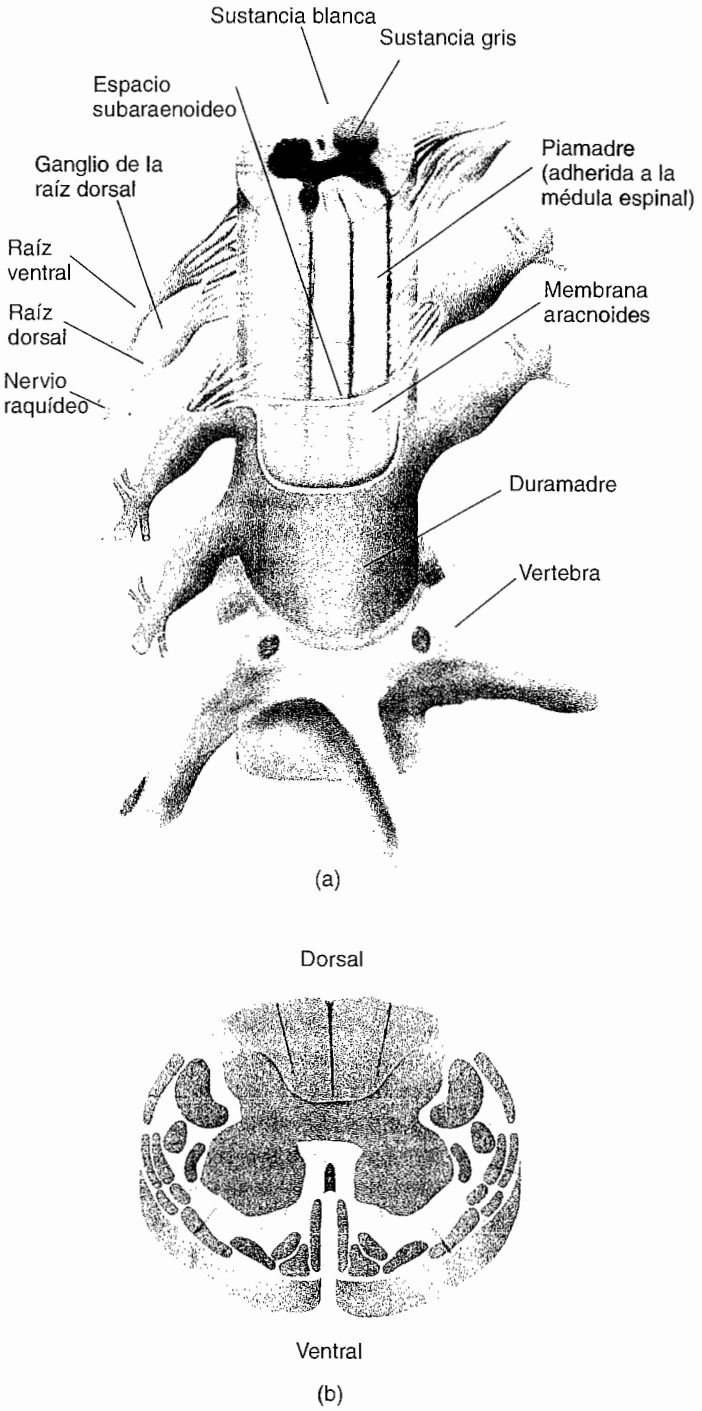


Figura 3.23 Médula espinal. (a) Porción de la médula espinal donde se ven las capas de meninges y la relación de la médula espinal con la columna vertebral. (b) Sección transversal a través de la médula espinal. Los fascículos ascendentes se representan en azul y los descendentes en rojo.

resumen intermedio

Sistema nervioso central

El encéfalo está formado por tres divisiones principales, organizadas alrededor de las tres cámaras del tubo que se desarrolla en las primeras etapas de la vida embrionaria: el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo. El desarrollo del tubo neural en el sistema nervioso central maduro se ilustra en la figura 3.7, y en la tabla 3.2 se destacan las principales divisiones y subdivisiones del encéfalo.

Durante la primera fase del desarrollo cerebral, la división simétrica de las células precursoras de la zona ventricular, que revisten el tubo neural, aumenta su tamaño. Durante la segunda fase, la división asimétrica de estas células da lugar a neuronas, las cuales migran a lo largo de las fibras de los neurogliocitos radiales hasta su sede definitiva. Allí, las neuronas desarrollan dendritas y axones, y establecen conexiones sinápticas con otras neuronas. Más tarde, aquellas que no logran desarrollar un número suficiente de conexiones sinápticas son destruidas mediante apoptosis. Aunque el desarrollo básico del sistema nervioso está controlado genéticamente, la estimulación sensorial interviene afinando los detalles. Además, incluso los circuitos neurales de un encéfalo completamente maduro pueden ser modificados por las experiencias.

raíz dorsal Raíz del nervio raquídeo que contiene fibras sensoriales que entran (aferentes) a la médula espinal.

raíz ventral Raíz del nervio raquídeo que contiene fibras motoras que salen (eferentes) de la médula espinal.

La duplicación de genes —en concreto, los genes maestro que controlan grupos de otros genes— facilitó el aumento de complejidad del encéfalo durante el proceso de evolución. Cuando se duplica un gen, una de las copias puede seguir llevando a cabo funciones vitales, dejando la otra para «experimentación» mediante mutaciones. El gran tamaño del encéfalo humano, comparado con el del encéfalo de otros primates, parece llevarse a cabo principalmente gracias a la prolongación del primer y segundo períodos del desarrollo cerebral.

El prosencéfalo, que rodea a los ventrículos laterales y al tercer ventrículo, está integrado por el telencéfalo y el diencéfalo. El telencéfalo contiene la corteza cerebral, el sistema límbico y los ganglios basales. La corteza cerebral está organizado en los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital. El surco central separa el lóbulo frontal, que se ocupa en especial del movimiento y su planificación, de los otros tres lóbulos, que se encargan principalmente de la percepción y el aprendizaje. El sistema límbico, que incluye la corteza límbica, el hipocampo y la amígdala, está implicado en las emoción, la motivación y el aprendizaje. Los ganglios basales participan en el control del movimiento. El diencéfalo está integrado por el tálamo, que lleva información hasta y desde la corteza cerebral; y el hipotálamo, que controla el sistema endocrino y modula conductas típicas de especie.

El mesencéfalo, que rodea al acueducto cerebral, consta del *tectum* y el *tegmentum*. El *tectum* está relacionado con la audición y con el control de los reflejos visuales y las respuestas a estímulos en movimiento. El *tegmentum* contiene la formación reticular, la cual es una estructura importante en el control del sueño, el nivel de activación (*arousal*) y el movimiento; la sustancia gris periacueductal, que controla varias conductas típicas de especie; y el núcleo rojo y la sustancia negra, ambas parte del sistema motor. El rombencéfalo, que rodea al cuarto ventrículo, contiene el cerebelo, la protuberancia y el bulbo raquídeo. El cerebelo juega un papel fundamental en la integración y coordinación de los movimientos. La protuberancia incluye ciertos núcleos importantes en la regulación del sueño y el nivel de activación. También el bulbo raquídeo está involucrado en el sueño y el nivel de activación, aunque asimismo interviene en el control del movimiento y de funciones vitales tales como la frecuencia cardíaca, la respiración y la tensión arterial.

nervio raquídeo Nervio periférico unido a la médula espinal.

axón aferente Axón que se dirige hacia el sistema nervioso central, conduciendo información sensorial.

ganglio de la raíz dorsal Nódulo en una raíz dorsal, que contiene los cuerpos celulares de las neuronas de los nervios raquídeos aferentes.

La parte externa de la médula espinal está formada por sustancia blanca: axones que envían información en sentido ascendente o descendente. La sustancia gris central contiene cuerpos celulares.

Sistema nervioso periférico

El encéfalo y la médula espinal se comunican con el resto del cuerpo a través de los nervios craneales y raquídeos. Estos nervios forman parte del sistema nervioso periférico, que conduce información sensorial al sistema nervioso central y mensajes desde este último hasta los músculos y glándulas del cuerpo.

Nervios raquídeos

Los **nervios raquídeos** (o espinales) son el resultado de la unión de las raíces dorsales y ventrales que surgen de la médula espinal. Estos nervios salen de la columna vertebral y viajan hacia los músculos o hacia los receptores sensoriales que inervan, ramificándose repetidamente a medida que avanzan. Las ramas de los nervios raquídeos siguen a menudo a los vasos sanguíneos, especialmente aquellas que inervan los músculos esqueléticos (véase de nuevo la ***figura 3.3***).

Examinemos las vías a través de las cuales la información sensorial penetra en la médula espinal y sale de ella la información motora. Los cuerpos celulares de todas las células cuyos axones llevan información sensorial al encéfalo y a la médula espinal se localizan fuera del SNC. (La única excepción es el sistema visual; la retina del ojo es, en realidad, una parte del encéfalo.) Estos axones entrantes se denominan **axones aferentes** porque «tuercen hacia» el SNC. Los cuerpos celulares que dan lugar a los axones que llevan información somatosensorial a la médula espinal residen en los **ganglios de la raíz dorsal**, abultamientos redondeados en las raíces dorsales (véase la ***figura 3.24***). Éstas neuronas son de tipo unipolar (descritas en el capítulo 2). El tallo axónico se divide cerca del cuerpo celular, enviando uno de los extremos hacia la médula espinal y el otro hacia el órgano sensorial. Repárese en que todos los axones de la raíz dorsal transmiten información somatosensorial.

Los cuerpos celulares que dan lugar a la raíz ventral se localizan en la sustancia gris de la médula espinal. Los axones de estas neuronas multipolares salen de la médula espinal a través de una raíz ventral, la cual se une a una raíz dorsal, componiendo un nervio raquídeo. Los axones que salen de la médula espinal a través de las raíces ventrales controlan los músculos y las glándulas. Se cono-

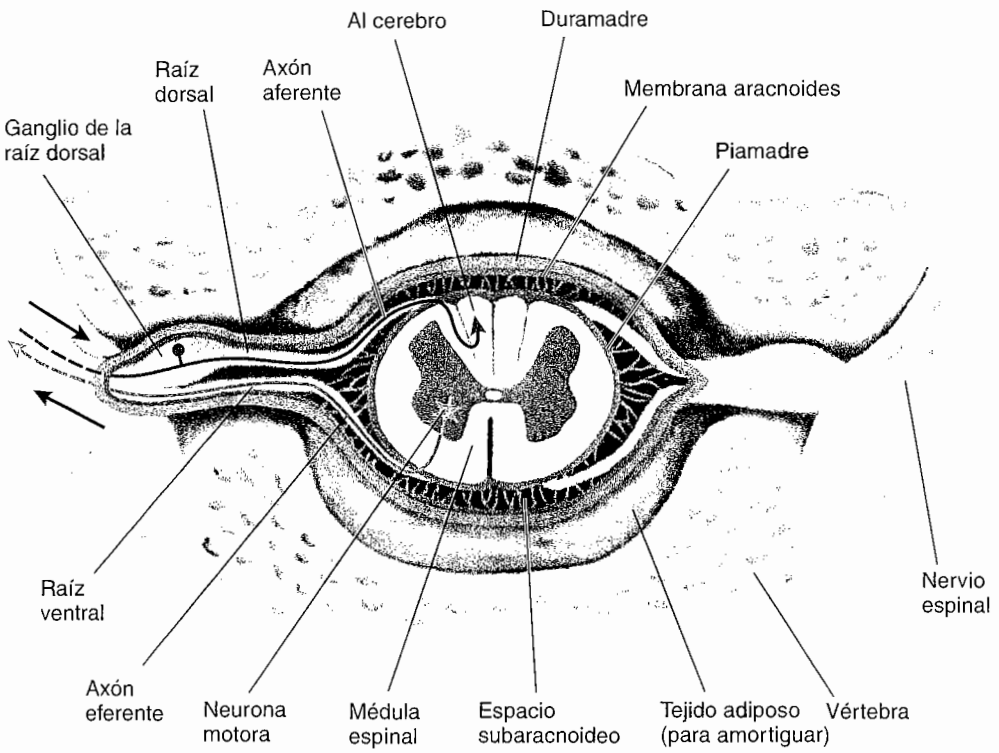


FIGURA 3.24
Sección transversal de la médula espinal que muestra el camino que toman los axones aferentes y eferentes a través de las raíces dorsal y ventral.

cen como **axones eferentes** porque "se desvían de" el SNC (véase la ***figura 3.24***).

Nervios craneales

Hay doce pares de **nervios craneales** unidos a la superficie ventral del encéfalo. La mayoría de ellos desempeñan funciones sensoriales y motoras referentes a la región de la cabeza y el cuello. Uno de ellos, el *décimo* o **nervio vago**, regula las funciones de los órganos de las cavidades torácica y abdominal. Se le llama *vago* («errante») porque sus ramas deambulan por las cavidades torácica y abdominal. (La palabra *vagabundo* tiene la misma raíz). En la figura 3.25 se presenta una vista de la base del encéfalo y se representan los nervios craneales y las estructuras que inervan. Adviértase que las fibras eferentes (motoras) se han dibujado en rojo y las fibras aferentes (sensoriales) en azul (véase la ***figura 3.25***).

Como se mencionó en la sección anterior, los cuerpos celulares de las fibras nerviosas sensoriales que penetran en el encéfalo y la médula espinal (excepto las del sistema visual) se sitúan fuera del sistema nervioso central. La información somatosensorial (y la del sentido del gusto) se recibe, a través de nervios craneales, procedente de neuronas unipolares. La información auditiva, vestibular y visual se recibe a través de fibras de neuronas bipolares (descritas en el capítulo 2). La información olfativa se recibe a través de los **bulbos olfativos**, los cuales reciben información de los receptores olfativos, en la cavidad nasal. Los bulbos olfativos son estructuras complejas que contienen una considerable cantidad de circuitos neurales; de hecho, forman parte del encéfalo. Los mecanismos sensoriales son descritos más detalladamente en los capítulos 6 y 7.

Sistema nervioso neurovegetativo

La parte del sistema nervioso periférico que se ha estudiado hasta ahora —la que recibe información de los órganos sensoriales y controla los movimientos de los músculos esqueléticos— recibe el nombre de **sistema nervioso somático**. La otra rama del sistema nervioso periférico

axón eferente Axón que se dirige fuera del sistema nervioso central, conduciendo órdenes motoras a los músculos y las glándulas.

nervio craneal Nervio periférico unido directamente al encéfalo.

nervio vago El mayor de los nervios craneales, que conduce fibras eferentes de la división parasimpática del sistema nervioso neurovegetativo a los órganos de las cavidades torácica y abdominal.

bulbo olfativo Engrosamiento en el extremo del nervio olfativo; recibe aferencias de los receptores olfativos.

sistema nervioso somático Parte del sistema nervioso periférico que controla el movimiento de los músculos esqueléticos o transmite información somatosensorial al sistema nervioso central.

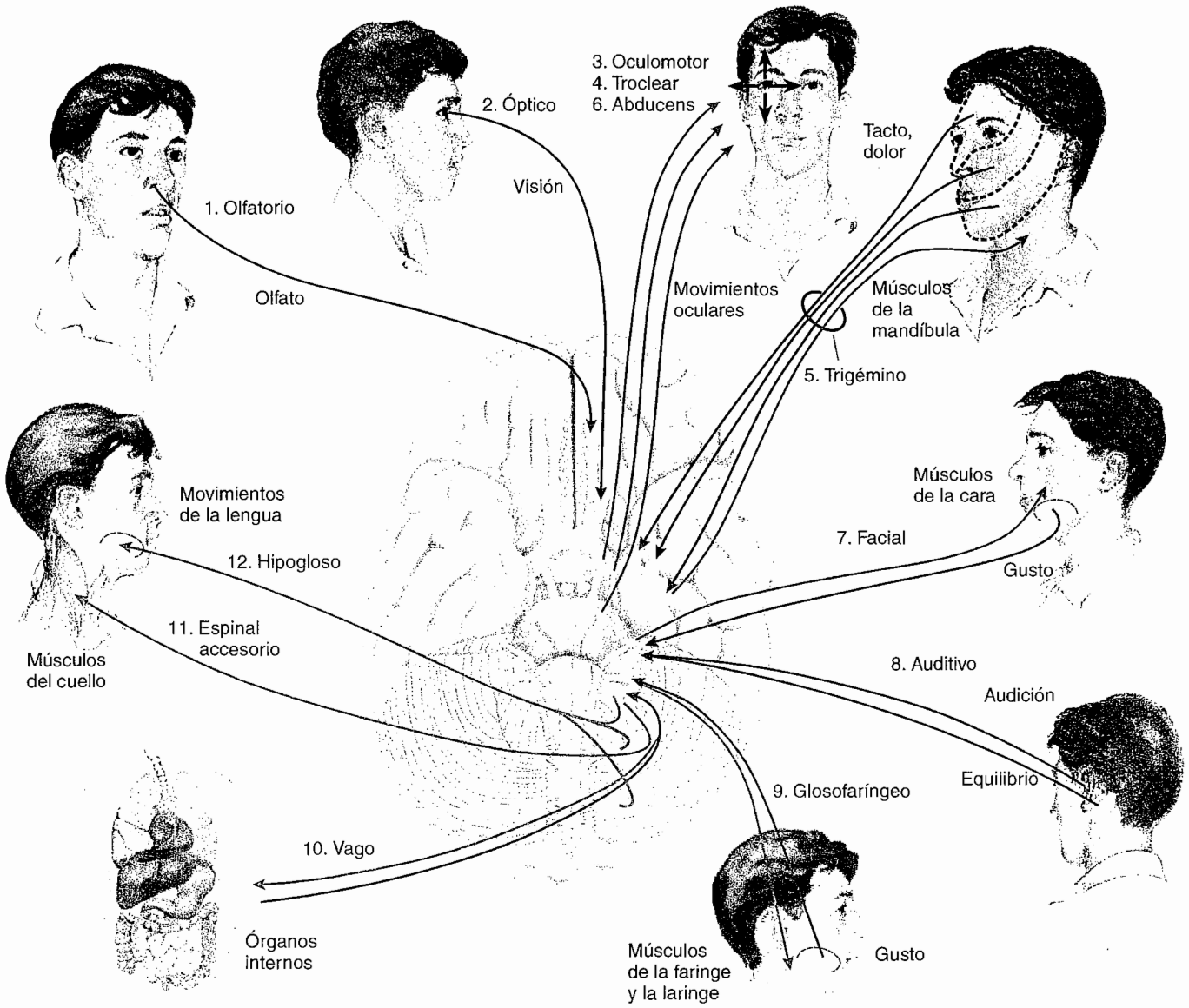


Figura 3.25

Los doce pares de nervios craneales con las regiones que controlan y las funciones que desempeñan. Las líneas en rojo señalan los axones que controlan músculos o glándulas; las azules representan axones sensoriales.

—el **sistema nervioso neurovegetativo**, o Sistema Nervioso Autónomo (SNA)— se ocupa de regular la musculatura lisa, el músculo cardíaco y las glándulas. (*Autónomo* significa que se «autogobierna»). La musculatura lisa se halla en la piel (asociada a los folículos pilosos), en los vasos sanguíneos, en los ojos (controlando el tamaño de la pupila y la acomodación del cristalino) y en las paredes y esfínteres del intestino, la vesícula biliar y la vesícula urinaria. La sola descripción de los órganos inervados por el sistema nervioso neurovegetativo sugiere cuál es su función: regular los «procesos neurovegetativos» del cuerpo.

El SNA consta de dos sistemas anatómicamente independientes, la *división simpática* y la *división parasimpática*. Con escasas excepciones, los órganos del cuerpo son inervados por las dos subdivisiones y cada una de ellas provoca un efecto diferente. Por ejemplo, la división simpática acelera la frecuencia cardíaca, mientras que la división parasimpática la hace más lenta.

sistema nervioso neurovegetativo *(autónomo: SNA)* Porción del sistema nervioso periférico que controla las funciones vegetativas del cuerpo.

División simpática del SNA

La **división simpática** está principalmente implicada en actividades relacionadas con el gasto de las reservas de energía almacenadas en el cuerpo. Por ejemplo, cuando un organismo tiene una emoción intensa, el sistema nervioso simpático aumenta el flujo sanguíneo a los músculos esqueléticos, estimula la secreción de adrenalina (lo que produce un incremento de la frecuencia cardíaca y una elevación del nivel de azúcar en sangre) y causa piloerección (erección del vello en los mamíferos que lo tienen y «carne de gallina» en seres humanos).

Los cuerpos celulares de las neuronas motoras simpáticas se localizan en la sustancia gris de las regiones torácica y lumbar de la médula espinal (de ahí que el sistema nervioso simpático también se llame *sistema torácicolumbar*). Las fibras de estas neuronas salen por las raíces ventrales. Tras unirse a los nervios raquídeos, las fibras se ramifican y luego ingresan en los **ganglios simpáticos** (que no hay que confundir con los ganglios de la raíz dorsal). La figura 3.26 muestra cómo se relacionan estos ganglios y la médula espinal. Obsérvese que cada ganglio simpático está conectado con los ganglios adyacentes que están encima y debajo, formando así la **cadena de ganglios simpáticos** (véase la ***figura 3.26***).

Los axones que salen de la médula espinal por la raíz ventral pertenecen a las **neuronas preganglionares**. Los axones preganglionares de las fibras simpáticas penetran en los ganglios de la cadena simpática. La mayor parte de los axones establecen sinapsis allí, pero otros atraviesan estos ganglios y viajan hasta uno de los ganglios simpáticos que se encuentran distribuidos entre los órganos internos. Con una sola excepción (que se menciona en el párrafo siguiente), todos los axones preganglionares simpáticos forman sinapsis con neuronas localizadas en uno de los ganglios. Las neuronas con las que establecen sinapsis se llaman **neuronas postganglionares**. Éstas envían axones a los órganos sobre los que actúan (también conocidos como órganos diana), tales como los intestinos, el estómago, los riñones o las glándulas sudoríparas (véase la ***figura 3.26***).

El sistema nervioso simpático controla la **médula suprarrenal**, un grupo de células localizadas en el centro de la glándula suprarrenal. La médula suprarrenal se parece mucho a un ganglio simpático. La inervan axones preganglionares y sus células secretoras son muy similares a las neuronas simpáticas postganglionares. Estas células segregan adrenalina y noradrenalina al ser estimuladas. Dichas hormonas funcionan principalmente como un refuerzo de los efectos neurales inmediatos de la actividad simpática; por ejemplo, aumentan el flujo sanguíneo a los músculos y hacen que los nutrientes almacenados se descompongan en glucosa en el interior de las células musculares esqueléticas, aumentando así en ellas la energía de la que pueden disponer.

Los botones terminales de los axones preganglionares simpáticos segregan acetilcolina. Los botones terminales que existen en los órganos de actuación, pertenecientes a los axones postganglionares, segregan otro neurotransmisor: noradrenalina. (Las glándulas sudoríparas, que son inervadas por botones terminales que segregan acetilcolina, son una excepción a esta regla).

División parasimpática del SNA

La **división parasimpática** del sistema nervioso neurovegetativo mantiene procesos relacionados con el aumento del suministro al cuerpo de la energía almacenada. Estos procesos incluyen salivación, motilidad gástrica e intestinal, secreción de jugos digestivos y aumento del aporte sanguíneo al sistema gastrointestinal.

Los cuerpos celulares que dan origen a los axones preganglionares del sistema nervioso parasimpático se localizan en dos regiones: los núcleos de algunos nervios craneales (especialmente, el nervio vago) y el asta lateral de la sustancia gris en la región sacra de la médula espinal. Por eso, a la división parasimpática del SNA a menudo se le llama *sistema craneosacral*. Los ganglios parasimpáticos se hallan en las proximidades de los órganos sobre los que actúan; las fibras postganglionares son por tanto relativamente cortas. Los botones terminales de las neuronas del sistema nervioso parasimpático, tanto de las preganglionares como de las postganglionares, segregan acetilcolina.

división simpática Porción del sistema nervioso neurovegetativo que controla las funciones que acompañan la activación y el gasto de energía.

ganglios simpáticos Nódulos que contienen sinapsis entre neuronas preganglionares y postganglionares del sistema nervioso simpático.

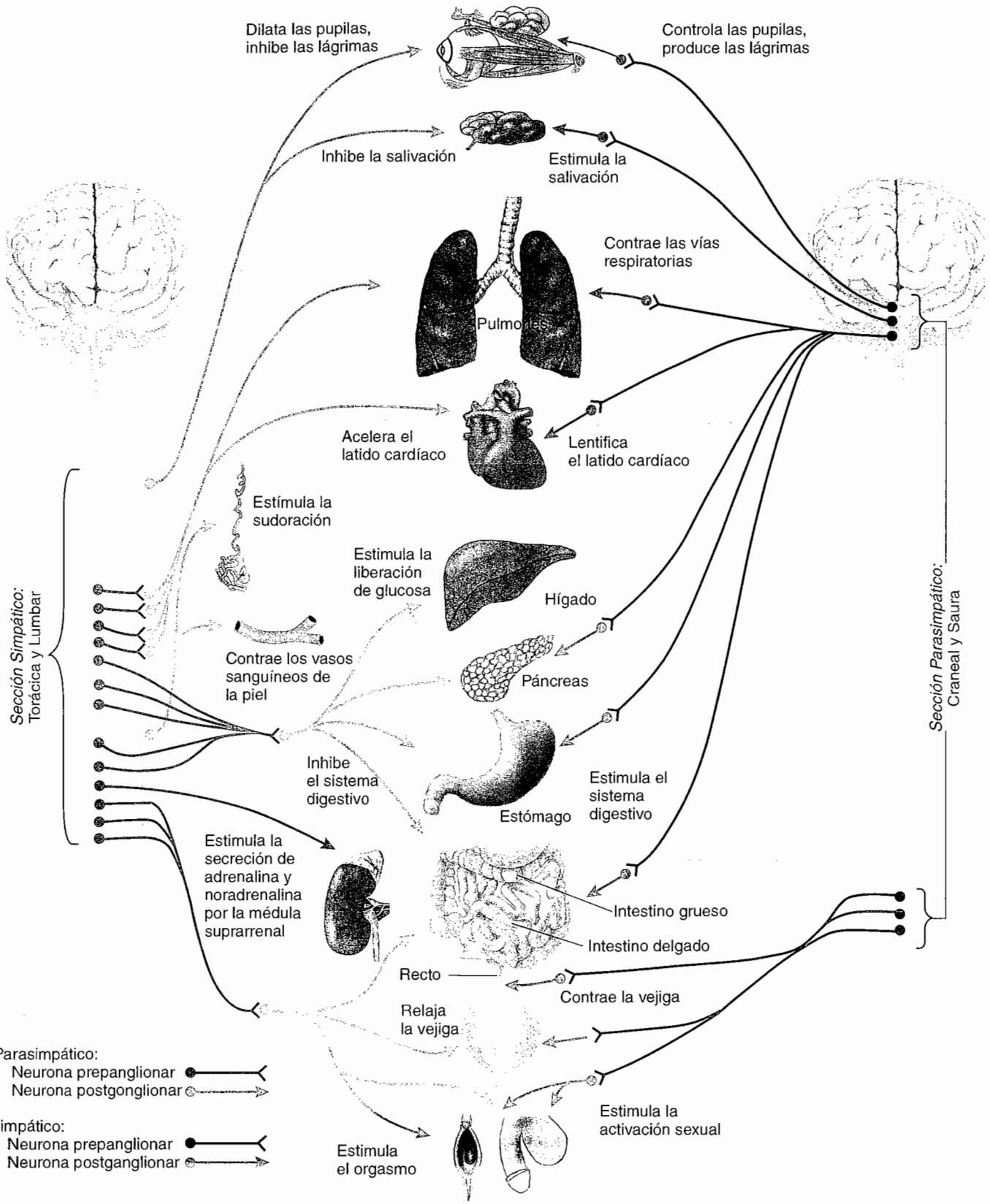
cadena de ganglios simpáticos Uno de los pares de grupos de ganglios simpáticos que se sitúan ventrolateralmente a la columna vertebral.

neurona preganglionar Neurona eferente del sistema nervioso neurovegetativo cuyo cuerpo celular se localiza en un núcleo de un nervio craneal o en el asta lateral de la sustancia gris de la médula espinal, y cuyos botones terminales forman sinapsis con neuronas postganglionares en los ganglios neurovegetativos.

neurona postganglionar Neuronas del sistema nervioso neurovegetativo que establecen sinapsis directamente con los órganos sobre los que actúan.

médula suprarrenal Parte interna de la glándula suprarrenal, localizada encima del riñón, controlada por fibras nerviosas simpáticas; segrega adrenalina y noradrenalina.

división parasimpática Porción del sistema nervioso neurovegetativo que controla funciones que se dan durante un estado de relajación.



3.26

Sistema nervioso neurovegetativo y los órganos sobre los que actúan, y funciones desempeñadas por las ramas simpática y parasimpática.

3.3

Principales divisiones del sistema nervioso periférico

SISTEMA NERVIOSO SOMÁTICO	SISTEMA NERVIOSO NEUROVEGETATIVO
Nervios raquídeos	***Rama simpática***
Aferencias de los órganos de los sentidos	Nervios raquídeos (de las regiones torácica y lumbar)
REferencias a los músculos	Ganglios simpáticos
Nervios craneales	***Rama parasimpática***
Aferencias de los órganos de los sentidos	Nervios craneales (III, VII, IX y X)
Eferencias a los músculos	Ganglios parasimpáticos (adyacentes a los órganos sobre los que actúan)

En la ***tabla 3.3*** se resumen las principales divisiones del sistema nervioso periférico.

resumen intermedio

Sistema nervioso periférico

Los nervios raquídeos y craneales conducen axones sensoriales al sistema nervioso central y axones motores fuera de él. Los nervios raquídeos se forman al unirse las raíces dorsales, que contienen axones que entran (aferentes) a la médula espinal; con las raíces ventrales, que contienen axones que salen (eferentes) de ella. El sistema nervioso neurovegetativo consta de dos divisiones: la simpática, la cual controla procesos que ocurren durante estados emocionales intensos o el ejercicio físico, tales como el aumento de la frecuencia cardíaca; y la parasimpática, la cual controla procesos que tienen lugar durante la relajación, como la disminución de la frecuencia cardíaca y el aumento de actividad del aparato digestivo. Las vías del sistema nervioso neurovegetativo contienen axones preganglionares, que van desde el encéfalo o la médula espinal hasta los ganglios simpáticos o los parasimpáticos, y axones postganglionares, desde los ganglios a los órganos sobre los que actúan. La médula suprarrenal, que segrega adrenalina y noradrenalina, está controlada por axones del sistema nervioso simpático.

Lecturas recomendadas

Diamond, M. C., Scheibel, A. B., y Elson, L. M. *The Human Brain Coloring Book.* Nueva York: Barnes and Noble, 1985.

Gluhbegovic, N., y Williams, T H. *The Human Brain: A Photographic Guide.* Nueva York: Harper and Row, 1980.

Heimer, L. *The Human Brain and Spinal Cord.: Functional Neuroanatomy and Dissection* Guide, 2ª ed. Nueva York: Springer-Verlag, 1995.

Nauta, W. J. H. y Feirtag, M. *Fundamental Neuroanatomy.* Nueva York: W. H. Freeman, 1986.

Netter, F. H. The CIBA *Collection of Medical Illustrations. Vol. 1: Nervous System. Part 1: Anatomy and Physiology.* Summit, NJ: CIBA Pharmaceutical Products Co., 1991.

Direcciones de internet recomendadas

Neuroscience Images (Imágenes de Neurociencia)

http://synergy.mcg.edu/pt/PT413/images/image.html

En este sitio se ofrecen imágenes en color de la superficie externa del encéfalo humano.

The Global Spinal Cord (La médula espinal al completo)

http://www.anatomy.wisc.edu/sc97/text/SC/contents.htm

Esta página Web se centra en las fibras ascendentes y descendentes de la médula espinal.

Harvard Brain Atlas (Atlas de Harvard del cerebro)

http://www.med.harvard.edu/AANLIB/home.html

Este enlace proporciona acceso a la página Whole Brain Atlas, que ofrece imágenes de encéfalos de seres humanos tanto normales como lesionados.

Insights from a Broken Brain (Percepciones de un cerebro destrozado)

http://science.education.nih.gov/nihHTML/ose/snapshots/multimedia/ritn/Gage/Broken_brain1.html

El tema de este sitio es el caso de Phineas Gage. Describe concisamente el accidente que provocó la lesión de su lóbulo frontal y los cambios de personalidad que presentó después del mismo. Contiene varios gráficos y una descripción de dos recientes técnicas de neuroimagen (TEP y RM).

Medical Neuroscience (Neurociencia médica)

http://www.indiana.edu/ ~555/

Esta página Web aporta una gran cantidad de secciones del encéfalo humano. Cada sección puede verse con o sin rótulos identificativos. Una particularidad exclusiva de este sitio es que ofrece una serie de casos clínicos que relacionan el daño cerebral con la función.

4 Psicofarmacología



Howard Mehring, *Banner*, 1957, © Smithsonian American Art Museum, Washington, DC /Art Resource, NY.

Resumen

- **Principios de psicofarmacología**
  - Farmacocinética
  - Eficacia de los fármacos
  - Efectos de la administración repetida
  - Efectos placebo
  - *Resumen intermedio*
- **Lugares de acción de los fármacos**
  - Efectos sobre la síntesis de neurotransmisores
  - Efectos sobre el almacenamiento y la liberación de los neurotransmisores
  - Efectos sobre los receptores
  - Efectos sobre la recaptación o la degradación de los neurotransmisores
  - *Resumen intermedio*
- **Neurotransmisores y neuromoduladores**
  - Acetilcolina
  - Monoaminas
  - Aminoácidos
  - Lípidos
  - Nucleósidos
  - Gases solubles
  - *Resumen intermedio*

En Julio de 1982, algunas personas que vivían en el norte de California, comenzaron a acudir a las consultas de neurología al presentar un intenso y dramático cuadro sintomatológico (Langston, Ballard, Tetrud e Irwin, 1983). Los pacientes que presentaban la sintomatología más severa estaban prácticamente paralizados. No podían hablar de manera inteligible, babeaban constantemente y sus ojos permanecían abiertos, con la mirada fija. Aquellos con un cuadro menos intenso se movían despacio y con gran dificultad, marchando a rastras con lentitud. Los síntomas de estos pacientes recordaban a los de la enfermedad de Parkinson, aunque dicho proceso neurológico se caracteriza por un comienzo paulatino. Además, esta enfermedad rara vez se manifiesta antes de la vida adulta, y los pacientes tenían todos ellos entre veinte y treinta años de edad.

El factor común que relacionaba a estos pacientes era el consumo de drogas por vía intravenosa, y todos ellos referían haber tomado una *heroína nueva* que resultó ser un opioide relacionado con la meperidina (Demerol). Debido a que los síntomas se asemejaban a los de la enfermedad de Parkinson, se trató a los pacientes con L-DOPA, el fármaco que se usa en esta enfermedad. Su sintomatología mejoró, pero aún bajo tratamiento la enfermedad incapacitaba al paciente. En los casos de enfermedad de Parkinson, la terapia con L-DOPA suele ser efectiva durante un tiempo, pero este patrón de respuesta era el que parecía haber ocurrido en estos pacientes jóvenes (Langston y Ballard, 1984).

Las pesquisas que se realizaron en este caso demostraron que el producto químico responsable de los síntomas neurológicos no era el opioide sintético *per se* sino otra sustancia contaminante. Según cuenta el investigador William Langston, la pequeña epidemia se desencadenó por el descuido en la síntesis de este opioide, realizada por un joven del *Silicon Valley*. El descuido llevó a que hubiera una sustancia contaminante, MPTP, que por un extraño azar es tóxico para las mismas neuronas que resultan afectadas en la enfermedad de Parkinson (Lewin, 1989, p. 467). Gracias a la investigación que se puso en marcha debido a dicha jugarreta del destino, hoy día a los enfermos de Parkinson se les administra un fármaco que retrasa la degeneración de las neuronas secretoras de dopamina. Incluso hay esperanzas de conseguir detener la degeneración, consiguiendo que los pacientes tengan una vida útil y productiva durante más tiempo, y previniendo que otros pacientes puedan llegar a padecer la enfermedad.

Si en el capítulo 2 se presentaron las células del sistema nervioso, y en el capítulo 3 su estructura básica, ahora corresponde, basándose en dicha información, presentar el campo de la psicofarmacología. La **psicofarmacología** es el estudio de los efectos de los fármacos en el sistema nervioso central y, por supuesto, sobre la conducta. (*Pharmakon* es el término griego para «droga».)

Pero, ¿qué es un fármaco? Como muchas otras palabras, tiene varios significados distintos. En un contexto se refiere al medicamento que se puede obtener de un farmacéutico, un producto químico que ejerce un efecto terapéutico sobre una enfermedad o sus síntomas (ésta es la acepción castellana de fármaco)[1]. En otro contexto, la palabra se refiere a un producto químico que puede inducir una conducta adictiva en las personas (acepción más corriente de droga en castellano). El uso que se dará al término *fármaco* en este libro (que es el aceptado de modo general por los farmacólogos) es el de «un producto químico exógeno que no es necesario para el funcionamiento celular normal y que altera significativamente las funciones de ciertas células del organismo cuando se toma a dosis relativamente bajas». Dado que el tema del presente capítulo es la *psico*farmacología, nos centraremos solamente en aquellos compuestos químicos que alteran las funciones de las células del sistema nervioso central. El término *exógeno* se contrapone a la existencia de mensajeros químicos producidos por el organismo, como los neurotransmisores, los neuromoduladores y las hormonas. (*Exógeno* significa «producido externamente», es decir, fuera del cuerpo.) Los mensajeros químicos producidos por el organismo no son fármacos, aunque algunos productos químicos sintéticos que mimetizan sus efectos se clasifican como tales. La definición de fármaco excluye a los nutrientes esenciales como las proteínas, las grasas, los carbohidratos, los minerales y las vitaminas que son necesarias para una dieta sana. Por último, la definición de fármaco incluye el que sea efectivo a dosis bajas. Esta idea es importante, ya que casi todas las sustancias, incluso las más comunes como la sal, pueden alterar las funciones celulares si se administran en grandes cantidades.

Como se verá en este capítulo, los fármacos son sustancias que tienen *efectos* y *lugares de acción*. Los **efectos de los fármacos** son aquellos cambios observables en los procesos fisiológicos o en el comportamiento. Por ejemplo, los efectos de la morfina, la heroína u otros opioides incluyen analgesia, lentificación del tránsito digestivo, sedación, relajación muscular, miosis (constricción de la pupila) y euforia. Los **lugares de acción** de los fármacos son aque-

[1] Actualmente, las acepciones de fármaco y droga están bien delimitadas en castellano, sin embargo en inglés se usa el término genérico «drug». (N. del T.)

psicofarmacología Estudio de los efectos de los fármacos sobre el sistema nervioso y sobre el comportamiento.

efecto de un fármaco Cambios que produce un fármaco en los procesos fisiológicos de un animal y en su comportamiento.

lugares de acción Puntos en los que las moléculas de los fármacos interaccionan con las moléculas que se localizan sobre o dentro de las células del organismo, influyendo así en algunos de los procesos bioquímicos de estas células.

llos puntos en los cuales las moléculas del fármaco interactúan con las moléculas situadas en las células del organismo, influyendo sobre algunos procesos bioquímicos que ocurren en estas células. Por ejemplo, los lugares de acción de los opioides son receptores especializados situados en la membrana de ciertas células. Cuando las moléculas de los opioides se unen a estos receptores y los estimulan, estos fármacos modifican la actividad de dichas neuronas, produciendo así sus efectos. En este capítulo se examinarán tanto los efectos de las drogas como sus lugares de acción.

La Psicofarmacología es un campo importante de la Neurociencia. Ha sido la responsable del desarrollo de psicofármacos terapéuticos necesarios para el tratamiento de los trastornos psicológicos y del comportamiento. También ha proporcionado herramientas que han permitido a los investigadores estudiar las funciones de las células del sistema nervioso y las conductas que controlan determinados circuitos neuronales.

Todo lo que se dice sobre psicofarmacología en este libro no se limita a este capítulo. A lo largo de la obra, el lector aprenderá cómo se usan los fármacos para investigar la naturaleza de los circuitos neuronales que participan en el control de la percepción, la memoria y el comportamiento. Además, en el capítulo 16 y 17 se discutirá el uso de los fármacos para el estudio y tratamiento de enfermedades mentales tales como la esquizofrenia, la depresión y los trastornos de ansiedad. En el capítulo 18 se examinará la naturaleza del refuerzo y la fisiología del abuso de drogas.

Principios de psicofarmacología

Este capítulo comienza con la descripción de los principios básicos de la psicofarmacología: las vías de administración de las drogas y su destino en el organismo. La sección segunda abordará los lugares de acción de los fármacos. En la última sección se describirán determinados neurotransmisores y neuromoduladores así como los efectos fisiológicos y comportamentales de fármacos específicos que interaccionan con ellos.

Farmacocinética

Para que un fármaco tenga efecto tiene que poder alcanzar sus lugares de acción. Para ello, las moléculas del fármaco han de penetrar en el organismo y alcanzar el torrente circulatorio para ser transportadas hasta el órgano (u órganos) en los que actuarán. Una vez allí, deben abandonar la circulación sanguínea y contactar con las moléculas con las que interaccionan. Para casi todos los fármacos que nos conciernen, esto equivale a decir que dichas moléculas han de penetrar en el sistema nervioso central. Algunos fármacos que modifican el comportamiento ejercen sus acciones a través del sistema nervioso periférico, pero estos fármacos son menos importantes para nosotros que aquellos que afectan a las células del sistema nervioso central.

Las moléculas de estos fármacos deben cruzar varias barreras para penetrar en el organismo y encontrar su camino hasta sus lugares de acción. Algunas de estas moléculas cruzan estas barreras con facilidad y rapidez. Otras lo hacen muy lentamente. Una vez que estas moléculas han penetrado en el organismo, comienzan a ser metabolizadas —descompuestas por la acción de enzimas— y excretadas en la orina (o se dan ambos procesos). Con el paso del tiempo, las moléculas desaparecen o son transformadas en fragmentos inactivos. El proceso por el cual las drogas se absorben, se distribuyen por el organismo, se metabolizan y se excretan se denomina genéricamente **farmacocinética** (literalmente, «desplazamiento de un fármaco»).

Vías de administración

Abordemos en primer lugar las vías que se pueden utilizar para administrar un fármaco. En el caso de los animales de laboratorio, la forma más común de administración es la inyección. El fármaco se disuelve en un líquido (o, en algunos casos, se suspende en el mismo en forma de pequeñas partículas) y se inyecta a través de una aguja hipodérmica. La vía más rápida es la **inyección endovenosa (EV),** directamente en una vena. El fármaco penetra inmediatamente en el torrente circulatorio y alcanza el encéfalo en unos pocos segundos. Las desventajas de la inyección EV radican en el cuidado y habilidad necesarios para realizarla, en comparación con la mayoría de las otras formas de inyección, y en el hecho de que la totalidad de la dosis alcanza el torrente circulatorio de modo inmediato. Si un animal es especialmente sensible al fármaco, apenas habrá tiempo para administrar otro fármaco que antagonice sus efectos.

La **inyección intraperitoneal (IP)** también es rápida, pero menos que la EV. El fármaco se inyecta a través de la pared abdominal en la *cavidad peritoneal,* el espacio que rodea la estómago, los intestinos, el hígado y otros órga-

farmacocinética Proceso mediante el cual se absorben las drogas, se distribuyen en el organismo, se metabolizan y se excretan.

inyección intravenosa (IV) (*o endovenosa*) Inyección de una sustancia directamente en una vena.

inyección intraperitoneal (IP) Inyección de una sustancia en la *cavidad peritoneal* —el espacio que rodea al estómago, los intestinos, el hígado y otros órganos abdominales.

nos abdominales. La inyección IP es el modo más habitual de administrar fármacos a los animales de laboratorio de pequeño tamaño. La **inyección intramuscular (IM)** se realiza directamente en los grandes músculos del brazo, del muslo o de las nalgas. El fármaco es absorbido por el torrente circulatorio a través de los vasos capilares que alimentan al músculo. Si se desea que la absorción sea lenta, el fármaco se mezcla con otro agente (como la efedrina), que contrae los vasos sanguíneos y disminuye el flujo sanguíneo a través del músculo.

Mediante la **inyección subcutánea (SC)** un fármaco puede inyectarse también en el espacio subyacente a la piel. La inyección subcutánea es muy útil si se quiere administrar pequeñas cantidades de fármacos. Los fármacos solubles en grasa pueden disolverse en aceite vegetal y administrarse subcutáneamente. En este caso, las moléculas del fármaco abandonarán lentamente el depósito de aceite a lo largo de un periodo de varios días. Si se desea una absorción muy lenta y prolongada de un fármaco, éste puede colocarse en una pequeña pastilla desecada o en una cápsula de silicona e implantarse bajo la piel.

La **administración oral** es la forma más común de administrar fármacos a los seres humanos. Debido a la dificultad para conseguir animales de laboratorio que ingieran algo que no les sabe bien, los investigadores rara vez la utilizan. Además, algunos de estos compuestos químicos no se pueden administrar por vía oral debido a que serían destruidos por el medio ácido del estómago o por las enzimas digestivas, o bien porque no podrían ser absorbidos por el torrente circulatorio desde el sistema digestivo. Esto ocurre, por ejemplo, con la insulina, una hormona peptídica que ha de ser inyectada.

La **administración sublingual** de algunos fármacos se puede conseguir colocando el producto debajo de la lengua. El fármaco se absorbe en el torrente circulatorio por los capilares que alimentan a la mucosa oral. (Obviamente, este método sólo es aplicable en los seres humanos, que cooperan y dejan el comprimido debajo de la lengua). La nitroglicerina, un fármaco que produce vasodilatación, se administra sublingualmente a las personas que sufren dolor por angina de pecho, originado por la obstrucción de las arterias coronarias.

Los fármacos también se pueden administrar a través del extremo opuesto del tubo digestivo, en forma de supositorios. La **administración rectal** apenas se usa en los animales de laboratorio. Por razones obvias, este método sería difícil en animales de experimentación de poco tamaño. Además, los animales pequeños, como las ratas, tienden a defecar cuando se los altera, lo que haría que el fármaco no permaneciera el tiempo necesario para ser absorbido. Tampoco estamos seguros de querer intentar administrar un supositorio vía rectal a un animal grande. Los supositorios son el modo de administración de fármacos que se usa con más frecuencia cuando éstos pueden producir molestias estomacales a la persona.

Los pulmones proporcionan otra forma de administrar fármacos: **la inhalación**. La nicotina, la base libre de la cocaína y la marihuana, se fuman habitualmente. Además, los fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades pulmonares con frecuencia se inhalan en forma de vapores o nebulizaciones. El trayecto entre el pulmón y el encéfalo es muy corto, de modo que los fármacos administrados por esta vía actúan muy rápidamente.

Algunos fármacos pueden ser absorbidos a través de la piel, por lo que pueden ser dados por **administración tópica**. Las hormonas esteroideas, naturales o sintéticas, pueden ser administradas por esta vía, como también es el caso de la nicotina (éste es un método de tratamiento para facilitar el cese del hábito de fumar). La membrana mucosa que tapiza las fosas nasales también proporciona una vía de administración tópica. Las drogas más comunes, como el clorhidrato de cocaína, se esnifan para ponerla en contacto con dicha mucosa. Esta vía distribuye la droga al encéfalo muy rápidamente. (El nombre técnico, rara vez usado, de esta forma de administración es la *insuflación*. Repárese en que esnifar no es lo mismo que inhalar. Cuando se esnifa el polvo de cocaína, éste acaba su camino en la mucosa nasal, no en los pulmones.)

Por último, los fármacos pueden administrarse directamente en el encéfalo. Como se vio en el capítulo 2, la barrera hematoencefálica evita que ciertos compuestos químicos abandonen los capilares y entren en el encéfalo. Algunos fármacos no pueden cruzar la barrera hematoencefálica. Si estos compuestos tienen que entrar en el sistema nervioso central, deberán ser inyectados en el encéfalo o en el líquido cefalorraquídeo del sistema ventricular del encéfalo. Para estudiar los efectos de un fármaco en un lugar determinado del encéfalo (por ejemplo, en un núcleo concreto del hipotálamo), un investigador inyectará directamente una cantidad muy pequeña del fármaco en el cerebro. Este procedimiento, conocido

inyección intramuscular (IM) Inyección de una sustancia en un músculo.

inyección subcutánea (SB) Inyección de una sustancia en el espacio bajo la piel.

administración oral Administración de una sustancia en la boca, a fin de que pueda tragarse.

administración sublingual Administración de una sustancia colocándola bajo la lengua.

administración rectal Administración de una sustancia en el recto.

inhalación Administración en los pulmones de una sustancia en forma de vapor.

administración tópica Administración directa de un producto en la piel o en una membrana mucosa.

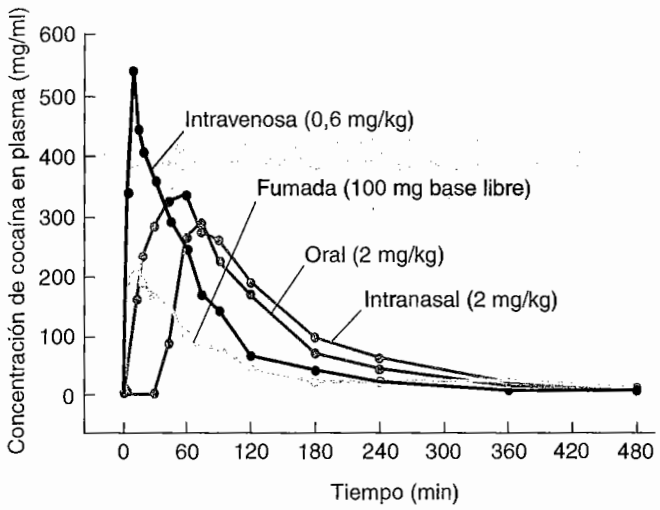


Figura 4.1

Variación de la concentración plasmática de cocaína tras inyección intravenosa, inhalación, esnifado o administración oral.

(Adaptado de Feldman, Meyer y Quenzer, 1997; tras Jones, 1990.)

como **administración cerebral**, se describe con detalle en el capítulo 5. Para conseguir una distribución amplia de un fármaco en el encéfalo, el investigador evitará la barrera hematoencefálica inyectando el producto en un ventrículo cerebral. El fármaco entonces será absorbido por el tejido cerebral, donde actuará. Esta vía, la **administración endocerebroventricular** (**ECV**), se usa rara vez en los seres humanos —ante todo para administrar antibióticos directamente en el encéfalo con el fin de tratar ciertas infecciones.

La figura 4.1 muestra el curso temporal de los niveles plasmáticos de una droga muy común, la cocaína, tras la inyección intravenosa, la inhalación, el esnifado o la administración oral. Las cantidades administradas no fueron las mismas, pero el gráfico ilustra la rapidez relativa con la que la droga alcanza la sangre (véase la ***figura 4.1***).

Distribución de los fármacos en el organismo

Como se ha visto, los fármacos ejercen sus efectos sólo cuando alcanzan sus lugares de acción. En el caso de los fármacos que afectan al comportamiento, la mayoría de estos lugares se localizan en el sistema nervioso central o en algunas células específicas del mismo. En la sección previa se han descrito las vías por las cuales los fármacos pueden introducirse en el organismo. Exceptuando la administración endocerebroventricular, las diferencias entre las distintas rutas de administración de un fármaco radican en la velocidad a la cual el producto alcanza el plasma sanguíneo (la fracción líquida de la sangre). Pero ¿qué ocurre a continuación? Todos los lugares de acción de un fármaco de interés para un psicofarmacólogo se ubican fuera de los vasos sanguíneos.

Varios factores determinan la velocidad a la cual un fármaco en el torrente circulatorio alcanza los lugares de acción en el encéfalo. El primero de ellos es su liposolubilidad. La barrera hematoencefálica es una barrera sólo para moléculas solubles en el agua. Las moléculas que son solubles en lípidos atraviesan las células que bordean los capilares en el sistema nervioso central, y se distribuyen rápidamente por todo el encéfalo. Por ejemplo, la diacetilmorfina (comúnmente llamada heroína), es más liposoluble que la morfina. Por ello, una inyección endovenosa de heroína produce efectos más rápidos que los que ocasiona una de morfina. Incluso aunque las moléculas de ambos compuestos son igual de eficaces cuando alcanzan sus lugares de acción en el encéfalo, el hecho de que la heroína llegue más rápidamente hace que produzca un «subidón» mayor, que explica porqué los adictos la prefieren a la morfina.

Muchos fármacos se unen a varios tejidos del organismo o a proteínas de la sangre, fenómeno denominado **secuestro.** Mientras que el fármaco esté unido a uno de estos depósitos, no podrá alcanzar sus lugares de unión y no podrá ejercer sus acciones. La **albúmina,** una proteína que se halla en la sangre, es una de las proteínas que secuestran fármacos. La albúmina actúa como transportador de ácidos grasos libres, nutrientes para la mayoría de las células, pero también es capaz de unirse con algunos fármacos liposolubles. El secuestro de un fármaco puede retrasar y prolongar los efectos del mismo. Consideremos qué ocurre con un fármaco liposoluble que se administra por vía oral. A medida que las moléculas son absorbidas en el estómago, comienzan a unirse a la albúmina de la sangre. Por ello, durante un tiempo, apenas llegará fármaco al encéfalo. Finalmente, la albúmina ya no podrá secuestrar más fármaco y éste empezara a llegar al encéfalo. Al final, todo el fármaco se absorbe en el estómago. Durante un periodo de varias horas, las moléculas de albúmina liberarán gradualmente las moléculas del fármaco a medida que la concentración plasmática disminuye (véase la ***figura 4.2***).

administración cerebral Administración de una sustancia directamente en el encéfalo.

administración endocerebroventricular (ECV) Administración de un producto en un ventrículo cerebral.

secuestro Unión de un fármaco a varios tejidos del organismo o a proteínas de la sangre.

albúmina Proteína de la sangre; sirve para transportar ácidos grasos libres y puede unirse a varios fármacos liposolubles.

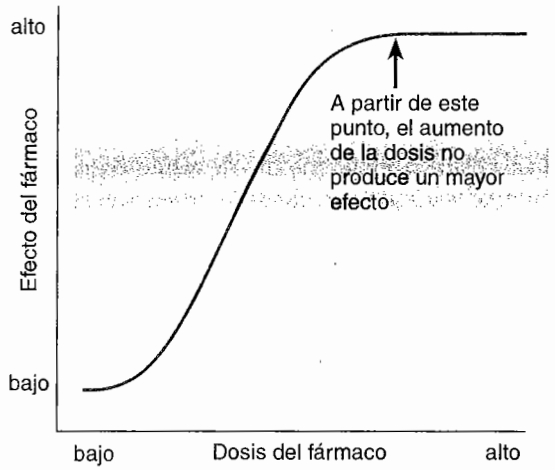


Figura 4.3

Curva de dosis y respuesta. Dosis progresivamente crecientes de un fármaco producen efectos progresivamente mayores hasta que se alcanza el efecto máximo. A partir de ese punto, los incrementos en la dosis no producen aumentos en los efectos del fármaco. Sin embargo, el riesgo de efectos adversos sí se incrementa.

La mayoría de los fármacos tiene más de un efecto. Los opiáceos, como la morfina y la codeína, producen analgesia (reducen la sensibilidad al dolor), pero también deprimen la actividad de las neuronas del bulbo raquídeo que controlan la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria. Un médico que receta un opiáceo para aliviar el dolor querrá administrar una dosis suficientemente grande para producir analgesia pero no lo suficiente como para deprimir el ritmo cardíaco o la frecuencia respiratoria —efectos que podrían ser fatales—. La figura 4.4 muestra dos curvas de dosis y respuesta, una para el efecto analgésico y otra para la depresión respiratoria ocasionada por la morfina. La diferencia entre ambas curvas indica el margen de seguridad de un fármaco. Es obvio que los fármacos más buscados sean aquellos con mayor margen de seguridad (véase la ***figura 4.4***).

Una medida del margen de seguridad es el **índice terapéutico.** Esta medida se obtiene administrando varias dosis de un fármaco a un grupo de animales de laboratorio, como los ratones. Se obtienen dos cantidades: la dosis que produce el efecto deseado en el 50 por ciento de los animales y la dosis que produce el efecto tóxico en el 50 por ciento de los animales. El índice terapéutico es el cociente entre ambas cantidades. Por ejemplo, si la dosis tóxica es cinco veces mayor que la efectiva, el índice terapéutico es 5.0. Cuanto más bajo sea el índice terapéutico, más cuidado hay que tener para prescribir el fármaco. Por ejemplo, los barbitúricos tienen un bajo índice terapéutico —tan bajo como 2 ó 3—. Por el contrario, los tranquilizantes como las benzodiacepinas (Valium) tienen índices terapéuticos por encima de 100.

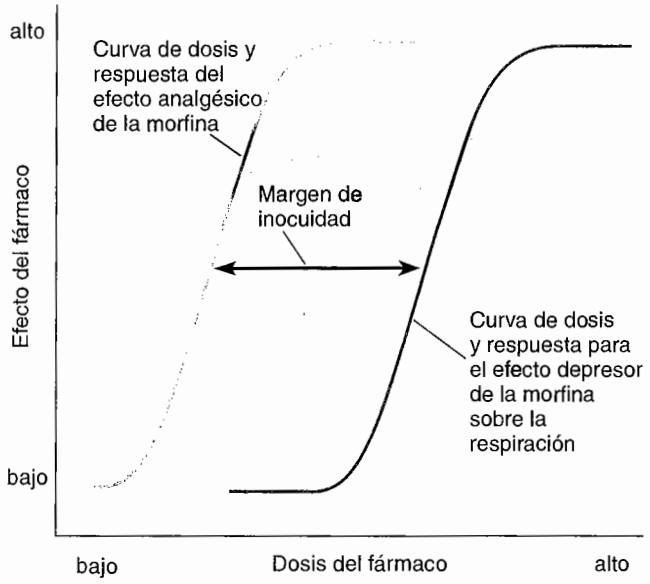


Figura 4.4

Curvas de dosis y respuesta correspondientes al efecto analgésico de la morfina y a su principal efecto adverso, la depresión respiratoria. El margen de seguridad de un fármaco es la diferencia entre la curva de dosis y respuesta para su efecto terapéutico y la curva de dosis y respuesta para sus efectos adversos.

Como consecuencia, es mucho más probable que una sobredosis accidental de barbitúricos tenga consecuencias trágicas que una sobredosis similar de Librium o Valium (benzodiacepinas).

¿Por qué los fármacos varían en su eficacia? Hay dos razones. En primer lugar fármacos distintos —incluso aquellos que ejercen los mismos efectos sobre la conducta— pueden tener lugares de acción distintos. Por ejemplo, la morfina y la aspirina tienen acciones analgésicas, pero mientras la morfina suprime la actividad de las neuronas de la médula espinal y del encéfalo implicadas en la percepción del dolor, la aspirina reduce la producción de mediadores químicos que participan en la transmisión de información desde los tejidos dañados a las neuronas sensibles al dolor. Como estos fármacos actúan en lugares diferentes, una dosis de morfina (expresada en miligramos de fármaco por kilogramo de peso corporal) produce mucha mayor analgesia que la misma dosis de aspirina.

La segunda razón para explicar la variabilidad en la eficacia tiene que ver con la afinidad del fármaco por su lugar

índice terapéutico Cociente entre la dosis que produce el efecto deseado en el 50 por ciento de los animales y la dosis que produce el efecto tóxico en el 50 por ciento de ellos.

de acción. Como se verá en la próxima sección de este capítulo, la mayor parte de las drogas de interés para los psicofarmacólogos ejercen sus acciones mediante la unión a otras moléculas localizadas en el sistema nervioso central —sean receptores presinápticos o postsinápticos, transportadores de moléculas o enzimas que participan en la producción o en la inactivación de neurotransmisores—. Los fármacos varían ampliamente en su **afinidad** por las moléculas a las que se unen, en la rapidez con la que las dos moléculas se acoplan. Un fármaco con una afinidad alta producirá sus efectos a concentraciones relativas bajas, mientras que otro con baja afinidad deberá ser administrado a dosis relativas altas. Por ello, incluso dos fármacos con el mismo lugar de unión pueden tener distinta eficacia si tienen afinidad diferente por dicho lugar de unión. Además, debido a que los fármacos ejercen múltiples efectos, un fármaco puede tener afinidad elevada por unos lugares de acción y afinidad baja por otros. El fármaco más deseable sería aquél que tuviese una mayor afinidad por los lugares de acción que producen efectos terapéuticos, y baja afinidad por los que producen efectos tóxicos. Una de las metas de las grandes empresas farmaceúticas es buscar productos químicos que se ajusten a este patrón de actuación.

Efectos de la administración repetida

A menudo, cuando un fármaco se administra de manera repetida, sus efectos no permanecen constantes. En la mayoría de los casos sus efectos disminuirán, fenómeno conocido por **tolerancia.** En otros casos, el fármaco se hará cada vez más efectivo, un proceso conocido por **sensibilización.**

Fijémonos primero en la tolerancia. Este fenómeno se observa en muchas drogas. Por ejemplo, un consumidor de heroína tiene que administrase más y más droga cada vez para obtener un efecto determinado. Y una vez que la persona ha tomado el opiáceo con suficiente regularidad como para producir tolerancia, entonces sufrirá un **síndrome de abstinencia** si cesa en su utilización de manera brusca. Los síntomas de los síndromes de abstinencia son primariamente los efectos opuestos a los que induce el fármaco por sí mismo. Por ejemplo, la heroína produce euforia; su síndrome de abstinencia produce disforia, un sentimiento de miseria y ansiedad. (*Euphoria* significa fácil de sobrellevar; *dysphoria,* difícil de soportar.) La heroína produce estreñimiento; el síndrome de abstinencia produce náuseas y diarrea. La heroína produce relajación; la abstinencia de heroína cursa con agitación.

Los síndromes de abstinencia se originan por los mismos mecanismos que producen la tolerancia. La tolerancia es el resultado de un intento del organismo por compensar los efectos del fármaco. En general, la mayor parte de los sistemas orgánicos, incluyendo aquellos controlados por el encéfalo, se regulan de modo que su funcionamiento gira en torno a una situación óptima. Cuando los efectos de un fármaco alteran estos sistemas durante un periodo de tiempo prolongado, se ponen en marcha mecanismos compensatorios que producen una reacción opuesta al fármaco, en un intento de restablecer, al menos parcialmente, el desfase producido con respecto a los valores fisiológicos óptimos. Estos mecanismos son los responsables de que cada vez se necesite más y más fármaco para conseguir un nivel determinado de efecto. Cuando la persona deja de tomar el fármaco bruscamente, los mecanismos compensatorios se hacen evidentes, al no tener la oposición del fármaco.

Los estudios realizados sugieren que hay varios tipos de mecanismos compensatorios. Como se verá, muchos fármacos que afectan al encéfalo lo hacen uniéndose a receptores y activándolos. El primer mecanismo compensatorio consiste en una disminución en la eficacia de dicha unión. Este mecanismo puede producirse por una disminución de la sensibilidad de los receptores al fármaco (es decir, la afinidad de los receptores por el fármaco disminuye), o por disminución del número de receptores. El segundo mecanismo compensatorio afecta al proceso por el cual los receptores se acoplan a los canales iónicos de la membrana o a la producción de segundos mensajeros. Tras la estimulación prolongada de los receptores, uno o más de los pasos de este acoplamiento se hacen menos eficaces. (Por supuesto, *ambos* procesos pueden ocurrir simultáneamente.) Los detalles de estos mecanismos compensatorios se describen en el capítulo 18, donde se discuten las causas y los efectos del abuso de drogas.

Como se ha visto, muchos fármacos tienen diferente lugares de acción y producen varios efectos diferentes. Por ello, puede desarrollarse tolerancia a alguno de los efectos pero no a otros. Por ejemplo, los barbitúricos causan sedación y deprimen la actividad de las neuronas que controlan la respiración. Se puede desarrollar tolerancia a efectos sedantes, pero no a la depresión respiratoria. Por ello, si se toman cantidades crecientes de barbitúricos para conseguir el mismo efecto sedante, la persona puede correr el riesgo de administrarse una dosis peligrosa de estos fármacos.

afinidad Facilidad con que dos moléculas se unen.

tolerancia Disminución de eficacia de un fármaco tras su administración repetida.

sensibilización Aumento de eficacia de un fármaco tras su administración repetida.

síndrome de abstinencia La aparición de síntomas opuestos a aquellos producidos por un fármaco cuando éste deja de administrarse súbitamente tras su administración repetida.

La sensibilización, por supuesto, es el fenómeno exactamente opuesto a la tolerancia. Dosis repetidas de un fármaco producen efectos cada vez más grandes. Dado que la mayoría de los fenómenos compensatorios tienden a corregir las desviaciones que los fármacos producen en los procesos fisiológicos de sus valores óptimos, los fenómenos de sensibilización son menos frecuentes que los de tolerancia. Se puede desarrollar sensibilización a alguno de los efectos del fármaco y tolerancia a otros. Por ejemplo, las inyecciones repetidas de cocaína hacen cada vez más probable la aparición de alteraciones motoras y convulsiones; mientras que los efectos euforizantes de esta droga no se sensibilizan e incluso se desarrolla tolerancia a ellos.

Efectos placebo

Un **placebo** es una sustancia inocua que no tiene efectos fisiológicos específicos. La palabra deriva del latín, *placere,* «dar gusto». Un médico puede administrar en ocasiones un placebo para *aplacar* a un paciente ansioso. (La palabra aplacar tiene raíces semánticas similares). Aunque los placebos no tienen un efecto fisiológico *específico,* no es correcto decir que *carecen* de efecto. Si una persona piensa que un placebo puede producirle un efecto fisiológico, su administración puede producirle realmente dicho efecto.

Cuando los investigadores se plantean realizar un estudio sobre los efectos de un fármaco sobre el comportamiento deben usar grupos control (o de referencia) cuyos miembros reciben placebo, o no podrán estar seguros de que los efectos comportamentales observados sean debidos a acciones específicas del fármaco. Los estudios realizados con animales de laboratorio deben usar placebos también, incluso aunque no haya que preocuparse por las «ideas» que tengan los animales con respecto a los efectos de los fármacos que se les está administrando. Téngase en cuenta lo que se hace cuando se le administra a una rata una inyección intraperitoneal de un fármaco. Se coge la jaula, se escoge a un animal, se le sostiene de manera que su abdomen esté expuesto mientras que su cabeza está en una posición que le impida morder, se le inserta una aguja hipodérmica a través de la pared abdominal, se presiona el émbolo de la jeringa y se devuelve al animal a su jaula, con la rapidez suficiente para que no pueda revolverse y morder. Incluso si la sustancia que se le inyecta es inocua, la experiencia de recibir la inyección activará el sistema nervioso neurovegetativo (o autónomo) del animal, producirá la secreción de hormonas de estrés y ocasionará otros efectos fisiológicos. Si se quiere saber cuál es el efecto comportamental de un fármaco, se ha de comparar la conducta del animal que ha sido tratado con la de otros animales que hayan recibido placebo, administrado exactamente de la misma manera que el fármaco. (Por cierto, un investigador con experiencia puede manipular una rata con una delicadeza tal que ésta muestra apenas una pequeña reacción a la inyección hipodérmica).

Resumen intermedio

Principios de psicofarmacología

La psicofarmacología es el estudio de los efectos de los fármacos sobre el sistema nervioso y sobre el comportamiento. Los fármacos son sustancias químicas exógenas que no son necesarias para el funcionamiento celular normal, pero que alteran significativamente las funciones de ciertas células del organismo cuando se toman a dosis relativamente bajas. Los fármacos tienen *efectos* fisiológicos y comportamentales, y tienen *lugares de acción* —moléculas con las que interaccionan para producir dichos efectos.

La farmacocinética se ocupa del destino de los fármacos: su absorción y su circulación por el organismo y la llegada a sus lugares de acción. Los fármacos pueden administrarse mediante inyección intravenosa, peritoneal, intramuscular o subcutánea; pueden también administrarse por vía oral, sublingual o rectal, por inhalación o tópicamente (sobre la piel o las mucosas); también mediante inyección cerebral, o endocerebroventricular. Los fármacos liposolubles atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, mientras que los que no lo son lo hacen lentamente o no la atraviesan.

El curso temporal de las diferentes vías de administración es distinto. Una vez que las moléculas alcanzan la sangre pueden unirse a la albúmina, o depositarse en el tejido adiposo, el músculo o el hueso. Finalmente, los fármacos desaparecen del organismo. Algunos son inactivados por enzimas, especialmente en el hígado; mientras que otros sencillamente son excretados.

Las curvas de dosis y respuesta representan la eficacia de un fármaco. Dichas curvas relacionan la cantidad administrada (generalmente en miligramos por kilogramo de peso corporal) con el efecto resultante. La mayoría de los fármacos tienen más de un lugar de acción, y por tanto más de un efecto. La seguridad de un fármaco se mide mediante la diferencia entre la dosis de un fármaco que produce el efecto deseado y la que produce efectos tóxicos secundarios. Los fármacos varían en su eficacia debido a la naturaleza de los lugares de actuación y la afinidad existente entre las moléculas del fármaco y dichos lugares de acción.

La administración repetida de un fármaco puede causar tolerancia, que induce con frecuencia síntomas de abstinencia, o sensibilización. La tolerancia puede originarse por una disminución de la afinidad de un fármaco por sus receptores, por una disminución en el número de éstos, o por un desacoplamiento de los receptores y las vías bioquímicas que ellos controlan. Se puede desarrollar o no tolerancia a algunos de los efectos de un fármaco, o bien inducirse sensibilización.

placebo Sustancia inerte que se administra a un organismo en vez de un fármaco fisiológicamente activo; se utiliza experimentalmente para controlar los efectos del procedimiento de administración del fármaco.

Lugares de acción de los fármacos

A lo largo de la historia de nuestra especie, las personas han descubierto que las plantas —y algunos animales— producen sustancias químicas que actúan en las sinapsis. (Por supuesto, los que descubrieron dichas sustancias no sabían nada acerca de las neuronas y las sinapsis). Algunos de esos agentes químicos han sido utilizados por sus efectos placenteros; otros para tratar enfermedades, atenuar el dolor, o envenenar a otros animales (o enemigos). Más recientemente, los científicos han aprendido a sintetizar fármacos completamente artificiales, algunos de los cuales poseen una potencia que supera en mucho a la de los productos naturales. Aun siendo utilizados en sus indicaciones tradicionales, estos compuestos pueden utilizarse en laboratorios de investigación para investigar los mecanismos de funcionamiento del sistema nervioso. La mayoría de los fármacos que afectan al sistema nervioso lo hacen modificando la transmisión sináptica. Los fármacos que afectan a la transmisión sináptica se clasifican en dos categorías generales. Aquellos que bloquean o inhiben los efectos postsinápticos se denominan **antagonistas.** Los que los facilitan se denominan **agonistas.** (La palabra griega *ago* significa «lucha», «competición»). Un agonista es aquél que participa en dicha competición).

En esta sección se describen los efectos básicos de los fármacos sobre la actividad sináptica. Recuérdese que en el capítulo 2 se expuso que la actividad sináptica sigue la siguiente secuencia de sucesos: los neurotransmisores se sintetizan y se almacenan en las vesículas sinápticas. Estas vesículas se desplazan hasta la membrana presináptica, a la que se adhieren. Cuando un axón se activa con un potencial de acción, se abren los canales de calcio controlados por voltaje de la membrana presináptica, permitiendo la entrada del ión calcio. Los iones de calcio interactúan con las proteínas de anclaje a la membrana utilizadas por las vesículas para adherirse, y se inicia la liberación de neurotransmisores en el espacio sináptico. Las moléculas de los neurotransmisores se unen a los receptores postsinápticos, originando la apertura de canales iónicos concretos que conducen a la generación de potenciales postsinápticos excitatorios o inhibitorios. Los efectos de los neurotransmisores se reducen a una pequeña ventana temporal gracias a la recaptación por moléculas transportadoras de la membrana presináptica y la actividad de las enzimas de degradación. Además, la estimulación de los autorreceptores presinápticos modula la síntesis y liberación de los neurotransmisores. En esta sección, la discusión de los efectos de los fármacos se atiene a la misma secuencia básica. Todos los efectos que se describirán se resumen en la figura 4.5, con algunos detalles que se muestran en figuras adicionales. Se advierte que algunos de los efectos son complejos, por lo que su exposición merece una atenta lectura. Es conveniente ver la **Animación 4.1:** ***Acciones de los fármacos,*** en la que se revisa este material.

Para saber más sobre las neuronas y las células de soporte, véase el CD interactivo.

Efectos sobre la síntesis de neurotransmisores

El primer paso es la síntesis del neurotransmisor a partir de sus precursores. En algunos casos, el ritmo de síntesis y liberación de un neurotransmisor aumentan cuando se administra un precursor del mismo; en estos casos, dicho precursor actúa como un agonista. (véase el paso 1 en la ***figura 4.5***).

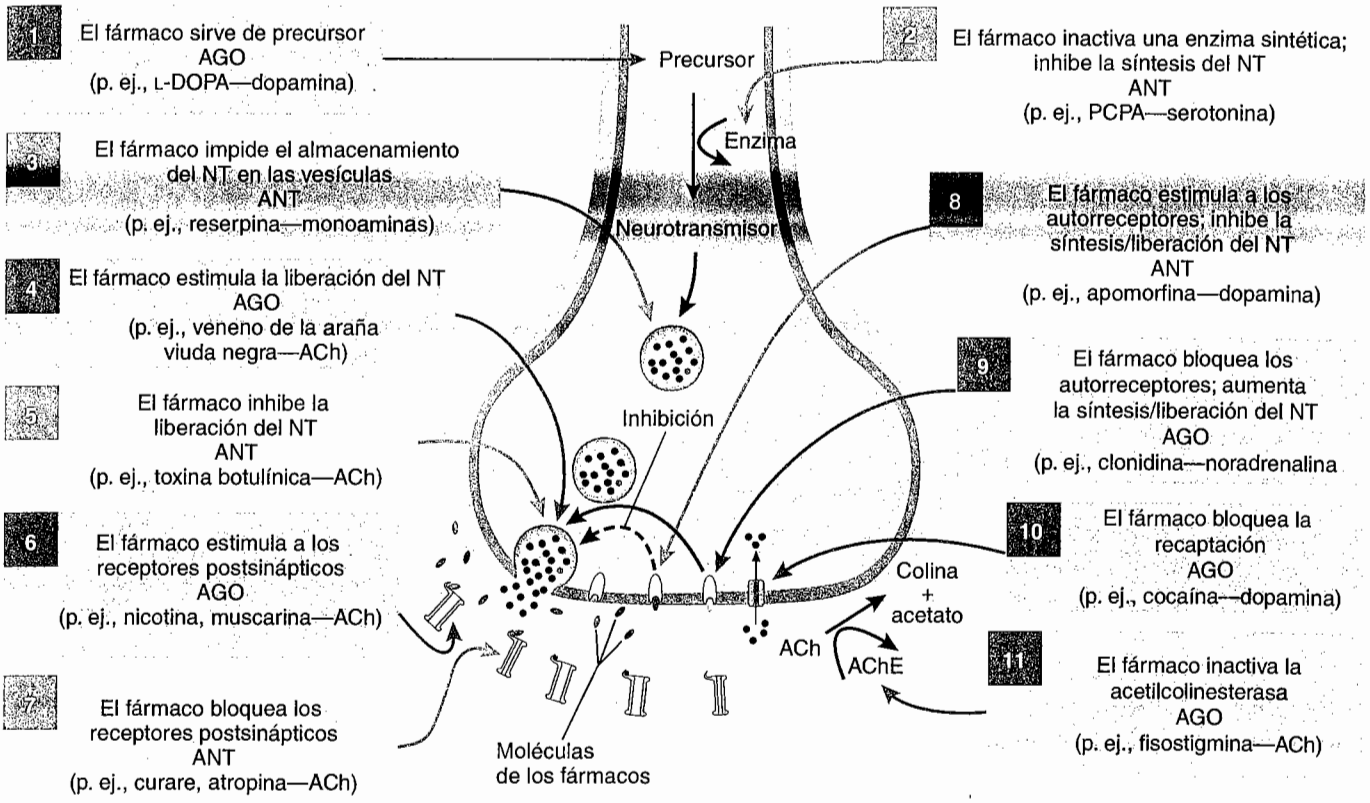
Las etapas de la síntesis de neurotransmisores están controladas por enzimas. Por tanto, si un fármaco inactiva una de estas enzimas, se inhibirá la producción del neurotransmisor (véase el paso 2 en la ***figura 4.5***).

Efectos sobre el almacenamiento y la liberación de los neurotransmisores

Los neurotransmisores se almacenan en vesículas sinápticas que se transportan a la membrana presináptica, desde donde se liberan. El almacenamiento de neurotransmisores en vesículas se consigue gracias a la misma clase de moléculas transportadoras que son las responsables de la recaptación de los neurotransmisores en los terminales sinápticos. Las moléculas transportadoras se localizan en las membranas de las vesículas sinápticas y su acción consiste en el bombeo activo de las moléculas transmisoras a través de las membranas, rellenado así las vesículas. Algunas de las moléculas transportadoras que cargan las vesículas sinápticas pueden ser bloqueadas por fármacos específicos. Moléculas de estos fármacos se unen a un lugar determinado del transportador y lo inactivan. Al no permitir que las vesículas sinápticas se llenen de neurotransmisores y éstas permanecen vacías, no se libera nada cuando dichas vesículas finalmente se adhieren y se fusionan con la membrana presináptica. Por tanto, esta clase de fármacos actúa como un antagonista (véase el paso 3 en la ***figura 4.5***).

antagonista Un fármaco que inhibe o se opone a los efectos que ejerce un determinado neurotransmisor en la célula postsináptica.

agonista Un fármaco que facilita las acciones de un determinado neurotransmisor en la célula postsináptica.



4.5

Resumen de las distintas vías a través de las cuales los fármacos pueden afectar la transmisión sináptica (AGO = agonista; ANT = antagonista; NT = neurotransmisor). Los fármacos que actúan como agonistas se resaltan en azul; los fármacos que actúan como antagonistas se destacan en rojo.

Algunos fármacos actúan como antagonistas al prevenir la liberación de neurotransmisores desde el terminal sináptico. Estos fármacos actúan desactivando las proteínas que originan que las vesículas ancladas a la membrana presináptica se fusionen con ella y viertan su contenido al espacio sináptico. Otros fármacos tienen el efecto contrario: actúan como agonistas al unirse a estas proteínas y activar el proceso de liberación del neurotransmisor. (Véanse los pasos 4 y 5 en la ***figura 4.5***).

Efectos sobre los receptores

El lugar de acción más importante, y más complejo, de los fármacos activos en el sistema nervioso son los receptores, tanto presinápticos como postsinápticos. Consideremos primero los receptores postsinápticos. (Aquí es donde se debe empezar a leer atentamente). Una vez que un neurotransmisor se libera, éste debe estimular a los receptores postsinápticos. Algunos fármacos se unen a los receptores del mismo modo en que lo hace el neurotransmisor. Una vez que el fármaco se ha unido con el receptor, éste podrá actuar como un agonista o un antagonista.

Un fármaco que mimetiza las acciones de un neurotransmisor actúa como un **agonista directo.** Las moléculas del fármaco se unen al mismo lugar al que habitualmente el neurotransmisor se liga. Esta unión origina la apertura de aquellos canales iónicos controlados por el receptor, de la misma manera que lo hace el neurotransmisor. Los iones que atraviesan dichos canales producirán potenciales postsinápticos (véase el paso 6 en la ***figura 4.5***).

Los fármacos que se unen a los receptores postsinápticos pueden también actuar como antagonistas. Las moléculas de dichos fármacos se unen a los receptores, pero no abren el canal iónico. Al ocupar el lugar de unión al receptor del neurotransmisor evitan que éste abra el canal iónico. Estos fármacos se denominan

agonista directo Fármaco que se une y activa a un receptor.

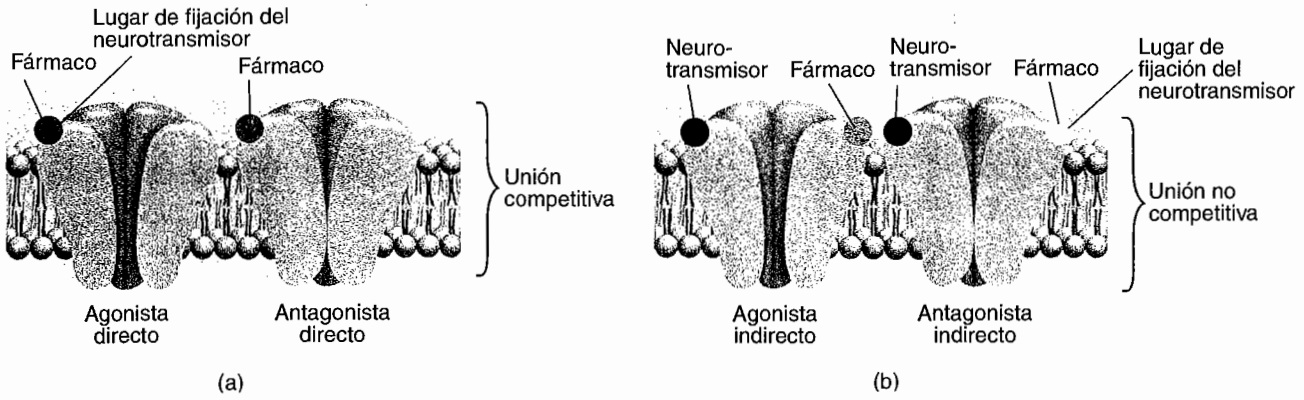


Figura 4.6

Acciones de los fármacos en los lugares de unión existentes en los receptores. (a) Unión competitiva. Los fármacos agonistas y antagonistas directos actúan directamente en el lugar de unión del neurotransmisor. (b) Unión no competitiva. Los agonistas y antagonistas indirectos actúan en un lugar de unión distinto y modifican los efectos de los neurotransmisores sobre la apertura del canal iónico.

bloqueantes de receptores o **antagonistas directos** (véase el paso 7 en la ***figura 4.5***).

Algunos receptores tienen múltiples lugares de unión a los cuales se pueden unir distintos ligandos. Las moléculas de los neurotransmisores se unen a un lugar, mientras que los otros ligandos (neuromoduladores o fármacos) ocupan lugares alternativos. La unión de una de estas moléculas a un lugar alternativo se denomina **unión no competitiva,** debido a que la molécula no compite con las del neurotransmisor por el mismo lugar de unión. Si un fármaco se une a uno de estos lugares alternativos y previene la apertura del canal iónico, se dice que el fármaco es un **antagonista indirecto.** El *efecto* último de un antagonista indirecto es similar al de un antagonista directo, pero el lugar de acción es diferente. Si un fármaco se une a uno de los lugares alternativos y facilita la apertura de un canal iónico, se dice que es un **agonista indirecto** (véase la ***figura 4.6***).

En el capítulo 2 se vio que las membranas presinápticas de algunas neuronas tienen autorreceptores que regulan la cantidad de neurotransmisor que es liberado. Como la estimulación de estos autorreceptores origina una disminución en la cantidad de neurotransmisor que se libera, los fármacos que activan selectivamente los receptores presinápticos actúan como antagonistas. Los fármacos que *bloquean* los autorreceptores presinápticos tienen el efecto opuesto: incrementan la liberación del neurotransmisor, actuando como agonistas (véanse los pasos 8 y 9 de la ***figura 4.5***).

También se vio en el capítulo 2 que algunos terminales forman sinapsis axoaxónicas (sinapsis entre dos botones terminales axónicos). La activación del primer terminal origina la inhibición o activación presináptica del segundo. El segundo terminal contiene **heterorreceptores presinápticos** que son sensibles al neurotransmisor liberado por el primero. (*Auto* significa «uno mismo», mientras que *hetero* significa «el otro».) Los heterorreceptores presinápticos que producen inhibición presináptica lo hacen inhibiendo la liberación del neurotransmisor. Por el contrario, los heterorreceptores presinápticos responsables de la facilitación presináptica facilitan la liberación del neurotransmisor. Por tanto, habrá fármacos que bloqueen o faciliten los procesos de inhibición o facilitación presináptica, dependiendo de su capacidad para activar o bloquear los heterorreceptores presinápticos (véase la ***figura 4.7***).

Finalmente (sí, éste es el último lugar de acción que se describirá en este apartado) se recordará del capítulo 2, que los autorreceptores se localizan también en las dendritas de algunas neuronas. Cuando estas neuronas se activan, sus dendritas, como lo hacen los botones terminales, libe-

bloqueante de receptor Fármaco que uniéndose a un receptor no lo activa, evitando que el ligando natural se una al receptor.

antagonista directo Sinónimo de bloqueante de receptor.

unión no competitiva Unión de un fármaco a un lugar de un receptor que no interfiere en el lugar de unión del ligando principal.

antagonista indirecto Fármaco que se une a un lugar de unión en un receptor, interfiriendo en las acciones de este receptor pero no en el lugar de unión del ligando principal.

agonista indirecto Fármaco que, al ligarse a un lugar de unión de un receptor, facilita las acciones de éste sin interferir en el lugar de unión del ligando principal.

heterorreceptor presináptico Receptor localizado en la membrana de un botón terminal que recibe información de otro botón terminal a través de una sinapsis axoaxónica. Este receptor se une al neurotransmisor liberado por el botón terminal presináptico.

ran neurotransmisores. El neurotransmisor liberado por las dendritas estimula a los autorreceptores localizados en esas mismas dendritas, inhibiendo la frecuencia de descarga de disparo neuronal al originar hiperpolarizacion. Este mecanismo tiene un efecto regulador, al evitar que las neuronas se activen en exceso. Por tanto, los fármacos que se unan y *activen* a un autorreceptor dendrítico funcionarán como *antagonistas*. Aquellos que se unan y bloqueen a un autorreceptor dendrítico funcionaran como *agonistas* al evitar la hiperpolarización inhibitoria (véase la ***figura 4.8***).

Como el lector ciertamente se habrá dado cuenta, los efectos de un fármaco que se une a un determinado tipo de receptor pueden ser muy complejos. Estos efectos dependen de la localización del receptor, de las acciones normales de éste, y de si el fármaco activa o bloquea al receptor.

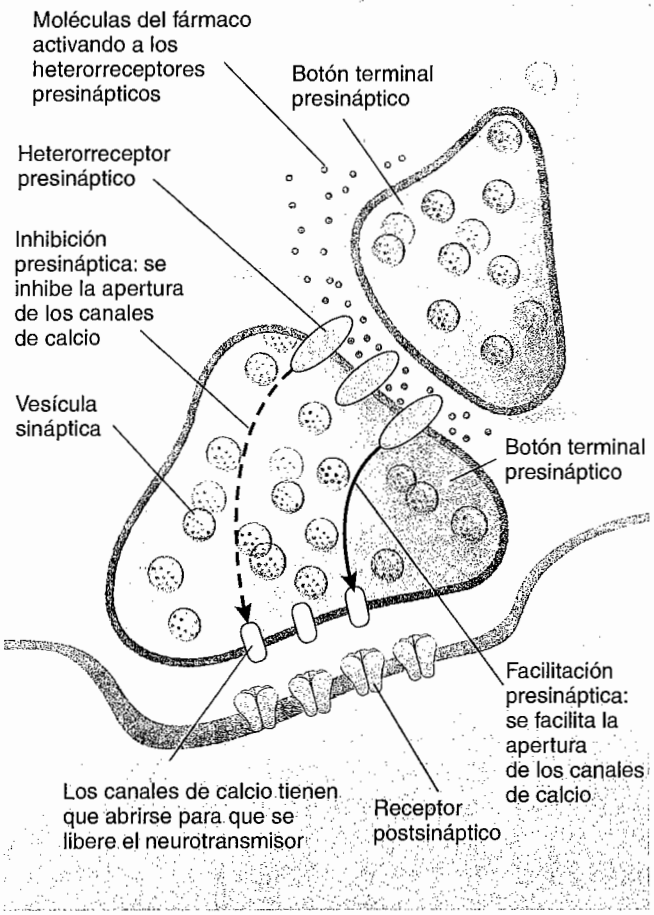


Figura 4.7

Heteroreceptores presinápticos. La facilitación presináptica se origina por la activación de receptores que facilitan la apertura de canales iónicos para calcio situados cerca de la zona activa del botón postsináptico, lo que promueve la liberación del neurotransmisor. La inhibición presináptica se origina por la activación de receptores que inhiben la apertura de dichos canales de calcio.

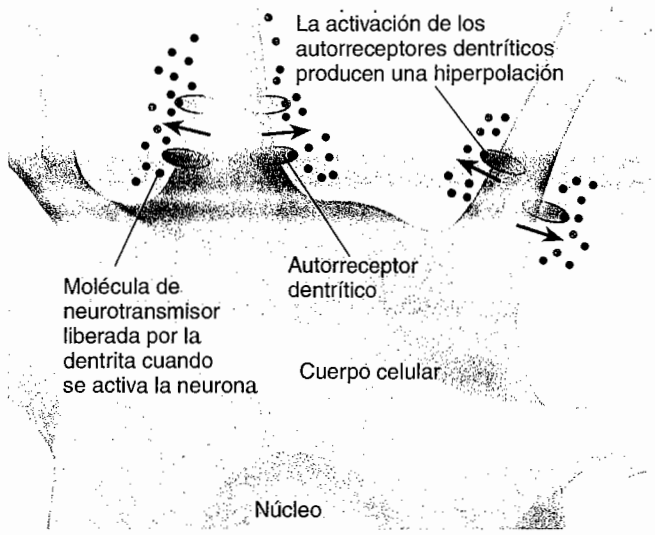


Figura 4.8

Autorreceptores dendríticos. Las dendritas de ciertas neuronas liberan neurotransmisores cuando la célula se activa. La activación de autorreceptores dendríticos por el neurotransmisor (o por un fármaco que active dichos receptores) hiperpolariza la membrana, reduciendo la frecuencia de descarga de la neurona. El bloqueo de los autorreceptores dendríticos por un fármaco impide este efecto.

Efectos sobre la recaptación o la degradación de los neurotransmisores

El paso siguiente a la estimulación de los receptores es la finalización del potencial postsináptico. Para ello actúan dos procesos: las moléculas del neurotransmisor se incorporan de nuevo a los botones terminales gracias al proceso de recaptación, o son destruidas por una enzima. Hay fármacos que pueden interferir en cada uno de estos procesos. En el primer caso, las moléculas del fármaco se pueden unir a las moléculas transportadoras responsables de la recaptación e inactivarlas, bloqueando por tanto este proceso. En el segundo caso, las moléculas del fármaco se unen con la enzima que degrada habitualmente al neurotransmisor, evitando la acción de las enzimas. El principal ejemplo de estas enzimas es la acetilcolinesterasa, la enzima que degrada la acetilcolina. Dado que ambos tipos de fármacos prolongan la presencia del neurotransmisor en el espacio sináptico (y por tanto en un lugar desde donde pueden estimular a los receptores postsinápticos), su actuación será similar a la de los *agonistas* (véanse los pasos 10 y 11 de la ***figura 4.5***).

resumen intermedio

Lugares de acción de los fármacos

Los procesos de transmisión sináptica incluyen la síntesis del neurotransmisor, su almacenamiento en vesículas sinápticas, su liberación en el espacio sináptico, su interacción con receptores postsinápticos y la subsiguiente apertura de canales iónicos en la membrana postsináptica. Las acciones del neurotransmisor finalizarán gracias a los procesos de recaptación por el botón terminal o, en el caso de la acetilcolina, por inactivación enzimática.

Cada uno de estos pasos, necesarios para la transmisión sináptica, puede ser interferido mediante el uso de fármacos que actúen como *antagonistas*, y algunos de ellos mediante fármacos que actúan como *agonistas*. Así, habrá fármacos que aumenten la cantidad de precursores disponibles, que bloqueen una enzima biosintética, que impidan el almacenamiento de un neurotransmisor en una vesícula sináptica, que estimulen o bloqueen la liberación de neurotransmisores, que estimulen o bloqueen a los receptores presinápticos o postsinápticos, que retarden los procesos de recaptación o que inactiven a las enzimas que degradan al neurotransmisor. Un fármaco que active un receptor postsináptico actúa como un agonista, mientras que otro que active autorreceptores dendríticos o presinápticos actúa como una antagonista. Un fármaco que bloquea los receptores postsinápticos funciona como un antagonista, mientras otro que bloquee los autorreceptores actúa como un agonista. Un fármaco que active o bloquee los heterorreceptores presinápticos actuará como un agonista o un antagonista en dependencia del papel de estos heterorreceptores en los procesos de inhibición o facilitación presináptica.

Neurotransmisores y neuromoduladores

Ya que los neurotransmisores ejercen en general dos efectos sobre las membranas postsinápticas —despolarización (potenciales excitatorios postsinápticos PEPS) o hiperpolarización (potenciales inhibitorios postsinápticos (PIPS)— uno podría esperar que podría haber dos tipos de neurotransmisores, excitatorios e inhibitorios. Sin embargo, existen muchos tipos diferentes —al menos varias docenas—. En el encéfalo, la mayor parte de la comunicación sináptica se logra a través de dos neurotransmisores: uno con efectos excitatorios (glutamato) y uno con efectos inhibitorios (GABA). (Otro neurotransmisor inhibitorio, la glicina, se encuentra en la médula espinal y en la parte inferior del tronco del encéfalo). La mayoría de la actividad de los circuitos locales de neuronas implica el equilibrio entre los efectos excitatorios e inhibitorios de estos productos químicos, los cuales son los responsables de la mayor parte de la información transmitida de un lugar a otro en el encéfalo. De hecho, probablemente no hay neuronas en el encéfalo que no reciban estímulos excitatorios de los botones terminales secretores de glutamato, o estímulos inhibitorios de las neuronas que segregan tanto GABA como glicina. Y con la excepción de las neuronas que detectan estímulos dolorosos, todos los órganos sensoriales transmiten información al encéfalo a través de los axones cuyos terminales liberan glutamato. (Las neuronas que detectan el dolor segregan un péptido.)

¿Qué es lo que hacen los otros neurotransmisores? En general, tienen más bien efectos moduladores que efectos de transmisión de información. Es decir, la liberación de otros neurotransmisores distintos al glutamato o el GABA tiende a activar o inhibir circuitos enteros de neuronas involucrados en funciones cerebrales determinadas. Por ejemplo, la secreción de acetilcolina activa la corteza cerebral y facilita el aprendizaje, pero la información que es aprendida y recordada se transmite por neuronas que segregan glutamato y GABA. La secreción de noradrenalina aumenta el nivel de vigilancia y refuerza la prontitud para actuar cuando se detecta una señal. La secreción de serotonina suprime ciertos tipos de conductas típicas de especie y reduce la probabilidad de que el animal actúe impulsivamente. La secreción de dopamina en algunas regiones del encéfalo generalmente activa los movimientos voluntarios, pero no especifica qué movimientos ocurrirán. En otras regiones, la secreción de dopamina refuerza la conducta que se está desarrollando y aumenta la probabilidad de que vuelva a repetirse. Ya que determinados compuestos pueden afectar selectivamente a neuronas que segregan determinados neurotransmisores, dichos compuestos pueden tener efectos específicos sobre el comportamiento.

En este apartado se presentan los neurotransmisores más importantes, se discuten algunas de sus funciones comportamentales y se describen los compuestos que interactúan con ellos. Como se vio en la sección previa de este capítulo, los compuestos tienen varios lugares de acción diferentes. Afortunadamente para su capacidad de procesamiento de información (y quizás, para su salud), no todos los tipos de neuronas están afectadas por todos los tipos de compuestos. Como se verá, esto todavía deja un buen número de compuestos por mencionar con su nombre. Obviamente, algunos son más importantes que otros. Aquellos cuyos efectos se describen con más detalle son más importantes que aquellos que se mencionan de paso. Si se quiere saber más sobre estos compuestos (y muchos otros), se debería consultar un texto de psicofarmacología actualizado.

Acetilcolina

La acetilcolina es el principal neurotransmisor secretado por los axones eferentes del sistema nervioso central. Todos los movimientos musculares se logran por la liberación de acetilcolina, y la ACh se encuentra también en los ganglios del sistema nervioso neurovegetativo y en los órganos de actuación («diana») de la rama parasimpática del SNA. Ya que la acetilcolina se encuentra fuera del sistema nervioso central en localizaciones que son fáciles de estudiar, este neurotransmisor fue el primero en descubrirse, y ha recibido mucha atención de los neurocientíficos. Véamos algo de terminología: se dice que estas sinapsis son *colinérgicas. Ergon* es la palabra griega para referirse a «trabajo». Por lo tanto, las sinapsis *dopaminérgicas* liberan dopamina, las sinapsis *serotoninérgicas* liberan serotonina, y así sucesivamente.

Los axones y botones terminales de las neuronas colinérgicas están ampliamente distribuidos por el encéfalo. Tres sistemas han recibido la mayor atención por parte de los neurocientíficos: aquellos que se originan en la región dorsolateral de la protuberancia, los del prosencéfalo basal los del *septum* medial. Los efectos de la liberación de ACh en el encéfalo son generalmente facilitadores. Las neuronas colinérgicas localizadas en la protuberancia dorsolateral son responsables de producir muchas de las características del sueño REM (la fase del sueño durante la que se sueña). Aquellas localizadas en el prosencéfalo basal están implicadas en la activación de la corteza cerebral y en la facilitación del aprendizaje, especialmente el aprendizaje perceptual. Las localizadas en el *septum* medial controlan los ritmos eléctrofisiológicos del hipocampo y modulan sus funciones, que incluyen la formación de determinados tipos de memoria. Estas funciones de las neuronas colinérgicas se describe con más detalle en los capítulos 9 y 14.

La figura 4.9 muestra una visión esquemática sagital media del encéfalo de rata. En ella se indican los lugares más importantes de los cuerpos celulares colinérgicos y las regiones a las que llegan las ramas de sus axones. En esta figura se representa un encéfalo de rata, ya que la mayor parte de los estudios de marcado neuroanatómicos se han realizado en ratas. Presumiblemente, la localización y proyecciones de las neuronas colinérgicas en el encéfalo humano se parece a aquellas encontradas en el encéfalo de rata, pero aún no se sabe con certeza. Los métodos utilizados para trazar sistemas particulares de neuronas en el encéfalo, y la dificultad en realizar tales estudios en el encéfalo humano se describen en el capítulo 5 (véase la ***figura 4.9***).

La acetilcolina está compuesta por dos componentes: la *colina,* una sustancia derivada del desglose de los lípidos, y el *acetato,* el anión que se encuentra en el vinagre,

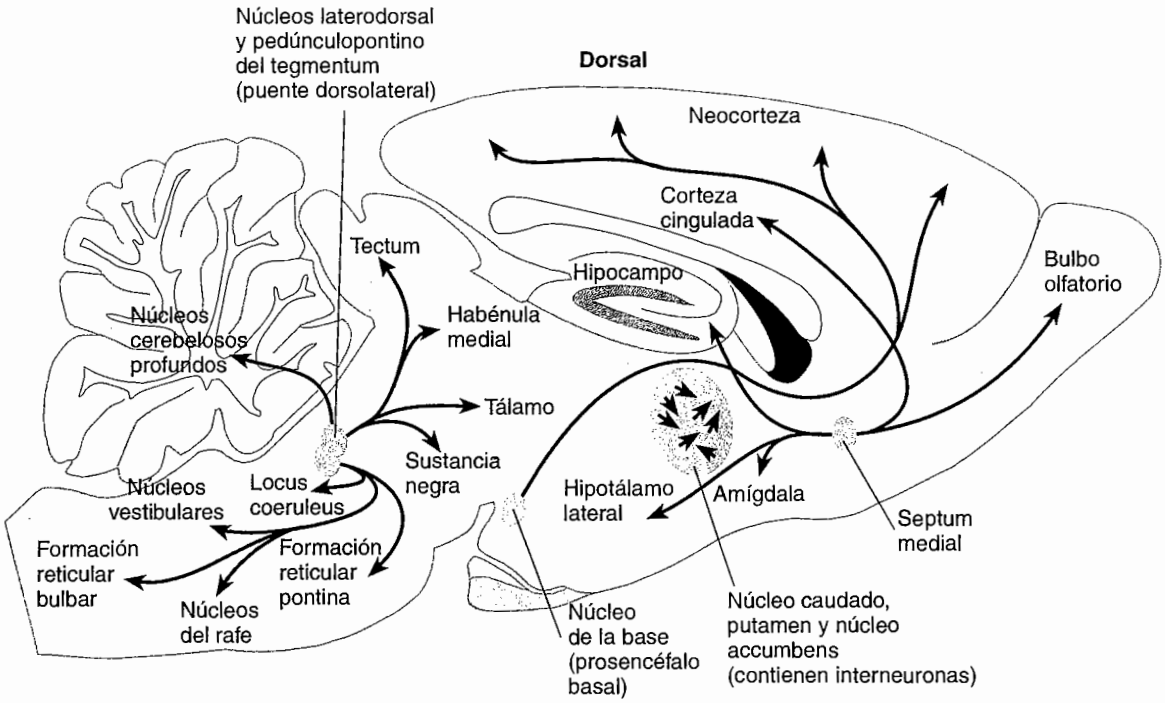


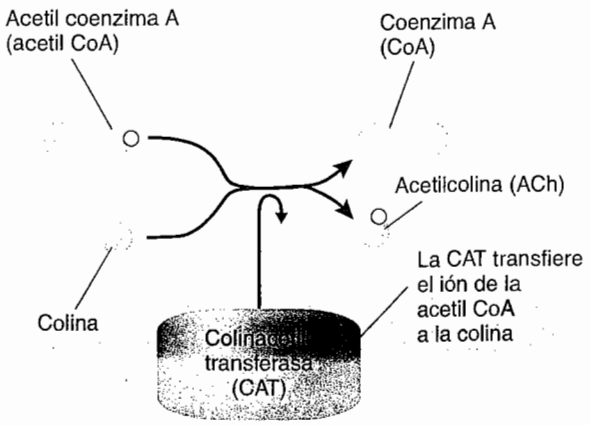
Figura 4.9

Esquema de una sección sagital media del encéfalo de rata, mostrando las localizaciones de los principales grupos de neuronas colinérgicas y la distribución de sus axones y botones terminales. (Modificado de Wolf, 1991.)

también llamado ácido acético. El acetato no puede ligarse directamente a la colina; en lugar de ello, es transferido desde una molécula de *acetil-CoA*. La coenzima A (CoA) es una compleja molécula, que consiste en parte en la vitamina ácido pantoténico (una de las vitaminas del grupo B). La CoA es producida por las mitocondrias, y participa en muchas reacciones del organismo. La **Acetil-CoA** es simplemente CoA con un ión acetato ligado a él. La ACh es producida por la siguiente reacción: en presencia de la enzima **colina acetiltranferasa** (**ChAT**), el ión acetato es transferido de la molécula acetil-CoA a la molécula de colina, produciéndose una molécula de ACh y una de CoA ordinaria (véase la ***figura 4.10***).

Una simple analogía ilustrará el papel de las coenzimas en las reacciones químicas. Pensemos en el acetato como un perrito caliente y en la colina como el panecillo. La tarea de la persona (enzima) que maneja el perrito caliente en el puesto de venta es poner la salchicha dentro del panecillo (hacer acetilcolina). Para ello, el vendedor necesita un tenedor (coenzima) para sacar la salchicha del recipiente de agua. El vendedor inserta el tenedor en la salchicha (el acetato se liga a la CoA) y la transfiere del tenedor al panecillo.

Dos compuestos, la toxina botulínica y el veneno de la araña viuda negra, afectan a la liberación de acetilcolina. La **toxina botulínica** es producida por *clostridium botulinum*, una bacteria que puede crecer en comida incorrectamente enlatada. Este compuesto previene la liberación de ACh (paso 5 de la ***figura 4.5***). El compuesto es un veneno extremadamente potente; alguien calculó una vez que una cucharadita de toxina botulínica pura podría matar la población total del mundo. Por el contrario, el **veneno de la araña viuda negra** ejerce el efecto contrario: estimula la liberación de ACh (paso 4 de la ***figura 4.5***). Aunque los efectos del veneno de la araña viuda negra pueden ser letales, el veneno es mucho menos tóxico que la toxina botulínica. De hecho, la mayoría de los adultos sanos podría recibir varios mordiscos (picaduras), pero los niños o adultos frágiles, las personas ancianas, podrían ser más vulnerables.



4.10
Biosíntesis de acetilcolina.

Hace varios años pasé el año académico en un centro de investigación neurológica afiliado al hospital de enseñanza, en un centro médico. Una mañana, mientras tomaba el desayuno, leí una corta nota en el periódico sobre un hombre que había sido hospitalizado por botulismo. Más tarde esa mañana, asistí a un seminario semanal durante el cual el jefe de neurología discutió casos interesantes presentados por los residentes en neurología. Me sorprendió ver que podríamos visitar al hombre con botulismo.

Entramos en la unidad de cuidados intensivos y vimos que el hombre estaba claramente en vías de recuperación. Estaba pálido y su voz era débil, pero no seguía con el respirador. No había mucho que ver, así que volvimos a la sala y discutimos su caso.

Unos días antes, justo después de la cena, el Sr F. abrió un frasco de espárragos que su familia había enlatado. Notó enseguida que tenían un olor sorprendente. Ya que su familia había cosechado los espárragos en su propio jardín, no estaba dispuesto a tirarlos. Sin embargo, decidió que no se arriesgaría. Sumergió una cuchara en el líquido del tarro y la tocó con la punta de la lengua. No le supo bien, de manera que no lo tragó. En vez de eso, se la enjuagó la boca con el agua del grifo en el fregadero. Tiró los espárragos en la basura.

Una hora después, cuando la familia estaba terminando de cenar, el Sr F. se dio cuenta de que estaba viendo doble. Alarmado, pidió a su mujer que le llevara al hospital. Cuando llegó a la sala de emergencias, le examinó uno de los residentes en neurología, quien le preguntó, «¿Sr F., ha comido algo enlatado recientemente?»

Sabiendo que había tocado con la lengua el líquido de un tarro de espárragos sospechoso, el residente ordenó un vial de antitoxina botulínica a la farmacia. Mientras tanto, tomó una muestra de sangre de la vena del Sr F. y la envió al laboratorio para realizar algunas pruebas *in vivo* en ratones. Entonces administró la antitoxina, pero pudo ver que ya era demasiado tarde: el Sr F. presenta signos obvios de

acetil-CoA Cofactor que proporciona acetato para la síntesis de acetilcolina.

colina acetiltransferasa (ChAT) La enzima que transfiere el ión acetato desde la acetil coenzima A a la colina, produciendo el neurotransmisor acetilcolina.

toxina botulínica Antagonista de la acetilcolina que impide que su liberación por los terminales sinápticos.

veneno de la araña viuda negra Veneno producido por la araña llamada viuda negra, el cual estimula la liberación de acetilcolina.

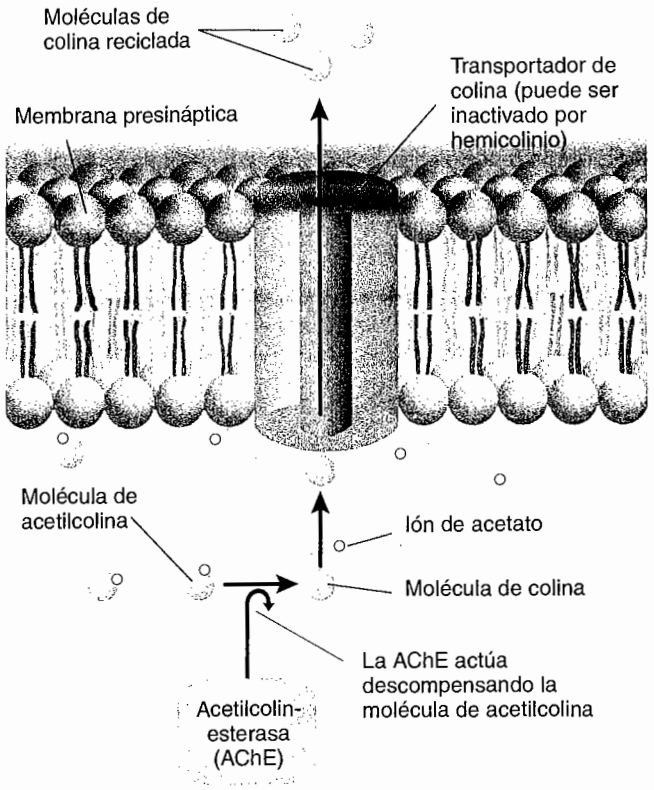
debilidad muscular y tenía algunas dificultades para respirar. Se le envió inmediatamente a la unidad de cuidados intensivos, donde se le colocó un respirador. Aunque se quedó completamente paralizado, el sistema de soporte vital hizo lo que su nombre indica, y finalmente sus botones terminales colinérgicos se repararon y recuperó el control de sus músculos. (Dicho sea de paso, el primer síntoma de esta intoxicación fue la visión doble debido a que el delicado equilibrio entre los músculos que mueven los ojos es alterado por cualquier interferencia en la transmisión colinérgica).

Lo que más me fascinó fue el procedimiento *in vivo* para detectar la presencia de la toxina botulínica en la sangre del paciente. Se centrifugó la sangre, y se inyectó el plasma en varios ratones, la mitad de los cuales habían sido pretratados con la antitoxina botulínica. Los ratones pretratados sobrevivieron; los otros murieron todos. Pensemos: el Sr F. tocó unas pocas gotas del líquido contaminado con la lengua y luego se la enjugó inmediatamente, pero entró suficiente toxina en su torrente circulatorio como para matar un ratón con una pequeña cantidad de su sangre.

El lector sabe que el tratamiento con *botox* se ha puesto de moda. Una solución diluida (¡obviamente!) de la toxina botulínica se inyecta en los músculos faciales de las personas para detener las contracciones musculares que causan arrugas. No estamos pensando en seguir un tratamiento con *botox,* pero si lo hicieramos, nos gustaría estar seguros de que la solución estuviera suficientemente diluida.

Se recordará del capítulo 2 que tras ser liberada del botón terminal, la ACh es degradada por la enzima acetilcolinesterasa (AChE), que está presente en la membrana postsináptica. La degradación produce colina y acetato a partir de la ACh. Ya que la cantidad de colina que es recogida por el cuerpo neuronal a partir de la circulación general y enviada a los botones terminales por el flujo axoplásmico no es suficiente para mantener la pérdida de colina por una sinapsis activa, la colina tiene que ser reciclada. Después de que la ACh sea destruida por la AChE en la membrana postsináptica, la colina retorna a los botones terminales por recaptación. Allí, es de nuevo convertida en ACh. Este proceso tiene una eficacia del 50 por ciento; es decir, la mitad de la colina es recuperada y reciclada (véase la ***figura 4.11***).

Los compuestos que desactivan AChE (paso 11 de la ***figura 4.5***) se utilizan para diversos propósitos. Algunos, como insecticidas. Estos compuestos matan a los insectos fácilmente pero no a los seres humanos y otros mamíferos, ya que nuestra sangre contiene las enzimas que los destruyen. (Los insectos carecen de estas enzimas). Otros inhibidores de AChE son emplean con fines médicos. Por ejemplo, un trastorno hereditario llamado *miastenia gravis,* está causado por un ataque del sistema inmunológico de la persona contra los receptores colinérgicos localizados en los músculos esqueléticos. La



4.11

Los procesos de degradación de acetilcolina por la acetilcolinesterasa y la recaptación de colina. El fármaco hemicolinio bloquea la recaptación de colina.

persona se vuelve cada vez más frágil a medida que los músculos se vuelven menos sensibles al neurotransmisor. Si se le administra a la persona un inhibidor de AChE, como **neostigmina,** la persona recuperará fuerza, ya que la acetilcolina que es liberada tiene un efecto más prolongado en los receptores restantes. (Afortunadamente, la neostigmina no puede cruzar la barrera hematoencefálica, por lo que no afecta a la AChE que se encuentra en el sistema nervioso central).

La recaptación de la colina puede ser bloqueada por un compuesto llamado **hemicolinio.** Ya que este fármaco impide que se recicle la colina, el botón terminal ha de depender únicamente del transporte de esta sustancia desde el cuerpo celular. El resultado es la producción (y liberación) de menos acetilcolina, lo que significa que el hemicolinio funciona como un antagonista de acetilcolina (véase la ***figura 4.11***).

neostigmina Fármaco que inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa.

hemicolinio Fármaco que inhibe la recaptación de colina.

Existen dos tipos distintos de receptores de ACh -uno ionotrópico y otro metabotrópico-. Estos receptores se identificaron cuando los investigadores descubrieron que eran activados por compuestos diferentes (paso 6 de la figura 4.5). El receptor ionotrópico para ACh es estimulado por la nicotina, un compuesto que se halla en las hojas de tabaco (el nombre latino de la planta es *nicotiniana tabacum*). El receptor metabotrópico para ACh lo es por la muscarina, un compuesto que se encuentra en la seta venenosa *amanita muscaria*. Consecuentemente, estos dos receptores para la ACh se denominan **receptores nicotínicos** y **receptores muscarínicos,** respectivamente. Ya que las fibras musculares tienen que ser capaces de contraerse rápidamente, contienen los rápidos, ionotrópicos, receptores nicotínicos.

Como los receptores muscarínicos son de carácter metabotrópico y por tanto controlan los canales iónicos a través de la producción de segundos mensajeros, sus acciones son más lentas y prolongadas que las de los receptores nicotínicos. El sistema nervioso central contiene los dos tipos de receptores para ACh, pero en él predominan los muscarínicos. Algunos receptores nicotínicos se encuentran en las sinapsis axoaxónicas del encéfalo, donde producen facilitación presináptica.

Tal y como los dos tipos diferentes de compuestos estimulan las dos clases de receptores colinérgicos, dos compuestos diferentes los *bloquean* (paso 7 de la figura 4.5). Ambos compuestos fueron descubiertos en la naturaleza hace mucho tiempo, y los dos utilizados se utilizan todavía en la medicina actual. El primero, la **atropina,** bloquea los receptores muscarínicos. El compuesto se llama así por *Atropos,* la Parca griega que corta el hilo de la vida (algo que seguramente haría una dosis suficiente de atropina) La atropina es uno de los varios *alcaloides de la belladona* extraídos de una planta llamada en inglés *deadly nightshade* (oscuridad mortífera), y de ahí surge un cuento. Hace muchos años, las mujeres que querían aumentar su atractivo ante los hombres se ponían en los ojos gotas que contenían alcaloides de *belladona*. De hecho, belladona significa «mujer bonita». ¿Por qué se utilizaba de esta manera? Una de las respuestas no conscientes que se dan cuando nos interesa algo es la dilatación de las pupilas. Al bloquear los efectos de la acetilcolina en las pupilas, los alcaloides de belladona como la atropina hacen que las pupilas se dilaten. Este cambio hace que una mujer parezca más interesada por un hombre cuando le mira, y, claro está, este signo de aparente interés hace que el hombre la considere más atractiva.

Otro compuesto, el **curare,** bloquea los receptores nicotínicos. Ya que estos receptores son los que se hallan en los músculos, el curare, como la toxina botulímica, causa parálisis. Sin embargo, los efectos del curare son mucho más rápidos. El compuesto se extrae de diversas especies de plantas que se encuentran en Sudamérica, donde fue descubierto hace mucho tiempo por personas que lo usaban para recubrir las puntas de flechas y dardos. A los pocos minutos de ser alcanzado por una de estas puntas, el animal se colapsa, deja de respirar y muere. Hoy en día, el curare (y otros compuestos con el mismo lugar de acción) se utilizan para paralizar a pacientes que han de ser operados, de modo que sus músculos se relajen completamente y no se contraigan cuando sean seccionados con el escalpelo (bisturí). Hay que utilizar también un anestésico, ya que una persona que recibe tan sólo curare permanecerá totalmente consciente y será sensible al dolor, aunque esté paralizada. Y, por supuesto, ha de utilizarse un respirador para suministrar aire a los pulmones.

4.1

Clasificación de sustancias transmisoras de monoamina

CATECOLAMINAS	INDOLAMINAS
Dopamina	Serotonina
Noradrenalina	
Adrenalina	

Monoaminas

Adrenalina, noradrenalina, dopamina y serotonina son 4 compuestos químicos que pertenecen a la familia de compuestos llamados **monoaminas.** Ya que las estructuras moleculares de estas sustancias son similares, algunos compuestos afectan a la actividad de todas ellas en algún grado. Las primeras tres —adrenalina, noradrenalina y dopamina— pertenecen a una subclase de monoaminas llamadas **catecolaminas.** Merece la pena estudiar los términos en la tabla 4.1, ya que se utilizarán muchas veces a lo largo de este libro (véase la ***tabla 4.1***).

receptor nicotínico Receptor ionotrópico de acetilcolina que es estimulado por la nicotina y bloqueado por el curare.

receptor muscarínico Receptor metabotrópico de acetilcolina que se estimula por muscarina y se bloquea por atropina.

atropina Fármaco que bloquea los receptores muscarínicos de acetilcolina.

curare Fármaco que bloquea los receptores nicotínicos de acetilcolina.

monoamina Tipo de aminas que incluye a las indolaminas como la serotonina y a las catecolaminas como la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina.

catecolamina Tipo de aminas que incluye a los neurotransmisores dopamina, la noradrenalina y la adrenalina.

Las monoaminas se producen por varios sistemas de neuronas en el encéfalo. Muchos de estos sistemas consisten en un número relativamente pequeño de cuerpos celulares localizados en el tronco del encéfalo, cuyos axones se ramifican repetidamente y dan lugar a un enorme número de botones terminales distribuidos en todas partes de muchas regiones del encéfalo. Las neuronas monoaminérgicas sirven por tanto para modular la función de extensas regiones del encéfalo, aumentando o disminuyendo la actividad de determinadas funciones cerebrales.

Dopamina

La primera catecolamina de la tabla 4.1, la **dopamina** (DA), produce potenciales postsinápticos tanto excitatorios como inhibitorios, dependiendo del receptor postsináptico. La dopamina es uno de los neurotransmisores más interesantes ya que ha sido involucrado en varias funciones importantes, incluyendo el movimiento, la atención, el aprendizaje, y los efectos reforzantes de las drogas de las que las personas tienden a abusar; por tanto, se discutirá en los capítulos 8, 9, 13 y 18.

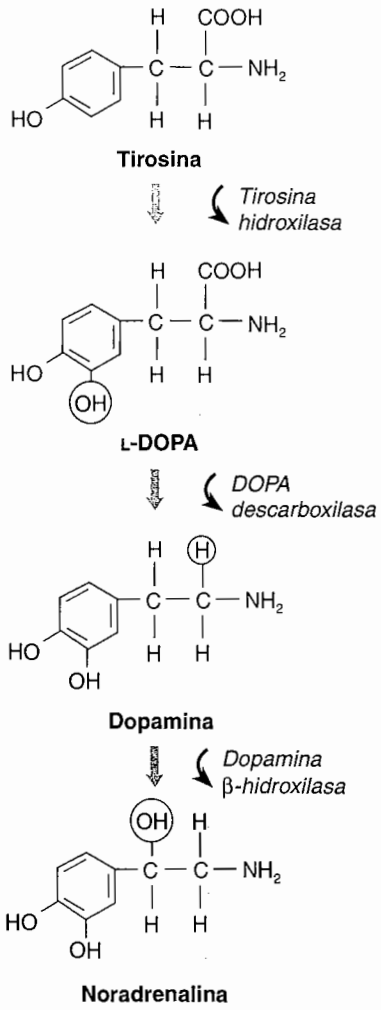


Figura 4.12
Biosíntesis de las catecolaminas.

La síntesis de catecolaminas es algo más complicada que la de la ACh, pero cada paso es simple. La molécula precursora es modificada ligeramente, paso a paso, hasta que alcanza su forma final. Cada paso es controlado por una enzima diferente, que hace que una pequeña parte sea añadida o eliminada. El precursor de las dos principales catecolaminas neurotransmisoras (dopamina y noradrenalina) es la *tirosina,* un aminoácido esencial que debemos obtener de la dieta. La tirosina recibe un grupo hidroxilo (OH– un átomo de oxígeno y un átomo de hidrógeno) y se convierte en L-**DOPA** (levodopa) (L-3,4-dihidroxifenilalanina). La enzima que añade el grupo hidroxilo se denomina *tirosina hidroxilasa.* La L-DOPA pierde un grupo carboxilo (COOH– un átomo de carbono, dos átomos de oxígeno y una átomo de hidrógeno) a través de la actividad de la enzima *DOPA descarboxilasa* y se convierte en dopamina. Finalmente, la enzima *dopamina β-hidroxilasa* añade un grupo hidroxilo a la dopamina, que se convierte en noradrenalina. Estas reacciones se muestran en la ***figura 4.12.***

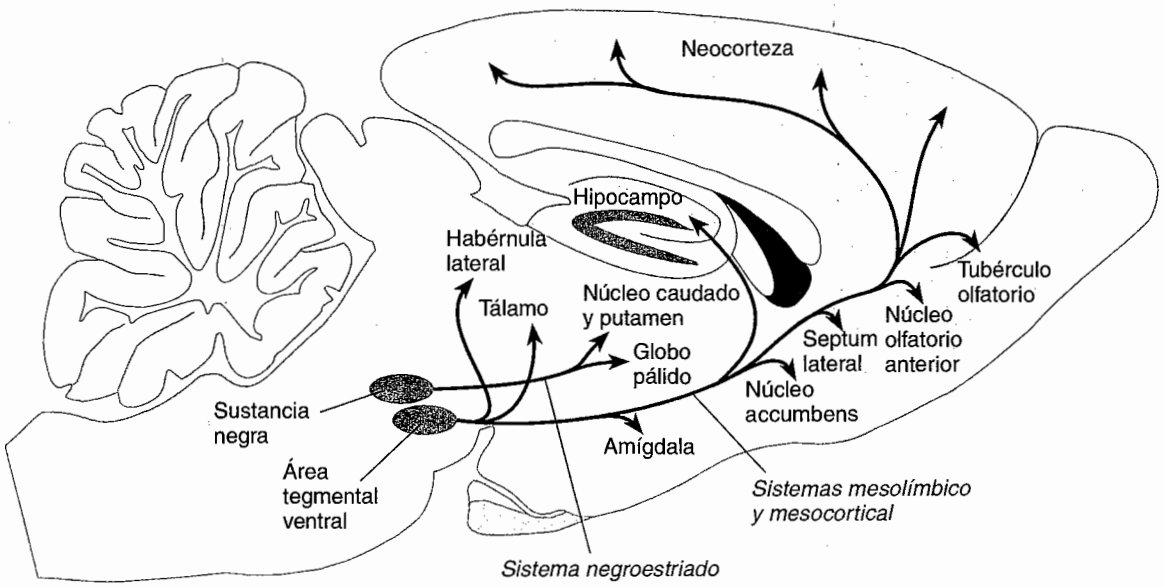
El encéfalo contiene varios sistemas de neuronas dopaminérgicas. Los tres más importantes de estos se originan en el mesencéfalo: en la sustancia negra y en el área tegmental ventral. (La sustancia negra se mostró en la figura 3.21; el área tegmental ventral se localiza justo bajo esta región.) Los cuerpos celulares de las neuronas del **sistema nigroestriatal** se localizan en la sustancia negra y proyectan sus axones al neoestriado: el núcleo caudado y el putamen. El neoestriado es un parte importante de los ganglios basales, que están implicados en el control del movimiento. Los cuerpos celulares de las neuronas del **sistema mesolímbico** se localizan en el área tegmental ventral y proyectan sus axones a varias partes del sistema límbico, incluyendo el núcleo *accumbens,* la amígdala y el hipocampo. El núcleo *accumbens* desempeña un papel importante en los efectos reforzadores de ciertas categorías de estímulos, incluyendo aquellos de las drogas de

dopamina Neurotransmisor, una de las catecolaminas.

L-DOPA (levodopa) Forma levógira de la dopa, el precursor de las catecolaminas. Se utiliza con frecuencia en la enfermedad de Parkinson porque actúa como un agonista de la dopamina.

sistema nigroestriatal Sistema de neuronas que se origina en la sustancia negra y proyecta al neoestriado (núcleos caudado y putamen).

sistema mesolímbico Sistema de neuronas dopaminergicas que se origina en el área deltegmento ventral y proyecta en el núcleo accumbens, la amígdala y el hipocampo.



4.13

Sección sagital media esquemática del encéfalo de rata, mostrando las localizaciones de los grupos de neuronas dopaminérgicas más importantes y la distribución de sus axones y botones terminales.
(Modificado de Fuxe y cols., 1985.)

abuso. Los cuerpos celulares de las neuronas del **sistema mesocortical** también se localizan en el área tegmental ventral. Sus axones se proyectan a la corteza prefrontal. Estas neuronas tienen un efecto excitatorio en la corteza prefrontal y afectan a funciones como la formación de memoria a corto plazo, la planificación, y las estrategias de planificación para resolver problemas. Estos tres sistemas de neuronas dopaminérgicas se muestran en la ***figura 4.13.***

La degeneración de las neuronas dopaminérgicas que conectan la sustancia negra con el núcleo caudado causa la **enfermedad de Parkinson,** un trastorno del movimiento caracterizado por temblores, rigidez de los miembros, equilibrio deficiente, y dificultad en iniciar los movimientos. Los cuerpos celulares de estas neuronas se localizan en una región cerebral llamada sustancia negra. Esta región está normalmente teñida de negro por la melanina, la sustancia que da el color a la piel. Dicho compuesto se produce por la degradación de la dopamina. (El daño cerebral que causa la enfermedad de Parkinson fue descubierto por patólogos que observaron que la sustancia negra de un difunto que había padecido esta enfermedad estaba más bien pálida que negra). A las personas con la enfermedad de Parkinson se les suministra L-DOPA, el precursor de la dopamina. Aunque la dopamina no puede cruzar la barrera hematoencefálica, la L-DOPA si que puede. Una vez que la L-DOPA alcanza el encéfalo, es recogida por las neuronas dopaminérgicas y es convertida a dopamina (paso 1 de la figura 4.5). El aumento de síntesis de dopamina provoca mayor liberación de dopamina por las neuronas dopaminérgicas supervivientes en pacientes con la enfermedad de Parkinson. En consecuencia, los síntomas del paciente se alivian.

Otro compuesto, el **AMPT** (o alfa-metil-para-tiroxina), inactiva la tirosina hidroxilasa, la enzima que convierte la tirosina a L-DOPA (paso 2 de la figura 4.5). Ya que este compuesto interfiere en la síntesis de dopamina (y también con la noradrenalina), funciona como un antagonista de las catecolaminas. Este compuesto no se utiliza como medicación normalmente, pero ha sido utilizado como una herramienta de investigación en animales de laboratorio.

El fármaco **reserpina** evita el almacenaje de monoaminas en las vesículas sinápticas bloqueando los transportadores de membrana que bombean monoaminas en las

sistema mesocortical Sistema de neuronas dopaminérgicas que se origina en el área del tegmento ventral y termina en la corteza prefrontal.

enfermedad de Parkinson Enfermedad neurológica caracterizada por temblores, rigidez de los miembros, alteraciones en el equilibrio, y dificultad para iniciar movimientos. Se origina por la degeneración del sistema nigroestriatal.

AMPT Fármaco que bloquea la actividad de la tirosina hidroxilasa y que, por tanto, interfiere en la síntesis de catecolaminas.

reserpina Fármaco que interfiere en el almacenamiento de monoaminas en las vesículas sinápticas.

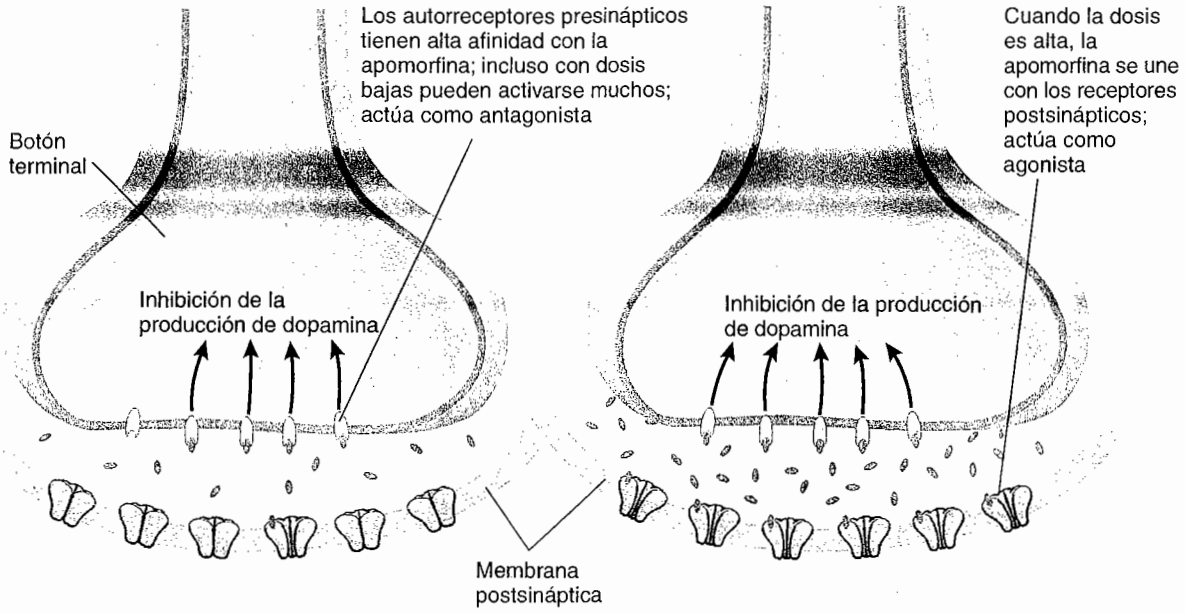


figura 4.14

Efectos de dosis altas y bajas de apomorfina. A dosis bajas, la apomorfina funciona como un antagonista dopaminérgico; a dosis altas actúa como un agonista.

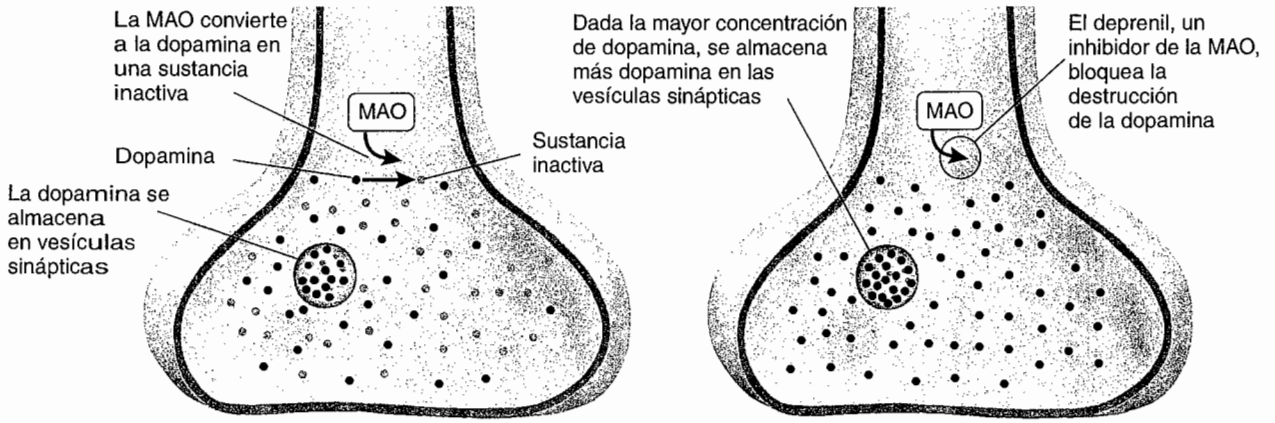
vesículas (paso 3 de la figura 4.5). Ya que las vesículas sinápticas permanecen vacías, no se libera ningún neurotransmisor cuando un potencial de acción alcanza el botón terminal. La reserpina es, por tanto, un antagonista de monoaminas. El compuesto, que proviene de la raíz de un arbusto, fue descubierto hace unos 300 años en la India, donde se encontró que era útil para tratar la mordedura de serpiente y parecía tener un efecto calmante. Los trozos de la raíz se venden todavía en mercados de áreas rurales de la India. En la medicina del Oeste la reserpina fue previamente utilizada para tratar la presión sanguínea alta, pero ha sido sustituída por compuestos con menos efectos colaterales.

Se han identificado varios tipos diferentes de receptores dopaminérgicos, todos ellos metabotrópicos. De ellos, dos son los más comunes: los *receptores D_1* y los *receptores D_2*. Parece que los receptores D_1 son exclusivamente postsinápticos, mientras que los receptores D_2 se encuentran tanto presinápticamente como postsinápticamente en el encéfalo. La estimulación de los receptores D_1 aumenta la producción del segundo mensajero AMP cíclico, mientras que la estimulación de los receptores D_2 lo disminuye, como lo hacen la estimulación de los receptores D_3 y D_4. Varios compuestos estimulan o bloquean tipos específicos de receptores dopaminérgicos.

Los autorreceptores se encuentran en las dendritas, el soma, y los botones terminales de las neuronas dopaminérgicas. La activación de los autorreceptores en la membrana dendrítica y somática disminuye la frecuencia de descarga de la neurona produciendo hiperpolarizaciones. Los receptores presinápticos localizados en los botones terminales suprimen la actividad de la enzima tirosina hidroxilasa y por tanto disminuyen la producción de dopamina-y en última instancia su liberación. Los autorreceptores de dopamina se asemejan a los receptores D_2, pero parece haber algunas diferencias. Por ejemplo, el fármaco **apomorfina** es un agonista D_2, pero parece tener mayor afinidad por los receptores presinápticos D_2 que por los receptores postsinápticos D_2. Una dosis baja de apomorfina actúa como un antagonista, ya que estimula los receptores presinápticos e inhibe la producción y liberación de dopamina. Dosis mayores empiezan a estimular los receptores D_2 postsinápticos, y el compuesto comienza a actuar como un agonista directo (véase la ***figura 4.14***).

Varios compuestos inhiben la recaptación de dopamina, funcionando por tanto como potentes agonistas de dopamina (paso 10 de la figura 4.5). Los más conocidos de estos compuestos son la anfetamina, cocaína y metilfenidato. La anfetamina tiene un efecto interesante: causa la liberación tanto de dopamina como de noradrenalina provocando que los transportadores para estos dos neurotransmisores funcionen al revés, propulsando la DA y NA al espacio sináptico. Claro está, dicha acción también bloquea la recaptación de estos neurotransmisores. La

apomorfina Fármaco que activa los autorreceptores de dopamina a bajas dosis, y que a altas dosis activa también los receptores postsinápticos.



4.15

Papel de la monoamino oxidasa en los botones terminales dopaminérgicos y acción del deprenil.

cocaína y el **metilfenidato** simplemente bloquean la recaptación de dopamina. Ya que la cocaína también bloquea los canales de sodio controlados por voltaje, se usa muchas veces como un anestésico tópico. Especialmente en forma de gotas para los ojos en cirugía ocular. El metilfenidato (Ritalin) se utiliza para tratar a niños con trastorno de déficit de atención.

La producción de catecolaminas está regulada por una enzima llamada **monoamino oxidasa (MAO)**. Esta enzima se encuentra en los botones terminales monoaminérgicos, donde destruye las cantidades excesivas de neurotransmisores. Un fármaco llamado **deprenil** destruye la forma particular de monoamino oxidasa (MAO-B) que se encuentra en los botones terminales dopaminérgicos. Como el deprenil previene la destrucción de la dopamina, se libera más dopamina cuando un potencial de acción alcanza el botón terminal. Por tanto, deprenil funciona como un agonista dopaminérgico (véase la ***figura 4.15***).

La MAO también se encuentra en la sangre, donde desactiva las aminas presentes en alimentos como el chocolate y el queso; sin tal desactivación estas aminas podrían causar peligrosos aumentos en la presión sanguínea.

La dopamina ha sido implicada como un neurotransmisor que podría estar involucrado en la esquizofrenia, una enfermedad mental grave cuyos síntomas incluyen alucinaciones, delirios y distorsión de los procesos de pensamientos lógicos, normales. Fármacos como la **clorpromacina,** que bloquea los receptores D2, alivian estos síntomas (paso 7 de la figura 4.5). De ahí que los investigadores hayan especulado que la esquizofrenia se produce por un exceso de actividad de las neuronas dopaminérgicas. Fármacos descubiertos más recientemente, como la **clozapina,** pueden ejercer sus efectos terapéuticos bloqueando los receptores D4. La fisiología de la esquizofrenia se discute en el capítulo 16.

Como se vio en el caso relatado al comienzo de este capítulo, el MPTP puede dañar el encéfalo y causar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Este descubrimiento hizo reaccionar a los investigadores interesados en dicha enfermedad. (Recientemente, revisando el *PubMed,* una página web mantenida por los *National Institutes of Health* de EEUU, el autor encontró 2854 publicaciones que se referían al MPTP). El primer paso era averiguar si el compuesto podría tener el mismo efecto en animales de laboratorio, de manera que los detalles del proceso pudieran estudiarse. Se hizo; Langston y colegas (1984) encontraron que inyecciones de MPTP producían síntomas parkinsonianos en monos ardilla y que estos síntomas podían reducirse con terapia de L-DOPA. Y tal como los investigadores esperaban, el examen de los encéfalos de los animales reveló una pérdida selectiva de neuronas secretoras de dopamina en la sustancia negra.

Esto resulta en que el MPTP, por sí mismo, no causa daño neural; en cambio, el compuesto es convertido por una enzima presente en los neurogliocitos en otra sustancia, MPP^+. Esa sustancia química es captada por neuronas secretoras de dopamina, mediante el mecanismo de recaptación que normalmente recupera la dopamina liberada desde los botones terminales. El MPP^+ se acumula en las mitocondrias en dichas células y bloquea su capacidad de metabolizar los nutrientes, destruyendo así

metilfenidato Fármaco que inhibe la recaptación de dopamina.

monoamino oxidasa (MAO) Un tipo de enzimas que degradan las monoaminas: dopamina, noradrenalina y serotonina.

deprenil Fármaco que bloquea la actividad de la MAO-B, actuando como un agonista dopaminérgico.

clorpromacina Fármaco que reduce los síntomas de la esquizofrenia mediante el bloqueo de los receptores de dopamina D_2.

clozapina Fármaco que reduce los síntomas de la esquizofrenia mediante el bloqueo de los receptores de dopamina D_4.

las células (Maret y cols., 1990). La enzima que convierte MPTP a MPP+ no es otra que la monoamino oxidasa (MAO), la cual, como ya se sabe, es responsable de desactivar el exceso de cantidad de monoaminas presentes en los botones terminales. Como los farmacéuticos ya han desarrollado inhibidores de la MAO, Langston y sus colegas decidieron ver si alguno de estos fármacos (pargilina) podría proteger a los monos ardilla de los efectos tóxicos del MPTP, previniendo su conversión a MPP^+ (Langston y cols., 1984). Funcionó: cuando se inhibía MAO con pargilina, las inyecciones de MPTP no tenían efectos.

Estos resultados hicieron que los investigadores se preguntaran si los inhibidores MAO podrían posiblemente proteger contra la degeneración de las neuronas secretoras de dopamina en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Nadie pensó que la enfermedad de Parkinson estaba causada por MPP^+, pero quizás algunas otras toxinas estaban implicadas. Los epidemiólogos han encontrado que la enfermedad de Parkinson es más común en países altamente industrializados, lo cual sugiere que las toxinas medioambientales que se producen en estas sociedades pueden ser las responsables del daño cerebral (Tañer, 1989; Veldman y cols., 1998). Afortunadamente, varios inhibidores de la MAO se han estudiado experimentalmente y se han aprobado para su uso en seres humanos. Al examinar uno de ellos, el deprenil, se observó que aparentemente retardaba la evolución de los síntomas neurológicos (Tetrud y Langston, 1989).

Como resultado de este estudio, muchos neurólogos están ahora tratando con deprenil a sus pacientes con Parkinson, especialmente durante las fases iniciales de la enfermedad. Estudios más recientes han encontrado que el deprenil no protege a las neuronas dopaminérgicas indefinidamente (Shoulson y cols., 2002), pero los investigadores están tratando de poner a punto otros compuestos con efectos neuroprotectores más duraderos.

noradrenalina Una de las catecolaminas, neurotransmisor que se encuentra en el encéfalo y en la división simpática del sistema nervioso neurovegetativo.

adrenalina Una de las catecolaminas, hormona segregada por la médula suprarrenal. También actúa como neurotransmisor en el encéfalo.

ácido fusárico Fármaco que inhibe la actividad de la enzima dopamina-β-hidroxilasa, bloqueando la producción de noradrenalina.

moclobemida Fármaco que bloquea la actividad de la enzima MAO-A. Actúa como un agonista noradrenérgico.

locus coeruleus Grupo de somas neuronales de color oscuro pertenecientes a neuronas de noradrenalina que se localizan en la protuberancia, cerca del extremo rostral del suelo del cuarto ventrículo.

Noradrenalina

Ya que la **noradrenalina** (**NA**), al igual que la ACh, se encuentra en neuronas del sistema nervioso neurovegetativo, este neurotransmisor ha recibido mucha atención experimental. Hay que señalar que los términos *adrenalina* y *epinefrina* son sinónimos, como lo son *noradrenalina* y *norepinefrina*. Veamos porqué. La **adrenalina** es una hormona producida por la médula suprarrenal, la parte central («núcleo») de las glándulas suprarrenales, localizadas justo por encima de los riñones. La adrenalina también actúa como un neurotransmisor en el encéfalo, pero es de menor importancia comparado con la noradrenalina. En latín, *ad renal* significa «hacia el riñón». En griego, se podría decir *epi nephron* («sobre el riñón»); de ahí el término *epinefrina*. Este último término ha sido adoptado por los farmacólogos (anglosajones[2]), probablemente debido a que una empresa farmacéutica se reservó los derechos comerciales de la palabra *adrenalina*. (En este libro nos referiremos al neurotransmisor como *noradrenalina*). La forma aceptada del adjetivo es *noradrenérgico;* suponemos que *norepinefrinérgico* (del inglés, *norepinephrinergic*) nunca se hará popular, ya que es demasiado largo.

Ya hemos visto la vía de biosíntesis para la noradrenalina en la figura 4.12. El compuesto AMPT, que previene la conversión de tiroxina a L-DOPA, bloquea la producción de noradrenalina así como de dopamina (paso 2 de la figura 4.5).

Muchos neurotransmisores son sintetizados en el citoplasma del botón terminal y entonces almacenados en vesículas sinápticas nuevamente formadas. Sin embargo, para la noradrenalina el paso final de síntesis ocurre dentro de las propias vesículas. Las vesículas están al inicio llenas de dopamina. Entonces, la dopamina es convertida en noradrenalina a través de la acción de la enzima dopamina-beta-hidroxilasa, localizada en las vesículas. El compuesto **ácido fusárico** inhibe la actividad de la enzima dopamina-beta-hidroxilasa y bloquea así la producción de noradrenalina sin afectar la producción de dopamina.

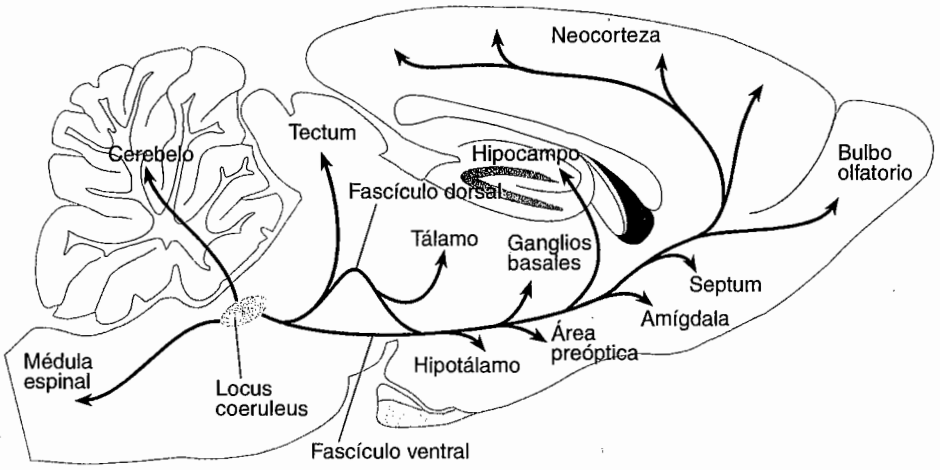
El exceso de noradrenalina en el botón terminal es destruido por la monoamino oxidasa tipo A. el fármaco **moclobemida** bloquea específicamente la MAO-A, y de ahí que funcione como un agonista noradrenérgico.

Casi todas las regiones del encéfalo reciben aferencias de neuronas noradrenérgicas. Los cuerpos celulares de la mayoría de estas neuronas están localizados en 7 regiones de la protuberancia y el bulbo raquídeo y una región del tálamo. Los cuerpos celulares de los sistemas noradrenérgicos más importantes comienzan en el **locus coeruleus.** Un núcleo localizado en la protuberancia dorsal. Los axones de

[2] Sin embargo, los farmacólogos españoles suelen utilizar el término adrenalina, así como el de noradrenalina, para referirse a estas sustancias endógenas. (N. de la R.)

Figura 4.16

Sección mediosagital esquemática del encéfalo de una rata, mostrando las localizaciones de los grupos de neuronas noradrenérgicas más importantes y la distribución de sus axones y botones terminales. (Modificado de Cotman y McGaugh, 1980.)



estas neuronas proyectan a las regiones mostradas en la figura 4.16.

Como se verá más tarde, el principal efecto de la activación de estas neuronas es un aumento en la vigilancia-atención de acontecimientos del entorno (véase la ***figura 4.16***).

La mayoría de las neuronas que liberan noradrenalina no lo realizan a través de los botones terminales al final de las ramas axónicas. En lugar de ello, usualmente la liberan a través de las **varicosidades axónicas,** dilataciones redondeadas de las ramificaciones axónicas. Estas varicosidades dan a las ramificaciones axónicas de las neuronas catecolaminérgicas la apariencia de cadenas de cuentas (collar o rosario).

Existen varios tipos de receptores noradrenérgicos, identificados por su diferente sensibilidad a varios compuestos. De hecho, estos receptores suelen denominarse receptores *adrenérgicos,* más que receptores *noradrenérgicos,* ya que son sensibles a la adrenalina así como a noradrenalina. Las neuronas del sistema nervioso central contienen *receptores adrenérgicos* β_1 y β_2 y *receptores adrenérgicos.* α_1 y α_2. Los cuatro tipos de receptores se hallan también en varios órganos del cuerpo aparte del encéfalo y son responsables de los efectos de las catecolaminas cuando actúan como hormonas fuera del sistema nervioso central. Un quinto tipo de receptor adrenérgico, el receptor β_3, se encuentra sólo fuera del sistema nervioso central, principalmente en el tejido adiposo (grasa). En el encéfalo, todos los autorreceptores parecen ser del tipo α_2 (el fármaco **clonidina** estimula los autorreceptores α_2 y por ello funciona como antagonista). Todos los receptores adrenérgicos son metabotrópicos, acoplados a proteínas G que controlan la producción de segundos mensajeros.

Los receptores adrenérgicos producen tanto efectos excitatorios como inhibitorios. En general, los efectos

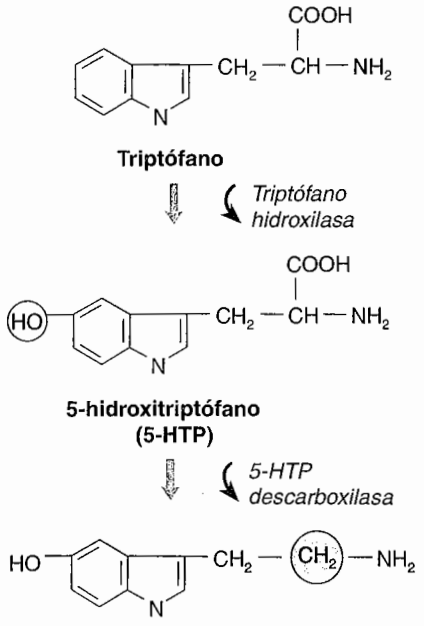


Figura 4.17

Biosíntesis de serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT).

varicosidad axónica Región dilatada de un axón que contiene vesículas sinápticas y libera neurotransmisores o neuromoduladores.

clonidina Fármaco que estimula los receptores noradrenérgicos α_2 presinápticos y por tanto actúa como un antagonista, al suprimir la síntesis y liberación de noradrenalina.

serotonina (5-HT) Indolamina neurotransmisora, también llamada 5-hidroxitriptamina.

PCPA Fármaco que inhibe la actividad de la triptófano hidroxilasa e interfiere en la síntesis de serotonina.

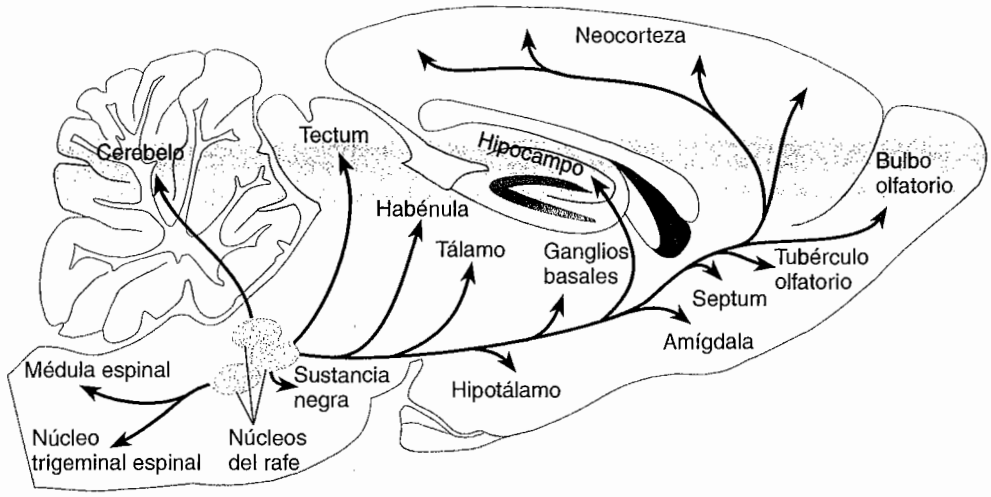


Figura 4.18
Sección sagital media esquemática del encéfalo de rata, mostrando las localizaciones de los grupos principales de neuronas serotoninérgicas y la distribución de sus axones y botones terminales. (Modificado de Consolazione y Cuello, 1982.)

comportamentales de la liberación de NA son excitatorios. En el encéfalo, los receptores α_1 producen un lento efecto de despolarización (excitatorio) en la membrana postsináptica, mientras que los receptores α_2 producen una lenta hiperpolarización. Los dos tipos de receptores beta aumentan la reactividad de la neurona postsináptica a sus aferencias excitatorias, lo cual presumiblemente está asociado al papel que este neurotransmisor juega en el nivel de alerta. Las neuronas noradrenérgicas —en particular los receptores α_2— están asimismo implicadas en la conducta sexual y en el control del apetito.

Serotonina

El tercer neurotransmisor de monoaminas, la **serotonina** (también llamado **5-HT,** o 5-hidroxitriptamina), ha recibido también mucha atención experimental. Sus efectos comportamentales son complejos. La serotonina interviene en la regulación del estado de ánimo, en el control de la ingesta de alimentos, del sueño y del nivel de activación, y en la regulación del dolor. Las neuronas serotoninérgicas están implicadas, de alguna manera, en el control de los sueños.

El precursor de la serotonina es el aminoácido *triptófano.* La enzima *triptófano hidroxilasa* añade un grupo hidroxilo, produciendo *5-HTP* (5-hidroxitriptófano). La enzima *5-HTP descarboxilasa* elimina un grupo carboxilo de 5-HTP, y el resultado es 5-HT (serotonina) (véase la ***figura 4.17***). El compuesto **PCPA** (*p*-clorofenilalanina) bloquea la actividad de triptófano hidroxilasa y por tanto funciona como un antagonista serotoninérgico.

Los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas se encuentran en nueve conglomerados, la mayoría de ellos localizados en los núcleos del rafe del mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo. Los dos grupos más importantes se encuentran en los núcleos del rafe medial y dorsal, y ceñiremos nuestra exposición a éstos. La palabra *rafe* significa «costura» o «pliegue» y se refiere al hecho que muchos de los núcleos del rafe se encuentran en la línea media del tronco del encéfalo, o cerca de ella. Tanto los núcleos del rafe dorsal como medial proyectan los axones a la corteza cerebral. Además, las neuronas del rafe dorsal inervan los ganglios basales, y las del rafe medial inervan la circunvolución dentada, una parte de la formación hipocampal. Estas y otras conexiones se muestran en la ***figura 4.18***.

Como la noradrenalina, 5-HT se libera desde las varicosidades más que desde los botones terminales. De hecho, hay dos tipos de fibras axónicas serotoninérgicas, que parecen tener funciones diferentes. El **sistema D** se origina en el núcleo dorsal del rafe. Sus fibras axónicas son finas, delgadas, con varicosidades largas y delgadas. No parece que estas varicosidades establezcan sinapsis, es decir, la 5-HT que liberan se difunde a través de toda la región, actuando como un neuromodulador. El **sistema M** se origina en el núcleo medial de rafe. Sus fibras axónicas son gruesas, y las varicosidades son redondeadas, semejantes a las cuentas de una cadena. Parece ser que estas varicosidades se localización al lado de las membranas postsinápticas, formando sinapsis convencionales. La figura 4.19 es una microfotografía de los dos tipos de fibras, localizadas en el prosencéfalo. Las fibras pertenecientes al sistema D están indicadas con pequeñas flechas, y aquellas pertenecientes al sistema M se indican con grandes flechas abiertas. Casi con seguridad, estos dos

sistema D sistema de neuronas serotoninérgicas que se origina en el núcleo del rafe dorsal. Sus ramas axónicas son finas, con varicosidades en forma de huso que no parecen formar sinapsis con otras neuronas.

sistema M Sistema de neuronas serotoninérgicas que se origina en el núcleo del rafe medial. Sus fibras axonicas son gruesas y redondeadas y parecen establecer sinapsis convencionales con otras neuronas.

sistemas tienen efectos comportamentales distintos (véase la ***figura 4.19***).

Los investigadores han identificado al menos nueve tipos diferentes de receptores de serotonina: 5-HT_{1A-1B}, 5-HT_{1D-1F}, 5-HT_{2A-2C} y 5-HT_3. De éstos, los receptores 5-HT_{1B}, y 5-HT_{1D}. funcionan como autorreceptores presinápticos. En los núcleos de rafe dorsal y medial, los receptores 5-HT_{1A} funcionan como autorreceptores en la membrana de las dendritas y el soma. Todos los receptores 5-HT son metabotrópicos excepto el receptor 5-HT_3, que es ionotrópico. El receptor 5-HT_3 controla un canal de cloro, lo que significa que produce potenciales postsinápticos inhibitorios. Parece ser que estos receptores desempeñan un papel en la náusea y el vómito, ya que los antagonistas de 5-HT_3 han resultado ser útiles para el tratamiento de los efectos colaterales de la quimioterapia y la radioterapia en el tratamiento del cáncer. Los farmacéuticos han descubierto compuestos que funcionan como agonistas o antagonistas para algunos, pero no todos, los tipos de receptores 5-HT.

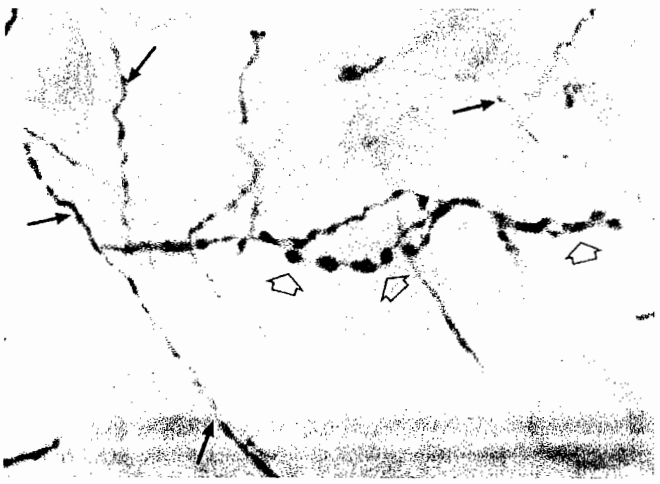
Los compuestos que inhiben la recaptación de serotonina han encontrado un lugar muy importante en el tratamiento de las enfermedades mentales. El más conocido de estos, la **fluoxetina** (Prozac), se utiliza para tratar la depresión, algunas formas de trastornos de ansiedad, y el trastorno obsesivo-compulsivo. Estos trastornos —y su tratamiento— se discuten en los capítulos 16 y 17. Otro compuesto, **fenfluramina,** que causa la liberación de serotonina así como inhibe su receptación, se ha utilizado como un supresor del apetito en el tratamiento de la obesidad. En el capítulo 12 se discute el tema de la obesidad y su control en términos de fármacos.

Varias drogas alucinógenas producen sus efectos interactuando con la transmisión serotoninérgica. El **LSD** (dietilamida del ácido lisérgico) produce alteraciones de la percepción visual que algunos encuentran imponentes y fascinantes pero que a otros simplemente les asustan. Esta droga, que es efectiva en dosis extremadamente bajas, es un agonista directo de los receptores postsinápticos 5-HT_{2A} localizados en el prosencéfalo.

Otra droga, el **MDMA** (metilendioximetanfetamina), es tanto agonista noradrenérgico como serotoninérgico y tiene efectos tanto excitatorios como alucinógenos. Como su pariente la anfetamina, el MDMA (popularmente llamado éxtasis) provoca que los transportadores noradrenérgicos funcionen en marcha reversa, lo que origina la liberación de noradrenalina, e inhibiendo su recaptación. Este lugar de acción es aparentemente responsable de los efectos excitatorios de la droga. El MDMA también causa que los transportadores serotoninérgicos funcionen en modo reverso, y este lugar de acción es aparentemente responsable de los efectos alucinógenos de la droga. Desafortunadamente, la investigación indica que el MDMA puede dañar las neuronas serotoninérgicas y causar déficits cognitivos. Estos efectos se describen con más detalle en el capítulo 18.

Aminoácidos

Hasta ahora, todos los neurotransmisores que se han descrito son sintetizados en las neuronas: la acetilcolina a partir de colina, las catecolaminas mediante transformación del aminoácido tirosina, y la serotonina a partir del aminoácido triptófano. Algunas neuronas segregan aminoácidos simples como neurotransmisores. Ya que los aminoácidos son utilizados para la síntesis de proteínas por todas las células del encéfalo, es difícil demostrar que un aminoácido particular es un neurotransmisor. Sin embargo, los investigadores sospechan que al menos ocho aminoácidos pueden servir como neurotransmisores en el sistema nervioso central de los mamíferos. Como se vio en la introducción de esta sección, tres de ellos son especialmente importantes ya que son los neurotransmisores más comunes en el SNC: glutamato, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y glicina.



4.19

Microfotografía de fibras axónicas pertenecientes a los sistemas de neuronas serotoninérgicas tipo D (flechas pequeñas) y tipo M (flechas grandes).

(From Törk, I. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1990, *600,* 9–35.)

fluoxetina Fármaco que inhibe la recaptación de serotonina.

fenfluramina Fármaco que estimula la liberación de serotonina.

LSD Fármaco que estimula los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}.

MDMA Droga que funciona como agonista serotoninérgico y noradrenérgico, conocido también como éxtasis. Tiene efectos excitatorios y alucinógenos.

Glutamato

Ya que el **glutamato** (también denominado *ácido glutámico*) y el GABA se encuentran en organismos muy simples, muchos investigadores creen que estos neurotransmisores son los primeros en haberse desarrollado. Además de producir los potenciales postsinápticos activando los receptores postsinápticos, también ejercen efectos excitatorios directos (ácido glutámico) y efectos inhibitorios (GABA) en los axones; estos transmisores elevan o disminuyen los umbrales de excitación, afectando así el grado en el que se producen los potenciales de acción. Estos efectos directos sugieren que estas sustancias tenían un papel general modulador, incluso antes del desarrollo evolutivo de las moléculas con capacidad receptora específica.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del encéfalo y la médula espinal. Es producido en abundancia por los procesos metabólicos de las células. No existe una manera efectiva de prevenir su síntesis sin interrumpir otras actividades de la célula.

Los investigadores han descubierto cuatro tipos de receptores para glutamato. Tres de estos receptores son ionotrópicos y son denominados así en referencia a los ligandos artificiales que los estimulan: el **receptor NMDA,** el **receptor AMPA,** y el **receptor cainato.** El otro receptor para glutamato —el **receptor metabotrópico glutamatérgico**— es (¡obviamente!) metabotrópico. De hecho, parece haber al menos siete receptores para glutamato distintos, pero poco se sabe acerca de sus funciones, excepto que algunos de ellos sirven como autorreceptoreses presinápticos. El receptor AMPA es el receptor para glutámico más común. Controla un canal de sodio, de manera que cuando el glutamato se liga al lugar de unión, produce potenciales excitatorios postinápticos. El receptor para cainato posee efectos similares.

El receptor NMDA tiene algunas características especiales y muy importantes. Contiene al menos seis lugares distintos de unión: cuatro localizados en el exterior del receptor y dos localizados dentro del canal iónico. Cuando se abre, el canal iónico controlado por el receptor NMDA permite la entrada iones de sodio y calcio en la célula. El influjo de estos dos iones causa una despolarización, claro está, pero la entrada de calcio (Ca^{2+}) es especialmente importante. El calcio sirve como segundo mensajero, uniéndose —y activando— a varias enzimas en la célula. Estas enzimas tienen profundos efectos en las propiedades bioquímicas y estructurales de la célula. Como se verá, un resultado importante es la alteración en las características de la sinapsis que constituye una de las piedras angulares de la memoria recién formada. Estos efectos de los receptores NMDA serán discutidos con mayor detalle en el capítulo 13. El compuesto **AP5** (2-amino-5-fosfonopentanoato), bloquea el lugar de unión del glutamato en el receptor NMDA y altera la plasticidad sináptica así como ciertas formas de aprendizaje.

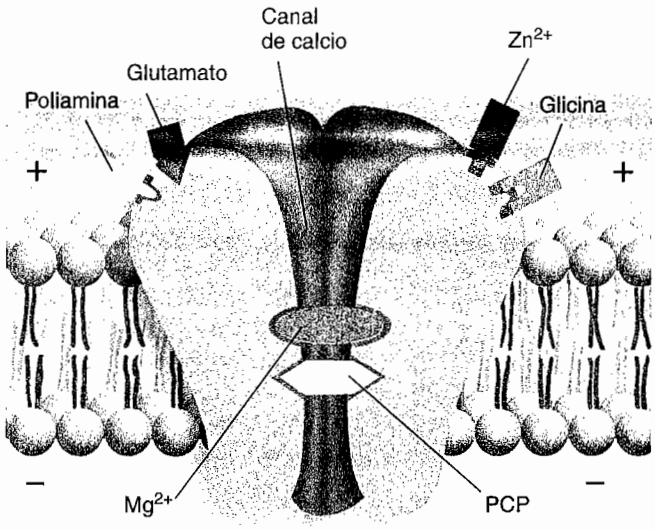


Figura 4.20

Representación esquemática de un receptor NMDA y de sus diferentes lugares de unión.

La figura 4.20 muestra un diagrama esquemático de un receptor NMDA y de sus lugares de unión. Obviamente, el glutamato se liga a uno de estos lugares, o de lo contrario no se llamaría receptor para glutamato. Sin embargo, el glutamato *per se* no puede abrir el canal de calcio. Para que esto ocurra, una molécula de glicina debe ligarse al lugar de unión de la glicina, localizada en la parte externa del receptor. Todavía no se sabe por qué se requiere la glicina —la cual también sirve como neurotransmisor inhibitorio en algunas partes del sistema nervioso central— para la apertura de este canal iónico) (véase la ***figura 4.20***).

glutamato Aminoácido, el neurotransmisor excitatorio más importante del encéfalo.

receptor NMDA Es un receptor ionotrópico especializado para glutamato que controla un canal iónico que en condiciones normales está bloqueado por un ión Mg^{2+}; tiene, además, otros lugares de unión.

receptor AMPA Receptor ionotrópico para glutamato que controla un canal de sodio; se estimula por AMPA.

receptor para cainato Receptor ionotrópico de glutamato que controla un canal de sodio; se estimula por ácido caínico.

receptor metabotrópico de glutamato Categoría de receptores metabotrópicos sensibles al glutamato.

AP5 (2-amino-5-fosfonopentanoato). Fármaco que bloquea el lugar de unión del glutamato en el receptor NMDA.

Un requerimiento adicional para la apertura del canal de calcio, es que el ión de magnesio no esté ligado al lugar de unión del magnesio, localizado dentro del canal. Bajo condiciones normales, cuando la membrana postsináptica está en potencial de reposo, un ión de magnesio (Mg^{2+}) es atraído al lugar de unión del magnesio y bloquea el canal de calcio. Si una molécula de glutamato se une a su lugar de unión, el canal se ensancha, pero el ión magnesio aún lo bloquea, de manera que el calcio no puede entrar en la neurona postsináptica. Sin embargo, si la membrana postsináptica está parcialmente despolarizada, el ión magnesio es repelido de su lugar de unión. Así, el receptor NMDA se abre sólo si el glutamato está presente y la membrana postsináptica está despolarizada. El receptor NMDA entonces, es un canal iónico dependiente de voltaje y neurotransmisor (véase la ***figura 4.20***).

¿Qué hay en cuanto a los otros tres lugares de unión? Si un ión de zinc se liga al lugar de unión del zinc, la actividad del receptor NMDA disminuye. Por otro lado, el lugar de unión para las poliaminas tiene un efecto facilitador. (Las poliaminas son compuestos químicos que han demostrado ser importantes en el crecimiento y desarrollo de los tejidos. La importancia del lugar de unión de las poliaminas todavía no se comprende). El lugar del **PCP,** localizado dentro del canal iónico cerca del lugar de unión del magnesio, se une con una droga alucinógena, el PCP (fenciclidina, también llamada polvo de ángel). El PCP funciona como un antagonista indirecto: cuando se liga a su lugar de unión, los iones de calcio no pueden pasar a través del canal iónico. El PCP es una droga sintética y no es producida por el encéfalo. Por tanto, no es el ligando natural del lugar de unión del PCP. Se desconoce todavía la naturaleza de éste ligando endógeno y cuales son sus funciones útiles. Los síntomas comportamentales del PCP se indican en la ***tabla 4.2.***

4.2

Síntomas comportamentales producidos por fenciclidina (PCP)

Alteración de la imagen corporal
Sentimientos de aislamiento y soledad
Desorganización cognitiva
Somnolencia y apatía
Negativismo y hostilidad
Sentimientos de euforia y embriaguez
Estados pseudoníricos

Fuente: Modificado de Feldman, Meyer y Quenzer, 1997.

Varias drogas afectan a las sinapsis glutamatérgicas. Como ya se sabe, NMDA, AMPA y cainato funcionan como agonistas directos de los receptores denominados tras ellos. Además, una de las drogas más comunes —el alcohol— funciona como antagonista de los receptores NMDA. Como se verá en el capítulo 18, este efecto es el responsable de los ataques que pueden ser provocados por la repentina abstinencia o retirada de un prolongado y fuerte consumo de alcohol.

GABA

El **GABA** (ácido gamma-aminobutírico) se produce del ácido glutámico por la acción de una enzima (ácido glutámico descarboxilasa, o GAD) que elimina un grupo carboxilo. El compuesto **aliglicina** inactiva al GAD e impide así la síntesis de GABA (paso 2 de la figura 4.5). El GABA es un neurotransmisor inhibitorio, que parece estar ampliamente distribuido en todo el encéfalo y la médula espinal. Se han identificado dos receptores GABA: $GABA_A$ y $GABA_B$. El receptor $GABA_A$ es ionotrópico y controla un canal de cloro; el receptor $GABA_B$ es metabotrópico y controla un canal de potasio.

Como ya se sabe, las neuronas están interconectadas en el encéfalo profusamente. Sin la actividad de las sinapsis inhibitorias, estas interconexiones dejarían al encéfalo inestable, es decir, a través de las sinapsis excitatorias de las neuronas, excitarían a sus vecinas, las cuales excitarían entonces a *sus vecinas,* las cuales excitarían las neuronas originalmente activas, y así, hasta que todas las neuronas del encéfalo descargarían incontroladamente. De hecho, esto ocurre a veces, y se denomina una *convulsión epiléptica* (la *epilepsia* es un trastorno neurológico caracterizado por convulsiones). Normalmente, las neuronas que segregan GABA, presentes en gran cantidad en el encéfalo, aportan una influencia inhibitoria. Algunos investigadores creen que una de las causas de la epilepsia es una anomalía bioquímica de las neuronas secretoras de GABA o de los receptores GABA.

Al igual que los receptores NMDA, los receptores $GABA_A$ son complejos; contienen al menos cinco lugares de unión diferentes. El primer lugar de unión es, por supuesto, para GABA. El compuesto **muscimol** (derivado del agonista de ACh, muscarina) funciona como un

PCP Fenciclidina, fármaco que se une al lugar de PCP del receptor de NMDA y actúa como un agonista indirecto.

GABA Aminoácido, el principal neurotransmisor inhibidor del encéfalo.

alilglicina Fármaco que inhibe la actividad de la descarboxilasa de ácido glutámico, bloqueando la síntesis de GABA.

muscimol Agonista directo del lugar de unión de GABA del receptor $GABA_A$.

agonista directo para este lugar (paso 6 de la figura 4.5). Otro compuesto, la **bicuculina,** bloquea este lugar de unión del $GABA_A$, funcionando como un antagonista directo (paso 7 de figura 4.5). Un segundo lugar en el receptor $GABA_A$ se une a una clase de compuestos tranquilizantes llamados **benzodiacepinas.** Éstos incluyen al diacepam (Valium) y al clordiacepóxido (Librium), que son utilizados para reducir la ansiedad, promover el sueño, reducir la actividad epiléptica y producir relajación muscular. El tercer lugar se une a los barbitúricos. El cuarto lugar, a varios esteroides, incluyendo algunos empleados para producir anestesia general. El quinto lugar se une con picrotoxina, un veneno encontrado en un arbusto o mata del este de la India. Además, el alcohol se une a uno de estos lugares-probablemente el lugar de unión de las benzodiacepinas. (véase la ***figura 4.21***).

Los barbitúricos, drogas que se unen al lugar de unión esteroide, y las benzodiacepinas, ambas promueven la actividad del receptor $GABA_A$; por tanto, todos estos compuestos funcionan como agonistas indirectos. Las benzodiacepinas son **ansiolíticos** muy efectivos, o compuestos que «disuelven la ansiedad». Son utilizadas a menudo para tratar personas con trastornos de ansiedad. Además, algunas benzodiacepinas funcionan como efectiva medicación para dormir, y otras son utilizadas para tratar algunos tipos de crisis epilépticas.

A bajas dosis, los barbitúricos tienen un efecto calmante. En dosis progresivamente mayores producen dificultad al andar y hablar, inconsciencia, coma y muerte.

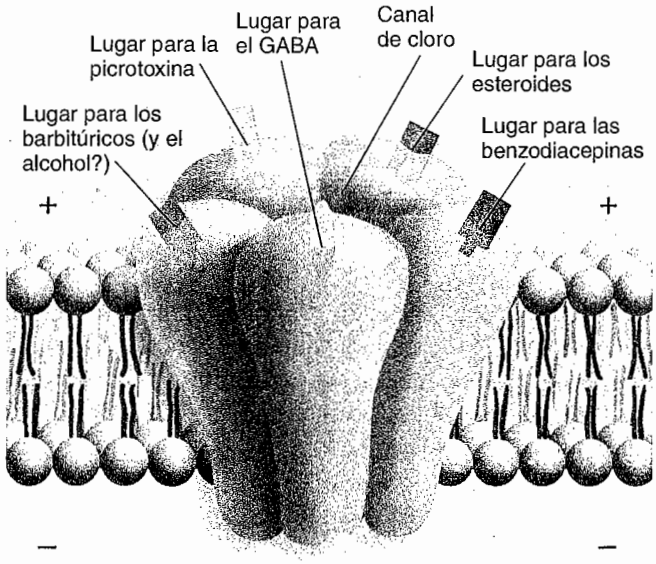


figura 4.21

Representación esquemática de un receptor GABAA y de sus diferentes lugares de unión.

Aunque los veterinarios utilizan algunas veces barbitúricos para producir anestesia para la cirugía, el índice terapéutico —el ratio entre una dosis que produce anestesia y una que causa depresión fatal de los centros respiratorios del encéfalo— es pequeño. Como consecuencia, estos compuestos se utilizan raramente para producir anestesia en seres humanos.

La picrotoxina tiene efectos opuestos a los de las benzodiacepinas y los barbitúricos: *inhibe* la actividad del receptor $GABA_A$, funcionando así como un antagonista indirecto. En dosis suficientemente altas, este compuesto causa convulsiones.

Varias hormonas esteroideas son normalmente producidas en el cuerpo, y algunas hormonas relacionadas con la progesterona (la principal hormona de embarazo) actúan en el lugar de unión de los esteroides del receptor $GABA_A$, produciendo un efecto sedante. Sin embargo, el encéfalo no produce Valium, barbitúricos o picrotoxina. Cuáles son los ligandos naturales para estos lugares de unión? Hasta ahora, la mayor parte de la investigación se ha concentrado en el lugar de unión de las benzodiacepinas. Estos lugares de unión son más complejos que los otros. Pueden ser activados por compuestos como las benzodiacepinas, que promueven la actividad del receptor y por tanto funcionan como agonistas indirectos. También pueden ser activados por otros compuestos que tiene el efecto contrario-que inhiben la actividad del receptor, por tanto funcionando como antagonistas indirectos. Presumiblemente, el encéfalo produce ligandos naturales que actúan como agonistas indirectos o antagonistas en el lugar de unión de las benzodiacepinas, pero hasta ahora, tales compuestos químicos no han sido identificados.

¿Qué hay en cuanto al receptor $GABA_B$? Este receptor metabotrópico, acoplado a una proteína G, funciona tanto como receptor postsináptico como autorreceptor presináptico. Un agonista $GABA_B$, baclofen, funciona como una relajante muscular. Otro compuesto, el CGP 335348, funciona como un antagonista. La activación de los receptores $GABA_B$ abren los canales de potasio, produciendo potenciales postsinápticos inhibitorios hiperpolarizantes.

Glicina

El aminoácido **glicina** parece ser el neurotransmisor inhibitorio en la médula espinal y las zonas más inferiores

bicuculina Antagonista directo del lugar de unión de GABA del receptor $GABA_A$.

benzodiacepina Subtipo de fármaco ansiolítico, agonista indirecto del receptor $GABA_A$.

ansiolítico Efecto reductor de la ansiedad.

glicina Aminoácido, neurotransmisor inhibitorio muy importante en el tronco del encéfalo y la médula espinal.

del encéfalo. Poco se sabe sobre su vía de biosíntesis; hay varias posibles vías, pero no se sabe lo suficiente para decidir cómo producen las neuronas glicina. La bacteria que causa el tétanos (trismo o contracción tetánica de los músculos maseteros) libera un compuesto químico que impide la liberación de glicina (y también de GABA); la supresión del efecto inhibitorio de estas sinapsis causan la contracción continua de los músculos.

El receptor para glicina es ionotrópico, y controla un canal de cloro. Así, cuando está activo, produce potenciales inhibitorios postsinápticos. El compuesto **estricnina,** un alcaloide encontrado en las semillas de *strychnos nux vomica,* un árbol que se encuentra en la India, funciona como un antagonista de glicina. El estricnina es muy tóxico, e incluso dosis relativamente pequeñas causan convulsiones y muerte. No se han encontrado todavía compuestos que funcionen como agonistas específicos de glicina.

Los investigadores han descubierto que algunos botones terminales en el encéfalo liberan tanto glicina como GABA (Jonas, Bischofberger, y Sandkühler, 1998; Nicoll y Malenka, 1998). La ventaja aparente de la coliberación de estos dos neurotransmisores inhibitorios es la producción de potenciales postsinápticos rápidos y duraderos: la glicina estimula los receptores ionotrópicos rápidos y el GABA estimula receptores metabotrópicos de larga duración. Obviamente, la membrana postsináptica en estas sinapsis contiene receptores tanto de glicina como de GABA.

Péptidos

Estudios recientes han descubierto que las neuronas del sistema nervioso central liberan una gran variedad de péptidos. Los péptidos consisten en dos o más aminoácidos unidos por enlaces de péptidos. Todos los péptidos que se han estudiado hasta ahora son producidos por moléculas precursoras. Estos precursores son largos polipéptidos que son fragmentados en segmentos por enzimas especiales. Una neurona manufactura tanto los polipéptidos como las enzimas que necesita para romperlas en el lugar adecuado. Las secciones apropiadas son retenidas, y las otras son destruidas. Ya que la síntesis de los péptidos tiene lugar en el soma, las vesículas que contienen estos compuestos químicos tienen que ser repartidas a los botones terminales por transporte axoplásmico.

Los péptidos son liberados desde todas las partes del botón terminal, no desde la zona activa; así, sólo una parte de las moléculas es liberada en el espacio sináptico. El resto presumiblemente actúa en receptores pertenecientes a otras células en la vecindad. Una vez liberados, los péptidos son destruidos por las enzimas. No existe un mecanismo de recaptación y reciclaje de péptidos.

Varios péptidos diferentes son liberados por las neuronas. Aunque la mayor parte de los péptidos parecen funcionar como neuromoduladores, algunos actúan como neurotransmisores. Una de las familias de péptidos mejor conocidas son los **opioides endógenos.** (*Endógeno* significa «producido dentro»; opioide significa «como el opio»). Hace varios años se hizo evidente que los opiáceos (compuestos como el opio, la morfina o la heroína) reducen el dolor porque tienen distintos efectos en el encéfalo. (Téngase en cuenta que el término *opioide* se refiere a compuestos químicos endógenos, mientras que *opiáceo* se refiere a fármacos). Pert, Snowman y Zinder (1974) descubrieron que las neuronas de una región delimitada del encéfalo contienen receptores especializados que responden a los opiáceos. Entonces, poco después del descubrimiento del receptor opiáceo, otros neurocientíficos descubrieron los ligandos naturales de estos receptores (Terenius y Wahlström, 1975; Hughes y cols., 1975), a los cuales llamaron **encefalinas** (de la palabra griega *enkephalos,* «en la cabeza»). Ahora se sabe que las encefalinas son sólo dos miembros de la familia de los opiodes endógenos, los cuales son sintetizados de uno tres largos péptidos que funcionan como precursores. Además, se sabe que hay al menos tres tipos distintos de receptores para opioides: μ (mu), δ (delta) y κ (kappa).

Varios sistemas neurales distintos son activados cuando los receptores opiodes son estimulados. Un tipo produce analgesia, otro inhibe las respuestas defensivas típicas de cada especie como huida o esconderse, y otro estimula un sistema de neuronas involucradas en el reforzamiento (refuerzo). El último efecto explica por qué habitualmente se abusa de los opiáceos. Las situaciones que originan la liberación de opioides endógenos por las neuronas son discutidas en el capítulo 7, y los mecanismos cerebrales de la adicción a opiáceos se discuten en el capítulo 18.

Hasta ahora, los farmacéuticos han desarrollado sólo dos tipos de fármacos que afectan a la comunicación neuronal como los opioides: agonistas y antagonistas directos. Muchos opiáceos sintéticos, incluyendo la heroína (dihidromorfina) y percodan (levorfanol), han sido desarrollados y son usados clínicamente como analgésicos (paso 6 de figura 4.5). También han sido desarrollados varios bloqueantes de los receptores opiodes (paso 7 de la figura 4.5). Uno de ellos, la **naloxona,** se utiliza en clínica para revertir la intoxicación de opiáceos. Este compuesto ha salvado la vida de muchos adictos a las drogas que hubieran muerto por sobredosis de heroína. Y como se vio antes en este capítulo, la naloxona se utilizó para demostrar que la administración de un placebo puede causar analgesia estimulando la liberación de opioides endógenos.

estricnina Antagonista directo del receptor de glicina.

opioides endógenos Péptidos secretados por el encéfalo que actúan como los opiáceos.

encefalina Uno de los opioides endógenos.

naloxona Fármaco que bloquea los receptores para opiáceos.

Como se vio en el capítulo 2, muchos botones terminales contienen dos tipos distintos de vesículas sinápticas, cada una llena con una sustancia diferente. Estos botones terminales liberan péptidos junto con un neurotransmisor «clásico» (uno de los cuales se acaba de describir). La razón principal de la coliberación de péptidos es su habilidad para regular la sensibilidad de los receptores presinápticos o postsinápticos al neurotransmisor. Por ejemplo, los botones terminales del nervio salivar del gato (que controla la secreción de la saliva) libera tanto acetilcolina como un péptido llamado VIP. Cuando los axones disparan a un ritmo bajo sólo se libera acetilcolina y sólo se libera un poco de saliva. A un ritmo mayor, se segregan tanto acetilcolina como VIP, y el VIP aumenta dramáticamente la sensibilidad de los receptores muscarínicos en la glándula salivar a ACh; así, se libera más saliva.

También se encuentran en el encéfalo varias hormonas peptídicas, donde funcionan como neuromoduladores. En algunos casos, los péptidos periféricos y centrales llevan a cabo funciones relacionadas. Por ejemplo, fuera del sistema nervioso central la hormona angiotensina actúa directamente en los riñones y en las venas para producir efectos que ayuden al organismo a arreglárselas con la pérdida de líquido, y dentro del sistema nervioso central, circuitos de neuronas que utilizan la angiotensina como un neurotransmisor llevan a cabo funciones similares, incluyendo la activación de circuitos neurales que producen sed.

Muchos péptidos producidos en el encéfalo tienen efectos comportamentales interesantes, que se discutirán en capítulos posteriores.

Lípidos

Varias sustancias derivadas de los lípidos pueden funcionar para transmitir mensajes intra o entre células. Al menos dos de ellas parecen ser **canabinoides** —ligandos naturales para los receptores que son responsables de los efectos fisiológicos del ingrediente activo en la marihuana. Matsuda y cols (1990) descubrieron que el THC (tetrahidrocannabinol, el compuesto activo de la marihuana) estimula los receptores canabinoides localizados en regiones específicas del encéfalo (véase la ***figura 4.22***). Hasta la fecha se han descubierto dos tipos de receptores para canabinoides, CB_1 y CB_2, ambos metabotrópicos. Estos receptores pueden afectar canales tanto de calcio como de potasio (Mechoulam y cols., 1998).

El THC produce analgesia y sedación, estimula el apetito, reduce las naúseas causadas por los fármacos utilizados para tratar el cáncer, alivia los ataques de asma, disminuye la presión ocular en pacientes con glaucoma, y reduce los síntomas de ciertos trastornos motores. Por otro lado, el THC interfiere en la concentración y la memoria, altera la percepción visual y auditiva, y distorsiona las percepciones del paso del tiempo (Kunos y Batkai, 2001). Devane y cols. (1992) descubrieron el primer ligando natural para el receptor del THC: una sustancia lipídica que ellos denominaron **anandamida,** del vocablo sánscrito *ananda* o «felicidad». La anandamida parece que es sintetizada bajo demanda; es decir, es producida y liberada como es necesitada y no es almacenada en las vesículas sinápticas. Pocos años tras el descubrimiento de la anandamida, Mechoulam y cols. (1995) descubrieron otro ligando natural, el 2-araquidonilglicerol (2-AG).

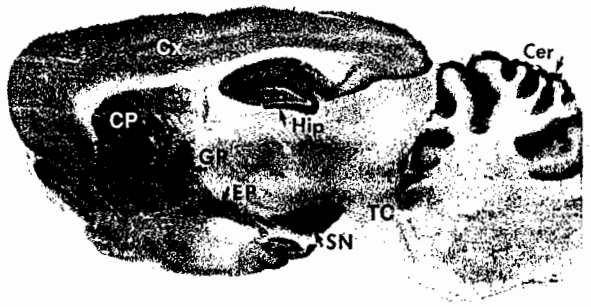


Figura 4.22

Imagen de autorradiografía de un corte sagital de encéfalo de rata incubado con una solución que contiene un ligando radioactivo para los receptores de THC. Las zonas oscuras de la imagen corresponden a las zonas con mayor presencia de receptores. (La autorradiografía se describe en el Capítulo 5). (Br St = tronco del encéfalo; Cer = cerebelo, CP = núcleos caudado/putamen; Cx = corteza cerebral; EP = núcleo entopenducular; GP = globo pálido; Hipp = hipocampo; SNr = sustancia negra, parte reticulada).

(Cortesía de Miles Herkeham, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD.)

Otros de los efectos de la anandamida es la interferencia con el funcionamiento de los receptores $5\text{-}HT_3$. Como se vio antes, estos receptores están implicados en el vómito; así, el THC actúa como un compuesto antihemético (antivomitivo). Fride y Mechoulam (1996) descubrieron que los efectos comportamentales del THC no se observaban en ratones jóvenes, lo que sugería que el encéfalo inmaduro no disponía de al menos algunos de los mecanismos neurales responsables de estos efectos. En base a esta observación, intentaron controlar la náusea y el vómito causada por quimioterapia para cáncer en jóvenes niños utilizando THC (Abrahamov y cols. 1995). La droga bloqueó satisfactoriamente los efectos colaterales de

canabinoide Lípido; ligando endógeno para los receptores que se unen al THC, el ingrediente activo de la marihuana.

anandamida Primer canabinoide endógeno descubierto, y posiblemente el más importante.

la quimioterapia sin producir los efectos psicotrópicos que produce el THC en adultos. De hecho, los investigadores fueron capaces de administrar dosis muy elevadas de THC que los adultos no hubieran sido capaces de tolerar.

La investigación reciente indica que los canabinoides endógenos modulan los cambios sinápticos que aparentemente son responsables en el aprendizaje, que explica los efectos del THC en la memoria (Baranaga 2001). Los canabinoides también parece que juegan un papel esencial en los efectos reforzantes de los opiáceos: una mutación que previene la producción de receptores CB_1 anula los efectos reforzantes de la morfina, pero no de la cocaína, anfetamina o nicotina (Cossu y cols, 2001). Estos efectos de los canabinoides se discuten en el capítulo 18.

Nucleósidos

Un nucleósido es un compuesto que consiste en una molécula de azúcar unida con una base de purina o pirimidina. Uno de estos compuestos, la **adenosina** (una combinación de ribosa y adenina), funciona como un neuromodulador en el encéfalo.

Se sabe que la adenosina es liberada aparentemente por las neurogliocitos así como por las neuronas, cuando las células están escasas de combustible u oxígeno. La liberación de adenosina activa los receptores cercanos a los vasos sanguíneos y provoca su dilatación, aumentando el flujo de sangre y ayudando a traer más cantidad de las sustancias necesitadas a la región. la adenosina también actúa como un neuromodulador, a través de su acción sobre al menos 3 tipos distintos de receptores para adenosina. Los receptores para adenosina están acoplados a proteínas G, y sus efectos es abrir los canales de potasio, produciendo potenciales postsinápticos inhibitorios. Ya que la adenosina está presente en todas las células, los investigadores todavía no han tenido éxito en la distinción de neuronas que liberan este compuesto químico como un neuromodulador. Por tanto, los circuitos de las neuronas adenosinérgicas aún no han sido identificados.

Ya que los receptores para adenosina suprimen la actividad neural, la adenosina y otros agonistas de los receptores para adenosina tienen generalmente efectos inhibitorios en el comportamiento. De hecho, como se verá en el capítulo 9, algunos investigadores creen que los receptores para adenosina pueden estar implicados en el control del sueño. Una sustancia muy común, la cafeína, bloquea los receptores para adenosina (paso 7 de la figura 4.5) y por tanto produce efectos excitantes.

La cafeína es un alcaloide de sabor amargo que se encuentra en el café, el té, los granos de cacao y otras plantas. En la mayor parte del mundo la mayoría de la población adulta toma **cafeína** cada día —afortunadamente—, sin aparente daño (véase la ***tabla 4.3***).

El uso prolongado de la cafeína conduce a una cantidad moderada de tolerancia, y la gente que repentinamente deja de tomar la cafeína se ve aquejada de síntomas de abstinencia, que incluyen dolores de cabeza, somnolencia y dificultad de concentración. si la persona continúa su abstinencia, los síntomas desaparecen en unos pocos días. La cafeína no produce el comportamiento compulsivo de búsqueda de la droga que habitualmente se observa en personas que abusan de las anfetaminas, cocaína o los opiáceos. Además, los animales de laboratorio no se autoadministran cafeína, como lo hacen con las drogas de las que comúnmente abusan los seres humanos.

4.3

Contenido típico en cafeína del chocolate y varias bebidas

INGREDIENTE	CONTENIDO EN CAFEÍNA
Chocolates	Chocolate en polvo 35 mg/onza
	Chocolate con leche 6 mg/onza
Bebidas	Café, 85 mg/taza de 5 onzas
	Café descafeinado, 3 mg/taza de 5 onzas
	Té (infusión 3 minutos), 28 mg/taza de 5 onzas
	Cacao o Chocolate caliente, 30 mg/taza de 5 onzas
	Refresco de cola , 30-46 mg/envase de 12 onzas

Fuente: Basado en datos de Somani y Gupta, 1988.
1onza = 28 g

Gases solubles

Recientemente, los investigadores han descubierto que las neuronas utilizan al menos dos gases solubles, simples —monóxido de nitrógeno (también conocido como óxido nítrico) y monóxido de carbono— para comunicarse entre ellas. Uno de estos, el **monóxido de nitrógeno, (NO),** ha recibido la mayor atención. El monóxido de nitrógeno (no se confunda con el óxido nitroso, o el gas de la risa) es un gas soluble que es producido por la actividad de una enzima que se encuentra en ciertas neuronas. Los investigadores han encontrado que el NO se utiliza como mensajero en muchas

adenosina Nucleósido formado por la combinación de ribosa y adenina. Actúa como neuromodulador en el encéfalo.

cafeína Droga que bloquea los receptores de adenosina.

monóxido de nitrógeno (NO) Gas producido por las células del sistema nervioso y que se utiliza como medio de comunicación intercelular.

partes del cuerpo; por ejemplo, está implicado en el control de los músculos en las paredes del intestino, dilata los vasos sanguíneos en regiones cerebrales que se convierten metabólicamente activas, y estimula los cambios en los vasos sanguíneos que producen las erecciones del pene (Cultota y Koshland, 1992). Como se verá en el capítulo 13, también puede jugar un papel en el establecimiento de los cambios neurales que son producidos por el aprendizaje. Y como se verá en el capítulo 8, el monóxido de nitrógeno ha sido también implicado en la degeneración cerebral que acompaña a la corea de Huntington, un trastorno hereditario.

Todos estos neurotransmisores y neuromoduladores discutidos hasta ahora (con la excepción de la anandamida y quizás la adenosina) son almacenados en las vesículas sinápticas y liberadas por los botones terminales. El monóxido de nitrógeno es producido en varias regiones de una célula nerviosa —incluyendo las dendritas— y es liberado tan pronto como es producido. Más concretamente, se difunde fuera de la célula tan pronto como es producido. No activa los receptores de membrana (*membrane-bound receptors*) pero entra en las células vecinas, donde activa una enzima responsable de la producción de un segundo mensajero, el GMP cíclico. En unos pocos segundos de haber sido producido, el monóxido de nitrógeno es convertido en compuestos biológicamente inactivos.

El monóxido de nitrógeno se produce de la arginina, un aminoácido, por la activación de una enzima conocida como **monóxido de nitrógeno-sintasa**. Esta enzima puede ser inactivada (paso 2 de la figura 4.5) por un compuesto llamado L-NAME (nitro-L-arginina metil ester).

monóxido de nitrógeno-sintasa Enzima responsable de la producción de monóxido de nitrógeno.

r e s u m e n
i n t e r m e d i o

Neurotransmisores y neuromoduladores

El sistema nervioso contiene una variedad de neurotransmisores, cada uno de los cuales interactúa con un receptor especializado. Aquellos que han recibido el mayor estudio son la acetilcolina y las monoaminas: dopamina, noradrenalina, y 5-hidroxitriptamina (serotonina). La síntesis de estos neurotransmisores está controlada por una serie de enzimas. Varios aminoácidos también funcionan como neurotransmisores, el más importante de los cuales son el glutamato (ácido glutámico), GABA y glicina. El glutamato funciona como neurotransmisor excitatorio; los otros funcionan como neurotransmisores inhibitorios.

Los péptidos neurotransmisores consisten en cadenas de aminoácidos. Como las proteínas, los péptidos son sintetizados en los ribosomas de acuerdo a las secuencias codificadas por los cromosomas. La clase de péptidos más conocida en el sistema nervioso incluye los opiodes endógenos, cuyos efectos son imitados por drogas como el opio y la heroína. Un lípido parece funcionar como un mensajero químico: la anandamida, el ligando endógeno para el receptor del THC (marihuana). La adenosina, un nucleósido que posee efectos inhibitorios en la transmisión sináptica, es liberado por las neuronas y las neurogliocitos en el encéfalo. Además, dos gases solubles —el monóxido de nitrógeno y el monóxido de carbono— pueden difundirse fuera de la célula donde son producidos y estimular la producción de un segundo mensajero en las células adyacentes.

En este capítulo se han mencionado varios compuestos y sus efectos. Todos ellos están resumidos para conveniencia del lector en la ***tabla 4.4.***

4.4

Sustancias mencionadas en este capítulo

NEUROTRANSMISOR	SUSTANCIA	EFECTO DE LA SUSTANCIA	EFECTO SOBRE LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA
Acetilcolina (ACh)	Toxina botulínica	Bloquea la liberación de ACh	Antagonista
	Veneno de la araña viuda negra	Estimula la liberación de ACh	Agonista
	Nicotina	Estimula los receptores nicotínicos	Agonista
	Curare	Bloquea los receptores nicotínicos	Antagonista
	Muscarina	Estimula los receptores muscarínicos	Agonista
	Atropina	Bloquea los receptores muscarínicos	Antagonista
	Neostigmina	Inhibe la acetilcolinesterasa	Agonista
	Hemicolinio	Inhibe la recaptación de colina	Antagonista
Dopamina (DA)	L-DOPA	Facilita la síntesis de DA	Agonista
	AMPT	Inhibe la síntesis de DA	Antagonista
	Reserpina	Inhibe el almacenamiento de DA en vesículas sinápticas	Antagonista
	Clorpromacina	Bloquea los receptores D_2	Antagonista
	Clozapina	Bloquea los receptores D_4	Antagonista
	Cocaína, metilfenidato	Bloquea la recaptación de DA	Agonista
	Anfetamina	Estimula la liberación de DA	Agonista
	Deprenil	Bloquea la MAO-B	Agonista
Noradrenalina (NA)	Ácido fusárico	Inhibe la síntesis de NA	Antagonista
	Reserpina	Inhibe el almacenamiento de NA en vesículas sinápticas	Antagonista
	Clonidina	Estimula los receptores α_2	Antagonista
	Desipramina	Inhibe la recaptación de NA	Agonista
	Moclobemida	Inhibe la MAO-A	Agonista
	MDMA, anfetamina	Estimula la liberación de NA	Agonista
Serotonina (5-HT)	PCPA	Inhibe la síntesis de 5-HT	Antagonista
	Reserpina	Inhibe el almacenamiento de 5-HT en las vesículas sinápticas	Antagonista
	Fenfluramina	Estimula la liberación de 5-HT	Agonista
	Fluoxetina	Inhibe la recaptación de 5-HT	Agonista
	LSD	Estimula los receptores 5-HT_{2A}	Agonista
	MDMA	Estimula la liberación de 5-HT	Agonista
Glutamato	AMPA	Estimula al receptor AMPA	Agonista
	Ácido caínico	Estimula al receptor de cainato	Agonista
	NMDA	Estimula al receptor NMDA	Agonista
	AP5	Bloquea al receptor NMDA	Antagonista
GABA	Alilglicina	Inhibe la síntesis de GABA	Antagonista
	Muscimol	Estimula los receptores GABA	Agonista
	Bicuculina	Boquea los receptores GABA	Antagonista
	Benzodiacepinas	Funciona como agonista indirecto de GABA	Agonista
Glicina	Estricnina	Bloquea los receptores de glicina	Antagonista
Opioides	Opiáceos (morfina, heroína...)	Estimula los receptores opiáceos	Agonista
	Naloxona	Bloquea los receptores opiáceos	Antagonista
Adenosina	Cafeína	Bloquea los receptores de adenosina	Antagonista
Monóxido de Nitrógeno (NO)	L-NAME	Inhibe la síntesis de NO	Antagonista

Lecturas recomendadas

Cooper, J. R., Bloom, F. E. y Roth, R. H.: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology* (7ªed.). Nueva York : Oxford University Press, 1996.

Feldman, R. S., Meyer, J. S. y Quenzer, L. F.: *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinnauer Associates, 1997.

Grilly, D. M.: *Drugs and Human Behavior* (4ª ed.). Boston: Allyn and Bacon, 2002.

Direcciones de internet recomendadas

Animations: How Drugs Work
(Animaciones: cómo actúan las drogas)

http://www.pbs.org/wnet/closetohome/science/html/-animations.html

Esta página web *aporta una serie de animaciones en color que ilustran la acción de drogas tales como el alcohol, los opiáceos y la cocaína sobre la función sináptica.*

Internet Mental Health (Salud mental en Internet)

www.mentalhealth.com

Este sitio es una fuente de recursos que proporciona enlaces con páginas que se ocupan de trastornos mentales frecuentes y de los fármacos que se utilizan para tratar dichos trastornos.

Drugs That Alter Anxiety
(Fármacos que eliminan la ansiedad)

http://salmon.psy.plym.ac.uk/year2/anxiety.htm

Esta página ofrece acceso al estudiante a una amplia serie de material relacionado con el estudio de la ansiedad y los fármacos que se emplean para tratarla.

The Search for Novel Antipsychotic Drugs
(Búsqueda de nuevos fármacos antipsicóticos)

http://salmon.psy.plym.ac.uk/year2/schizo1.htm

Esta página ofrece acceso al estudiante a una amplia serie de material relacionado con la farmacología de la esquizofrenia.

Pharmacology Information Network
(Red de información sobre psicofarmacología)

http://pharminfo.com

Esta página es una fuente general de recursos que da acceso a bases de datos sobre drogas frecuentemente utilizadas.

Psychopharmacology Resources
(Recursos en psicofarmacología)

http://www.psychwatch.com/psychopharm_page.htm

En este sitio proporciona enlaces con páginas que tratan el tema de la psicofarmacología.

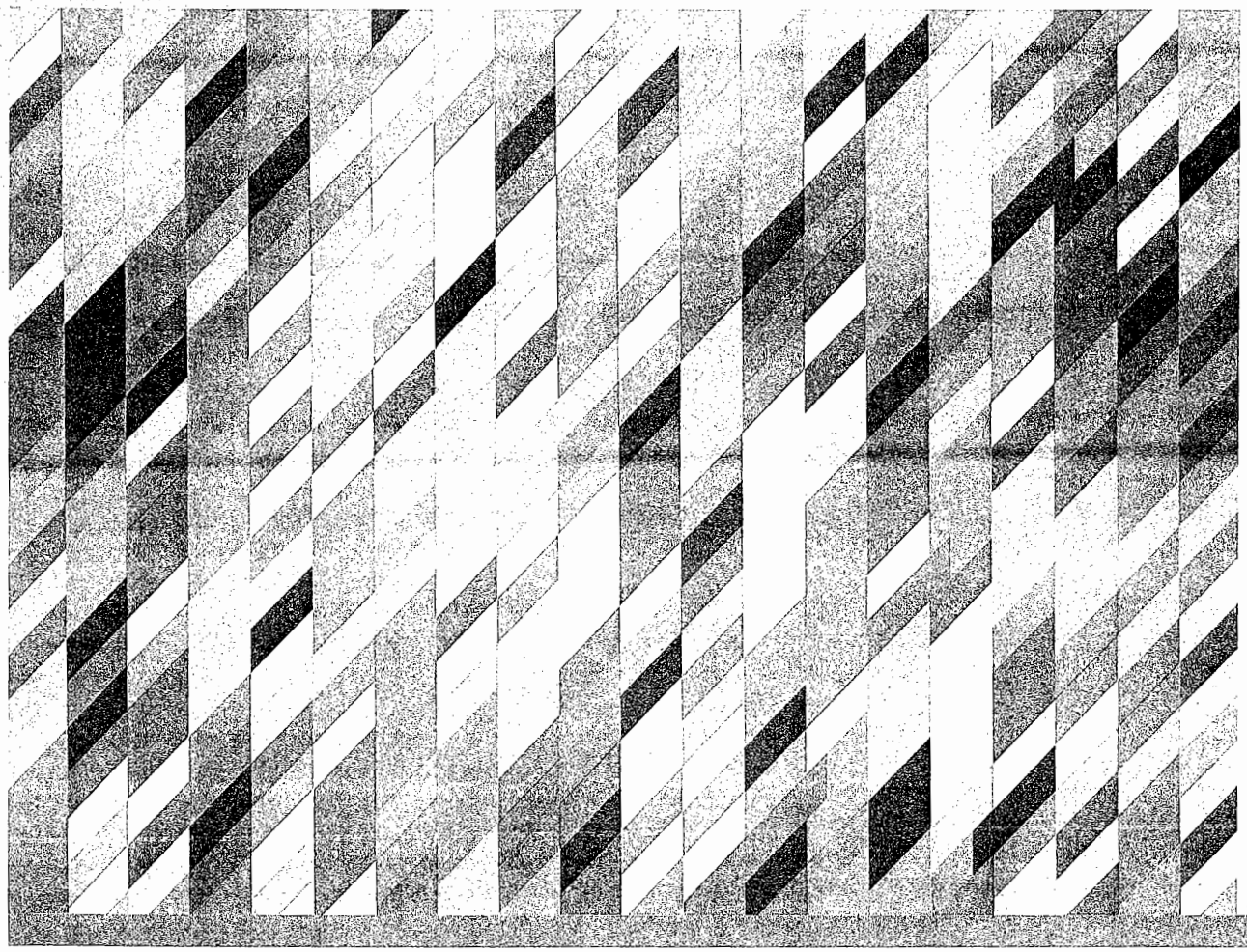
Classroom Psychopharmacology
(Psicofarmacología en clase)

http://www.unl.edu/tcweb/pharm/cpp.start.html

Esta página se centra en el tema de los fármacos que se utilizan para tratar a niños que presentan problemas escolares. El sitio aporta una panorámica general de la función sináptica, las patologías que se tratan con fármacos, y los fármacos que se usan más frecuentemente con niños.

5

Métodos y estrategias de investigación



Bridget Riley, *Nataraha*, 1993. © Bridget Riley. © Tate Gallery, London/Art Resource, NY.

r e s u m e n

Ablación experimental

Evaluación de los efectos comportamentales del daño cerebral

Producción de lesiones cerebrales

Cirugía estereotáxica

Métodos histológicos

Marcado de conexiones neurales

Estudio del cerebro humano *in vivo*

Resumen intermedio

Registro y estimulación de la actividad neural

Registro de la actividad neural

Registro de la actividad metabólica y sináptica del cerebro

Medida de las secreciones cerebrales

Estimulación de la actividad neural

Efectos comportamentales de la estimulación eléctrica cerebral

Resumen intermedio

Métodos neuroquímicos

Detección de neuronas que producen sustancias neuroquímicas específicas

Localización de receptores específicos

Resumen intermedio

Métodos genéticos

Estudios con gemelos

Estudios sobre adopción

Mutaciones dirigidas

Resumen intermedio

Como se comentó en el capítulo 4, hace unos veinte años varios jóvenes se inyectaron una droga ilícita que estaba contaminada con MPTP, una sustancia que destruyó las neuronas dopaminérgicas de su sistema nigroestriatal. Consecuentemente presentaron un cuadro grave de Parkinson. El trasplante de neuronas fetales, un método neuroquirúrgico experimental para tratar el Parkinson, ha resultado ser prometedor. El fundamento de este procedimiento es el siguiente: los síntomas de Parkinson, ya sean los de la enfermedad de Parkinson o los de los efectos tóxicos del MPTP, se deben a la falta de dopamina en los ganglios basales —especialmente en el núcleo caudado y el putamen—. Por el momento no se puede inducir en el encéfalo la regeneración de las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriatal. Sin embargo, sí se pueden implantar neuronas secretoras de dopamina en el núcleo caudado y el putamen, y si éstas sobreviven y segregan dopamina, entonces tal vez los síntomas de Parkinson disminuyan. Dado que las neuronas implantadas han de ser saludables y resistentes y no desencadenar la reacción del sistema inmune del receptor, lo más razonable es obtenerlas de fetos humanos abortados —o, quizá algún día, de cultivos de hemocitoblastos (células madre) que han sido inducidos a convertirse en neuronas secretoras de dopamina—.

Al menos a uno de los afectados por la intoxicación con MPTP se le realizó este tipo de trasplante (llamémosle Sr. B.). Antes de que tuviera lugar la intervención, se le inyectó L-dopa radiactiva, sustancia precursora de dopamina. Luego, una hora más tarde, se le condujo a una pequeña sala en la que había un equipo de TEP. Se le puso la cabeza en el interior del aparato y durante varios minutos la máquina obtuvo datos de los positrones que se emitían, en forma de partículas radioactivas, en su perturbada cabeza.

Unas cuantas semanas después, el Sr. B. ingresó en el hospital para su intervención quirúrgica. Los técnicos extirparon las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra de varios fetos abortados y las prepararon para trasplantarlas al cerebro del Sr. B. Éste estaba anestesiado y el cirujano le hizo unas incisiones en el cuero cabelludo para dejar al descubierto partes del cráneo. Unió el armazón de un aparato estereotáxico a su cráneo, tomó algunas medidas y luego taladró varios orificios. Utilizó el aparato estereotáxico para dirigir la inyección de neuronas fetales al núcleo caudado y el putamen del Sr. B. Una vez realizada la inyección, el cirujano retiró el armazón estereotáxico e hizo puntos de sutura en las incisiones que había hecho en el cuero cabelludo.

La operación tuvo un éxito considerable: el Sr. B. recuperó en gran parte el control motor. Poco más de un año después se le volvió a inyectar L-dopa radioactiva y de nuevo se le puso la cabeza en el aparato de escáner por TEP. Los resultados del segundo escáner revelaron lo que significaba su recuperación: las células habían sobrevivido y estaban segregando dopamina.

El estudio de la fisiología de la conducta implica el esfuerzo de científicos de muchas disciplinas científicas, incluyendo la fisiología, la neuroanatomía, la bioquímica, la psicología, la endocrinología y la histología. Llevar a cabo un proyecto de investigación en Neurociencia comportamental requiere dominar muchas técnicas experimentales. Puesto que diferentes procedimientos llevan a menudo a resultados contradictorios, los investigadores han de estar familiarizados con las ventajas y las limitaciones de los métodos que emplean. La investigación científica conlleva un proceso de cuestionarse cuál es la naturaleza de los fenómenos. El método que se utiliza enmarca la cuestión. Con frecuencia se obtiene una respuesta que extraña, hasta que más tarde se cae en la cuenta de que no se estaba planteando la pregunta correcta. Como se verá, las mejores conclusiones sobre la fisiología de la conducta no se extraen de un único experimento, sino de un programa de investigación que permite comparar los resultados de estudios que abordan el mismo problema con métodos diferentes.

Los investigadores disponen de una enorme —y sorprendente— serie de métodos de investigación. Si se presentara aquí tan sólo un inventario de ellos, no sería de sorprender que el lector se perdiera —o simplemente perdiera interés—. En vez de ello, se presentarán únicamente los procedimientos más importantes y utilizados con mayor frecuencia, estructurados en torno a unos cuantos problemas que han estudiado los investigadores. De esta manera, debería resultar más fácil darse cuenta del tipo de información que aportan los diversos métodos de investigación y entender sus ventajas y desventajas. También permitirá describir las tácticas de las que se valen los investigadores cuando siguen examinando los resultados de un experimento diseñando y realizando otro.

Ablación experimental

Uno de los principales métodos de investigación utilizados para estudiar las funciones cerebrales requiere destruir una parte del encéfalo y evaluar la conducta subsecuente del animal. Este método se denomina **ablación experimental**

ablación experimental Extirpación o destrucción de una parte del encéfalo de un animal de laboratorio; supuestamente, las funciones que ya no pueden ejecutarse son las que controlaba previamente la región.

(del término latino *ablatus*, «llevarse»). En la mayoría de los casos, dicha técnica no implica extraer el tejido cerebral, en vez de ello el investigador destruye algo de tejido y lo deja en su sitio. La ablación experimental es el más antiguo de los métodos utilizado en Neurociencia, y sigue siendo uno de los más importantes.

Evaluación de los efectos comportamentales del daño cerebral

Una *lesión* es una herida o un traumatismo, y un investigador que destruye una parte del cerebro por lo general describe el daño como una *lesión cerebral*. Los experimentos en los que se daña una parte del encéfalo y después se observa la conducta del animal se llaman **estudios de lesión**. Su fundamento teórico es que el funcionamiento de un área cerebral puede deducirse basándose en las conductas que el animal ya no puede realizar después de que se haya destruido dicha área. Por ejemplo, si después de que se haya destruido parte del encéfalo un animal ya no puede llevar a cabo tareas que requieren poder ver, se puede concluir que el animal está ciego —y que el área dañada desempeña alguna función en la visión—.

Se ha de ser precavido al interpretar los efectos de las lesiones cerebrales. Por ejemplo, ¿cómo se puede estar seguro de que el animal está ciego? ¿Choca contra los objetos, o no logra recorrer un laberinto en dirección a la luz que indica dónde está la comida, o ya no contrae las pupilas ante la luz? Un animal puede chocar contra los objetos debido a una deficiente coordinación motora, puede haber perdido el apetito de comer (y por tanto su motivación para recorrer el laberinto), o puede ver bastante bien pero haber perdido los reflejos visuales. A menudo los investigadores pueden equivocarse. Hace años pensaban que las ratas albinas eran ciegas. (No lo son). Reflexionemos sobre ello: ¿cómo se comprobaría si una rata puede ver? Recuérdese que las ratas tienen vibrisas (bigotes) que pueden utilizarse para detectar una pared antes de chocar con ella o con el borde de una mesa antes de caerse de ésta. También pueden encontrar su camino en una habitación guiándose por pistas olfativas.

¿Qué es en realidad lo que se puede aprender de los estudios de lesión? El objetivo es descubrir cuáles son las funciones que realizan las diferentes regiones cerebrales y luego entender cómo se combinan estas funciones para dar lugar a determinadas conductas. La distinción entre *función cerebral* y *conducta* es importante. Los circuitos que hay en el encéfalo efectúan funciones, no conductas. Ninguna región cerebral o circuito neural es el único responsable de una conducta; cada región efectúa una función (o una serie de funciones) que contribuye a la ejecución de la conducta. Por ejemplo, el acto de leer implica funciones que requieren controlar los movimientos oculares, enfocar la lente del ojo, percibir y reconocer palabras y letras, comprender el significado de las palabras, etc. Algunas de estas funciones participan también en otras conductas; por ejemplo, el control del movimiento de los ojos y del enfoque se necesitan para cualquier tarea que requiera mirar; y los mecanismos cerebrales que se utilizan para comprender el significado de las palabras participan también en la comprensión del habla. La tarea del investigador es comprender cuáles son las funciones que se necesitan para llevar a cabo una conducta específica y determinar cuáles son los circuitos de neuronas cerebrales responsables de cada una de esas funciones.

Pongamos un ejemplo de cómo los investigadores intentan deducir la naturaleza de las funciones realizadas por diversas partes del cerebro. Los circuitos neurales que se localizan en la corteza que recubre el lóbulo parietal ejecutan funciones relacionadas con la percepción espacial y la memoria. Las lesiones en esta región alteran la capacidad de las personas para leer o dibujar mapas, para recordar la localización de objetos que acaban de ver, etc. Además, quienes sufren lesiones en el lóbulo parietal suelen tener dificultades para hacer cálculos aritméticos. A primera vista, no parece haber una relación entre este déficit y las funciones espaciales del lóbulo parietal, pero en realidad están relacionados casi con toda seguridad. Para demostrárselo a sí mismo, intente multiplicar 55 por 12 sin papel ni lápiz. Cierre los ojos y dedíquese a ello durante un rato. Intente analizar cómo lo hizo.

La mayoría de las personas dicen que intentan imaginarse los números puestos uno encima del otro, como los estarían si utilizaran papel y lápiz. En otras palabras, «escriben» el problema en su mente. Al parecer, la lesión del lóbulo parietal dificulta poner cada número en un lugar determinado en un «espacio» imaginario y recordar en qué lugar estaba.

La interpretación de los datos de los estudios de lesión se complica por el hecho de que todas las regiones del encéfalo están interconectadas. Supóngase que uno conoce bien las funciones requeridas para que se lleve a cabo una determinada conducta. Descubre que la lesión de la estructura X altera una determinada función. ¿Ha de concluir forzosamente que los circuitos neuronales localizados en dicha estructura realizan una función esencial en esa conducta? Por desgracia, no. Puede que, de hecho, la función que interesa sea llevada a cabo por circuitos neurales que se localizan en otra parte del encéfalo. Puede que el daño de la

estudio de lesión Sinónimo de ablación experimental.

estructura X tan sólo interfiera en el normal funcionamiento de los circuitos neurales de la estructura X:

Véamos un ejemplo concreto para ilustrar este inconveniente. La lesión de una parte del cerebro (el área septal) altera por completo la conducta maternal de un roedor hembra. El animal no construye un nido para sus crías ni las agrupa a todas en un lugar y las alimenta. Como consecuencia, éstas acaban dispersas por toda la jaula, y finalmente pueden morir de hambre, a menos que el experimentador las rescate, entregándoselas a una madre adoptiva. ¿Cuál es la función del área septal, que resulta tan vital para la conducta maternal normal? Lo que sucede es que una conexión entre el área septal y la formación hipocampal controla la actividad de esta última —activa o desactiva ciertas funciones del hipocampo—. Entre tales funciones figuran algunas de las necesarias para que los animales perciban su localización en el espacio. Cuando se lesiona el área septal, dichas funciones quedan permanentemente desactivadas. Así pues, es bastante probable que el que no se den las conductas de construcción de nido y de agrupar a las crías se deba a la desorganización de la percepción espacial de la madre. El área septal no interviene directamente en la percepción espacial, pero debido a que controla circuitos neurales situados en el hipocampo, su lesión afecta a la conducta maternal.

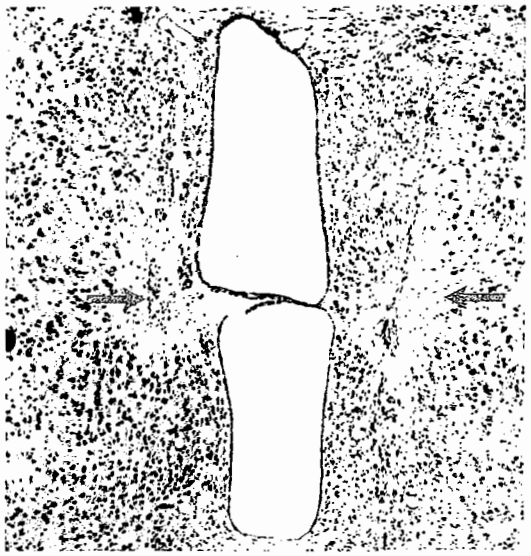


FIGURA 5.1

Lesión por radiofrecuencia. Las flechas señalan las minúsculas lesiones producidas por el paso de corriente de radiofrecuencia a través de los extremos de electrodos de acero inoxidable, situados en el núcleo preóptico medial del encéfalo de una rata (Sección frontal, tinción de cuerpos celulares.)

(De Turkenburg, J. L.; Swaab, D. F.; Endert, E.; Louwerse, A. L. y van de Poll, N. E. *Brain Research Bulletin*, 1988, 21, 215-224.)

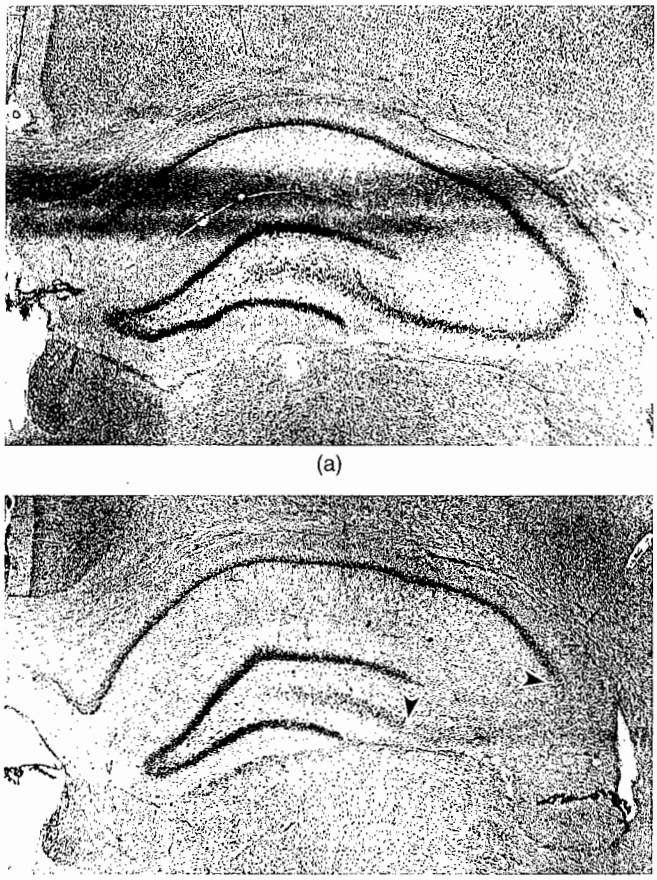
Producción de lesiones cerebrales

¿Cómo se efectúan las lesiones cerebrales? Destruir las partes del encéfalo que se encuentran justo debajo del cráneo es fácil: se anestesia al animal, se corta el cuero cabelludo, se extrae una parte del cráneo y se corta la duramadre, dejando al descubierto la corteza. Se puede utilizar entonces un dispositivo de succión para aspirar el tejido cerebral. El tejido cerebral se extirpa situando una pipeta de vidrio sobre la superficie del encéfalo y succionando el tejido mediante una bomba de vacío unida a la pipeta.

Lo más frecuente es que la región que se quiere destruir esté oculta en el interior del encéfalo. Las lesiones cerebrales de regiones subcorticales —regiones localizadas debajo de la corteza— se realizan por lo general haciendo pasar una corriente eléctrica a través de un electrodo de acero inoxidable que, salvo en la punta, está cubierto de un barniz aislante eléctrico. Se guía el electrodo siguiendo un método estereotáxico, de modo que su extremo llegue al lugar adecuado. (La cirugía estereotáxica se describe en el próximo subapartado). Luego, se conecta el aparato de producir lesiones, que produce una corriente de radiofrecuencias (RF) —corriente alterna de frecuencia muy elevada—. El paso de la corriente a través del tejido cerebral produce una alta temperatura, que destruye las células cercanas a la región que rodea la punta del electrodo (véase **la *figura 5.1***).

Las lesiones producidas con este método destruyen todo lo que se encuentra en la vecindad de la punta del electrodo, incluyendo los somas neuronales y los axones de las neuronas que atraviesan la región. Un método más selectivo de producir lesiones cerebrales es emplear un aminoácido excitatorio como el *ácido caínico*, que destruye las neuronas estimulándolas hasta que mueren. (Como se vio en el capítulo 4, el ácido caínico estimula los receptores glutamatérgicos). A este tipo de lesiones se les llama **lesiones excitotóxicas**. Cuando se inyecta a través de una cánula un aminoácido excitatorio en una región cerebral, la sustancia destruye los somas celulares vecinos pero respeta a los axones de las diferentes neuronas que pasan por los alrededores (véase la ***figura 5.2***). Esta selectividad le permite al investigador determinar si los efectos comportamentales de la destrucción de una estructura cerebral concreta se deben a la muerte de las neuronas que allí se localizan o a la lesión de los axones de paso. Por ejemplo, unos investigadores descubrieron que las lesiones por RF de una región determinada del tronco del encéfalo abolían el sueño REM, por lo tanto creyeron que esa región

Lesión excitotóxica Lesión cerebral producida por inyección intracerebral de un aminoácido excitatorio, tal como el ácido caínico.



(a)

(b)

Figura 5.2

Lesión excitotóxica. (a) Sección a través del hipocampo del encéfalo de una rata normal. (b) Lesión producida por la infusión de un aminoácido excitatorio en una región del hipocampo. Las puntas de flecha señalan los límites de la región en la que se han destruido las neuronas. (Cortesía de Benno Roozendaal, Universidad de California, Irvine.)

participaba en la generación de dicha fase del sueño. (El sueño REM es la fase del sueño en la que tienen lugar los ensueños). Pero estudios posteriores demostraron que cuando se utiliza ácido caínico para destruir las neuronas que contiene esa región, el sueño de los animales no resulta afectado. De modo que las lesiones por RF debieron alterar el sueño al destruir los axones que atraviesan el área.

Se dispone de métodos para producir lesiones todavía más específicos. Por ejemplo, la **6-hidroxidopamina** (6-HD) es similar a las catecolaminas noradrenalina y dopamina. Debido a esta semejanza, la 6-HD es captada por los transportadores de moléculas de los axones y los botones terminales de las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas. Una vez dentro, la sustancia intoxica y destruye las neuronas. Así, la 6-HD puede inyectarse directamente en regiones determinadas del encéfalo para eliminar poblaciones específicas de neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas.

Repárese en que cuando se producen lesiones subcorticales mediante corriente de RF a través de un electrodo o por infusión de una sustancia química a través de una cánula, siempre se causan daños adicionales en el encéfalo. Cuando se introduce un electrodo o una cánula en el encéfalo para alcanzar el objetivo que se pretende, inevitablemente se produce un cierto grado de lesión incluso antes de activar el dispositivo de lesión o de iniciar la infusión. Por lo tanto, uno no se puede limitar a comparar la conducta de los animales lesionados con la de animales de referencia no operados; el daño asociado producido en las regiones cerebrales situadas por encima de la lesión puede, de hecho, ser lo que causa alguno de los déficits comportamentales que se observan. Lo que se hace es operar a un grupo de animales y producirles **lesiones falsas** *(sham)*. Para ello, se anestesia a cada animal, se le coloca en el aparato estereotáxico (descrito más adelante), se le abre el cuero cabelludo, se le trepana el cráneo y se inserta el electrodo o la cánula, haciendo que penetren hasta la profundidad adecuada. En otras palabras, se hace lo mismo que se haría para producir la lesión, excepto activar el dispositivo de lesión o iniciar la infusión. Este grupo de animales sirve de grupo de referencia; si la conducta de los animales con una lesión cerebral es diferente de la de los animales de referencia con una lesión falsa, se puede concluir que las lesiones son responsables de los déficits comportamentales. (Como se puede advertir, una lesión falsa cumple el mismo cometido que un tratamiento placebo en los estudios farmacológicos).

La mayoría de las veces, los investigadores producen lesiones cerebrales permanentes, pero en algunas ocasiones resulta provechoso impedir temporalmente la actividad de una determinada región del encéfalo. La forma más sencilla de hacerlo es inyectar un anestésico local o un fármaco llamado *muscimol* en el lugar adecuado del encéfalo. El anestésico bloquea los potenciales de acción en los axones que entran o salen de esa región, y es eficaz para producir una lesión temporal (llamada corrientemente lesión cerebral *reversible*). El muscimol, un fármaco que estimula los receptores GABA, inactiva una región del encéfalo inhibiendo a las neuronas allí localizadas. (Se recordará que el GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el encéfalo). Las lesiones reversibles también pueden conseguirse enfriando el tejido nervioso lo

6 hidroxidopamina (6-HD) Sustancia que es captada selectivamente por los axones y los botones terminales de las neuronas noradrenérgicas o dopaminérgicas y actúa como una toxina, dañándolas o destruyéndolas.

lesión falsa Procedimiento «placebo» que reproduce todos los pasos de realización de una lesión cerebral salvo el que realmente la causa.

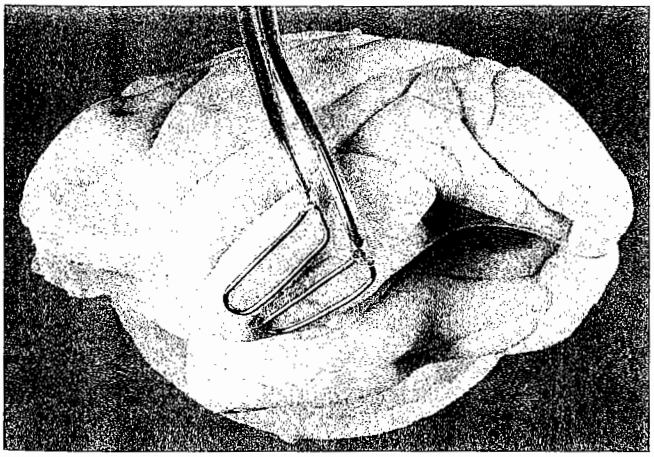


Figura 5.3

Criodo, instrumento que produce lesiones temporales en la corteza cerebral. El instrumento se implanta quirúrgicamente entre el cráneo y el encéfalo, y la lesión temporal puede producirse mientras el animal está despierto y alerta. Se hace circular un líquido frío a través de los tubos de acero inoxidable. El criodo que se ve en la fotografía se colocó en una región de la corteza visual de asociación del hemisferio izquierdo del encéfalo de un mono.
(Cortesía de James Horel, *SUNY Upstate Medical Center.*

suficiente para suprimir la actividad neural. La figura 5.3 muestra un instrumento llamado *criodo*, el cual puede utilizarse para producir lesiones temporales en una región de la corteza cerebral del encéfalo del mono. El utensilio consiste en una serie de tubos de acero inoxidable a través de los cuales puede hacerse circular un líquido enfriado. Se implanta entre el cráneo y la superficie del encéfalo (véase la ***figura 5.3***).

Cirugía estereotáxica

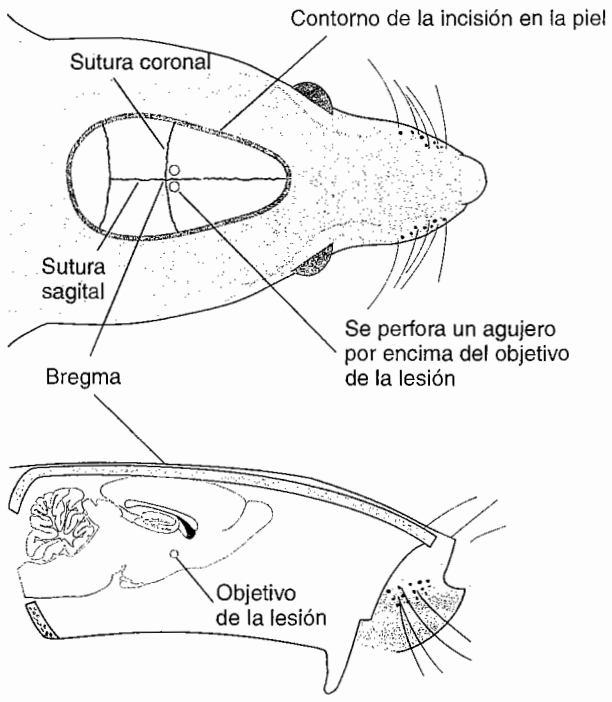
¿Cómo puede situar la punta de un electrodo o una cánula en un lugar preciso del interior del encéfalo de un animal? La respuesta es mediante **cirugía estereotáxica**. *Stereotaxis* significa literalmente «disposición sólida»; en concreto, se refiere a la capacidad de localizar objetos en el espacio. Un *aparato estereotáxico* consta de un soporte, que inmoviliza la cabeza del animal en una posición establecida, y un brazo que desplaza el electrodo o la cánula en los tres ejes espaciales a lo largo de distancias cuantificables. No obstante, para realizar una intervención estereotáxica primero se ha de consultar un *atlas estereotáxico.*

cirugía estereotáxica Cirugía cerebral que utiliza un aparato estereotáxico para situar un electrodo o una cánula en un lugar específico del encéfalo.

bregma Confluencia de las suturas sagital y coronal del cráneo; suele utilizarse como punto de referencia en cirugía estereotáxica cerebral.

El atlas estereotáxico

No existen dos encéfalos de animales de una determinada especie que sean completamente idénticos, pero la semejanza entre los individuos es suficiente para predecir la localización de una estructura cerebral concreta respecto a las características externas de la cabeza. Por ejemplo, un núcleo subcortical de la rata puede estar a tantos milímetros en los planos ventral, anterior y lateral de un punto formado por la confluencia de varios huesos del cráneo. La figura 5.4 muestra dos vistas del cráneo de una rata: un dibujo de la superficie dorsal y, debajo, una vista sagital medial (véase la ***figura 5.4***). El cráneo se compone de varios huesos que crecen juntos y forman *suturas* (puntos de unión). En la cabeza de los niños recién nacidos hay un punto blando en donde se unen las suturas sagital y coronal, llamado *fontanela.* Cuando esta abertura se cierra, la unión se denomina bregma, de la palabra griega que significa «parte anterior de la cabeza». También se observa **bregma** en el cráneo de una rata, y sirve como un útil punto de referencia. Si el cráneo del animal está orientado tal como se representa en la ilustración, una determinada región del encéfalo siempre se encuentra en una posición bastante constante en el espacio, tomando bregma como referencia.



5.4

Relación entre las suturas del cráneo y el encéfalo de una rata, y localización del objetivo donde situar el electrodo. *Arriba:* Vista dorsal, *Abajo:* Vista sagital medial.

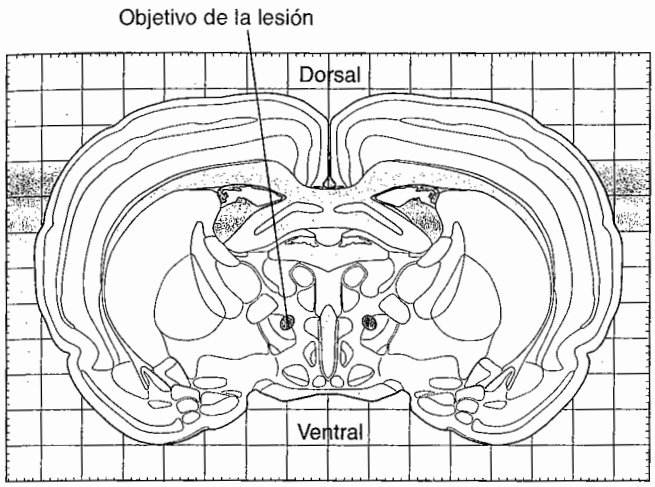


Figura 5.5

Ejemplo de página de un atlas estereotáxico del encéfalo de rata. El objetivo (fórnix) se ha resaltado en rojo. Se han suprimido los rótulos identificativos para mayor claridad. (Adaptado de Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain.* Nueva York: Elsevier, 1992.)

Un **atlas estereotáxico** incluye fotografías o esquemas que corresponden a secciones frontales, tomadas a diferentes distancias rostrales y caudales a bregma. Por ejemplo, en la página representada en la figura 5.5 hay un esquema de una sección del encéfalo en la que se halla una estructura cerebral (que se ve en rojo) que le interesa al investigador Si éste quisiera colocar la punta de un electrodo en dicha estructura (el fórnix), tendría que perforar el cráneo justo por encima de ella (véase la ***figura 5.5***). Cada página del atlas estereotáxico está identificada conforme a la distancia de la sección anterior o posterior respecto a bregma. La cuadrícula de cada página indica las coordenadas de las estructuras cerebrales en el plano ventral a la parte superior del cráneo y lateral a la línea media. Para situar la punta de un electrodo en el fórnix habría que hacer un agujero por encima del objetivo y luego bajar el electrodo por el orificio hasta que su punta esté en la profundidad correcta, en relación a la altitud del cráneo en bregma (véanse las ***figuras 5.4 y 5.5***). Así, localizando una estructura neural (que no se puede ver en el animal de experimentación) en una de las páginas de un atlas estereotáxico, se puede determinar su localización respecto a bregma (que sí se puede ver). Hay que tener en cuenta que, debido a variaciones en la cepa y edad de los animales, la localización que proporcionan los atlas es sólo aproximada. Siempre hay que probar con una nueva serie de coordenadas, seccionar y teñir el encéfalo del animal, comprobar la localización exacta de la lesión, corregir los valores y volver a intentarlo. (Los métodos de sección y tinción cerebral se describirán más adelante.)

atlas estereotáxico Recopilación de esquemas de secciones del encéfalo de un determinado animal con medidas que proporcionan las coordenadas para realizar la cirugía estereotáxica.

aparato estereotáxico Dispositivo que permite al cirujano situar un electrodo o una cánula en un lugar específico del encéfalo.

El aparato estereotáxico

Un **aparato estereotáxico** funciona según principios sencillos. El dispositivo incluye un soporte para la cabeza, que mantiene el cráneo del animal en la ubicación adecuada, un soporte para el electrodo y un mecanismo de graduación por el se mueve este último soporte en distancias ponderadas a lo largo de los tres ejes espaciales: anterior-posterior, dorsal-ventral y lateral-medial. En la figura 5.6 se presenta un aparato estereotáxico diseñado para animales pequeños; se pueden utilizar varios tipos de soportes de cabeza con el fin de adaptar este instrumento a diferentes especies, como ratas, ratones, hámsteres, palomas y tortugas (véase la ***figura 5.6***).

Una vez que se han obtenido las coordenadas estereotáxicas a partir de un atlas estereotáxico, se anestesia al animal, se le coloca en el aparato y se le hace una incisión en el cuero cabelludo. Se localiza bregma, se marcan los números apropiados en el aparato de estereotaxia, se taladra el cráneo y se introduce el dispositivo en el encéfalo hasta las coordenadas correctas. Ahora la punta de la

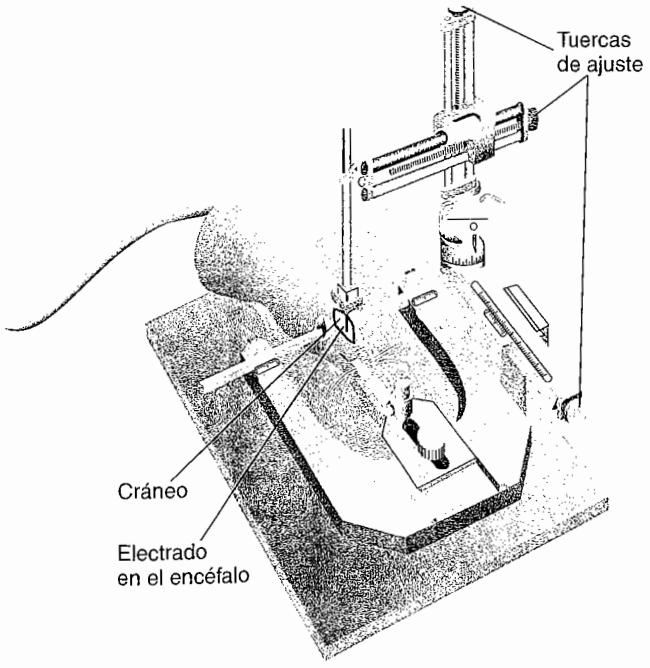


Figura 5.6

Aparato estereotáxico para realizar cirugía cerebral en ratas.

cánula o del electrodo está donde se quería que estuviese y se puede practicar la lesión.

Evidentemente, la cirugía estereotáxica puede utilizarse para otros fines distintos que producir lesiones. Los electrodos situados en el encéfalo pueden emplearse tanto para estimular neuronas como para destruirlas, y se pueden inyectar fármacos que estimulen neuronas o bloqueen receptores específicos. Se pueden implantar cánulas o electrodos permanentes, siguiendo un procedimiento que se describirá luego en este capítulo. En cualquier caso, una vez finalizada la intervención quirúrgica, se cose la herida, se retira al animal del aparato estereotáxico y se deja que se recupere de la anestesia.

A propósito, también hay aparatos estereotáxicos para seres humanos. A veces, los neurocirujanos efectúan lesiones subcorticales —por ejemplo, para reducir los síntomas de la enfermedad de Parkinson—. Por lo general, se valen de múltiples puntos de referencia y verifican la localización del electrodo (o de otro dispositivo) insertado en el encéfalo tomando imágenes de RM antes de producir la lesión cerebral (véase la ***figura 5.7***).

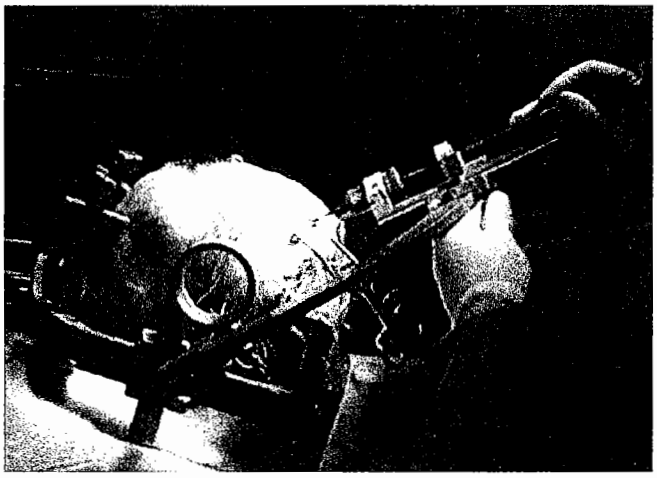


figura 5.7

Cirugía estereotáxica en un paciente humano.
(Fotografía por cortesía de John W. Snell, Departamento de Cirugía Neurológica, Universidad de Virginia).

Métodos histológicos

Después de haber producido una lesión cerebral. y observado sus efectos en la conducta del animal, hay que seccionar y teñir el tejido cerebral de modo que se pueda inspeccionar con el microscopio y localizar el lugar de la lesión. A menudo, las lesiones cerebrales yerran su objetivo, por lo que hay que verificar la localización exacta del daño cerebral después de examinar el comportamiento del animal. Para ello se necesita fijar, seccionar, teñir y examinar el encéfalo. Tomados en conjunto, estos procedimientos se denominan *métodos histológicos.* (El prefijo *histo-* hace alusión al tejido corporal).

Fijación y obtención de secciones

Si se pretende estudiar el tejido tal como era en el momento de la muerte del organismo, se han de destruir las enzimas autolíticas (*autólisis* significa «autodisolución»), o de lo contrario éstas convertirán al tejido en una masa deforme. También ha de mantenerse el tejido en buenas condiciones para evitar que se descomponga por la acción de bacterias o mohos. Con el fin de lograr estos dos objetivos, se sumerge el tejido neural en un **fijador**. El que más frecuentemente se utiliza es la **formalina**, solución acuosa de formaldehído, un gas. La formalina detiene la autólisis, endurece el tejido, que es extremadamente blando y frágil, y elimina cualquier microrganismo que pudiera destruirlo.

Antes de fijar el encéfalo (es decir, de ponerlo en una solución fijadora), por lo general se perfunde. La **perfusión** del tejido (literalmente, «fluir a través de») supone extraer la sangre y sustituirla con otro líquido. El encéfalo del animal se perfunde porque se obtienen mejores resultados histológicos cuando no hay sangre en el tejido. El animal cuyo encéfalo va a estudiarse se sacrifica humanitariamente mediante una sobredosis de un anestésico general. Se abren los vasos sanguíneos de forma que se puedan vaciar de sangre, reemplazándola por una solución salina diluida. Se extrae el encéfalo del cráneo y se coloca en un recipiente que contiene el fijador.

Una vez fijado el encéfalo, hay que seccionarlo en delgadas láminas y teñir diversas estructuras celulares con el fin de examinar pormenorizadamente su estructura. Las secciones se efectúan con un **microtomo** (literalmente, «aquello que corta en finas láminas»). Característicamente, las secciones que se preparan para examinarlas al microscopio óptico tienen un grosor de 10 a 80 µm; las que se preparan para el microscopio electrónico, por lo general menos de 1 µm. (Por ciertas razones, los cortes de tejido cerebral se denominan *secciones*).

Un microtomo consta de tres partes: una cuchilla, una plataforma en donde colocar el tejido, y un mecanismo que hace avanzar la cuchilla (o la plataforma) lo justo después de cada corte, de modo que pueda hacerse otra sección. En la mayoría de los casos, la plataforma

fijador Sustancia química, como la formalina; se utiliza para preparar y conservar tejido corporal.

formalina Solución acuosa del gas formaldehído; el fijador tisular utilizado más frecuentemente.

perfusión Proceso por el cual se reemplaza la sangre de un animal por un fluido tal como una solución salina o un fijador con el fin de preparar al encéfalo para un examen histológico.

microtomo Instrumento con el que se obtienen láminas muy finas de tejidos corporales.

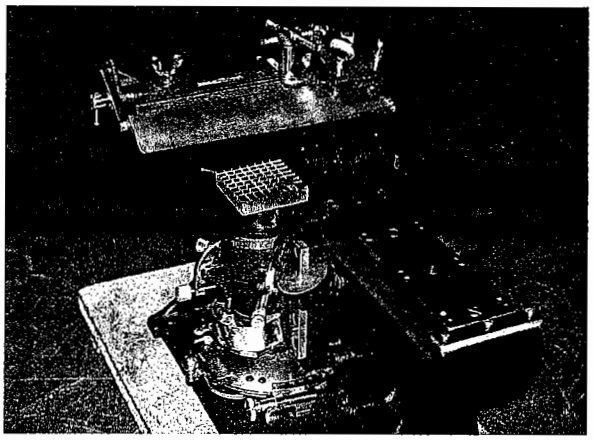


Figura 5.8
Microtomo.

incluye un accesorio que congela el encéfalo, endureciéndolo lo suficiente para poder cortarlo en finas secciones. En la figura 5.8 se muestra un microtomo. El soporte de la cuchilla se desliza hacia delante sobre un riel engrasado y así se obtiene una sección de la parte superior del tejido fijado a la plataforma. Ésta sube automáticamente a una altura predeterminada cuando la cuchilla y el soporte son empujados de nuevo hacia atrás, de manera que el siguiente movimiento hacia delante de la cuchilla corta otra sección (véase la ***figura 5.8***).

Tras haber cortado el tejido, las secciones se montan sobre portaobjetos de vidrio. Éstas pueden entonces teñirse sumergiendo el portaobjetos en diversas soluciones químicas. Por último, las secciones teñidas se cubren con una pequeña cantidad de líquido transparente, conocido como *medio de preparación*, y se coloca una lámina de cristal muy fina (cubreobjetos) sobre ellas. El medio de preparación mantiene fijo el cubreobjetos.

Tinción

Si se observa al microscopio una sección de tejido cerebral sin teñir, se podrán ver los contornos de algunas masas celulares grandes y los fascículos de fibras más destacados. Sin embargo, no se dejarán ver los detalles más finos. Por esta razón, el estudio de la neuroanatomía microscópica requiere tinciones histológicas específicas. Los investigadores han desarrollado muchas tinciones diferentes para identificar sustancias específicas en el interior o el exterior de las células. Para verificar la localización de una lesión cerebral se utilizará una de las más simples: la tinción de los somas celulares.

A finales del siglo pasado, Franz Nissl, un neurólogo alemán, descubrió que un tinte, llamado azul de metileno, podía teñir los somas celulares del tejido cerebral. El material que capta el tinte, conocido como *sustancia de Nissl*, está formado por ARN, ADN y proteínas asociadas localizadas en el núcleo y dispersas, en forma de gránulos, por el citoplasma. Además del azul de metileno se pueden utilizar muchos tintes para teñir los somas celulares, pero el que más se emplea es el violeta de cresilo. Por cierto, los tintes no se desarrollaron expresamente con fines histológicos sino que, en un principio, se fabricaron para teñir telas.

El descubrimiento de las tinciones de somas celulares hizo posible identificar masas nucleares en el encéfalo. En la figura 5.9 se representa una sección frontal de un encéfalo de gato teñida con violeta de cresilo. Repárese en que se pueden distinguir los fascículos de fibras porque tienen un aspecto más claro: no absorben el tinte (véase la ***figura 5.9***). La tinción no tiñe selectivamente los somas celulares neuronales; todas las células, ya sean neuronas o neurogliocitos, quedan teñidas por igual. Le corresponde al investigador determinar cuál es cuál —en función de su tamaño, forma y localización—.

Microscopía electrónica

El microscopio óptico tiene una escasa capacidad de resolución espacial para apreciar pequeños detalles. Debido a la naturaleza de la luz en sí misma, una amplificación de más de unas 1.500 veces no añade ningún detalle. Para poder ver estructuras anatómicas tan pequeñas como las vesículas sinápticas y detalles de los orgánulos celulares, los investigadores han de utilizar un microscopio electrónico. Con él se pasa un haz de electrones de un lado a otro del tejido a examinar. Una sombra del mismo se proyecta entonces sobre una placa fotográfica, la cual queda revelada por los electrones. Las micro



Figura 5.9
Sección frontal del encéfalo de un gato, teñido con violeta de cresilo, una tinción del soma celular. Las puntas de flecha señalan los núcleos o grupos de somas celulares.
(Material histológico por cortesía de Mary Carlson.)

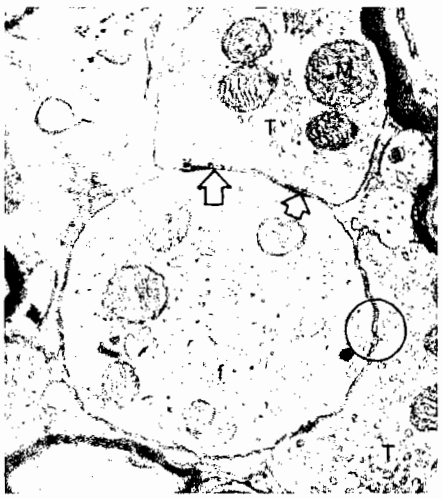
fotografías electrónicas así producidas pueden aportar información sobre los detalles estructurales del orden de unas pocas decenas de nanómetros (véase la ***figura 5.10***).

Un **microscopio electrónico de barrido** proporciona un grado de amplificación (capacidad de aumento) menor que un microscopio electrónico de transmisión corriente, el cual transmite el haz de electrones a través del tejido. En cambio, muestra los objetos en tres dimensiones. El microscopio examina («barre») el tejido mediante un haz móvil de electrones. La información recibida por la reflexión del haz se utiliza para producir una imagen tridimensional muy detallada (véase la ***figura 5.11***).

Marcado de conexiones neurales

Supóngase que se está interesado en averiguar cuáles son los mecanismos neurales que controlan la conducta reproductora. Para empezar, se quisiera estudiar la fisiología de la conducta sexual de ratas hembra. A partir de algunas pistas obtenidas leyendo artículos de experimentos realizados por otros investigadores publicados en revistas científicas, se les practica la cirugía estereotáxica a dos grupos de ratas hembra. A las ratas del grupo experimental se les hace una lesión en el núcleo ventromedial del hipotálamo (HVM), y a las ratas del grupo de referencia una lesión falsa. Después de unos cuantos días de recuperación, se acomoda (individualmente, por supuesto) a los animales con ratas macho. Las hembras del grupo de referencia respondieron positivamente a las atenciones de los machos: aceptaron la conducta de cortejo, a lo que siguió la copulación. Por el contrario, las hembras con lesiones en el HVM rechazaron las atenciones de los machos y rehuyeron la copulación. Mediante técnicas histológicas, se confirmó que, en efecto, el HVM del encéfalo de los animales de experimentación estaba destruido. (Un animal del grupo experimental copuló, pero más tarde se vio que en él la lesión no había afectado al HVM, de modo que se descartaron los datos de dicho sujeto).

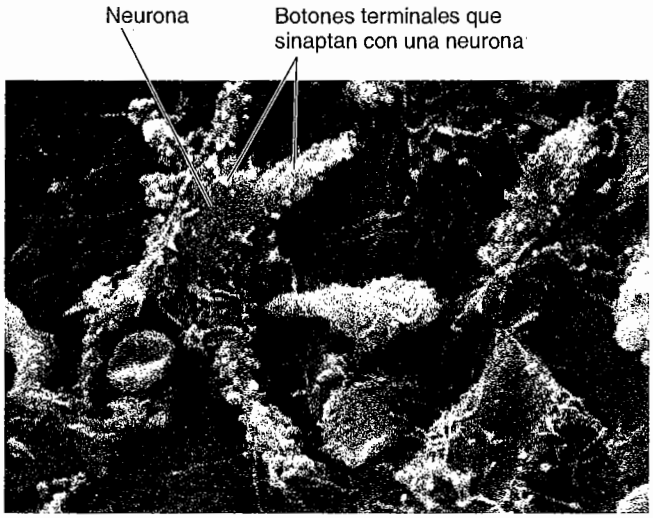
Los resultados de este experimento indican que las neuronas del HVM parecen intervenir en las funciones requeridas para la conducta de cópula de las hembras. (Dicho sea de paso, resulta que estas lesiones no afectan a la conducta de apareamiento de los machos). Así que ¿adónde nos lleva esto? ¿Cuál es el siguiente paso? De hecho, se pueden seguir explorando muchos aspectos del tema. Uno de ellos concierne al sistema de estructuras cerebrales que participan en la conducta de apareamiento de las hembras. Evidentemente, el HVM no opera sólo, recibe aferencias de ciertas estructuras y envía eferencias a otras. La cópula requiere integrar percepciones visuales, táctiles y olfativas, y organizar los movimientos en respuesta a los de la pareja. Además, se necesita que todo el sistema sea



5.10

Microfotografía electrónica de una sección a través de una sinapsis axodendrítica. Se señalan con flechas dos regiones sinápticas, y se destaca con un círculo una región de pinocitosis en un botón terminal adyacente, que posiblemente representa el reciclado de la membrana de la vesícula. T = botón terminal; f = microfilamentos; M = mitocondrias.

(De Rockel, A. J. y Jones, E. G. *Journal of Comparative Neurology*, 1973, *147*, 61-92).

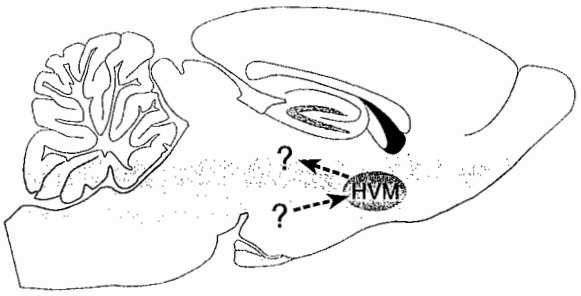


5.11

Microfotografía electrónica de barrido de neuronas y neuroglia.

(De Kessel, R. G. y Kardon, R. H. *Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*. San Francisco: W. H. Freeman, 1979. Reproducido con permiso).

microscopio electrónico de barrido Microscopio que aporta información tridimensional sobre la forma de la superficie de pequeños objetos.



5.12

Una vez que se sabe que una determinada región del encéfalo interviene en el control de una determinada función, cabe preguntarse cuáles son las estructuras que le aportan información y cuáles la reciben de ella.

activado por las hormonas sexuales adecuadas.¿Cuál es la función exacta del HVM en este complejo sistema?

Antes de pretender contestar a esta pregunta hay que saber más acerca de las conexiones del HVM con el resto del encéfalo. ¿Qué estructuras envían sus axones al HVM y a qué estructuras los envía éste a su vez? Una vez sabido cuáles son las conexiones, se podrá investigar la función de estas estructuras y el carácter de sus interacciones (véase la ***figura 5.12***).

¿Cómo se pueden investigar las conexiones del HVM? Esta cuestión no se puede resolver mediante procedimientos histológicos que tiñen todas las neuronas, como hace la tinción de los somas celulares. Si se observa detenidamente un encéfalo que ha sido preparado con tales métodos, únicamente se verá una masa enmarañada de neuronas. Pero en los últimos años los investigadores han desarrollado métodos de gran precisión que hacen resaltar a neuronas específicas de entre todas las demás.

Marcado de axones eferentes

En última instancia, el HVM tiene que afectar a la conducta. Es decir, las neuronas de este núcleo tienen que enviar axones a zonas del encéfalo en las que haya neuronas que medien los movimientos musculares. Probablemente la vía no sea directa; lo más seguro es que las neuronas del HVM afecten a neuronas localizadas en otras estructuras, las cuales a su vez influyan en las de otras estructuras, hasta que, finalmente, las neuronas motoras apropiadas sean estimuladas. Para poner de manifiesto este sistema se han de identificar las rutas que siguen los axones que salen del HVM. En otras palabras, se pretende ahora marcar los *axones eferentes* de dicha estructura.

Para marcar dichos axones se utilizará un **método de marcado anterógrado**. (*Anterógrado* significa «que se mueve hacia delante»). Estos métodos emplean sustancias que son captadas por las dendritas o los somas celulares y transportadas a lo largo del axón hasta los botones terminales.

A lo largo de los años, los neurocientíficos han desarrollado diferentes métodos para marcar las vías que siguen los axones eferentes. Un método ideado recientemente está desplazando a los anteriores, por lo que en este caso se utilizará éste. Los biólogos celulares han descubierto que una familia de proteínas producidas por plantas se unen a moléculas complejas específicas que existen en las células del sistema inmunitario. Se ha encontrado que estas proteínas, llamadas lecitinas, también pueden emplearse para trazar las vías neurales. Una lecitina determinada, la **PHA-L** (*phaseolus vulgaris leukoagglutinin*, si es que le interesa al lector saberlo), producida por la judía, es la que se emplea para identificar los axones eferentes.

Para descubrir el destino de los axones eferentes de las neuronas localizadas en el HVM, se inyecta en él una minúscula cantidad de PHA-L. (Para hacerlo se utilizará, obviamente, un aparato estereotáxico). Las moléculas de PHA-L son captadas por las dendritas y transportadas a través del soma al axón, por donde viajan mediante transporte axoplásmico rápido hasta los botones terminales. En pocos días las células están llenas de moléculas de PHA-L en su totalidad: las dendritas, el soma, el axón y todas sus ramificaciones, y los botones termínales. Entonces, se sacrifica al animal, se secciona el encéfalo y se acoplan las secciones sobre portaobjetos. Para poder ver las moléculas de PHA-L se aplica un método *inmunocitoquímico* especial, y las preparaciones se examinan al microscopio (véase la ***figura 5.13***).

Los **métodos inmunocitoquímicos** sacan provecho de las reacciones inmunitarias. El sistema inmunitario del organismo tiene la capacidad de producir anticuerpos en respuesta a los antígenos. Los *antígenos* son proteínas (o péptidos), como las que se encuentran en la superficie de las bacterias o los virus. Los *anticuerpos*, que también son proteínas, son producidos los leucocitos de la sangre para destruir a los microrganismos invasores. Los anticuerpos o bien son segregados por los leucocitos o bien se sitúan sobre su superficie, al igual que los receptores de los neurotransmisores se localizan sobre la membrana de las neuronas. Cuando los antígenos presentes en la superficie del microrganismo invasor entran en contacto con los anticuerpos que los reconocen, éstos desencadenan el ataque de los leucocitos sobre el invasor.

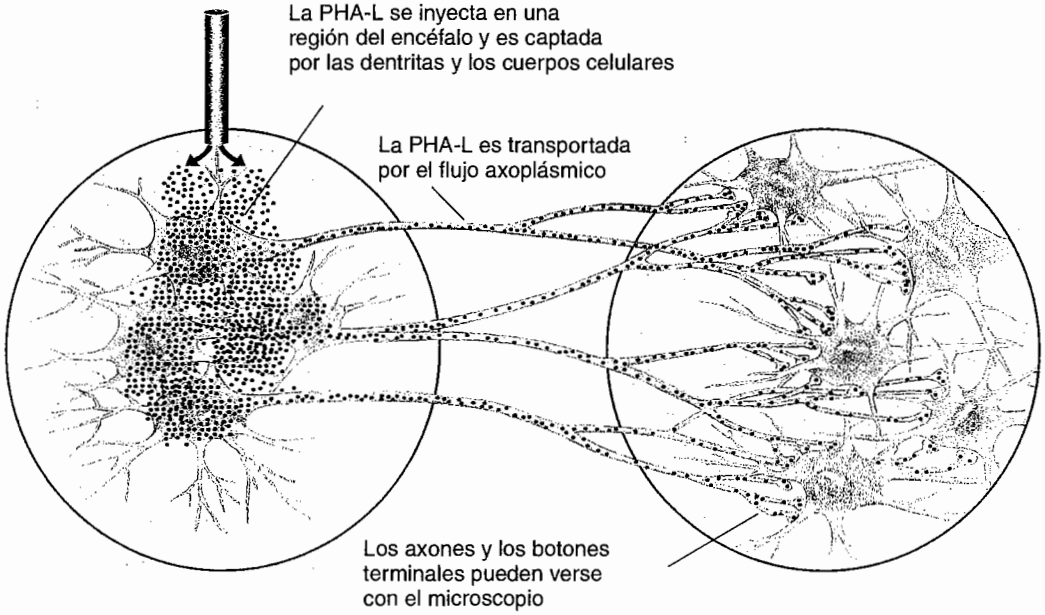
método de marcado anterógrado Método histológico que marca los axones y los botones terminales de neuronas cuyos somas celulares se localizan en una región determinada.

PHA-L *Phaseolus vulgaris leukoagglutinin*; proteína derivada de las judías, que se utiliza como marcador anterógrado; es captada por las dendritas y los somas celulares y transportada hasta los extremos de los axones.

método inmunocitoquímico Método histológico que emplea anticuerpos radioactivos o anticuerpos ligados a una molécula teñida para indicar la presencia de determinadas proteínas de péptidos.

figura 5.13

Fundamento del uso de PHA-L para marcar los axones eferentes.



Los biólogos celulares han desarrollado métodos de producción de anticuerpos para cualquier péptido o proteína. Las moléculas de los anticuerpos están unidas a distintos tipos de moléculas de colorantes. Algunos de estos colorantes reaccionan con otras sustancias y tiñen el tejido de color marrón. Otros son fluorescentes: brillan cuando son expuestos a una luz de una determinada longitud de onda. Para determinar en qué parte del encéfalo se localiza el péptido o la proteína (el antígeno), los investigadores sumergen secciones frescas de tejido cerebral en una solución que contiene las moléculas de anticuerpo/colorante. Los anticuerpos se unen a su antígeno. Cuando el investigador examina las secciones con un microscopio (bajo una luz de una determinada longitud de onda, en el caso de tintes fluorescentes) puede ver cuáles son las partes del encéfalo —incluso qué neuronas individuales— contienen el antígeno.

La figura 5.14 muestra cómo se puede utilizar la PHA-L para identificar las eferencias de una región determinada del encéfalo. Se inyectaron moléculas de esta sustancia en el HVM. Dos días después, cuando la PHA-L había sido absorbida por las neuronas de esa región y transportada a los extremos de sus axones, se sacrificó al animal. Las secciones del encéfalo se trataron con un anticuerpo de la PHA-L, unido a un tinte que tiñe el tejido de color marrón rojizo. La figura 5.14(a) muestra el lugar de la inyección; como se puede ver, la lecitina llena los somas

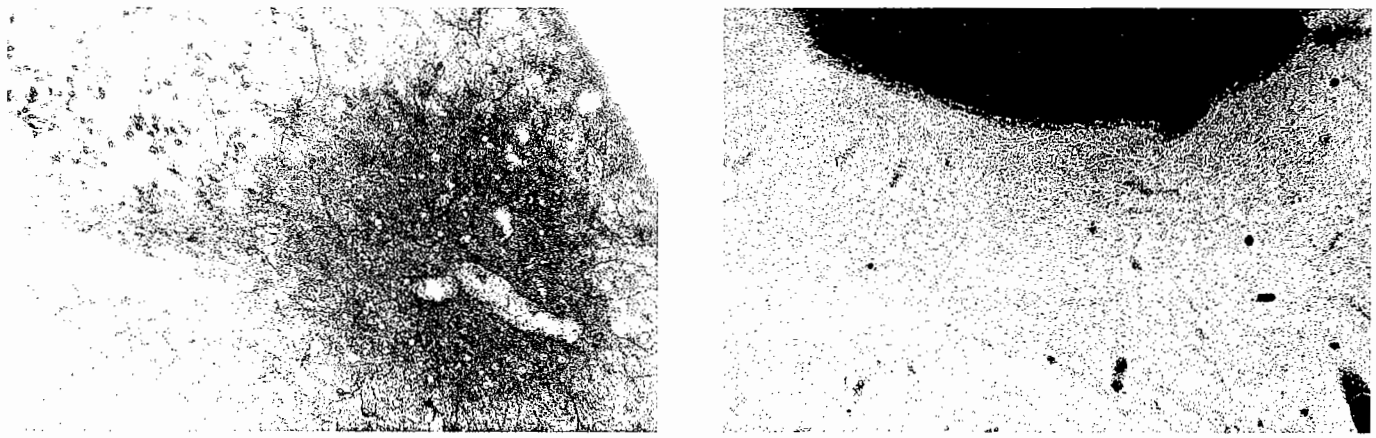


figura 5.14

Método de marcado anterógrado. Se inyectó PHA-L en el núcleo ventromedial del hipotálamo (HVM), donde fue captado por las dendritas y transportado a través de los axones de las células hasta los botones terminales. (a) Lugar de la inyección. (b) Axones y botones terminales de la sustancia gris periacueductal (SPG) marcados.
(Cortesía de Kirsten Nielsen Ricciardi y Jeffrey Blaustein, Universidad de Massachussets.)

celulares y las dendritas cercanas (véase la ***figura 5.14a***). La figura 5.14(b) presenta una microfotografía de la sustancia gris periacueductal (SGP). Esta región contiene algunos axones y botones terminales marcados (en dorado), lo cual demuestra que algunos axones eferentes del HVM terminan en la SGP (véase la ***figura 5.14b***).

Para seguir con el estudio de la función del HVM en la conducta sexual de las hembras habría que averiguar cuáles son las estructuras que reciben información de las neuronas del HVM (entre ellas, la SGP) y ver qué sucede cuando se lesiona cada una de ellas. Supóngase que el daño de algunas de estas estructuras altera también la conducta sexual femenina. Se inyectará PHA-L en dichas estructuras y se observará hacia dónde se dirigen sus axones. Finalmente, se descubrirá la vía principal que va desde el HVM hasta las neuronas motoras cuya actividad es necesaria para copular. (De hecho, los investigadores ya lo han hecho y algunos de los resultados obtenidos se expondrán en el capítulo 10).

Marcado de axones aferentes

Trazar los axones eferentes del HVM sólo explicará parte de la historia sobre los circuitos neurales implicados en la conducta sexual femenina: la parte que ocurre entre el HVM y las neuronas motoras. ¿Qué hay en cuanto a los circuitos que se sitúan antes del HVM? ¿Interviene de algún modo el HVM en el análisis de la información sensorial (como la visión, el olor o el toque del macho)? O tal vez los efectos activadores de las hormonas sexuales de la hembra sobre su conducta actúan a través del HVM, o de neuronas cuyos axones establecen sinapsis allí. Para descubrir cuáles son las regiones del encéfalo que están involucradas en los componentes «de la corriente superior» de los circuitos neurales, se ha de determinar cuáles son las aferencias que recibe el HVM —sus conexiones aferentes—. Para hacerlo, se empleará un **método de marcado retrógrado**.

Retrógrado significa «que se mueve hacia atrás». Los métodos de marcado retrógrado emplean sustancias que son captadas por los botones terminales y transportadas de vuelta a lo largo de los axones hacia los somas celulares. El método para identificar las aferencias que recibe una determinada región del encéfalo es similar al utilizado para identificar sus eferencias. En primer lugar, se inyecta en el HVM una pequeña cantidad de una sustancia denominada **oro fluorado**. La sustancia es absorbida por los botones terminales y transportada de vuelta a los somas celulares mediante transporte axoplásmico retrógrado. Pocos días después se sacrifica al animal, se secciona su encéfalo, y se examina el tejido bajo una luz de la longitud de onda adecuada. Las moléculas de oro fluorado emiten fluorescencia bajo esta luz. Se encontrará que la amígdala medial es una de las regiones que aportan aferencias al HVM (véase la ***figura 5.15***).

Los métodos de marcado anterógrado y retrógrado que se han descrito identifican un solo eslabón de una cadena de neuronas —neuronas cuyos axones entran o

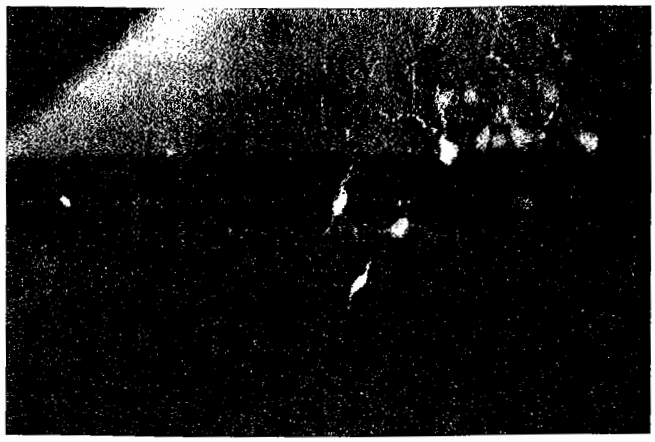


Figura 5.15

Método de marcado retrógrado. Se inyectó oro fluorado en el HVM, donde fue captado por los botones terminales y transportado de vuelta a través de los axones hasta sus somas celulares. La fotografía muestra estos somas celulares, localizados en la amígdala medial.
(Cortesía de Yvon Delville, *Medical School*, Massachusetts University.)

salen de una región cerebral determinada—. Los métodos de marcado *transneuronal* identifican una serie de dos, tres o más neuronas que forman conexiones sinápticas en serie una con otra. El método de marcado transneuronal más eficaz emplea un **virus de la seudorrabia** —una forma debilitada del virus herpes del cerdo que originalmente se concibió como vacuna—. El virus se inyecta directamente en una región cerebral, es captado por las neuronas del lugar y las infecta. El virus se extiende a través de las neuronas infectadas y finalmente es liberado, contagiando la infección a las neuronas con las que establece conexiones sinápticas. Algunas neuronas son destruidas por el virus; otras sobreviven a la infección. Este método puede utilizarse para marcar los circuitos, ya sea en dirección anterógrada o retrógrada.

Cuanto más espera el investigador tras inyectar el virus, mayor es la cantidad de neuronas que llegan a infectarse. Después de que el animal haya sido sacrificado y su encéfalo seccionado, se aplican métodos inmunocitoquímicos

método de marcado retrógrado Método histológico que marca los somas celulares a los que pertenecen los botones terminales de los axones que establecen sinapsis con las células de una determinada región.

oro fluorado Tinción que sirve como marcador retrógrado; lo captan los botones terminales y lo transportan de vuelta a los somas celulares.

virus de la seudorrabia Forma debilitada de un virus herpes del cerdo; se usa como marcador transneuronal, el cual marca una serie de neuronas que están conectadas entre sí mediante sinapsis.

para localizar una proteína producida por el virus. Por ejemplo, Daniels, Miselis y Flanagan-Cato (1999) inyectaron el virus de la seudorrabia en los músculos que controlan la postura de apareamiento de las ratas hembra. Tras unos cuantos días, se sacrificó a las ratas y se buscaron en su encéfalo signos de infección vírica. El estudio indicó que el virus encontró su camino a lo largo de los nervios motores hasta las neuronas motoras de la médula espinal, de ahí a la formación reticular del bulbo, luego a la sustancia gris periacueductal y por último al HVM. Estos resultados confirman los de los métodos de marcado anterógrado y retrógrado que se acaban de describir. (También se encontraron neuronas infectadas en otras estructuras, pero ésto no es relevante en esta exposición).

Combinándolos, los métodos de marcado anterógrado y retrógrado —incluyendo los métodos transneuronales— permiten descubrir circuitos de neuronas interconectadas. Así, estos métodos contribuyen a obtener un «diagrama del cableado neural» del encéfalo (véase la ***figura 5.16***). Provistos de otros métodos de investigación (incluidos algunos de los que se describirán más adelante en este capítulo), se puede tratar de descubrir las funciones de cada uno de los componentes de dicho circuito.

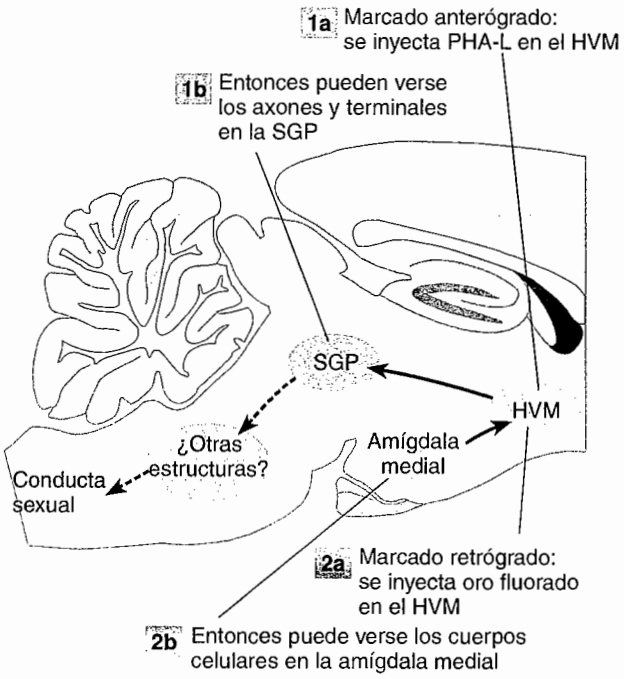
Estudio del cerebro humano *in vivo*

Hay muy buenas razones para investigar las funciones del encéfalo de otros animales aparte de los seres humanos. Una de ellas es que se pueden comparar los resultados de estudios realizados con diferentes especies para sacar algunas conclusiones sobre la evolución de varios sistemas neurales. Aunque nuestro principal foco de interés sean las funciones del encéfalo humano, obviamente no se puede pedir a las personas que se sometan a cirugía cerebral con el fin de investigarlo. Pero, a veces, las enfermedades y los accidentes dañan el encéfalo humano, y si se sabe dónde se ha producido la lesión se puede estudiar la conducta de esas personas e intentar hacer el mismo tipo de inferencias que se hicieron respecto a las lesiones cerebrales producidas intencionadamente en los animales de laboratorio. El problema es ¿dónde se localiza la lesión?

En el pasado, un investigador podía estudiar la conducta de una persona con daño cerebral y no saber nunca con exactitud su localización. La única manera de asegurarse era conseguir el cerebro del paciente cuando moría y examinarlo al microscopio. Pero solía ser imposible. En ocasiones, el paciente sobrevivía al investigador. Había casos en que el paciente cambiaba de residencia. Algunas veces (quizá demasiadas), la familia no concedía la autorización para la autopsia. Debido a estos problemas prácticos, el estudio de los efectos comportamentales del daño en regiones específicas del encéfalo humano progresa más bien lentamente.

Los recientes avances en las técnicas de rayos X y en la tecnología de los ordenadores han llevado a concebir varios métodos para estudiar la anatomía del cerebro *in vivo*. Dichos avances permiten a los investigadores examinar la localización y extensión de la lesión cerebral mientras el paciente está aún vivo. El primer método que se ideó recibió el nombre de **tomografía axial computarizada** (**TAC**) (de los términos griegos *tomos*, «corte» y *graphein*, «escribir»). Este procedimiento, al que frecuentemente se le llama *imagen de TAC*, funciona como sigue: se coloca la cabeza del paciente en un amplio cilindro con forma ovalada. El cilindro contiene un aparato de rayos X y, justo enfrente de él (al otro lado de la cabeza del paciente), hay un detector de rayos X. El haz de rayos X pasa a través de la cabeza del paciente y el detector mide la cantidad de radioactividad que se transmite. Este haz explora la cabeza desde todos los ángulos, y un ordenador convierte los valores que recibe del detector en imágenes del cráneo y su contenido (véase la ***figura 5.17***).

En la figura 5.18 se presenta una serie de estas imágenes de TAC obtenidas de la cabeza de una paciente que había sufrido una apoplejía. Este accidente cerebrovascular dañó una parte del encéfalo implicada en la consciencia del propio cuerpo y en la percepción del espacio.



5.16

Una de las aferencias al HVM y una de las eferencias, puestas de manifiesto por los métodos de marcado anterógrado y retrógrado.

tomografía axial computarizada (TAC) Instrumento que emplea un ordenador para analizar los datos obtenidos por un haz de rayos X, el cual efectúa un barrido para presentar una radiografía bidimensional de una «sección» a través del cuerpo.



Figura 5.19

RM sagital medial de un encéfalo humano.
(Foto por cortesía de *Philips Medical Systems*).

funciones. El método de lesión es el más antiguo de los que se emplean en este tipo de investigación y sigue siendo uno de los más útiles. Una lesión subcortical se efectúa con la ayuda de un aparato estereotáxico. Se obtienen las coordenadas en un atlas estereotáxico, y luego se sitúa la punta del electrodo o de la cánula en la sede del objetivo. Se realiza una lesión haciendo pasar corriente de RF a través del electrodo o infundiendo un aminoácido excitatorio a través de la cánula, produciendo así una lesión excitotóxica. La ventaja de estas lesiones es que sólo destruyen los somas celulares de las neuronas; los axones que atraviesan la región no resultan dañados.

Se ha de determinar la localización de la lesión tras haber observado la conducta del animal. El animal se sacrifica de forma humanitaria, se perfusiona el encéfalo con una solución salina, se extrae del cráneo y se conserva en un fijador como la formalina. Se utiliza un microtomo para seccionar el tejido, el cual generalmente se ha congelado con el fin de endurecerlo suficientemente para poder cortarlo en finas secciones. Estas se montan en portaobjetos, teñidas con un colorante de somas celulares, y se examinan al microscopio.

El microscopio óptico permite ver las células y sus orgánulos más grandes, pero para ver los pequeños pormenores, tales como cada una de las mitocondrias o las vesículas sinápticas, se necesita un microscopio electrónico. El microscopio electrónico de barrido proporciona una vista tridimensional del tejido, pero con amplificación menor que el microscopio electrónico de transmisión convencional.

El siguiente paso en un programa de investigación a menudo requiere que el investigador descubra las conexiones aferentes y eferentes de la región que se está estudiando con el resto del encéfalo. Las conexiones eferentes (las que transmiten información de la región en cuestión a otras partes del encéfalo) son puestas de manifiesto con métodos de marcado anterógrado, como el que utiliza PHA-L. Las conexiones aferentes (aquellas que llevan información a la región en cuestión desde otras partes del encéfalo) se evidencian con métodos de marcado retrógrado, como el que usa oro fluorado. Las cadenas de neuronas que establecen conexiones sinápticas pueden verse con métodos de marcado transneuronal, los cuales emplean el virus de la seudorrabia.

Aunque no se realizan lesiones deliberadas en el encéfalo de los seres humanos con fines de investigación, las enfermedades y los accidentes pueden causar una lesión cerebral y, si se sabe dónde se localiza dicha lesión, se puede estudiar la conducta de los sujetos y sacar conclusiones acerca de la localización de los circuitos neurales que llevan a cabo funciones importantes. Si el paciente muere y puede disponerse de su encéfalo para examinarlo, se pueden aplicar los métodos histológicos habituales. En otro caso, se puede examinar el cerebro *in vivo* utilizando exploraciones con TAC o con RM.

En la ***tabla 5.1*** se resumen los métodos de investigación descritos en este apartado.

Registro y estimulación de la actividad neural

La primera parte de este capítulo se ocupó de la anatomía del encéfalo y los efectos de las lesiones en determinadas regiones cerebrales. Esta sección aborda una aproximación diferente: el estudio del encéfalo mediante el registro o la estimulación de la actividad de regiones específicas. Las funciones cerebrales implican la actividad de circuitos neuronales; así, las diferentes percepciones y respuestas comportamentales implican diferentes patrones de actividad cerebral. Los investigadores han elaborado métodos para registrar estos patrones o para producirlos de forma artificial.

Registro de la actividad neural

Los axones producen potenciales de acción, y los botones terminales provocan potenciales postsinápticos en la membrana de las células con las que establecen sinapsis. Estos fenómenos eléctricos pueden registrarse (como se vio en el capítulo 2), y los cambios en la actividad eléctrica de una región concreta se pueden utilizar para determinar si dicha región participa en el control de diversas conductas. Por ejemplo, pueden hacerse registros durante la presentación de un estímulo, el proceso de toma de decisiones o la ejecución de una actividad motora.

5.1

Métodos de investigación: Parte I

OBJETIVO DEL MÉTODO	MÉTODO	OBSERVACIONES
Destruir o inactivar regiones cerebrales específicas	Lesión por radiofrecuencia	Destruye todo el tejido cerebral próximo a la punta del electrodo
	Lesiones excitotóxicas; utiliza aminoácidos excitatorios como el ácido caínico	Destruye sólo los somas celulares próximos al extremo de la cánula; no afecta a los axones que atraviesan la región
	Lesión con 6-HD	Destruye las neuronas catecolaminérgicas próximas al extremo de la cánula
	Infusión de un anestésico local; criodo	Inactiva temporalmente regiones cerebrales específicas; el animal puede servir como su propio testigo
Situar electrodos o cánulas en una región intracerebral específica	Cirugía estereotáxica	Consultar un atlas estereotáxico para determinar las coordenadas
Encontrar la sede de la lesión	Perfusión del encéfalo, fijación, sección y tinción de las secciones	
Identificar los axones eferentes de una región determinada y los botones terminales de dichos axones	Método de marcado anterógrado, como el de PHA-L	
Identificar la localización de neuronas cuyos axones terminan en una región determinada	Método de marcado retrógrado, como el oro fluorado	
Identificar series de neuronas que están conectadas sinápticamente	Método de marcado transneuronal; utiliza el virus de la seudorrabia	Puede utilizarse tanto para el marcado anterógrado como para el retrógrado
Identificar la localización de la lesión en el encéfalo humano vivo	Tomografía computarizada (TAC)	Muestra secciones del encéfalo; utiliza rayos X
	Resonancia magnética (RM)	Muestra secciones del encéfalo; mejor resolución espacial que la TAC; utiliza un campo magnético y ondas de radio

Los registros pueden realizarse *crónicamente*, durante un largo período de tiempo después de que el animal se haya recuperado de la intervención quirúrgica; o de forma *aguda*, durante un período de tiempo relativamente corto durante el cual el animal permanece anestesiado. Los registros agudos, efectuados bajo anestesia, por lo general se limitan al estudio de las vías sensoriales. Dichos registros rara vez se acompañan de observaciones comportamentales, ya que la capacidad comportamental de un animal anestesiado es, cuando menos, limitada.

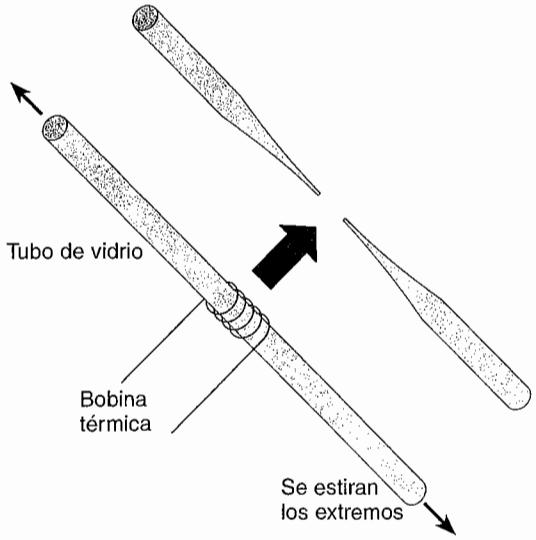
Registro con microelectrodos

Los agentes químicos que afectan a las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas también afectan al sueño REM. Supóngase que, sabiendo esto, uno se plantea si la actividad de las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas variaría durante las diferentes fases del sueño. Para averiguarlo, se registraría la actividad de dichas neuronas con microelectrodos. Los **microelectrodos** tienen una punta muy fina, lo suficientemente pequeña para poder registrar la actividad eléctrica de neuronas individuales. Esta técnica se denomina generalmente **registro de neuronas individuales** (o de unidades).

Los microelectrodos se pueden fabricar con tubos de vidrio muy finos. Como se vio en el capítulo 2, estos electrodos pueden utilizarse para registrar los potenciales de acción en el axón gigante del calamar. Los electrodos de vidrio tienen una propiedad interesante. Si se calientan hasta ablandarlos y se estiran sus extremos hasta que se separan, el vidrio reblandecido se alarga y se consigue un filamento muy fino. Sin embargo, independientemente de

microelectrodo Electrodo muy fino, generalmente se utiliza para registrar la actividad de neuronas individuales.

registro de neuronas individuales Registro de la actividad eléctrica de una sola neurona.



5.20

Microelectrodos fabricados calentando la parte central de un tubo capilar alargado de vidrio y estirando los extremos.

lo fino que llegue a ser, sigue teniendo un orificio que lo recorre de un extremo al otro. Para construir un microelectrodo de vidrio, se calienta la zona media de un tubo capilar (vidrio de un diámetro externo de aproximadamente 1 mm) y luego se estiran con fuerza sus extremos. El tubo de vidrio se va haciendo cada vez más delgado, hasta que se quiebra. El resultado son dos microelectrodos, que se representan en la ***figura 5.20.*** (Éstos se obtienen generalmente con la ayuda de un aparato especial, llamado *tirador de microelectrodos*). El vidrio no conduce corriente eléctrica, por lo que el microelectrodo se rellena de un líquido conductor, como una solución de cloruro de potasio.

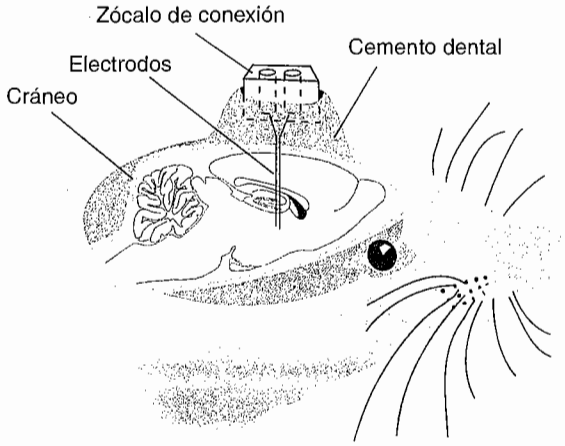
Puesto que se quiere registrar la actividad de neuronas individuales durante un largo período de tiempo en animales no anestesiados, se elegirán electrodos que duren más. Se puede conseguir un juego de cables muy finos, unidos en un manojo. Los cables se aíslan con un barniz especial de modo que sólo sus puntas queden sin recubrir. Los cables son lo suficientemente flexibles para poder seguir los movimientos del tejido cerebral causados por los movimientos de la cabeza del animal. En consecuencia, se reduce la probabilidad de dañar a las neuronas cuya señal se está registrando. Por otra parte, se puede registrar la actividad de varias neuronas individuales de una región concreta del encéfalo.

Los electrodos se implantan en el encéfalo de los animales mediante cirugía estereotáxica. Luego se conectan a unos zócalos de conexión eléctrica en miniatura y éstos se fijan al cráneo del animal con una pasta que en un principio se ideó para uso de los dentistas (cemento dental). Luego, cuando el animal se ha recuperado de la cirugía, ya se le puede «conectar» al sistema de registro. Los animales de laboratorio no prestan atención a los zócalos de conexión eléctrica que tienen sobre la cabeza y se comportan con bastante normalidad (véase la ***figura 5.21***).

En muchas ocasiones, los investigadores fijan dispositivos bastante complejos al cráneo del animal cuando implantan microelectrodos. Estos dispositivos incluyen mecanismos de tornillos que permiten al experimentador desplazar el electrodo —o el conjunto de electrodos— al interior del encéfalo, de forma que pueda registrar diferentes partes del encéfalo mientras realiza sus observaciones.

Las señales eléctricas que detectan los microelectrodos son bastante débiles y tienen que amplificarse. Los amplificadores utilizados con tal fin funcionan de la misma manera que los de un equipo estéreo, convirtiendo las débiles señales registradas en el encéfalo en otras más fuertes. Estas señales pueden verse en un osciloscopio y almacenarse en la memoria de un ordenador para analizarlas más tarde.

¿Cuáles son los resultados de este registro de neuronas serotoninérgicas y adrenérgicas? Como se estudiará en el capítulo 9, si se registra la actividad de neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas durante diferentes fases del sueño se encontrará que la frecuencia de descarga de estas neuronas decae casi hasta cero durante el sueño REM. Esta observación sugiere que dichas neuronas tienen un efecto *inhibitorio* sobre este tipo de sueño. Es decir, el sueño REM no puede ocurrir hasta que estas neuronas dejan de descargar.



5.21

Grupo de electrodos unidos permanentemente al cráneo mediante una base de cemento.

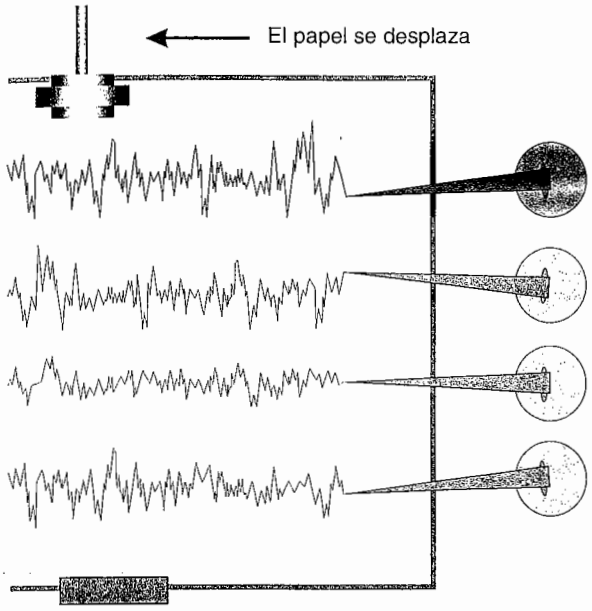


FIGURA 5.22

Registro obtenido mediante un oscilógrafo de tinta (polígrafo).

Registro con macroelectrodos

A veces se quiere registrar la actividad de una región global del encéfalo, no la actividad de las neuronas individuales que se localizan en ella. Para hacerlo se utilizarían macroelectrodos. Los **macroelectrodos** no detectan la actividad de neuronas individuales; antes bien, los registros que se obtienen mediante tales dispositivos representan los potenciales postsinápticos de muchos miles —o millones— de células del área en que se sitúa el electrodo. Estos electrodos pueden consistir en alambres no afilados insertados en el encéfalo, tornillos fijados sobre el cráneo o incluso discos de metal pegados sobre el cuero cabelludo de sujetos humanos con una pasta especial que conduce la electricidad. Los registros, en particular los tomados del cuero cabelludo, representan la actividad de una gran cantidad de neuronas, cuyas señales eléctricas atraviesan las meninges, el cráneo y el cuero cabelludo antes de alcanzar los electrodos.

En algunas ocasiones, los neurocirujanos implantan macroelectrodos directamente en el interior del encéfalo humano. La razón de hacerlo es detectar el origen de una actividad eléctrica anómala que origina frecuentes convulsiones. Una vez detectada la fuente, el cirujano puede abrir el cráneo y extraer el foco de las convulsiones —habitualmente, tejido cicatricial producido por un daño cerebral ocurrido años antes—. Más frecuentemente, la actividad eléctrica del encéfalo humano se registra mediante electrodos pegados al cuero cabelludo, y se puede observar en un *oscilógrafo de tinta*, comúnmente denominado *polígrafo*.

Un polígrafo contiene un mecanismo que hace avanzar una larga tira de papel sobre la que escriben una serie de plumillas. Éstas básicamente son manecillas de grandes voltímetros, que se mueven hacia arriba y abajo en respuesta a la señal eléctrica que les envían los amplificadores biológicos. En la figura 5.22 se representa un registro de la actividad eléctrica obtenido mediante macroelectrodos situados en varios lugares del cuero cabelludo de un individuo (véase la ***figura 5.22***). Dichos registros se llaman **electroencefalogramas** (**EEGs**), o «escritos de la electricidad de la cabeza». Pueden utilizarse para el diagnóstico de la epilepsia o de tumores cerebrales, o para estudiar las fases de sueño y vigilia, las cuales se asocian a patrones de actividad eléctrica característicos.

Otra aplicación del EEG es supervisar el estado del encéfalo durante intervenciones que, en principio, pueden dañarlo. El autor presenció una de estas intervenciones hace varios años.

La Sra. F. sufrió un ataque cardíaco moderado y las pruebas posteriores indicaron que padecía una considerable ateroesclerosis, generalmente denominada «endurecimiento de las arterias». Muchas de sus arterias se habían estrechado debido a placas ateroescleróticas ricas en colesterol. Un trombo, formado en una parte especialmente estrecha de una de sus arterias coronarias, fue lo que provocó el ataque. Tras su primer ataque, su médico le prescribió un fármaco que reducía la tendencia de sus trombocitos (plaquetas sanguíneas) a formar coágulos.

Sabiendo que la ateroesclerosis no se limita a las arterias del corazón, el médico utilizó el fonendoscopio para auscultarle las arterias carótidas y, con bastante claridad, escuchó —especialmente en el lado izquierdo— los característicos ruidos (el término procede de la palabra francesa *bruits*) que se producían cuando la sangre pasaba por sus estrechos y endurecidos vasos sanguíneos. Meses después de su ataque al corazón, la Sra. F. tuvo varios *ataques isquémicos transitorios*, breves episodios de síntomas neurológicos que parecen deberse a trombos que se forman y luego se disuelven en los vasos sanguíneos cerebrales. En su caso, le provocaron entumecimiento en el brazo derecho y dificultades para hablar. Su médico la refirió a un neurólogo, quien le mandó hacerse un angiograma. Este reveló que su arteria carótida izquierda estaba casi totalmente obstruida. El neurólogo recomendó a la Sra. F. que consultara al neurocirujano, y éste la urgió a someterse a una intervención quirúrgica en la que se extraería la placa que

macroelectrodo Electrodo que se usa para registrar la actividad eléctrica de una gran cantidad de neuronas en una región determinada del encéfalo; mucho más grande que un microelectrodo.

electroencefalograma (EEG) Potencial eléctrico cerebral registrado mediante electrodos situados en el cuero cabelludo.

estaba obstruyendo parte de su arteria carótida izquierda, con lo que aumentaría el aporte sanguíneo al lado izquierdo del encéfalo.

El procedimiento se denomina *endoarteriectomía carótida*. Yo estaba conversando con el neurocirujano de la Sra. F. después de una conferencia y casualmente comentó que iba a realizar la operación más tarde esa mañana. Le pregunté si podía asistir y dio su consentimiento. Cuando entré en la sala de operaciones, con vestimentas esterilizadas,. encontré a la Sra. F. ya anestesiada, y la enfermera había preparado el lado izquierdo de su cuello para la incisión. Además, se le habían colocado varios electrodos de EEG en el cuero cabelludo y vi al Dr. L., un neurólogo especializado en Neurofisiología clínica, sentado ante su aparato de EEG.

El cirujano hizo una incisión en el cuello de la Sra. F. y dejó al descubierto su carótida interna en el punto donde la carótida común, que procede del corazón, se divide en la carótida interna y la externa. Colocó una cinta de plástico alrededor de la arteria carótida común, pinzándola y deteniendo el flujo de sangre. «¿Qué aspecto tiene, Ken?» le preguntó al Dr. L. «No muy bueno; veo cierta lentificación. Deberías hacer una derivación».

El cirujano quitó rápidamente la banda compresora y le pidió a la enfermera una sonda de derivación, un corto tubo de plástico un poco más fino que la arteria. Hizo dos pequeñas incisiones en la arteria bastante por encima y por debajo de la región en donde estaba la placa, e insertó la sonda. Ahora ya podía trabajar en la arteria sin detener el flujo de sangre al cerebro. Hizo un corte longitudinal en la arteria, que dejo ver una masa amarillenta que seccionó y extirpó. Cerró la incisión, extrajo la sonda y suturó los pequeños cortes que había hecho para colocarla. «¿Va todo bien?» preguntó al Dr. L. «Sí, su EEG está bien».

La mayoría de los neurocirujanos prefieren hacer una endoarteriectomía pinzando temporalmente la arteria ocluída mientras trabajan en ella. El trabajo es más rápido, y las complicaciones son menos probables. Dado que hay una conexión del aporte sanguíneo a cada uno de los hemisferios del encéfalo (mediante *arterias comunicantes* especiales), a menudo es posible sellar una de las arterias carótidas durante unos minutos sin provocar ningún daño. Sin embargo, a veces el flujo sanguíneo de un lado del encéfalo al otro no es suficiente para mantener a uno de los lados abastecido de sangre y oxígeno. El único modo que tiene el cirujano de saberlo es poder disponer del EEG del paciente. Si el cerebro no está recibiendo el aporte sanguíneo necesario, en el EEG se verán las características «ondas lentas». Esto es lo que sucedió al pinzar la arteria de la Sra. F y es por lo que el cirujano tuvo que usar una sonda de derivación. Sin ello, la intervención podría haber causado una apoplejía en lugar de prevenirla.

Por cierto, la Sra. F. se recuperó bien de la intervención.

Magnetoencefalografía

Como si duda el lector ya sabe, cuando una corriente eléctrica fluye a través de un conductor, induce un campo magnético. Esto significa que cuando los potenciales de acción se transmiten a lo largo de los axones o los potenciales postsinápticos se transmiten por las dendritas o se propagan de un lado a otro de la membrana somática de una neurona, también se producen campos magnéticos. Estos campos son sumamente pequeños, pero los ingenieros han elaborado detectores superconductores (llamados SQUIDs, o «dispositivos superconductores de interferencias cuánticas») capaces de detectar campos magnéticos que son de aproximadamente una mil millonésima parte del tamaño del campo magnético de la tierra. La **magnetoencefalografía** se realiza mediante *neuromagnetómetros*, instrumentos que contienen una matriz de varios SQUIDs, dispuestos de manera que un ordenador pueda examinar su emisión y calcular el origen de señales determinadas en el encéfalo. El neuromagnetómetro que se muestra en la figura 5.23 contiene 275 SQUIDs. Estos aparatos pueden utilizarse en la práctica clínica, por ejemplo, para localizar el foco de crisis



figura 5.23

Magnetoelectroencefalografía. El neuromagnetómetro se muestra a la izquierda del monitor. En la parte derecha de la pantalla pueden verse las regiones con elevada actividad eléctrica, superpuestas a una imagen del encéfalo obtenida con RM.
(Cortesía de CTF *Systems Inc.*)

magnetoencefalografía Procedimiento que detecta la actividad de grupos de neuronas que descargan sincronizadamente, gracias al campo magnético inducido por actividad eléctrica de éstas; emplea un conjunto de dispositivos superconductores de interferencias cuánticas o *SQUIDs*.



Figura 5.24

Autorradiografía con 2-DG del encéfalo de una rata (sección frontal, la zona dorsal se sitúa arriba), en la que se ven regiones con una actividad marcadamente elevada en el par de núcleos hipotalámicos, en la base del encéfalo.

(De Schwartz, W. J. y Gainer, H. *Science*, 1977, *197*, 1089-1091.)

epilépticas y así poder extirparlas quirúrgicamente. También pueden usarse en experimentos para medir la actividad cerebral regional asociada a la percepción de diversos estímulos o la ejecución de varias conductas o tareas cognitivas (véase la ***figura 5.23***).

Registro de la actividad metabólica y sináptica del cerebro

Las señales eléctricas no son los únicos signos de actividad neural. Si la actividad neural de una región concreta del encéfalo aumenta, el índice metabólico también lo hace, en gran medida como consecuencia del mayor funcionamiento de las bombas iónicas de la membrana de las células. Este aumento del índice metabólico puede medirse. El investigador inyecta **2-desoxiglucosa (2-DG)** radiactiva en el torrente circulatorio del animal. Dado que esta sustancia es similar a la glucosa (la principal fuente de energía del encéfalo), es transportada al interior de las células. Así, las células más activas, que son las que consumen más glucosa, llegan a ser las que alcanzan la mayor concentración de 2-DG radioactiva. Pero, a diferencia de la glucosa normal, la 2-DG no puede ser metabolizada, de modo que queda dentro de la célula. Luego, el investigador sacrifica al animal, extrae su encéfalo, lo secciona y lo prepara para la *autorradiografía*.

Autorradiografía podría traducirse aproximadamente como «escribir con la propia radiación». Sobre un portaobjetos se monta una sección del encéfalo. Se lleva entonces a una habitación oscura, donde se cubre con una emulsión fotográfica (la sustancia que tienen las películas fotográficas). Varias semanas después, la sección, con su capa de emulsión, se revela exactamente igual que una película fotográfica. Las moléculas de 2-DG radioactiva se ponen de manifiesto como puntos de gránulos plateados en la emulsión revelada, ya que la radioactividad revela la emulsión, tal como lo harían los rayos X o la luz.

Las zonas más activas del encéfalo contienen el mayor grado de radioactividad; ésta se manifiesta en la emulsión revelada como puntos oscuros. En la figura 5.24 se muestra una autorradiografía de una sección del encéfalo de rata; los puntos oscuros en la parte inferior (señalados con la flecha) son núcleos del hipotálamo que tienen un índice metabólico especialmente elevado. En el capítulo 9 se describen dichos núcleos y sus funciones (véase la ***figura 5.24***).

Otro método para identificar las regiones activas del encéfalo saca provecho de que cuando las neuronas son estimuladas (por ejemplo, por los botones terminales que establecen sinapsis con ellas), determinados genes del núcleo, a los que se les llama *genes de expresión temprana*, son activados y se producen proteínas específicas. Estas proteínas se unen entonces a los cromosomas del núcleo. La presencia de estas proteínas nucleares indica que las neuronas acaban de ser activadas.

Una de estas proteínas nucleares producida durante la activación neural recibe el nombre de **Fos**. Como se recordará, antes se estaba explicando una supuesta investigación acerca de los circuitos neurales implicados en la conducta sexual de la rata hembra. Supóngase que se quiere utilizar el método Fos en ese proyecto de investigación para ver qué neuronas se activan durante la actividad sexual de una rata hembra. Se instalan ratas hembra con machos y se les permite aparearse. Luego se extrae el encéfalo de las ratas, se secciona y se sigue un procedimiento para teñir la proteína Fos. En la figura 5.25 se presentan los resultados: en las neuronas de la amígdala medial de una rata hembra que acaba de aparearse pueden observarse puntos oscuros, lo que indica la presencia de proteína Fos. Así, parece ser que estas neuronas se han activado debido a la cópula —quizá por la estimulación física de los genitales que han tenido las ratas—. Como se recordará, cuando se inyectó un marcador retrógrado (oro fluorado) en el HVM, se encontró que esta

2-desoxiglucosa (2-D) Azúcar que penetra en las células junto con la glucosa pero que no se metaboliza.

autorradiografía Procedimiento que localiza sustancias radioactivas en una sección de tejido; la radiación revela una emulsión fotográfica o un fragmento de película que recubre el tejido.

Fos Proteína producida en el núcleo de una neurona en respuesta a la estimulación sináptica.

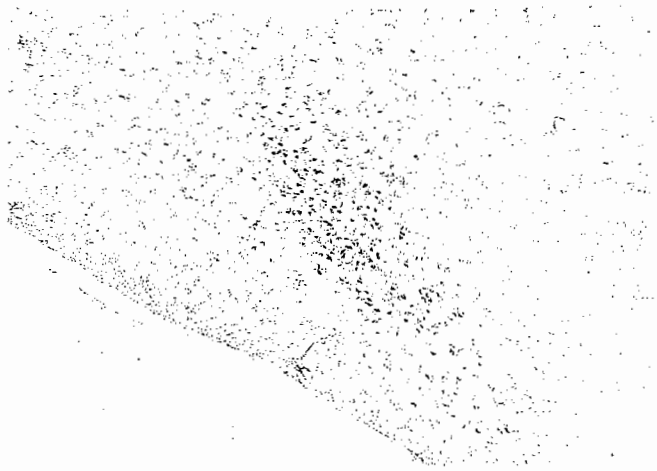


Figura 5.25

Localización de la proteína Fos. La microfotografía muestra una sección frontal del encéfalo de una rata hembra, obtenida en un plano transversal de la amígdala medial. Los puntos oscuros indican la presencia de proteína Fos, localizada mediante inmunocitoquímica. La síntesis de proteína Fos se estimuló permitiendo al animal tener una conducta de apareamiento.
(Cortesía de Marc Tetel, *Skidmore College*.)

región recibe aferencias de la amígdala medial (véase la ***figura 5.25***).

La actividad metabólica de regiones cerebrales específicas puede asimismo medirse en el encéfalo humano utilizando un método conocido como **tomografía por emisión de positrones (TEP)**. En primer lugar, al paciente se le inyecta 2-DG radioactiva. (Finalmente, la sustancia se degrada y sale de las células. La dosis que se administra a los pacientes humanos es inocua). La cabeza del sujeto se coloca en un aparato similar al de un TAC. Cuando las moléculas radiactivas de 2-DG se descomponen, emiten partículas subatómicas llamadas positrones, que son detectadas por el equipo de TEP. El ordenador determina cuáles son las regiones del encéfalo que han absorbido la sustancia radioactiva y crea una imagen de una sección del encéfalo, mostrando el nivel de actividad de las diferentes regiones de dicha sección (véase la ***figura 5.26***).

tomografía por emisión de positrones (TEP) Aplicación de un instrumento que deja ver la localización de un marcador radioactivo en un encéfalo vivo.

resonancia magnética funcional (RMf) Innovación del procedimiento de la RM, que permite medir el metabolismo regional en el encéfalo.

Uno de los inconvenientes de la TEP es su coste de funcionamiento. Por motivos de seguridad, las sustancias radioactivas que se administran tienen una vida media muy corta; es decir, se descomponen y pierden su radioactividad muy rápidamente. Por ejemplo, la vida media de la 2-DG radioactiva es de 110 minutos; la del agua radioactiva (que también se utiliza para obtener imágenes de TEP) es de sólo 2 minutos. Teniendo en cuenta que estas sustancias se descomponen tan deprisa, tienen que ser producidas en el lugar donde se van a utilizar, mediante un acelerador de partículas atómicas denominado ciclotrón. Por lo tanto, al coste de la TEP hay que añadirle el del *ciclotrón* y los salarios del personal que trabajan en ellos.

El desarrollo más reciente en neuroimagen cerebral es la **resonancia magnética funcional (RMf)**. Los ingenieros han diseñado modificaciones de la RM ya existente que

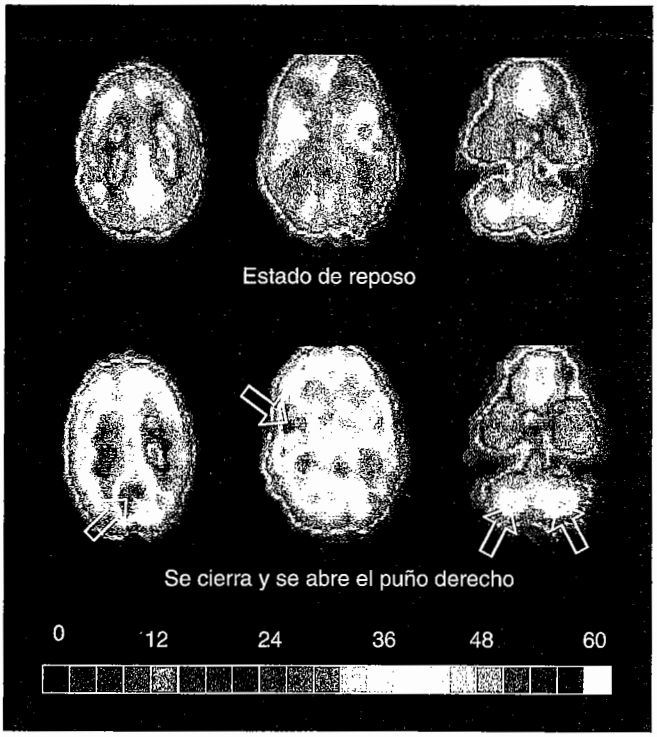


Figura 5.26

Imágenes de TEP de un encéfalo humano (secciones horizontales). La fila superior muestra tres imágenes de una persona en estado de reposo. La fila inferior muestra tres imágenes de la misma persona mientras abría y cerraba el puño derecho. En las imágenes se observa un aumento de la captación de 2-desoxiglucosa radioactiva en las regiones del cerebro encargadas del control del movimiento, lo que indica un aumento del índice metabólico en dichas áreas. Los diferentes colores que genera el ordenador indican diferentes índices de captación de 2-DG, conforme representa la escala en la parte inferior.
(Cortesía del *Brookhaven National Laboratory y la State University* de Nueva York, Stony Brook.)

consiguen imágenes con gran rapidez y permiten medir el metabolismo regional, detectando los niveles de oxígeno en los vasos sanguíneos del encéfalo. Las imágenes de RM funcional tienen mayor resolución que las de TEP y pueden obtenerse mucho más rápidamente. Por lo tanto, dejan ver una información más detallada sobre la actividad de regiones cerebrales específicas (véase la ***figura 5.27***).

Medida de las secreciones cerebrales

A veces se está interesado, no en la actividad metabólica general de determinadas regiones del encéfalo, sino en la secreción de neurotransmisores o neuromoduladores específicos en esas regiones. Por ejemplo, supóngase que se sabe que las neuronas colinérgicas del tronco del encéfalo participan en el control del sueño REM. (Los experimentos que aportaron este dato se describen en la sección siguiente de este capítulo). Una de las características del sueño REM es la atonía muscular, la cual impide que nos levantemos de la cama y representemos nuestros ensueños. Se decide medir la secreción de acetilcolina en una región del bulbo, en la que se sabe que hay neuronas secretoras de glicina que inhiben a las motoneuronas de la médula espinal. Para hacer esto se utiliza un procedimiento denominado **microdiálisis**.

La *diálisis* es un proceso mediante el cual se separan sustancias utilizando una membrana artificial permeable a algunas moléculas, pero no a otras. Una sonda de microdiálisis consiste en un pequeño tubo de metal que introduce una solución en una sección de un tubo de diálisis —un trozo de membrana artificial moldeada en forma de cilindro, sellada en el extremo inferior—. Otro pequeño tubo de metal extrae la solución después de que ésta haya circulado por el tubo de diálisis. En la ***figura 5.28*** se muestra un esquema de este tipo de sonda.

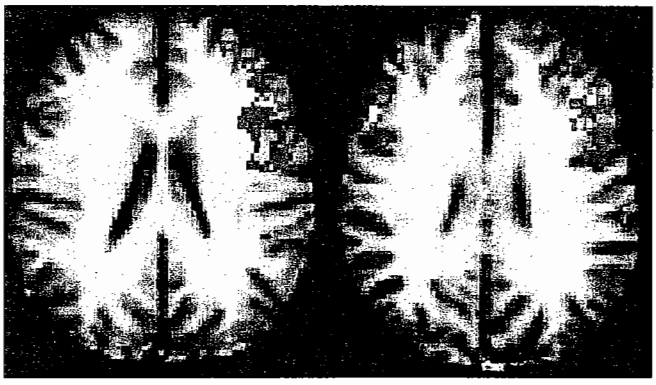


Figura 5.27

RM funcional de un encéfalo humano. Se observa un aumento localizado de la actividad neural en varones (izquierda) y mujeres (derecha) mientras juzgaban qué pares de palabras escritas rimaban.

(De Shaywitz, B, A. y cols., *Nature*, 1995, *373*, 607-609. Reproducido con permiso).

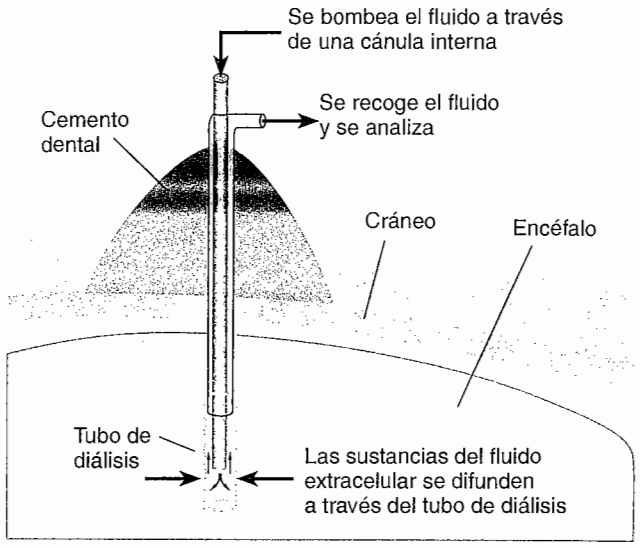


Figura 5.28

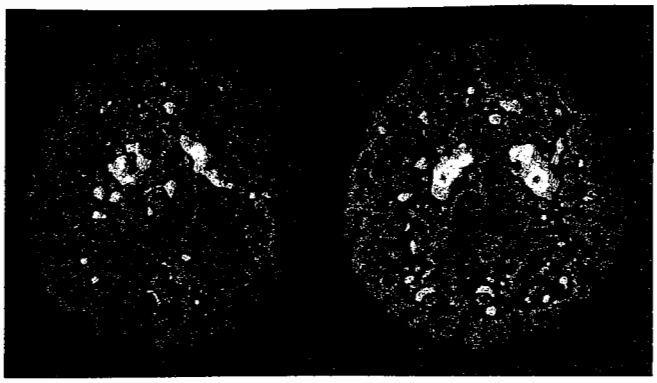
Microdiálisis. Se administra lentamente una solución salina diluida en el tubo de microdiálisis, donde capta moléculas del líquido extracelular que se difunden en él. Luego se analiza el contenido del tubo.

(Modificado de Hernández, L.; Stanley, B. G. y Hoebel, B. G. *Life Sciences*, 1986, 39, 2629-2637).

Para implantar un tubo de microdiálisis en el encéfalo de la rata se utiliza cirugía estereotáxica de forma que la punta de la sonda se sitúe en la región en la cual se está interesado. Se bombea una pequeña cantidad de una solución similar al líquido extracelular hacia el tubo de diálisis a través de uno de los pequeños tubos de metal. El líquido circula por el tubo de diálisis y pasa al segundo tubo de metal, de donde se recoge para analizarlo. Al pasar el líquido por el tubo de diálisis, arrastra moléculas del líquido extracelular del encéfalo, las cuales son empujadas a través de la membrana por la fuerza de difusión.

El contenido del líquido que ha pasado al tubo de diálisis se examina mediante un método analítico extremadamente sensible. Este método es tan sensible que puede detectar neurotransmisores (y sus productos de degradación) que han sido liberados por los botones terminales y se han dispersado desde el espacio sináptico al resto del líquido extracelular. De hecho, se observa que la cantidad

microdiálisis Procedimiento para analizar sustancias existentes en el líquido intersticial por medio de un pequeño fragmento de tubo, hecho de una membrana semipermeable, que se implanta en el encéfalo.



(a) (b)

Figura 5.29

Imágenes de TEP que muestran la recaptación de L-dopa radioactiva en los ganglios basales de pacientes con síntomas de Parkinson inducidos por una sustancia tóxica antes y después de que se le hiciera un trasplante de neuronas dopaminérgicas fetales. (a) Imagen antes de la operación. (b) Imagen obtenida 13 meses después de la intervención. El aumento de captación de L-dopa indica que el trasplante fetal estaba segregando dopamina.
(Modificado de Widner, H., Tetrud, J., Rehncrona, S., Snow, B., Brundin, P., Gustavii, B., Björklund, A., Lindvall, O. y Langston, J. W. *New England Journal of Medicine*, 1992, 327, 1556-1563. Imágenes reproducidas con permiso).

de acetilcolina presente en el líquido extracelular de núcleos del *bulbo* aumenta durante el sueño REM.

En unos cuantos casos especiales (por ejemplo, al inspeccionar las sustancias químicas que hay en el encéfalo de personas que han sufrido hemorragias endocraneales o traumatismo craneal), se ha aplicado el procedimiento de microdiálisis para estudiar el encéfalo humano; pero razones éticas impiden hacerlo con fines de investigación. Afortunadamente, existe un modo no invasivo de medir sustancias neuroquímicas en el cerebro humano. Pese a que la TEP es un instrumento muy caro, también es muy versátil. Puede utilizarse para localizar *cualquier* sustancia radioactiva que emita positrones.

La figura 5.29 muestra imágenes de TEP del encéfalo del Sr. B., cuyo caso se describió al principio de este capítulo. Se utilizó un aparato estereotáxico para hacerle un injerto de neuronas fetales secretoras de dopamina en los ganglios basales. Como se vio, se obtuvo una imagen de TEP de su encéfalo antes de la cirugía y poco más de un año después. Se le inyectó L-dopa radioactiva una hora antes de cada una de las exploraciones. Como se estudió en el capítulo 4, la L-dopa es captada por los terminales de las neuronas dopaminérgicas, donde se convierte en dopamina; así, la radioactividad observada en las imágenes indica la existencia de terminales que segregan dopamina en los ganglios basales. Las imágenes muestran la cantidad de radioactividad antes (parte a) y después (parte b) de que se le realizara el trasplante. Como puede verse, la cantidad de dopamina en los ganglios basales era sustancialmente más alta después de la cirugía (véase la ***figura 5.29***).

Estimulación de la actividad neural

Hasta aquí, esta sección se ha dedicado a los métodos de investigación que miden la actividad de regiones específicas del encéfalo. Pero a veces se quiere cambiar artificialmente la actividad de dichas regiones para observar qué efectos tienen estos cambios en la conducta del animal. Por ejemplo, las ratas hembra copularán con machos sólo si ciertas hormonas sexuales femeninas están presentes. Si se extirpan los ovarios de la rata, la pérdida de esas hormonas suprimirá su conducta sexual. En anteriores estudios, el autor halló que las lesiones del HVM alteran esta conducta. Tal vez si se *activa* el HVM se compensará la falta de hormonas sexuales femeninas y la rata volverá a copular.

¿Cómo se pueden activar las neuronas? Se puede hacer mediante estimulación eléctrica o química. La estimulación eléctrica implica simplemente pasar una corriente eléctrica a través de un cable insertado en el encéfalo, como se vio en la figura 5.21.La estimulación química por lo general se efectúa inyectando un aminoácido excitatorio, como el ácido caínico o el ácido glutámico, en el encéfalo. Conforme a lo que se explicó en el capítulo 4, el ácido glutámico (glutamato) es el principal neurotransmisor excitatorio en el encéfalo, y ambas sustancias estimulan los receptores glutamatérgicos, activando así las neuronas en donde se localizan estos receptores.

La inyección de sustancias en el encéfalo puede hacerse, mediante un aparato permanentemente unido al cráneo, de modo que la conducta del animal pueda observarse en repetidas ocasiones. Se coloca una cánula de metal (la cánula guía) en el encéfalo del animal, y se fija con cemento su extremo superior al cráneo. Más tarde, se coloca una cánula más fina de una longitud determinada dentro de la cánula guía, y luego se inyecta una sustancia en el encéfalo. Como el animal tiene libertad de movimientos en su entorno, se pueden observar los efectos de la inyección en su conducta (véase la ***figura 5.30***).

El principal inconveniente de la estimulación química es que es algo más compleja que la eléctrica; se requieren cánulas, tubos, bombas o jeringas especiales, y soluciones esterilizadas de aminoácidos excitatorios. No obstante, tiene una clara ventaja sobre la eléctrica: activa los somas celulares, pero no los axones. Puesto que sólo los somas celulares (y por supuesto sus dendritas) contienen receptores glutamatérgicos, se puede estar seguro de que la inyección de un aminoácido excitatorio en una determinada región del cerebro excita las células allí localizadas, pero no los axones de otras neuronas que llegan a pasar por la región. Así pues, los efectos de la estimulación química son más circunscritos que los de la estimulación eléctrica.

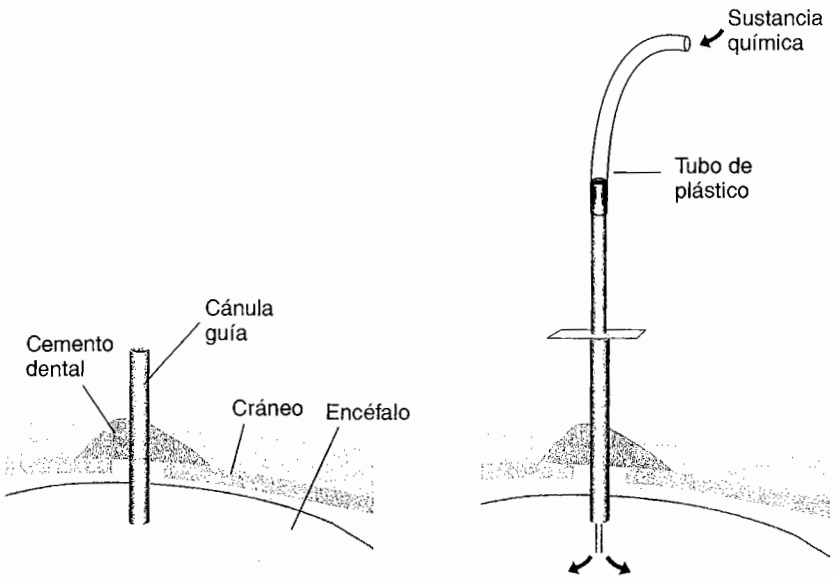


Figura 5.30
Cánula intracraneal. Se fija permanentemente al cráneo una cánula guía y posteriormente puede insertarse a su través en el encéfalo una cánula más estrecha. Mediante este dispositivo pueden infundirse sustancias en el encéfalo.

Como se habrá notado, se acaba de decir que el ácido caínico, descrito antes como una neurotoxina, puede utilizarse para estimular a las neuronas. Estas dos aplicaciones en realidad no son contradictorias. El ácido caínico produce lesiones excitotóxicas al estimular las neuronas hasta su muerte. Mientras que las dosis altas de una solución concentrada destruyen las neuronas, las dosis bajas de una solución diluida sólo las estimula.

¿Qué sucede con los resultados del experimento que se estaba exponiendo? De hecho (como se verá en el capítulo 10), la estimulación del HVM *sustituye* a las hormonas sexuales femeninas. Luego, quizá las hormonas sexuales femeninas ejerzan sus efectos en dicho núcleo. En la sección final de este capítulo se verá cómo comprobar esta hipótesis.

Cuando se inyectan sustancias en el encéfalo a través de cánulas, las sustancias se difunden por una región que implica a cientos (o miles) de neuronas. En ocasiones, se pretende estudiar el efecto de las sustancias sobre la actividad de una neurona individual. Para ello se empleará una técnica conocida como *microiontoforesis.*

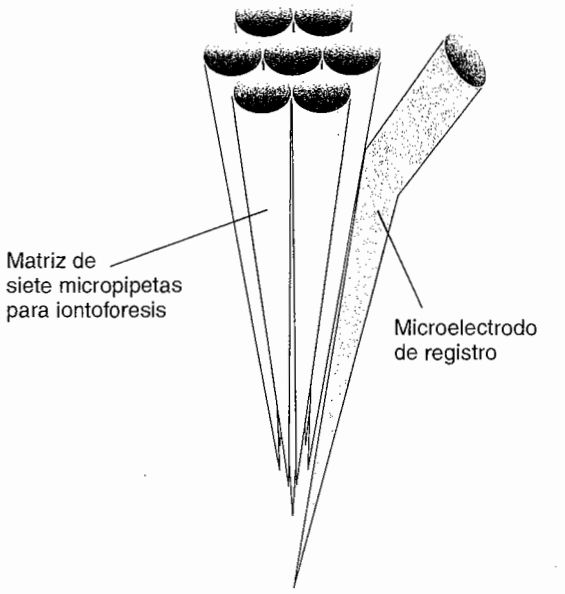
Cuando los neurotransmisores se unen con los receptores postsinápticos, los canales iónicos se abren, produciendo potenciales postsinápticos excitatorios o inhibitorios. Estos potenciales aumentan o disminuyen la frecuencia de descarga de la célula. Para determinar los efectos de las sustancias transmisoras (o de fármacos que estimulan o bloquean receptores específicos) sobre la actividad de una neurona individual, el investigador utiliza una **micropipeta múltiple**. Este dispositivo consta de dos o más microelectrodos de vidrio (también llamados *micropipetas*), unidos entre sí de forma que sus puntas quedan muy próximas una de otra.

En la figura 5.31 se ilustra una micropipeta de siete unidades ensamblada a un microelectrodo de registro. Cada una de las siete micropipetas puede rellenarse con un neurotransmisor, neuromodulador, hormona o fármaco. El pH (equilibrio ácido-base) de las soluciones contenidas en las micropipetas se ajusta de forma que las sustancias se ionicen. Luego, cuando se hace pasar una corriente eléctrica a través de una de las micropipetas, se descargan algunas moléculas de la sustancia. La inyección de cantidades extremadamente pequeñas de una sustancia siguiendo este procedimiento se denomina **microiontoforesis** (*iontoforesis* significa «transporte de iones», de *pherein*, «llevar o transportar») (véase la ***figura 5.31***).

El microelectrodo de registro detecta la actividad neural de la célula que está siendo expuesta a una de las sustancias que contienen las micropipetas —por ejemplo, un determinado neurotransmisor—. Si la neurona modifica su frecuencia de descarga cuando una cierta cantidad de la hormona es expulsada de la micropipeta, se puede concluir que tiene receptores para dicho neurotranmisor.

micropipeta múltiple Grupo de micropipetas unidas, que se utilizan para infundir diversas sustancias mediante iontoforesis mientras se registra una sola neurona.

microiontoforesis Procedimiento que emplea electricidad para expeler una sustancia de una micropipeta con el fin de determinar los efectos de dicha sustancia en la actividad eléctrica de una célula.



5.31

Microiontoforesis. Mediante una corriente eléctrica, se expulsan moléculas de diferentes sustancias de las siete micropipetas Los microelectrodos de registro recogen la actividad de la neurona y determinan si responde a la sustancia.

Efectos comportamentales de la estimulación eléctrica cerebral

La estimulación del encéfalo de un animal con libertad de movimientos suele producir cambios en su conducta. Por ejemplo, la estimulación del hipotálamo puede inducir conductas como comer, beber, acicalarse, atacar o huir, lo cual sugiere que éste interviene en su control. La estimulación de una zona determinada del núcleo caudado a menudo detiene la conducta que se está realizando, lo cual sugiere que este núcleo está implicado en la inhibición motora. La estimulación cerebral puede actuar como señal para realizar una tarea aprendida o incluso como un refuerzo o un castigo, como se verá en el capítulo 13.

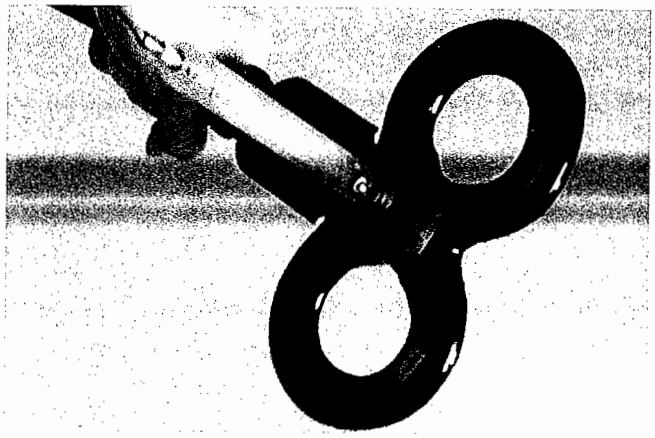
Interpretar el significado de los efectos de la estimulación cerebral es algo problemático, especialmente cuando se trata de estimulación eléctrica. Un estímulo eléctrico (por lo general, una serie de pulsos) nunca puede reproducir los procesos neurales naturales que suceden en el encéfalo. La estimulación artificial de un área desorganiza la interacción normal de los patrones espaciales y temporales de excitación e inhibición. La estimulación eléctrica cerebral probablemente sea tan natural como atarles los brazos a los componentes de una orquesta y luego soltarlos al mismo tiempo para ver qué pueden tocar. De hecho, algunas veces se utiliza estimulación local para producir una «lesión temporal», lo cual hace que la región afectada quede fuera de servicio debido a la falta de sentido de la estimulación artificial.

Lo sorprendente es que este tipo de estimulación en ocasiones *produce* cambios de conducta estructurados. Esto sucede cuando la estimulación tiene lugar en regiones del encéfalo que ejercen una función moduladora sobre circuitos neurales localizados en otras partes del encéfalo. Por ejemplo, los axones de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal inervan gran parte de la corteza cerebral. Si se estimula artificialmente a estas neuronas, la extensa liberación de acetilcolina activa la corteza cerebral y facilita que en ella tenga lugar el procesamiento de información.

Como se vio antes en este capítulo, la actividad neural induce campos magnéticos que pueden detectarse mediante magnetoencefalografía. De modo parecido, pueden emplearse campos magnéticos para estimular neuronas induciendo corrientes eléctricas en el tejido cerebral. La **estimulación magnética transcraneal (EMT)** usa una bobina electromagnética, normalmente dispuesta con la forma del número 8, para estimular neuronas de la corteza cerebral. La bobina de estimulación se coloca sobre el cráneo de modo que el punto de cruce en medio del 8 se localice justo encima de la región que se quiere estimular. Los pulsos de actividad eléctrica envían campos magnéticos que activan las neuronas corticales. Los efectos son muy parecidos a los de la estimulación directa del encéfalo al descubierto. Por ejemplo, como se verá en el capítulo 6, la estimulación de una región delimitada de la corteza visual de asociación alterará la capacidad de una persona para detectar el movimiento de los estímulos visuales. Por otra parte, la EMT se ha utilizado para tratar los síntomas de trastornos mentales como la depresión.

En la figura 5.32 se muestra la bobina electromagnética que se utiliza en la estimulación magnética transcraneal y cómo se coloca sobre la cabeza de la persona (véase la ***figura 5.32***).

estimulación magnética transcraneal Estimulación de la corteza cerebral mediante campos magnéticos, que se producen aplicando pulsos eléctricos a través de una bobina electromagnética situada en una zona próxima del cráneo; interfiere en las funciones de la región cerebral que es estimulada.



(a)



(b)

Figura 5.32

Estimulación magnética transcraneal.
(a) Bobina utilizada para aplicar la estimulación.
(b) Ilustración del uso de la bobina. Los cables en la cara del hombre suministran energía eléctrica a los diodos que emiten luz, los cuales constituyen puntos de referencia para seguir los movimientos de la cabeza.
(Fotografías por cortesía de Michael Leventon y el *MIT DI Laboratory*).

resumen intermedio

Registro y estimulación de la actividad neural

Cuando los circuitos neuronales desempeñan sus funciones habituales, su actividad eléctrica y metabólica, y sus secreciones químicas aumentan. Así pues, observando estos procesos cuando un animal percibe diferentes estímulos o emprende diversas conductas, se pueden sacar algunas conclusiones acerca de las funciones que realizan diferentes regiones cerebrales. La actividad eléctrica de neuronas individuales puede registrarse mediante microelectrodos. Los registros crónicos requieren unir el electrodo a un zócalo eléctrico, el cual se fija al cráneo por medio de un adhesivo plástico. Los macroelectrodos registran la actividad de amplios grupos de neuronas. En pocas ocasiones dichos electrodos se sitúan en el interior del encéfalo humano, sino que lo más frecuente es que se coloquen sobre el cuero cabelludo y su actividad se registre por medio de un polígrafo.

La actividad metabólica puede medirse inyectando al animal 2-DG radioactiva, la cual se acumula en las neuronas metabólicamente activas. La autorradiografía detecta la presencia de radioactividad: se colocan secciones encefálicas sobre portaobjetos, se recubren con una emulsión fotográfica, se dejan reposar cierto tiempo y luego se revelan como los negativos fotográficos. Cuando las neuronas son estimuladas sintetizan la proteína nuclear Fos. La presencia de Fos, puesta de manifiesto por un método especial de tinción, aporta otra vía para descubrir cuáles son las regiones activas del encéfalo. La actividad metabólica de diversas regiones del cerebro humano vivo puede evidenciarse con el método de 2-DG, pero para detectar las regiones activas se utiliza un equipo de TEP

Las secreciones de neurotransmisores y neuromoduladores pueden medirse implantando la punta de una sonda de microdiálisis en una región específica del encéfalo. Para realizar observaciones similares en el encéfalo humano puede utilizarse una exploración con TEP.

Los investigadores pueden estimular distintas regiones del encéfalo implantando un macroelectrodo y aplicando una estimulación eléctrica moderada. Alternativamente, pueden implantar una cánula guía en el encéfalo; cuando el animal se ha recuperado de la intervención quirúrgica, insertan una cánula más fina e inyectan una débil solución de un aminoácido excitatorio en el encéfalo. La ventaja de este procedimiento es que sólo son estimuladas aquellas neuronas cuyos somas celulares se localizan en las proximidades de la cánula; los axones que atraviesan la región no resultan afectados.

La **tabla 5.2** recoge los métodos de investigación presentados en este apartado.

Métodos neuroquímicos

Ya se han descrito aquí algunos métodos neuroquímicos al tratar la lesión o la estimulación del encéfalo o la medida de la actividad neural. En esta sección se describen otros varios métodos neuroquímicos que son útiles para estudiar la fisiología de la conducta.

5.2

Métodos de investigación: Parte II

OBJETIVO DEL MÉTODO	MÉTODO	OBSERVACIONES
Registrar la actividad eléctrica de neuronas aisladas	Microelectrodos de vidrio o de metal	Puede hacerse una implantación crónica de microelectrodos de metal para registrar la actividad neural del animal cuando se mueve
Registrar la actividad eléctrica de regiones del encéfalo	Macroelectrodos de metal	En seres humanos, por lo general se pegan al cuero cabelludo con una pasta especial
Registrar los campos magnéticos inducidos por la actividad neural	Magnetoencefalografía; utiliza un neuromagnetómetro, que contiene una matriz con SQUIDs	Puede determinar la localización de un grupo de neuronas que descargan sincronizadamente
Registrar la actividad metabólica de regiones del encéfalo	Autorradiografía con 2-DG	Mide el consumo local de glucosa
	Medida de la proteína Fos	Identifica las neuronas que han sido estimuladas recientemente
	TEP con2-DG	Mide la actividad metabólica regional del encéfalo humano
	RM funcional	
Medir los neurotransmisores y neuromoduladores liberados por las neuronas	Microdiálisis	Pueden analizarse una amplia variedad de sustancias
Medir las sustancias neuroquímicas en el encéfalo humano vivo	TEP	Puede localizar cualquier sustancia radioactiva en el encéfalo humano
Estimular la actividad neural	Estimulación eléctrica	Estimula las neuronas cercanas a la punta del electrodo y los axones que atraviesan la región
	Estimulación química con un aminoácido excitatorio	Estimula sólo las neuronas próximas a la punta de la cánula, no los axones que atraviesan la región
	Estimulación magnética transcraneal	Estimula las neuronas de la corteza cerebral humana con una bobina electromagnética situada sobre la cabeza

Detección de neuronas que producen sustancias neuroquímicas específicas

Supóngase que se averigua que una determinada sustancia química afecta a la conducta. ¿Cómo se podría llegar a descubrir los circuitos neurales responsables de los efectos de la sustancia? Para responder a esta pregunta, se pondrá un ejemplo concreto. Los médicos revelaron hace varios años que los granjeros que habían estado expuestos a determinados tipos de insecticidas (organofosfatos) tenían ensueños particularmente intensos y extraños, e incluso decían tener alucinaciones cuando estaban despiertos. Una posible explicación de estos síntomas es que la sustancia estimula los circuitos neurales que median los sueños. (Al fin y al cabo, los sueños son alucinaciones que se tienen estando dormido). Otra posibilidad es que la sustancia altere los mecanismos inhibitorios que *impiden* que se tengan ensueños mientras se está despierto. Hay datos (que no se describirán aquí) a favor de que la primera hipótesis es la correcta: los insecticidas del tipo de los organofosfatos activan directamente los circuitos neurales responsables de los sueños.

La primera pregunta a plantearse es cómo operan los insecticidas de este tipo. Los farmacólogos tienen la respuesta: estas sustancias inhiben la acetilcolinesterasa. Como se estudió en el capítulo 4, los inhibidores de la acetilcolinesterasa son potentes agonistas colinérgicos. Al inhibir la AChE, estas sustancias frenan la rápida destrucción de ACh después de que haya sido liberada por los botones terminales, y así prolongan el tiempo durante el que se dan potenciales postsinápticos en las sinapsis colinérgicas.

Ahora que se conoce la acción de los insecticidas, se sabe que estas sustancias actúan a nivel de las sinapsis colinérgicas. ¿Qué métodos neuroquímicos se deberían utilizar para descubrir el lugar de acción de estas sustancias en el encéfalo? Existen tres posibilidades: se podrían buscar neuronas que contienen acetilcolina, se podría buscar la enzima acetilcolinesterasa (la cual ha de estar presente en las membranas postsinápticas de las células que reciben aferencias sinápticas de las neuronas colinérgicas), o

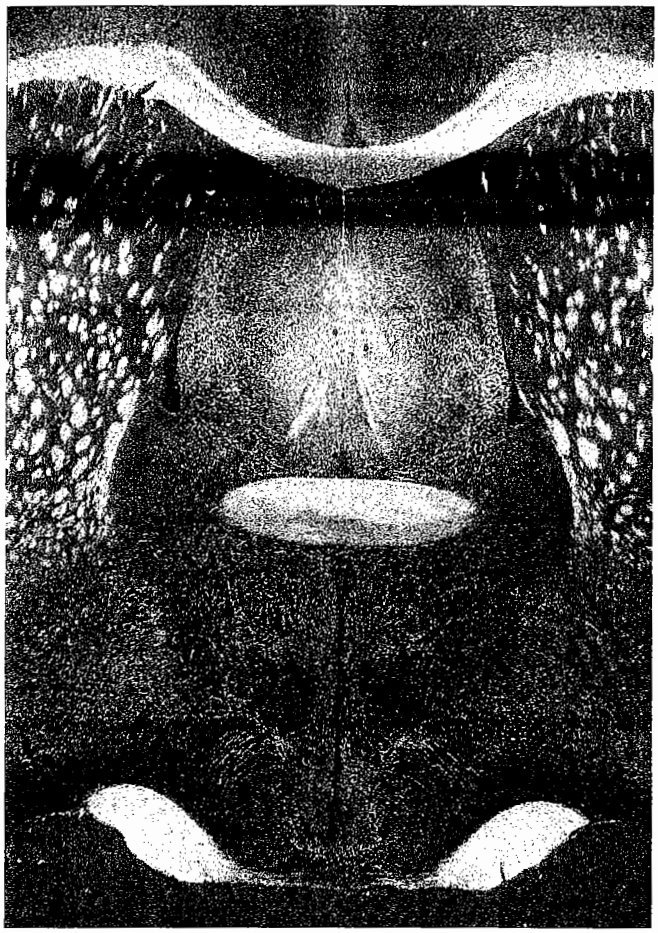


figura 5.33

Localización de un péptido mediante inmunocitoquímica. La microfotografía muestra parte de una sección frontal a través del prosencéfalo de una rata. Las fibras doradas y ocres son axones y botones terminales que contienen vasopresina, un neurotransmisor peptídico.
(Cortesía de Geert DeVries, Universidad de Massachusetts).

se podrían buscar receptores de acetilcolina. A continuación se examinan estos tres métodos.

En primer lugar, se considerarán los métodos mediante los que se pueden localizar sustancias neuroquímicas específicas, como los neurotransmisores y los neuromoduladores. (En nuestro caso, interesa la acetilcolina). Hay tres modos básicos de localizar sustancias neuroquímicas en el encéfalo: localizar las *sustancias* mismas, localizar las *enzimas* que las sintetizan, o localizar el ARN *mensajero* involucrado en su síntesis.

Los péptidos (o las proteínas) pueden localizarse directamente por medio de métodos inmunocitoquímicos, que se describieron en la primera sección de este capítulo. Se exponen secciones de tejido cerebral a un anticuerpo para el péptido, asociado a un tinte (por lo general, uno fluorescente). Después se examinan las secciones al microscopio, usando luz de una determinada longitud de onda. Por ejemplo, en la figura 5.33 se ve la localización en el prosencéfalo de axones que contienen vasopresina, un neurotransmisor peptídico. En ella se muestran dos conjuntos de axones. Uno, agrupado en torno al tercer ventrículo en la base del cerebro, aparece en color pardo. El otro, disperso en el área septal lateral, tiene el aspecto de cadenas de fibras doradas. (Como puede verse, una sección cerebral bien teñida puede ser bonita.) (véase la ***figura 5.33***).

Pero lo que interesa aquí es la acetilcolina, que no es un péptido. Por ello, no se pueden utilizar métodos inmunocitoquímicos para localizar este neurotransmisor. Aun así, dichos métodos pueden usarse para localizar la enzima que lo sintetiza. La síntesis de acetilcolina se logra gracias a la enzima colina acetiltransferasa (ChAT). Por lo tanto, casi con toda seguridad las neuronas que contienen esta enzima segregan ACh. La figura 5.34 muestra neuronas colinérgicas de la protuberancia identificadas mediante inmunocitoquímica; el tejido cerebral se expuso a un anticuerpo de la ChAT unido a un tinte fluorescente (véase la ***figura 5.34***).

Otra forma indirecta de localizar una sustancia es utilizar una técnica conocida como **hibridación *in situ***: todos los péptidos y proteínas (incluidas, por supuesto, todas las enzimas) se sintetizan conforme a la información contenida

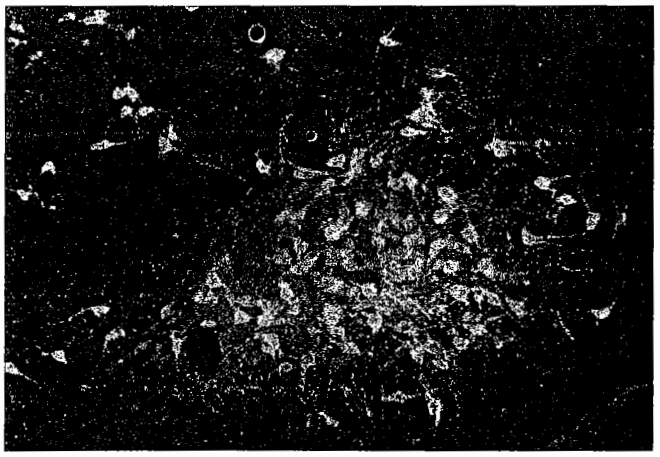


figura 5.34

Localización de una enzima responsable de la síntesis de un neurotransmisor, mediante inmunocitoquímica.
La microfotografía muestra una sección a través de la protuberancia. Las neuronas en color naranja contienen colina acetiltransferasa, lo cual implica que producen (y segregan) acetilcolina.
(Cortesía de David A. Morilak y Roland Ciaranello, Nancy Pritzker *Laboratory of Developmental and Molecular Neurobiology*, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine).

hibridación *in situ* Producción de ADN complementario de un ARN mensajero determinado a fin de detectar la presencia del ARN.

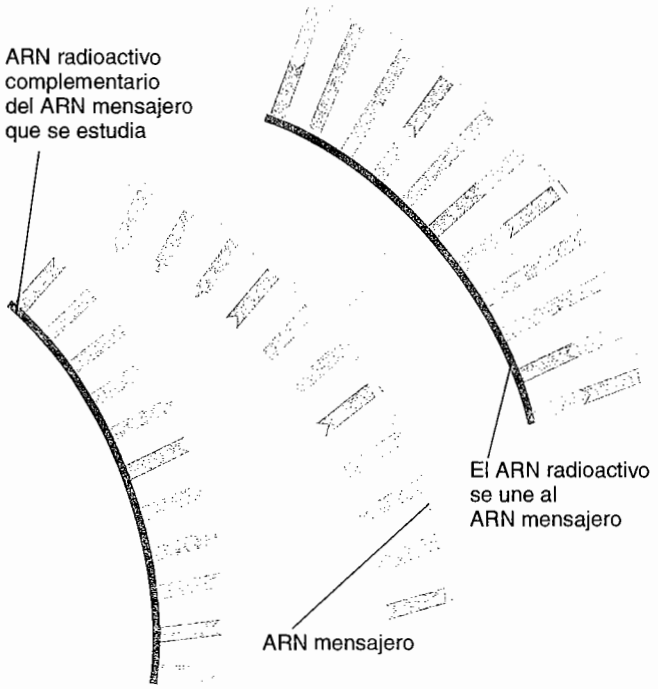


Figura 5.35

Explicación del procedimiento de la hibridación *in situ* para localizar el ARN mensajero responsable de la síntesis de una proteína o un péptido determinados.

en los cromosomas. Como se vio en el capítulo 2, cuando se va a sintetizar una proteína concreta, la información necesaria se copia a de un cromosoma en un segmento de ARN mensajero, el cual sale del núcleo y se desplaza hasta los ribosomas, donde tiene lugar la síntesis de proteínas. (Este proceso se ilustró en la figura 2.6.) La «fórmula» (estructura química) de la proteína está codificada en términos de una secuencia específica de bases de nucleótidos que componen el ARN mensajero. Si se conoce este código (y en la mayoría de los casos es así), los biólogos moleculares pueden sintetizar un segmento de ARN radioactivo que contiene una secuencia de nucleótidos complementaria de la secuencia del ARN mensajero. Las secciones de tejido cerebral se exponen al ADN radioactivo, que se adhiere a las moléculas del ARN mensajero apropiado. Se utilizan entonces la autorradiografía (descrita en la segunda sección de este capítulo) para poder ver dónde se localiza el ARN mensajero y, por deducción, la de las células que producen la proteína cuya síntesis inicia el ARN.

La figura 5.35 explica con un gráfico el método de hibridación *in situ*, y la figura 5.36 muestra la localización del ARN mensajero responsable de la síntesis de un péptido, la vasopresina, puesta de manifiesto mediante este método. La iluminación lateral de los portaobjetos para el microscopio hace que los gránulos de plata de la emulsión fotográfica aparezcan como puntos blancos (véanse las ***figuras 5.35 y 5.36***).

Localización de receptores específicos

Como se vio en capítulos anteriores, los neurotransmisores, los neuromoduladores y las hormonas transfieren sus mensajes a las células sobre las que actúan uniéndose a receptores. La localización de estos receptores puede determinarse siguiendo dos procedimientos diferentes.

En uno, se utiliza la autorradiografía. Se exponen secciones de tejido cerebral a una solución que contiene un ligando radioactivo para un receptor específico. Después se enjuagan las secciones, de manera que la única radioactividad que queda en ellas es la de las moléculas del ligando que se ha unido a sus receptores. Por último, se utilizan métodos autorradiográficos para localizar el ligando radioactivo —y, por tanto, los receptores—. En la figura 5.37 se presenta un ejemplo de los resultados de este procedimiento. Puede verse el autorradiograma de una sección del encéfalo de una rata que se bañó en una solución con morfina radioactiva, la cual se unió a los receptores para los opioides del encéfalo (véase la ***figura. 5.37***).

En el segundo procedimiento se aplica la inmunocitoquímica. Los receptores son proteínas, por lo tanto se pueden producir anticuerpos frente a ellos. Se exponen las secciones de tejido cerebral al anticuerpo adecuado (marcado con un tinte fluorescente) y se observan las secciones al microscopio bajo luz de una determinada longitud de onda.

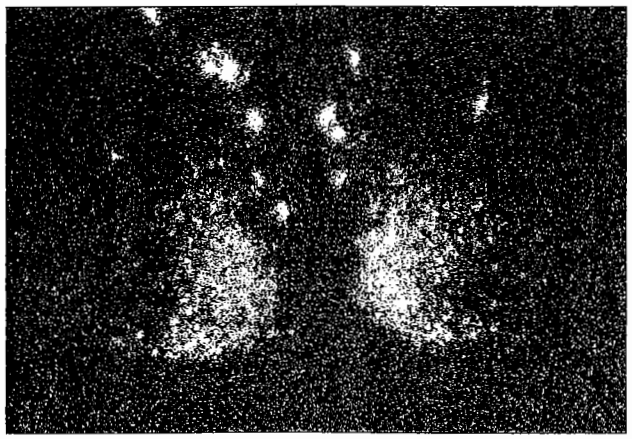
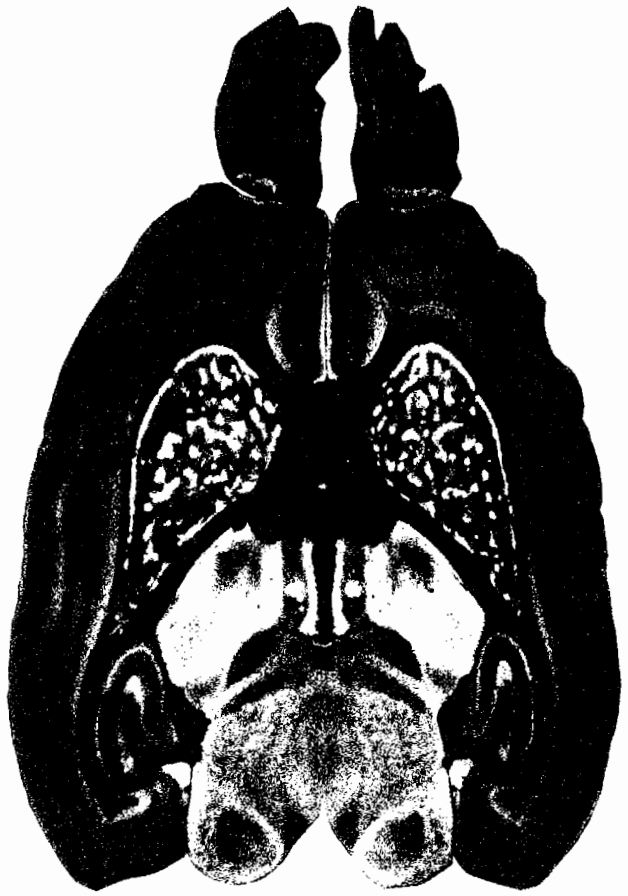


Figura 5.36

Hibridación *in situ*. Se expuso el tejido a ARN radioactivo, el cual se une al ARN mensajero responsable de la síntesis de vasopresina, un péptido. La localización del ARN radioactivo, puesta de manifiesto por la autorradiografía, puede verse como puntos blancos. Las neuronas marcadas se localizan en el par de núcleos del hipotálamo.
(Cortesía de Geert DeVries, Universidad de Massachusetts).



5.37

Autorradiografía del encéfalo de rata (sección horizontal, la zona rostral se sitúa arriba) introducido en una estufa de incubación con una solución que contiene morfina radioactiva, un ligando para los receptores de opioides. Los receptores se destacan como áreas blancas.
(De Herkenham, M. A. y Pert, C. B. *Journal of Neuroscience*, 1982, *2*, 1129-1149.)

Aplíquese el método de localización de receptores a la primera línea de investigación que se consideró antes en este capítulo: la función del hipotálamo ventromedial (HVM) en la conducta sexual de las ratas hembra. Según se vio, las lesiones del HVM abolen esta conducta. También se vio que la conducta no ocurre si se extirpan los ovarios de la rata, pero que puede activarse estimulando el HVM eléctricamente o con aminoácidos excitatorios. Estos resultados sugieren que las hormonas sexuales producidas por los ovarios actúan sobre las neuronas del HVM.

Dicha hipótesis sugiere dos experimentos. Primero, se podría utilizar el procedimiento representado en la figura 5.30 para inyectar una pequeña cantidad de la hormona sexual adecuada en el HVM de ratas hembra cuyos ovarios se han extirpado previamente. Como se verá en el capítulo 10, este procedimiento funciona; la hormona *reactiva* la conducta sexual del animal. En un segundo experimento se podría utilizar la técnica de autorradiografía para buscar los receptores de la hormona sexual. Se expondrían secciones del encéfalo de la rata a la hormona radioactiva, se enjuagarían, y se efectuaría la autorradiografía. Si se hiciera esto, se encontraría efectivamente radioactividad en el HVM. (Y si se compararan las secciones cerebrales de ratas macho y hembra, se obtendrían pruebas de la existencia de un mayor número de receptores hormonales en los encéfalos de las hembras.) También se podría utilizar la inmunocitoquímica para localizar los receptores de las hormonas, y se conseguirían los mismos resultados.

Una provechosa particularidad de los diversos métodos de localización de sustancias neuroquímicas es que se pueden combinar con marcadores anterógrados y retrógrados. Así, los investigadores no sólo pueden determinar cuáles son las sustancias químicas que contiene una determinada neurona, sino también las conexiones de esa neurona con otras zonas del encéfalo. Este método se denomina **doble marcado**. La figura 5.38 muestra un grupo de neuronas de la sustancia gris periacueductal. Las células que aparecen en marrón se han teñido mediante un método de inmunocitoquímica que revela la presencia de receptores de una hormona sexual femenina. Los botones terminales que establecen sinapsis con esas neuronas se han teñido con PHA-L, inyectada en el HVM. Estos resultados revelan que las neuronas de la sustancia gris periacueductal que son sensibles a los estrógenos (hormonas sexuales femeninas) reciben asimismo aferencias del núcleo ventromedial del hipotálamo (véase la ***figura 5.38***).

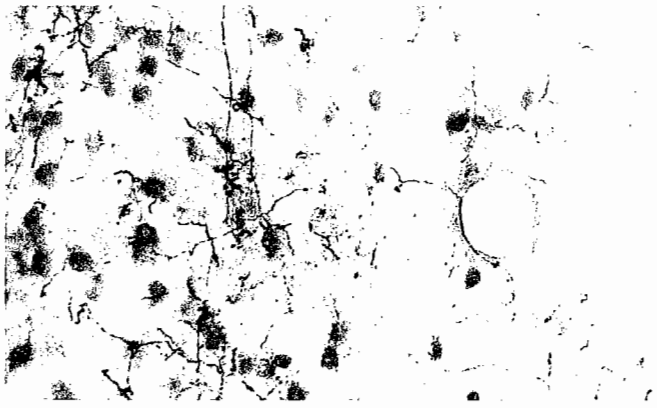
resumen intermedio

Métodos neuroquímicos

Los métodos neuroquímicos pueden utilizarse para determinar la localización de una enorme variedad de sustancias en el encéfalo. Con ellos se pueden identificar las neuronas que segregan un neurotransmisor o un neuromodulador determinado, y aquellas que tienen receptores que responden a la presencia de estas sustancias. Los péptidos y las proteínas pueden localizarse directamente, mediante métodos inmunocitoquímicos: se expone el tejido a un anticuerpo que está unido a una molécula que se hace fluorescente bajo una luz de una determinada longitud de onda. Pueden detectarse otras sustancias mediante la localización inmunocitoquí-

doble marcado Marcado de las neuronas de una región determinada por dos medios diferentes: por ejemplo, utilizando un marcador anterógrado y un marcador para una enzima determinada.

Figura 5.38



Técnica de doble marcado mediante inmunocitoquímica y marcado anterógrado. La microfotografía muestra una sección a través de la sustancia gris periacueductal del conejillo de Indias. El tejido se ha tratado con un anticuerpo de la proteína receptora de estrógenos; y la tinción unida al anticuerpo resalta dichos receptores en marrón. Los axones y los botones terminales que aparecen en morado están marcados con PHA-L, inyectada en el núcleo ventromedial del hipotálamo.
(Cortesía de Kirsten Nielsen Ricciardi y Jeffrey Blaustein, Universidad de Massachusetts).

mica de una enzima que se requiere para su síntesis. Asimismo, los péptidos y las proteínas pueden localizarse por medio del método de hibridación *in situ*, el cual revela la presencia del ARN mensajero que dirige su síntesis.

Los receptores de las sustancias neuroquímicas pueden localizarse de dos formas. El primer método utiliza la autorradiografía para poner de manifiesto la distribución de un ligando radioactivo, al cual se ha expuesto el tejido. El segundo método utiliza la inmunocitoquimica para detectar la presencia de los receptores mismos, que son proteínas. Combinando métodos de tinción se pueden localizar neuronas que tienen un receptor determinado o un péptido determinado y que asimismo establecen conexiones con regiones determinadas del encéfalo.

En la **tabla 5.3** se ofrece un compendio de los métodos de investigación presentados en este apartado.

Métodos genéticos

Toda conducta está determinada por interacciones entre el encéfalo de un individuo y su entorno. Muchas características comportamentales —como el talento, las variables de personalidad y los trastornos mentales— parecen venir de familia. Esto sugiere que los factores genéticos pueden ser un factor importante en el desarrollo de diferencias fisiológicas que, en última instancia, son responsables de dichas características. En algunos casos, la relación con factores genéticos está muy clara: un gen defectuoso interfiere en el desarrollo cerebral, y una anomalía neurológica provoca alteraciones comportamentales. En otros casos, la relación entre herencia y conducta es mucho más sutil, y para evidenciarla han de emplearse métodos genéticos especiales.

5.3

Métodos de investigación : Parte III

OBJETIVO DEL MÉTODO	MÉTODO	OBSERVACIONES
Identificar neuronas que producen un neurotransmisor o neuromodulador determinado	Localización por inmunocitoquímica de un péptido o una proteína	Requiere un anticuerpo específico
	Localización por inmunocitoquímica de la enzima responsable de la síntesis de una sustancia	Útil si la sustancia no es un péptido o una proteína
Identificar neuronas que contienen un tipo de receptor particular	Localización mediante autorradiografía de ligandos radioactivos	
	Localización inmunocitoquímica de receptores	Requiere un anticuerpo específico
Identificar neuronas que producen un neurotransmisor determinado o contienen un tipo de receptor específico; también identificar sus conexiones con otras neuronas de una región cerebral específica	Combinación de cualquiera de los métodos arriba citados con métodos de marcado anterógrado o retrógrado	Proporciona información detallada acerca de las conexiones de tipos específicos de neuronas

Estudios con gemelos

Un método muy eficaz para evaluar la influencia de la herencia en un rasgo concreto consiste en comparar el *índice de concordancia* de este rasgo en pares de gemelos monocigóticos y dicigóticos. Los gemelos monocigóticos (idénticos) tienen un genotipo idéntico: es decir, sus cromosomas, y los genes que contienen, son idénticos. Por lo contrario, la semejanza genética entre gemelos dicigóticos (fraternales) es, por término medio, del 50 por ciento. Los investigadores estudian las historias clínicas para identificar pares de gemelos en los que al menos uno de ellos tenga el rasgo —por ejemplo, el diagnóstico de un determinado trastorno mental—. Si a ambos gemelos se les ha diagnosticado este trastorno, se dice que son *concordantes*. Si sólo uno de ellos ha recibido este diagnóstico, se dice que son *discordantes*. Así pues, si un trastorno tiene una base genética, el porcentaje de gemelos monocigóticos que son concordantes en cuanto al diagnóstico será superior al de los dicigóticos. Por ejemplo, como se verá en el capítulo 16, el índice de concordancia para la esquizofrenia en gemelos es al menos cuatro veces mayor en los monocigóticos que en los dicigóticos, dato que aporta una sólida prueba de que la esquizofrenia es un rasgo hereditario. Los estudios con gemelos han hallado que los factores genéticos influyen en muchas características individuales, entre ellas rasgos de personalidad, prevalencia de la obesidad, incidencia del alcoholismo y una amplia serie de trastornos mentales.

Estudios sobre adopción

Otro método para evaluar el carácter hereditario de un rasgo de comportamiento concreto es comparar personas que fueron adoptadas en una época temprana de la vida con sus padres biológicos y sus padres adoptivos. Todos los rasgos de comportamiento están influidos en cierto grado por factores hereditarios, factores ambientales y una interacción entre factores hereditarios y ambientales. Los factores ambientales son tanto de tipo social como biológico. Por ejemplo, la salud de la madre, su nutrición o el consumo de drogas durante el embarazo son factores ambientales prenatales; y la dieta del niño, su atención médica y su entorno social (tanto dentro como fuera del hogar) son factores ambientales postnatales. Si un niño es adoptado poco después de nacer, la mayoría de los factores ambientales postnatales estarán relacionados con los padres adoptivos; los factores genéticos lo estarán con los padres biológicos, y los factores ambientales prenatales con la madre biológica.

Los estudios de adopción requieren que el investigador conozca la identidad de los padres de las personas que se están estudiando y pueda evaluar el rasgo comportamental en los padres biológicos y en los adoptivos. Si los individuos estudiados se parecen notablemente a sus padres biológicos, se llega a la conclusión de que el rasgo probablemente esté influido por factores genéticos. Para asegurarse, se han de descartar posibles diferencias en el entorno prenatal de los niños adoptados. Si, en vez de ello, los individuos se parecen a sus padres adoptivos, se concluye que el rasgo está influido por factores ambientales. (Habrá que realizar más estudios para determinar cuáles podrían ser exactamente estos factores ambientales). Por supuesto, es posible que intervengan tanto los factores hereditarios como los ambientales, en cuyo caso los individuos estudiados se parecerán tanto a los padres adoptivos como a los biológicos.

Mutaciones dirigidas

Un método desarrollado recientemente ha puesto en manos de los neurocientíficos una poderosa arma. Las **mutaciones dirigidas** consisten en genes transformados, que se producen en el laboratorio y se insertan en cromosomas de ratones. Estos genes (también llamados genes *knockout*) son defectuosos —no pueden producir una proteína funcional—. En muchos casos, el objetivo de la mutación es una enzima que controla una reacción química específica. Por ejemplo, en el capítulo 13 se verá que la falta de una enzima determinada entorpece el aprendizaje. Este dato sugiere que la enzima es parcialmente responsable de cambios en la estructura de sinapsis necesarias para que se de el aprendizaje. En otros casos, el objetivo de la mutación es una proteína que en sí misma desempeña una útil función en la célula. Por ejemplo, en el capítulo 18 se verá que un tipo concreto de receptor para los opioides interviene en los efectos reforzantes y analgésicos de los opioides.

resumen intermedio

Métodos genéticos

Dado que los genes dirigen el desarrollo de un organismo, los métodos genéticos resultan de gran utilidad en los estudios de la fisiología de la conducta. Los estudios con gemelos comparan el índice de concordancia de gemelos *monocigóticos* (idénticos) y dicigóticos (fraternales) en cuanto a un rasgo concreto. Un mayor índice de concordancia en los gemelos monocigóticos aporta pruebas de que el rasgo está influido por la herencia. En los estudios sobre adopción se compara a individuos adoptados durante la infancia con sus padres biológicos y sus padres adoptivos. Si los individuos se parecen a sus padres biológicos, es prueba de que se debe a factores genéticos. Si se parecen a sus padres adoptivos, es prueba de que intervienen factores del entorno familiar.

Las mutaciones dirigidas permiten a los neurocientíficos estudiar los efectos de la falta de una proteína concreta —por ejemplo, una enzima, una proteína estructural o un receptor— en las características fisiológicas y comportamentales de un animal.

Lecturas recomendadas

Manual de laboratorio

Wellman, P.: *Laboratory Exercises in Physiological Psychology.* Boston: Allyn and Bacon, 1994.

Atlas estereotáxicos

Paxinos, G. y Watson, C.: *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* 4ª ed.. San Diego, CA: Academic Press, 1998.

Slotnick, B. M. y Leonard, C. M.: A *Stereotaxic Atlas of the Albino Mouse Forebrain.* Rockville, MD: Public Health Service, 1975. (U.S. Government Printing Office Stock Number 017-024-00491-0)

Snider, R. S. y Niemer, W. T.: A *Stereotaxic Atlas of the Cat Brain.* Chicago, University of Chicago: Press, 1961.

Swanson, L. W.: *Brain Maps: Structure of the Rat Brain.* Amsterdam: Elsevier, 1992.

Métodos histológicos

Heimer, L. y Záborsky, L.: *Neuroanatomical Tract-Tracing Methods 2: Recent Progress.* Nueva York, Plenum Press, 1989

Direcciones de internet recomendadas

Online Mendelian Inheritance (Herencia mendeliana *on line*)

http/www3.ncbi.nlm.nih.gov/0mim/

Esta página Web contiene un catálogo on line de genes humanos y trastornos genéticos así como enlaces con otras páginas sobre herencia genética.

Bioscience Research: Methods (Investigación biocientífica: métodos)

http://biochemie.net/links/Methods/

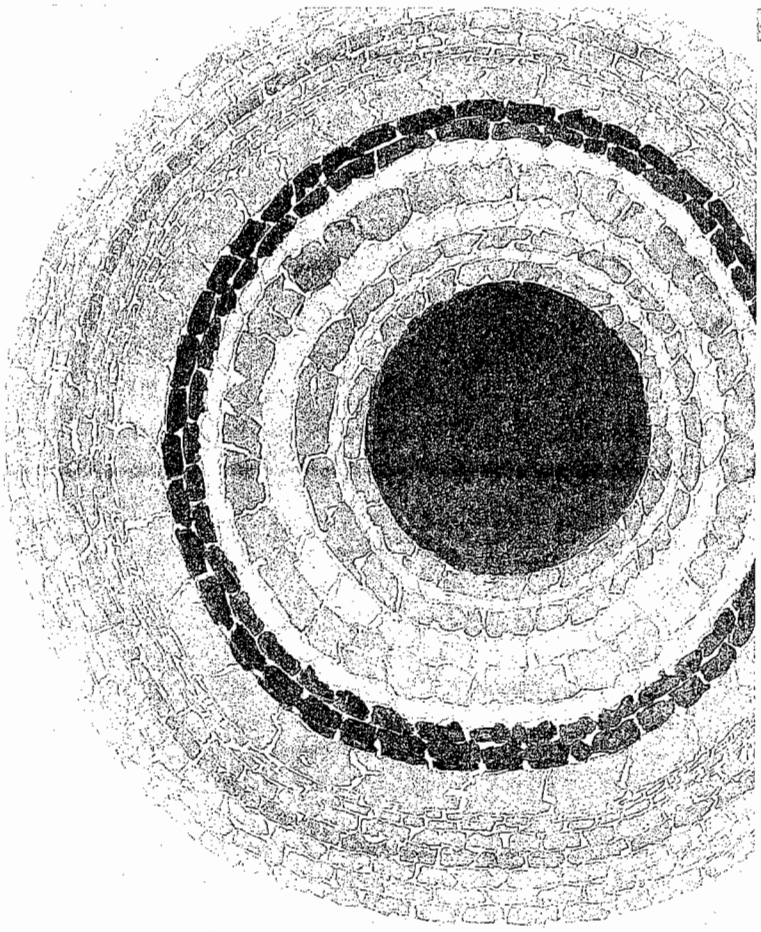
Esta página tiene como tema los protocolos para diversas técnicas de biología molecular.

Tutorial of Functional MRI (Seminario sobre RM funcional)

http://www.mhri.edu.au/~nab/gregg.html

Esta página proporciona una panorámica para estudiantes especialistas de la técnica de RM funcional así como referencias exhaustivas de la misma.

6 Visión



resumen

El estímulo

Anatomía del sistema visual

Los ojos

Los fotorreceptores

Conexiones entre los ojos y el encéfalo

Resumen intermedio

Codificación de la información visual en la retina

Codificación de luz y oscuridad

Codificación del color

Resumen intermedio

Análisis de la información visual: papel de la corteza estriada

Anatomía de la corteza estriada

Orientación y movimiento

Frecuencia espacial

Textura

Disparidad retiniana

Color

Organización modular de la corteza estriada

Visión ciega

Resumen intermedio

Análisis de la información visual: papel de la corteza visual de asociación

Dos corrientes de análisis visual

Percepción del color

Análisis de la forma

Percepción del movimiento

Percepción de la localización espacial

Resumen intermedio

Alma Woodsey Thomas, *The Eclipse,* 1970.
© Smithsonian American Art Museum, Washington, DC/Art Resource, NY.

El Dr. L., un joven neuropsicólogo, estaba presentando el caso de la Sra. R a un grupo de estudiantes de medicina que estaban en el Departamento de Neurología como parte de la rotación que realizaban en el centro médico. El jefe del Departamento les estaba enseñando los resultados de varios escáneres y seguidamente el Dr. L. se dirigió a los estudiantes y les explicó que las alteraciones de la Sra. R no habían alterado su capacidad de hablar ni de moverse, pero que tenía afectada la visión.

Una enfermera introdujo a la Sra. R en la habitación y le ayudó a sentarse en un extremo de la mesa.

«¿Qué tal está usted, Sra. R?», le preguntó el Dr. L.

«Estoy bien. He estado en casa un mes y he podido hacer todas las cosas que hacía antes de tener mi ataque».

«Bien. ¿Qué tal va su vista?»

«Bien, pero siento decirle que a pesar de todo hay un problema».

«¿Qué es lo que le parece a usted que le produce más dificultades?»

«Me parece que no soy capaz de reconocer las cosas. Cuando estoy trabajando en la cocina puedo saber lo que es cada cosa mientras no se mueva nada. A veces mi marido intenta ayudarme quitando cosas del medio y, entonces, ya no las veo.» Se rió. «Puedo verlo, pero ya no se decir qué es».

El Dr. L sacó algunos objetos de una bolsa de papel y los colocó sobre la mesa delante de ella.

«¿Podría usted decirme qué son estos objetos?», le preguntó. «No», le contestó ella, «por favor, no los toque».

La Sra. R miró fijamente los objetos. «No, realmente no puedo decirle lo que son».

El Dr. L apuntó a uno de ellos, un reloj de pulsera, y le dijo: «Dígame qué es lo que ve aquí».

La Sra. R. lo miró pensativamente, moviendo la cabeza hacia un lado y otro. «Bien, veo algo redondo y tiene dos cosas unidas a él, una en la parte de arriba y la otra en la de abajo». Continuaba mirándolo fijamente. «Hay algo dentro del círculo, pero no puedo decir lo que es».

«Cójalo usted».

Lo hizo y poniendo una mueca dijo: «!Oh, es un reloj de pulsera!». Entonces el Dr. L., le pidió que fuera cogiendo uno a uno el resto de los objetos, que identificó correctamente.

«¿También tiene usted problemas para reconocer a la gente?» Le preguntó el Dr.

«!Oh sí!» contesto. «Mientras yo estaba en el hospital, mi marido y mi hijo vinieron a verme y yo no pude decir quién era quién hasta que mi marido dijo algo; entonces, pude saber de dónde procedía su voz. Ahora me estoy ejercitando para reconocer a mi marido. Normalmente, puedo ver sus gafas y su calva, pero tengo que seguir practicándolo. He estado tonta una temporada». Se rió de nuevo. «Uno de nuestros vecinos, que también es calvo y usa gafas, estaba en nuestra casa con su mujer; habían venido a visitarnos. Yo creí que él era mi marido y le llamé «cariñito»; al principio fue un poco embarazoso, pero todo el mundo lo entendió».

«¿Qué le parece a usted una cara cuando la mira?» Le preguntó el Dr. L.

«Bueno, sé que es una cara porque normalmente puedo ver los ojos; están en la parte de arriba del cuerpo. Puedo ver el cuerpo estupendamente bien, cuando se mueve». Se paró un momento. «¡Oh, se me olvidaba!, a veces puedo reconocer a la gente por su forma de moverse. Ya me entiende, puedo reconocer a los amigos por su forma de andar; aunque estén lejos puedo hacerlo. ¿Resulta gracioso, verdad? No puedo ver claramente la cara de la gente, pero puedo reconocerlos por como andan».

El Dr. L. hizo algunos movimientos con sus manos. «¿Puede usted decirme qué estoy haciendo?» le preguntó.

«Sí, está usted mezclando algo, como cuando se prepara la masa de un pastel».

El Dr. imitó los gestos de darle vueltas a una llave, de escribir y de repartir las cartas de una baraja para jugar; la Sra. R. reconoció todos los gestos sin dificultad.

«¿Tiene usted algún problema para leer?», le preguntó de nuevo el Dr.

«Bueno, un poco, pero no lo hago del todo mal».

El Dr. L. le puso en las manos una revista y ella empezó a leer el artículo en voz alta, dudando a veces pero acertadamente. «¿Por qué me pasa esto, Dr.?» preguntó «que puedo ver correctamente las palabras pero tengo tantos problemas con las cosas y con las caras de las personas».

Como ya vimos en el capítulo 3, el cerebro realiza dos funciones principales: controla el movimiento de los músculos, produciendo así conductas útiles, y regula el medio interno del cuerpo. Para ejecutar ambas tareas el encéfalo tiene que estar informado de lo que acontece en ambos medios: el ambiente externo y el del interior del organismo. Toda esta información es recibida por los sistemas sensoriales. Este capítulo y el siguiente están dedicados a tratar cómo y qué órganos sensoriales detectan los cambios del ambiente y cómo el cerebro interpreta las señales neurales que le llegan desde los órganos sensoriales.

Recibimos información acerca del ambiente desde los **receptores sensoriales** —neuronas especializadas en la recepción de una variedad de acontecimientos físicos—. (No deben confundirse los *receptores sensoriales* con los receptores para los neurotransmisores, los neuromoduladores y las hormonas. Los receptores sensoriales son neuronas

receptor sensorial Neurona especializada en detectar una categoría determinada de fenómenos físicos.

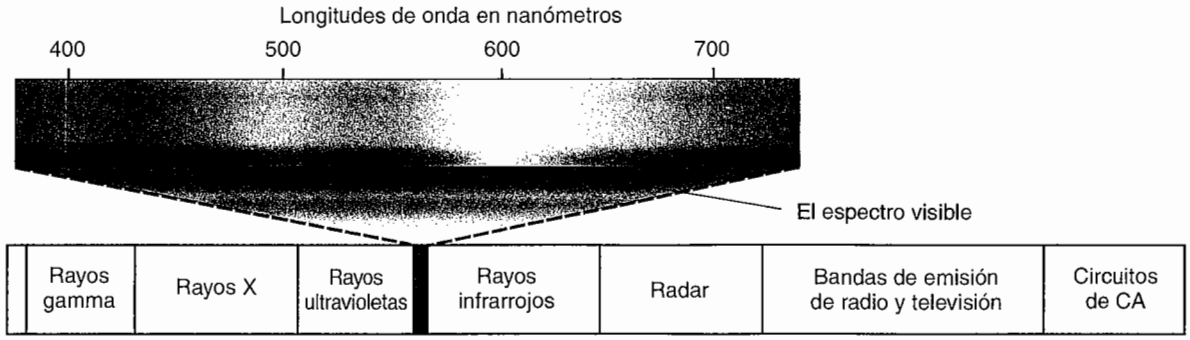


Figura 6.1

El espectro electromagnético.

especializadas y los otros tipos de receptores son moléculas proteicas especializadas que se unen a ciertas moléculas). Los estímulos modifican los receptores y, a través de varios procesos, alteran su potencial de membrana. Este proceso se conoce como **transducción sensorial** porque una serie de fenómenos sensoriales son *transducidos* («transferidos») a cambios en el potencial de membrana de la célula. Estos cambios eléctricos se denominan **potenciales receptores**. Muchos receptores no tienen axones; una parte de su membrana somática forma sinapsis con las dendritas de otras neuronas. Los potenciales receptores modifican la liberación de neurotransmisor y, por tanto, modifican el patrón de descarga de las neuronas con las que sinaptan. Finalmente, la información llega al cerebro.

Se suele decir que tenemos cinco sentidos: vista, oído, olfato, gusto y tacto. En realidad tenemos más de cinco, pero incluso los expertos no están de acuerdo en cómo delimitarlos. Está claro que debería añadirse el sentido vestibular; además de la información auditiva, el oído interno aporta información acerca de la orientación y los movimientos de la cabeza. El sentido del tacto (o más exactamente, la *somestesia*) detecta cambios en la presión, el calor, el frío, las vibraciones, la posición de los miembros y los acontecimientos que dañan los tejidos (esto es, que producen dolor). Todo el mundo está de acuerdo en que podemos detectar estos estímulos; la cuestión es si se puede considerar que cada uno de ellos es detectado por un sentido particular.

En este capítulo se trata la visión, la modalidad sensorial más estudiada por psicólogos, anatomistas y fisiólogos. Una de las razones por la que es foco de atención es la fascinante complejidad del órgano sensorial de la visión y la proporcionalmente amplia zona de cerebro que se dedica al análisis de la información visual. Otra razón, obviamente, es que la visión es muy importante para nosotros como individuos. La fascinación natural hacia tan rica fuente de información sobre el mundo nos lleva a preguntarnos cómo trabaja esta modalidad sensorial. El capítulo 7 trata el resto de las modalidades sensoriales: audición, sistema vestibular, somestesia, gusto y olfato.

El estímulo

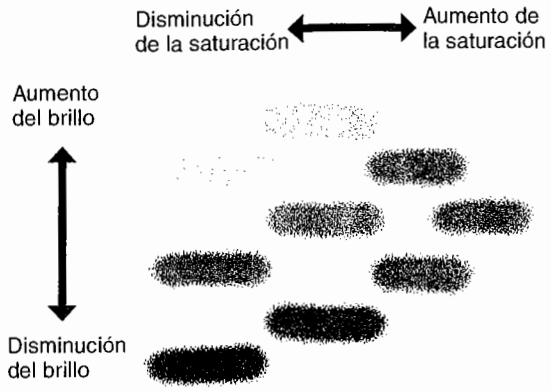
Como todos sabemos, nuestros ojos detectan la presencia de luz. Para los seres humanos, la luz es una estrecha banda del espectro de radiación electromagnética. La radiación electromagnética nos resulta visible entre los valores de longitud de onda comprendidos entre 380 y 760 nm (un nanómetro es la milmillonésima parte de un metro) (véase la ***figura 6.1***). Otras especies animales pueden detectar otros rangos en las radiaciones electromagnéticas. Por ejemplo, las abejas pueden detectar diferencias en la radiación ultravioleta reflejada por las flores que a nosotros nos parecen blancas. El rango de longitudes de onda que denominamos luz no es cualitativamente diferente del resto del espectro electromagnético, es simplemente la parte que nosotros podemos ver de ese continuo espectral.

El color de la luz percibido viene determinado por tres dimensiones: *tonalidad*, *saturación* y *brillo*. La luz viaja con una velocidad constante de aproximadamente 300.000 kilómetros por segundo. Si la frecuencia de oscilación de la onda varía, la distancia entre los picos de la onda variará de forma similar, pero de modo inverso. Las oscilaciones más lentas determinan longitudes de onda más largas y las oscilaciones más rápidas longitudes de onda más cortas. Las longitudes de onda determinan la primera de las tres dimensiones perceptivas de la luz: la **tonalidad**. El espectro de luz visible muestra el rango de longitudes de onda que nuestros ojos pueden detectar.

transducción sensorial El proceso por el que los estímulos sensoriales son convertidos en potenciales receptores, lentos y graduados.

potencial receptor Potencial eléctrico graduado, lento, producido en las células receptoras en respuesta a estímulos físicos.

tonalidad Una de las dimensiones de la percepción del color; la longitud de onda predominante.



6.2

Ejemplos de colores en los que predomina la misma longitud de onda (tonalidad) pero que son diferentes en saturación y en brillo.

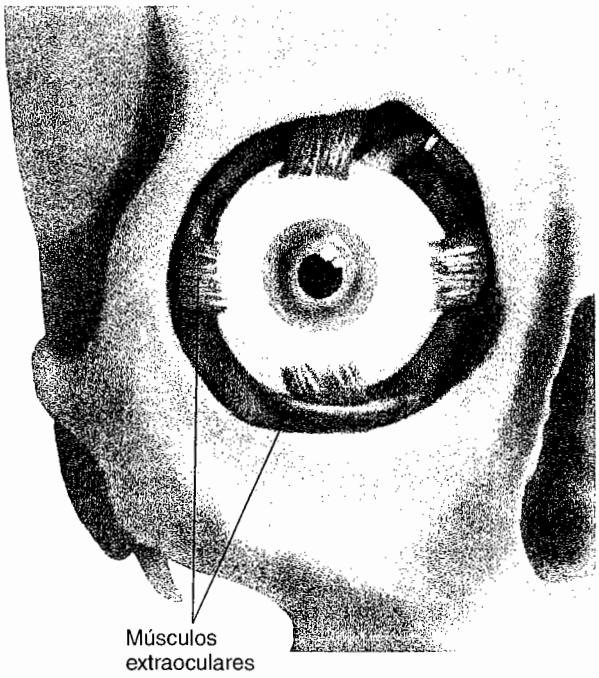
La luz también puede variar en intensidad, lo que corresponde con la segunda dimensión perceptiva: el **brillo**. Si se incrementa la intensidad de la radiación electromagnética, la apariencia de brillo también aumenta. La tercera dimensión, la **saturación,** se refiere a la pureza relativa de la luz que se percibe. Si toda la radiación es de una longitud de onda determinada, el color percibido es puro, o totalmente saturado. Contrariamente, si la radiación contiene todas las longitudes de onda no produce la sensación de tonalidad, parece blanco. Los colores con valores intermedios de saturación consisten en mezclas de longitudes de ondas diferentes. En la figura 6.2 hay varias muestras de colores, todos de la misma tonalidad, pero con diferentes niveles de brillo y saturación (véase la ***figura 6.2***).

Anatomía del sistema visual

Para que un individuo pueda ver una imagen tiene que estar proyectada sobre la retina, la capa interna del ojo. Esta imagen provoca cambios en la actividad eléctrica de millones de neuronas en la retina, cuyos resultados son los mensajes enviados a través del nervio óptico al resto del cerebro. (Decimos «al resto» porque la retina es considerada actualmente como parte del cerebro; tanto la retina como el nervio óptico son parte del sistema nervioso central y no del periférico). En esta sección se describe la anatomía del ojo, los fotorreceptores de la retina que detectan la presencia de luz y las conexiones entre la retina y el cerebro.

Los ojos

Los ojos están suspendidos en las *órbitas,* que son cavidades óseas de la zona anterior del cráneo. Se mantienen en su posición y se mueven mediante seis músculos extraoculares, que están unidos a la envuelta externa del globo ocular, rígida y blanca que es la llamada *esclerótica* (véase la ***figura 6.3***). Normalmente, no se puede mirar la parte posterior de los globos oculares y ver estos músculos, porque la zona de unión queda oculta por la membrana *conjuntiva.* Esta membrana mucosa recubre el interior del párpado y se dobla, revistiendo al globo ocular (lo que evita que una lente de contacto desplazada de la córnea pueda «caerse detrás del ojo»). La figura 6.4 ilustra la anatomía del ojo (véase la ***figura 6.4***).



6.3

Músculos extraoculares, con los que se mueven los ojos.

Los ojos tienen tres tipos de movimientos: movimientos de vergencia, movimientos sacádicos y movimientos de persecución.

Movimientos de vergencia. Son movimientos cooperativos que mantienen la fijación de ambos ojos sobre el mismo punto —o más exactamente, mantienen la imagen del objeto diana en zonas correspondientes de las dos retinas—. Si se coloca un dedo enfrente de la cara, se mira y luego se va acercando hacia sí, los ojos hacen, simultá-

brillo Una de las dimensiones en la percepción del color; la intensidad.

saturación Una de las dimensiones de la percepción del color; la pureza.

movimientos de vergencia Movimientos de cooperación, [separación (divergencia) o acercamiento (convergencia)], de los ojos que aseguran que la imagen del objeto se proyecte en la misma zona de ambas retinas.

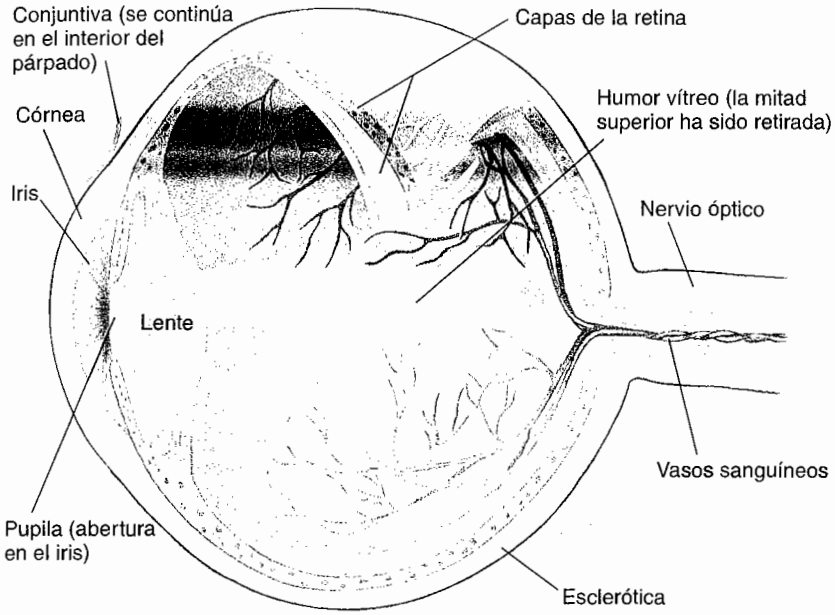


Figura 6.4
El ojo humano.

neamente, movimientos de convergencia hacia la nariz. Si, en este momento, se mira hacia un objeto en el otro lado de la habitación, los ojos giran hacia el exterior y se verá una doble imagen borrosa del dedo.

Cuando se observa una escena que se produce delante de nuestros ojos, la mirada no la recorre lenta y continuamente a lo largo de todos sus elementos. En lugar de ello, lo que hacen los ojos son **movimientos sacádicos** —los movemos bruscamente de un punto a otro—. Al leer una línea de este libro, sus ojos se paran varias veces, moviéndose muy rápidamente entre una parada y otra. No se puede controlar conscientemente la velocidad del movimiento entre las paradas, en cada movimiento sacádico los ojos se mueven todo lo rápido que les es posible. Sólo cuando los ojos ejecutan un **movimiento de persecución** —digamos que mirando un dedo mientras usted lo está moviendo de un lado a otro— puede hacerse que los ojos se muevan más lentamente.

La capa externa de la mayor parte del ojo, la esclerótica, es opaca y no permite la entrada de luz. Sin embargo, en la parte anterior del ojo la capa externa, la córnea, es transparente y permite el paso de la luz. La cantidad de luz que penetra es regulada por el tamaño de la pupila, que es una abertura en el iris, un anillo de músculos con pigmentos situado detrás de la córnea. El cristalino, situado detrás del iris, está formado por una serie de capas transparentes como las de una cebolla. Su forma puede modificarse por la contracción de los músculos ciliares. Estos cambios de forma del cristalino permiten que se formen sobre la retina imágenes enfocadas de objetos próximos o alejados —proceso llamado **acomodación—.**

Después de pasar por el cristalino, la luz atraviesa la parte principal del ojo, que contiene el *humor vítreo* («líquido vidrioso»), sustancia gelatinosa y clara. Una vez que la luz atraviesa el humor vítreo, incide sobre la **retina**, en la capa interna de la parte posterior del ojo. En la retina se encuentran las células receptoras, los **bastones** y los **conos**, (llamados así por su forma) y denominados ambos **fotorreceptores.**

La retina humana contiene aproximadamente 120 millones de bastones y 6 millones de conos. A pesar de que los conos son mucho menos numerosos, nos aportan la mayor parte de la información sobre el entorno. En concreto, los conos son los responsables de la visión diurna. Aportan información de los detalles del entorno, de los detalles más finos o *agudeza* visual (de *acus*, que significa

movimientos sacádicos Movimientos bruscos y rápidos de los ojos, utilizados en la exploración de la escena visual.
movimientos de persecución Movimientos que hacen los ojos para mantener proyectada en la fóvea la imagen de un objeto en movimiento.
acomodación Cambios en el grosor del cristalino, realizados por los músculos ciliares, que permiten que se formen sobre la retina imágenes enfocadas de objetos próximos o lejanos.
retina El tejido nervioso con las células fotorreceptoras que se localizan en la superficie interna de la parte posterior del ojo.
bastón Uno de los tipos de células receptoras de la retina; sensibles a los niveles bajos de intensidad luminosa.
cono Uno de los tipos de células receptoras de la retina; presenta mayor sensibilidad ante una de las tres longitudes de onda de la luz distintas y, por lo tanto, codifica la visión de color.
fotorreceptor Las células receptoras de la retina; transducen la energía de los fotones en potenciales receptores.

6.1

Localización y características de respuesta de los fotorreceptores

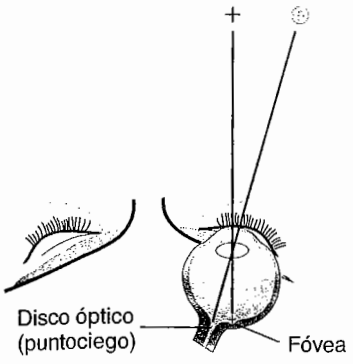
CONOS	BASTONES
Predominan en la zona central de la retina; se localizan en la fóvea	Predominan en la periferia de la retina, no existen en la fóvea
Sensibilidad a los niveles de luz moderado y alto	Sensibilidad a niveles de luz bajos
Aportan información sobre la longitud de onda	Aportan sólo información monocromática
Aportan una excelente agudeza visual	Aportan una agudeza visual media o baja

aguja). La **fóvea** es la región central de la retina, donde existe la máxima agudeza, y contiene solamente conos. Los conos también son los responsables de la visión del color —la capacidad de discriminar diferentes longitudes de onda—. Aunque los bastones no procesan el color y proporcionan una visión con poca agudeza, son más sensibles a la cantidad de luz. En ambientes poco iluminados usamos la visión con los bastones, por lo que con poca iluminación somos ciegos al color y perdemos la visión foveal. Podemos notarlo cuando en el exterior, en una noche oscura, se mira directamente una luz tenue y distante (es decir, centrando su imagen en la fóvea) y entonces se deja de verla, desaparece (véase la ***tabla 6.1***).

Otra estructura de la retina es el **disco óptico,** la zona donde los axones portadores de la información visual se reúnen para salir del ojo, formando el nervio óptico. El disco óptico origina un *punto ciego,* puesto que en esa zona no hay receptores. Normalmente no percibimos los puntos ciegos, aunque se puede demostrar su presencia. Se puede comprobar su existencia realizando el ejercicio descrito en la ***figura 6.5.***

Un examen más detallado de la retina muestra que está formada por varias capas de cuerpos celulares neuronales, sus axones y dendritas, y por fotorreceptores. La figura 6.6 ilustra una sección transversal de la retina de un primate, que está dividida en tres capas principales: la capa de fotorreceptores, la capa de células bipolares y la capa de células ganglionares. Obsérvese que los fotorreceptores están en el *fondo* de la retina; para llegar hasta ellos, la luz tiene que atravesar las capas que los recubren. Afortunadamente, estas capas son transparentes (véase la ***figura 6.6***).

fóvea La región de la retina de pájaros y mamíferos superiores donde se procesa con la máxima agudeza visual.
Los conos con sensibilidad al color constituyen el único tipo de receptor que hay en la fóvea.
disco óptico La zona de la retina donde se produce la salida de los axones de las células ganglionares que forman el nervio óptico; esta zona constituye el punto ciego.



6.5

Prueba para localizar el punto ciego. Con el ojo izquierdo cerrado, mire la cruz con el ojo derecho y desplace la hoja acercándola y alejándola de su cara. Cuando esté a unos 20 cm de distancia de su cara, el círculo verde desaparece porque la imagen se produce en el punto ciego de su ojo derecho.

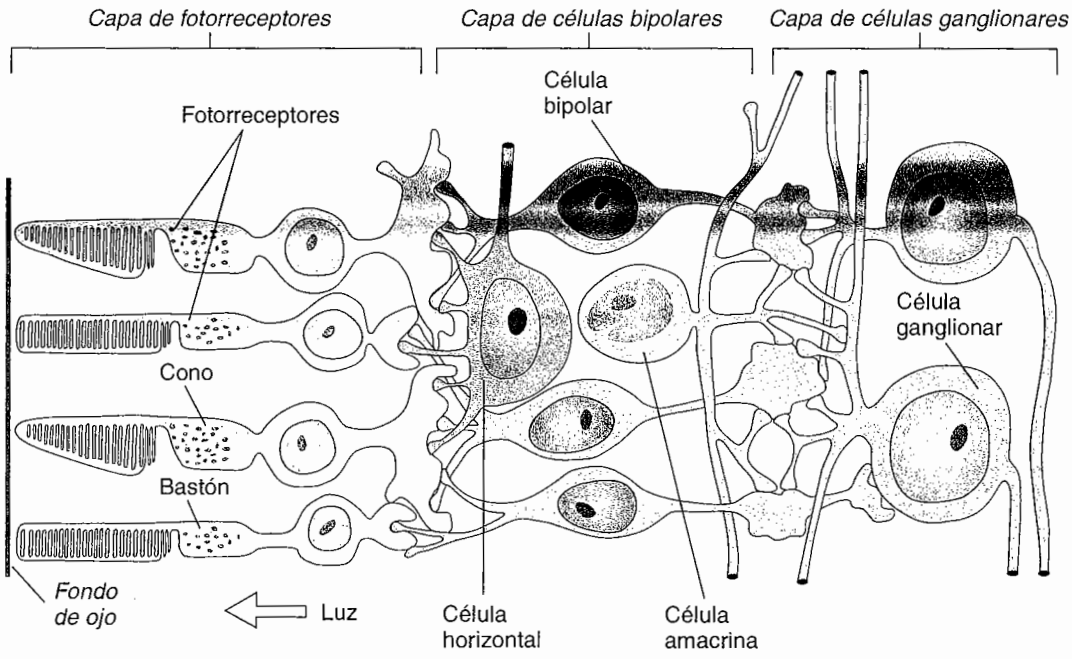


Figura 6.6

Detalles del circuito retiniano.

(Adaptado de Dowling, J. E., y Boycott, B. B. *Proceedings of the Royal Society of London, B,* 1966, *166,* 80–111.)

Los fotorreceptores hacen sinapsis con las **células bipolares,** neuronas cuyas dos ramas conectan la capa profunda y la superficial de la retina. A su vez, estas neuronas conectan con las **células ganglionares**, neuronas cuyos axones forman el nervio óptico (el segundo par craneal), que lleva la información al cerebro. Además, en la retina hay **células horizontales** y **células amacrinas**; ambas transmiten la información en dirección paralela a la superficie de la retina, combinando así mensajes de fotorreceptores adyacentes (véase la ***figura 6.6***).

La retina de los primates contiene aproximadamente 55 tipos diferentes de neuronas: un tipo de bastón, tres tipos de conos, dos tipos de células horizontales, diez tipos de células bipolares, 24-29 tipos de células amacrinas y 10-15 tipos de células ganglionares (Masland, 2001).

Los fotorreceptores

En la figura 6.7 se muestra el dibujo de dos bastones y de un cono. Obsérvese que cada fotorreceptor consiste en un segmento externo, conectado por un cilio a un segmento interno que contiene el núcleo. (Véase la ***figura 6.7***). El segmento externo está formado por varios cientos de lamellae o finos **discos de membrana** *(lamella* es el diminutivo de *lámina*, «capa fina»).

A continuación se tratará la naturaleza de la transducción de la información visual. La primera etapa en la cadena de acontecimientos que lleva a la percepción visual implica la existencia de una sustancia química especial, llamada pigmento fotosensible. El **pigmento fotosensible** está formado por moléculas especiales incluidas en la membrana de las láminas de los discos; un sólo bastón humano contiene aproximadamente 10 millones de ellas. Las moléculas tienen dos componentes: la **opsina** (una proteína) y el **retineno** (un lípido). Hay varios tipos de

célula bipolar Neurona bipolar localizada en la capa intermedia de la retina; conduce la información desde los fotorreceptores hasta las células ganglionares.

célula ganglionar Neurona retiniana que recibe la información visual de las células bipolares; sus axones forman el nervio óptico.

célula horizontal Neurona retiniana que interconecta los fotorreceptores vecinos y las dendritas de las células bipolares.

célula amacrina Neurona retiniana que interconecta células ganglionares adyacentes y las prolongaciones axónicas de las células bipolares.

discos de membrana Capas de membrana que contienen las moléculas del pigmento fotosensible; se encuentra en los conos y bastones de la retina.

pigmento fotosensible Un pigmento proteico unido al retineno, una sustancia derivada de la vitamina A; responsable de la transducción de la información visual.

opsina Un tipo de proteínas que al unirse con el retineno forman el pigmento fotosensible.

retineno Substancia derivada de la vitamina A; se une a una opsina para formar el pigmento fotosensible.

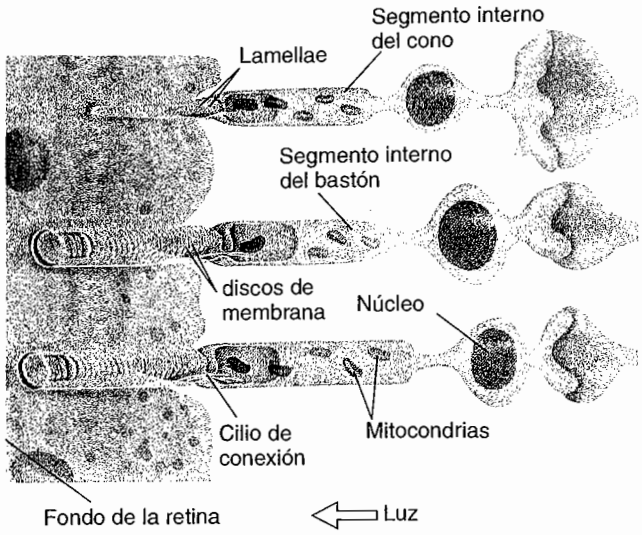


Figura 6.7

Fotorreceptores.

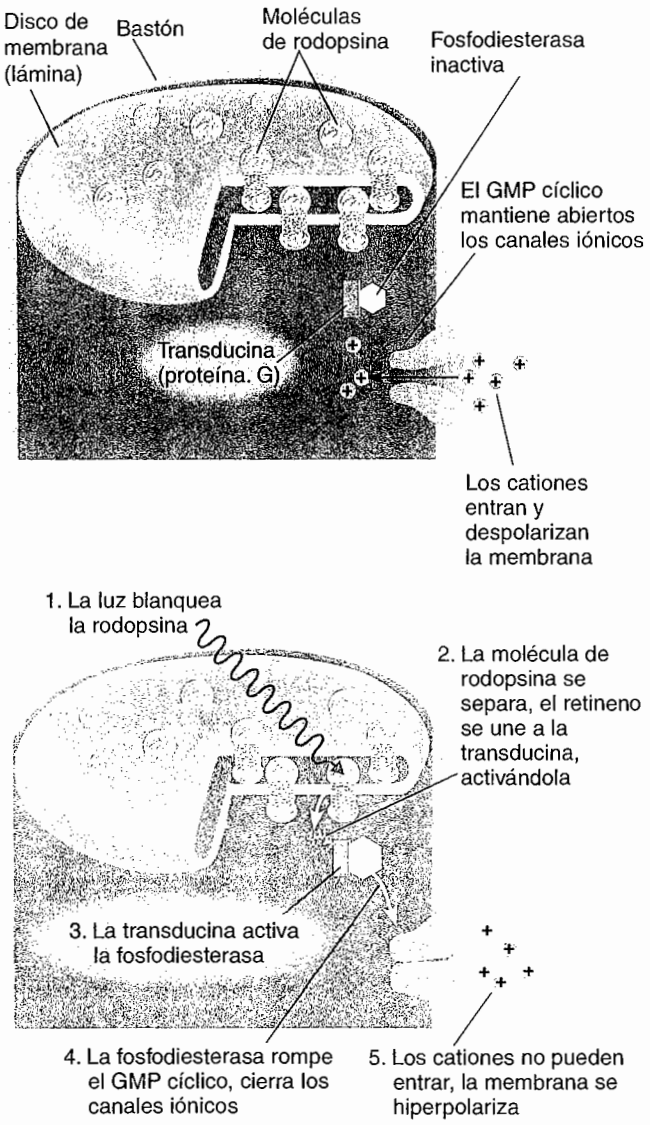


Figura 6.8

Transducción. Una explicación hipotética de la producción de potenciales receptores en los fotorreceptores.

opsinas; por ejemplo, el pigmento fotosensible de los bastones humanos, la **rodopsina**, que está formado por la *opsina de los bastones* más retineno (*rhod* se refiere al griego *rhodon*: «rosa». Antes de ser blanqueada por la luz, la rodopsina tiene un color rosa purpúreo). El retineno es sintetizado a partir de la vitamina A, lo que explica que se diga que las zanahorias, ricas en esta vitamina, son buenas para la vista.

Al exponer a la luz una molécula de rodopsina, se rompe en sus dos componentes: opsina de bastón y retineno. Cuando esto sucede, la opsina del bastón cambia su color rosado a un amarillo pálido, se dice por ello que la luz *blanquea* el pigmento fotosensible. Esta rotura del pigmento fotosensible provoca un cambio en el potencial de membrana del fotorreceptor (el potencial receptor), lo que modifica la tasa con la que libera su neurotransmisor, el glutamato.

La membrana del fotorreceptor es diferente de la de otras células —contiene canales para los cationes que están generalmente *abiertos* (Baylor, 1996)—. En la oscuridad estos canales iónicos, que permiten el paso de Na^+ y Ca^{2+}, se mantienen abiertos por las moléculas de GMP cíclico, por lo que el potencial de membrana está menos polarizado que el de las otras neuronas. Como consecuencia, los fotorreceptores liberan continuamente glutamato mientras la luz *no* llega hasta ellos. Cuando la luz rompe la molécula de pigmento fotosensible, provocando el blanqueo, origina una serie de procesos químicos que provocan la activación de una proteína G, conocida como *transducina.* A su vez, las moléculas de transducina activan moléculas de la enzima *fosfodiesterasa* que rompen el GMP cíclico, por lo que se cierran los canales iónicos. Como los cationes ya no pueden seguir entrando en la célula, la membrana aumenta su polarización, con lo que disminuye la liberación de glutamato (véase la ***figura 6.8***).

En la retina de los vertebrados, los fotorreceptores permiten la entrada de información tanto a las células bipolares como a las horizontales. La figura 6.9 muestra el circuito neural desde un fotorreceptor a una célula ganglionar; el circuito está muy simplificado, omitiéndose las células horizontales y las amacrinas. Los dos primeros tipos de células en el circuito —fotorreceptores y bipola-

rodopsina Una opsina determinada que se encuentra en los bastones.

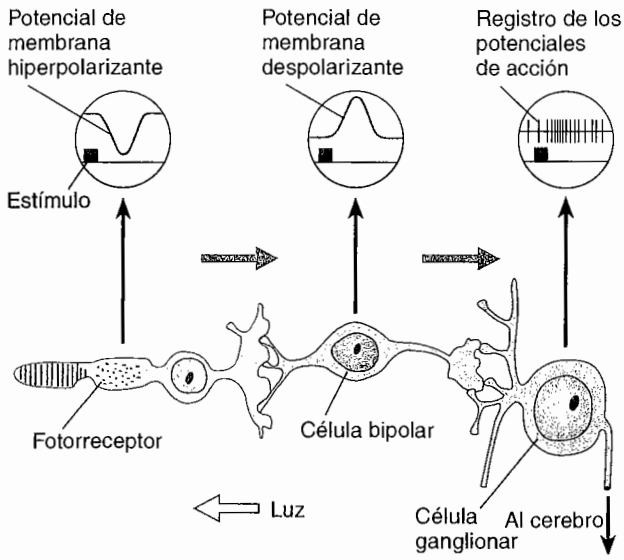


Figura 6.9

Circuito neural de la retina. La luz que llega a un fotorreceptor produce una hiperpolarización, por lo que el fotorreceptor libera menos cantidad de neurotransmisor. Debido a que el neurotransmisor normalmente hiperpolariza la membrana de la célula bipolar, la disminución produce una *despolarización*. Esta despolarización provoca que la célula bipolar libere *mas cantidad* de neurotransmisor, por lo que la célula ganglionar se excita.

(Adaptado de Dowling, J. E., en *The Neurosciences: Fourth Study Program*, editado por F. O. Schmitt y F. G. Worden. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1979.)

res— no descargan potenciales de acción. En lugar de ello, su liberación de neurotransmisor está regulada por el valor de su potencial de membrana; las despolarizaciones aumentan la liberación y las hiperpolarizaciones la disminuyen. Los círculos indican lo que se vería en la pantalla de un osciloscopio registrando los cambios en el potencial de membrana de las células en respuesta a un punto de luz que llega al fotorreceptor.

El efecto hiperpolarizante de la luz en las membranas de los fotorreceptores se indica en el gráfico en el extremo de la izquierda. La hiperpolarización del fotorreceptor *reduce* la cantidad de neurotransmisor liberado. Como el neurotransmisor liberado habitualmente hiperpolariza las dendritas de las células bipolares, una *reducción* en la tasa de liberación hace que la membrana de la célula bipolar se *despolarice*. Esto es, la luz hiperpolariza los fotorreceptores y despolariza las células bipolares (véase la ***figura 6.9***). La despolarización hace que la célula bipolar libere más cantidad de neurotransmisor, lo que despolariza la membrana de la célula ganglionar, provocando un aumento de su tasa de descarga. Así, el efecto de la luz en el fotorreceptor provoca la activación de la célula ganglionar.

El circuito mostrado en la figura 6.9 ilustra una célula ganglionar cuya tasa de descarga aumenta en respuesta a la luz. Tal como veremos, otras células ganglionares *reducen* su tasa de descarga en respuesta a la luz. Estas neuronas están conectadas a células bipolares que forman sinapsis de distintos tipos con los fotorreceptores. La función de estos dos tipos de circuito se tratará más tarde, en la sección titulada «Codificación de la información visual en la retina». Si el lector desea ampliar sus conocimientos sobre los circuitos retinianos, puede consultar el libro de Rodieck (1998).

Conexiones entre los ojos y el encéfalo

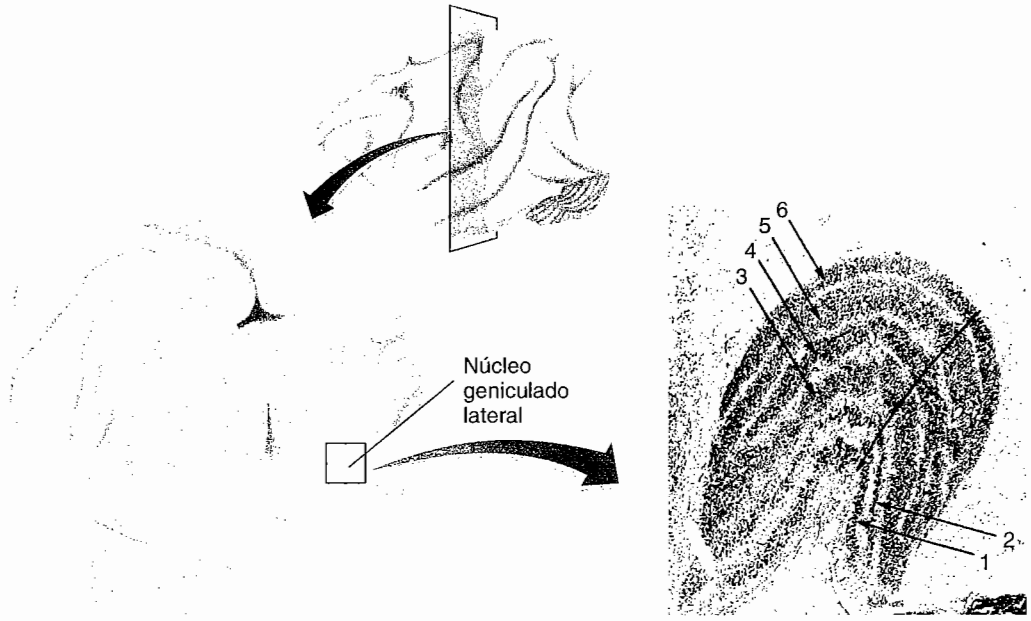
Los axones de las células ganglionares de la retina llevan información al resto del encéfalo. Ascienden a través del nervio óptico y alcanzan el **núcleo geniculado lateral dorsal** del tálamo. Este núcleo recibe este nombre por su parecido con una rodilla doblada (*genu*, en latín, significa rodilla); está formado por seis capas de neuronas y cada una de ellas recibe aferencias solamente desde uno de los ojos. Las neuronas de las dos capas internas tienen los cuerpos celulares más grandes que los de las neuronas de las cuatro externas; por esta razón las dos capas internas son llamadas **capas magnocelulares** y las cuatro externas **capas parvocelulares** (*parvo* indica el pequeño tamaño de las células). Un tercer grupo de neuronas constituyen las **subcapas coniocelulares,** que se encuentran ventralmente a cada capa parvocelular y magnocelular (*konis*, palabra que en griego significa «polvo»). Tal como veremos mas adelante, estos tres conjuntos de capas pertenecen a sistemas diferentes que son, a su vez, responsables del análisis de distintos tipos de información visual. Igualmente, cada uno de ellos recibe aferencias de distintos tipos de células ganglionares de la retina (véase la ***figura 6.10***).

núcleo geniculado lateral dorsal Un grupo de somas celulares en el núcleo geniculado lateral del tálamo; reciben información desde la retina y la proyectan a la corteza visual primaria.

capa magnocelular Una de las dos capas neuronales internas del núcleo geniculado lateral dorsal; transmite a la corteza visual primaria la información necesaria para percibir la forma, el movimiento, la profundidad y pequeñas diferencias de brillo.

capa parvocelular Una de las cuatro capas neuronales externas del núcleo geniculado lateral dorsal; transmite a la corteza visual primaria la información necesaria para la percepción del color y los detalles finos.

subcapa coniocelular Una de las subcapas neuronales que en el núcleo geniculado lateral dorsal están situadas ventralmente a cada una de las capas magnocelulares y parvocelulares; transmite información desde los conos para las longitudes de onda cortas («azules») a la corteza visual primaria.



6.10

Microfotografía de una sección a través del núcleo geniculado lateral derecho del *macacus rhesus* (teñida con violeta de cresilo). Las capas 1, 4 y 6 reciben aferencias del ojo contralateral (izquierdo) y las capas 2, 3 y 5 las reciben desde el ojo ipsilateral (derecho). Las capas 1 y 2 son las magnocelulares; las capas 3-6 son las parvocelulares. Las subcapas coniocelulares están en la zona ventral de cada una de las capas parvocelulares y magnocelulares. Los campos receptores de las seis capas principales están en un ordenación casi perfecta para el registro; las células localizadas a lo largo de la línea de la flecha sin números tienen campos receptores centrados en el mismo punto.

(De Hubel, D. H., Wiesel, T. N., y Le Vay, S. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, B,* 1977, *278,* 131–163.)

Las neuronas del núcleo geniculado lateral dorsal envían sus axones mediante las llamadas *radiaciones ópticas* hasta la corteza visual primaria —la región que rodea a la **cisura calcarina** (*calcarina* significa «en forma de espuela») una cisura horizontal localizada en la zona medial del lóbulo occipital posterior—. La corteza visual primaria es con frecuencia denominada **corteza estriada,** porque tiene una capa (*estría*) de células que se tiñen de oscuro (véase la ***figura 6.11***).

La figura 6.12 muestra en diagrama una sección horizontal del cerebro humano. Los nervios ópticos convergen hacia la base del cerebro, donde se unen en una estructura con forma de X, el **quiasma óptico** (*khiasma* significa «cruzamiento»). En el quiasma, los axones que proceden de las células ganglionares de la mitad interna de cada retina (los lados nasales) se cruzan y finalizan en el núcleo geniculado lateral dorsal del lado contrario del cerebro; los axones de las hemirretinas externas (hemirretinas temporales) se mantienen en el mismo lado del cerebro (véase la ***figura 6.12***). El cristalino invierte la imagen al proyectarla sobre la retina (igualmente, invierte derecha e izquierda). De este modo, como los axones de la mitad nasal de la retina cruzan al otro lado, cada hemisferio recibe información desde la mitad contralateral (lado opuesto) de la escena visual. Es decir, si una persona mira hacia el frente, el hemisferio derecho recibe información de la mitad izquierda del campo visual y el hemisferio izquierdo de la mitad derecha (véase la ***figura 6.12***).

cisura calcarina Cisura horizontal en la superficie interna de la corteza cerebral posterior; el emplazamiento de la corteza visual primaria.

corteza estriada La corteza visual primaria.

quiasma óptico Un entrecruzamiento de axones de los nervios ópticos, localizado por debajo de la cara basal del cerebro, justo en la zona anterior a la hipófisis.

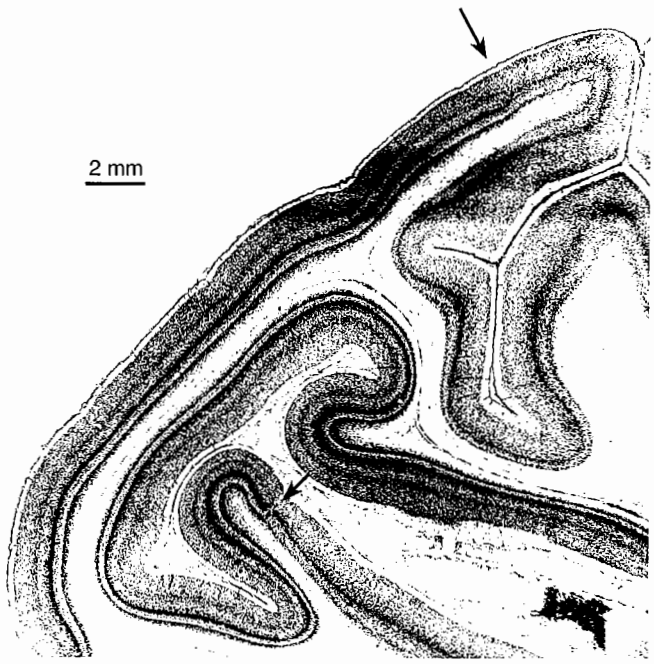


figura 6.11

Microfotografía de una sección transversal a través de la corteza estriada de un *macacus rhesus*. Los límites de la corteza estriada se indican con flechas.
(De Hubel, D. H., y Wiesel, T. N. *Proceedings of the Royal Society of London, B,* 1977, *198,* 1–59.)

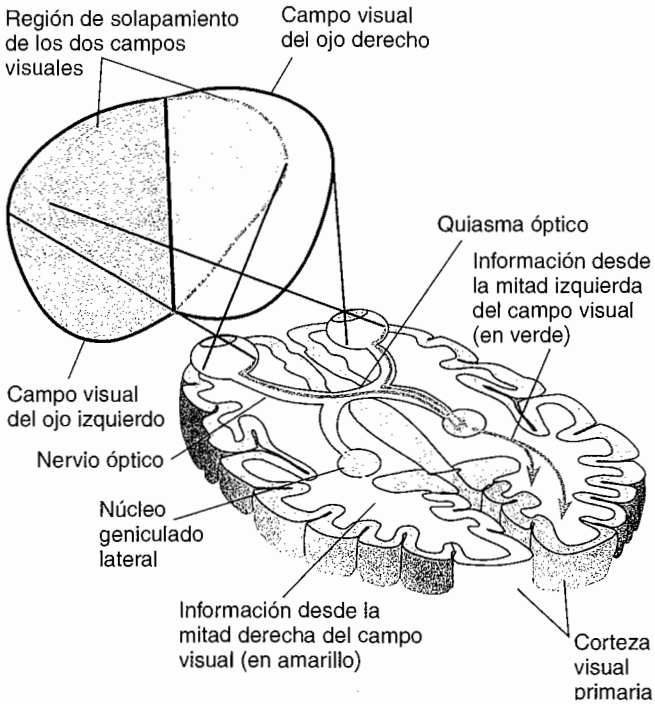


figura 6.12

Vía visual primaria.

Además de la vía primaria retino-geniculo-cortical, hay otras vías que se inician en las fibras de la retina. Por ejemplo, una vía que finaliza en el hipotálamo sincroniza los ciclos de actividad en los animales con el ritmo de día y noche, cada 24 horas. (Este sistema será estudiado en el Capítulo 9). Otras vías, especialmente las que finalizan en el tectum óptico y en los núcleos pretectales, coordinan los movimientos oculares, controlan los músculos del iris (por tanto, el tamaño de la pupila) y los músculos ciliares (con los que se controla el cristalino) y participan en dirigir la atención hacia los movimientos repentinos que aparecen en la periferia del campo visual.

resumen intermedio

El estímulo y Anatomía del sistema visual

La luz es una radiación electromagnética, parecida a las ondas de radio pero con unas frecuencias y unas longitudes de onda diferentes. El color puede variar en tres características perceptivas: tonalidad, brillo y saturación, que corresponden a tres dimensiones físicas: longitud de onda, intensidad y pureza relativa.

Los fotorreceptores de la retina —los conos y los bastones— detectan la luz. Los músculos mueven los ojos de forma que sea precisamente sobre la retina donde se proyecten las imágenes del entorno. La acomodación se produce gracias a los músculos ciliares, que cambian la forma del cristalino. Los fotorreceptores se comunican a través de sinapsis con las células bipolares, que a su vez sinaptan con las células ganglionares. Además, las células horizontales y las amacrinas combinan mensajes de los fotorreceptores adyacentes.

Cuando la luz blanquea una molécula del pigmento fotosensible en un fotorreceptor, la molécula de retineno se separa de la de opsina. Esta separación activa una proteína G, llamada transducina, que activa la enzima fosfodiesterasa, que a su vez desactiva las moléculas de GMP cíclico que estaban manteniendo abiertos los canales de cationes. La reducción de la entrada de iones de Na+ y de Ca^{2+} produce el potencial receptor —la hiperpolarización de la membrana del fotorreceptor—. De todo ello resulta que la tasa de descarga de la célula ganglionar se modifica, señalando la detección de la luz.

La información visual de la retina llega a la corteza estriada que rodea la cisura calcarina después de hacer sinapsis en las capas magnocelular, parvocelular y coniocelular del núcleo geniculado lateral. También reciben información visual otras regiones del encéfalo, como el hipotálamo y el tectum. Estas regiones participan en la regulación de la actividad en el ciclo día-noche, en la coordinación de los movimientos de los ojos y de la cabeza, en el control de la atención visual y en la regulación del tamaño pupilar.

Codificación de la información visual en la retina

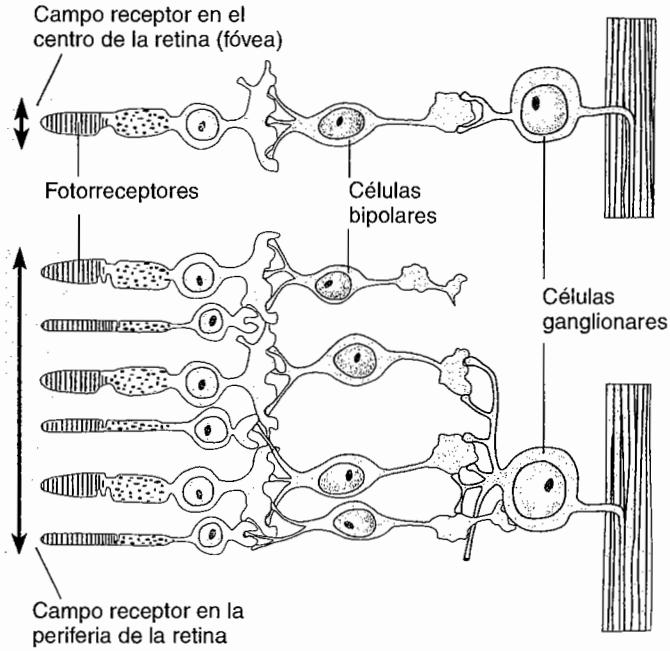
En esta sección se describe cómo las células de la retina codifican la información que reciben de los fotorreceptores.

Codificación de luz y oscuridad

Uno de los métodos más importantes para estudiar la fisiología del sistema visual es la utilización de microelectrodos para registrar la respuesta eléctrica de una única neurona. Tal como hemos visto en la sección previa, algunas células ganglionares aumentan sus respuestas, se excitan, cuando la luz incide sobre los fotorreceptores con los que conecta. El **campo receptor** de una neurona del sistema visual es la parte del campo visual que «ve» una neurona determinada —es decir, la zona a la que tiene que llegar la luz para que la neurona sea estimulada—. Obviamente, la localización del campo receptor de una neurona determinada depende de la situación de los fotorreceptores que le proporcionan la información visual. Si una neurona recibe información desde fotorreceptores localizados en la fóvea, su campo receptor estará en el punto de fijación (el punto donde está mirando el ojo). Si la recibe desde los fotorreceptores situados en la periferia de la retina, su campo receptor estará fuera de él, a un lado.

En la periferia de la retina, muchos receptores individuales convergen en una única neurona ganglionar, llevando así la información de un área relativamente grande de la retina —y, por tanto, de un área relativamente grande del campo visual—. Sin embargo, la visión foveal es más directa, con aproximadamente el mismo número de células ganglionares que de conos. Esta relación receptor-axón explica el hecho de que la visión foveal (central) sea muy aguda y que la periférica sea bastante menos precisa (véase la ***figura 6.13***).

Hace más de sesenta años que Hartline (1938) descubrió que en la retina de la rana hay tres tipos de células ganglionares. Las células ON, que respondían con un aumento de descargas cuando la retina era iluminada; las células OFF, que respondían cuando se interrumpía la iluminación y las células ON/OFF, que respondían brevemente tanto cuando se iluminaban como cuando se apagaba la luz. Kuffler (1952, 1953), registrando las neuronas ganglionares de la retina del gato, vio que sus campos receptores consisten en una zona central de forma aproximadamente circular, rodeada por un anillo. La estimulación del campo en el centro o en la periferia tenía efectos opuestos: las células ON eran excitadas cuando se proyectaba luz en el centro de su campo receptor (*centro*) y eran inhibidas cuando la luz se proyectaba en el anillo circundante (*periferia*), mientras que las células OFF respondían de forma contraria. Las células ganglionares ON/OFF se excitaban brevemente cuando se iniciaba o se interrumpía la iluminación. En primates, estas células ganglionares ON/OFF proyectan sus axones principalmente al colículo superior, que está relacionado fundamentalmente con los reflejos visuales (Schiller y Malpeli, 1977); no parecen tener un papel directo en la percepción de la forma (véase la ***figura 6.14***).



6.13

Agudeza central comparada con agudeza periférica. Las células ganglionares de la fóvea reciben aferencias desde una cantidad de fotorreceptores menor que las células de la periferia, por lo que proporcionan una información visual más detallada.

En la figura 6.14 también se ilustra el efecto rebote que se produce cuando la luz se vuelve a apagar. Las neuronas cuya descarga es inhibida por la presencia de luz tendrán un breve aumento de descargas cuando se apaga. En contraste, las neuronas que con la luz aumentan su descarga mostrarán un breve periodo de inhibición cuando se apague la luz (véase la ***figura 6.14***).

Las dos categorías principales de células ganglionares (ON y OFF) y la organización de sus campos receptores en centro y periferia de respuesta opuesta proporcionan una información útil para el resto del sistema visual. Consideremos en primer lugar los dos tipos

campo receptor La parte del campo visual en la cual la presentación de un estímulo visual producirá la modificación en la tasa de descargas de una neurona concreta.

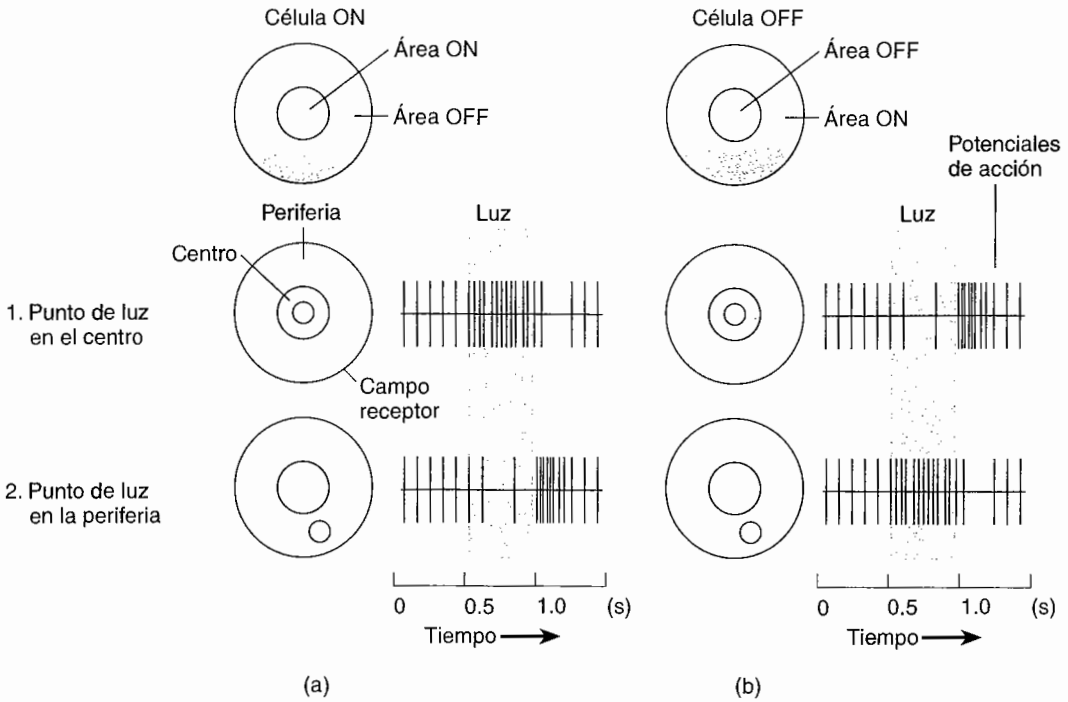


FIGURA 6.14
Respuestas de las células ganglionares *ON* y *OFF* a los estímulos que se presentan en el centro o en la periferia de su campo receptor. (Adaptado de Kuffler, S. W. *Cold Spring Harbor Symposium for Quantitative Biology,* 1952, *17,* 281–292.)

de células ganglionares. Como Schiller (1992) indica, las células ganglionares descargan normalmente con una tasa relativamente baja. Por ello, cuando el nivel de iluminación en el centro de sus campos receptores aumenta o disminuye (por ejemplo, cuando un objeto se mueve o el ojo hace una sacada) señala el cambio. Específicamente, las células ON señalan incrementos y las células OFF decrementos —ambas señales lo hacen a través del incremento de su tasa de descarga—. Un sistema como éste resulta particularmente eficaz. Teóricamente, un solo tipo de célula ganglionar puede descargar con una tasa intermedia y señalar cambios en el nivel de estimulación por el aumento o disminución de su tasa de descarga. Sin embargo, en este caso la tasa promedio de descarga del millón de axones de cada nervio óptico tendría que ser mucho más alta.

Varios estudios han mostrado que las células ON y las OFF señalan diferentes clases de información. Schiller, Sandell y Maunsell (1986) inyectaron en primates APB (2 amino-4-fosfobutirato), una droga que bloquea selectivamente la transmisión sináptica en las células bipolares ON. Establecieron que los animales tenían dificultades para detectar puntos luminosos más brillantes que el fondo, pero no la tenían cuando el punto era algo más oscuro que el fondo. Además, Dolan y Schiller (1989) encontraron que una inyección de APB bloqueaba completamente la visión en condiciones de luz tenue, que normalmente es mediada por los bastones. Por lo tanto, las células bipolares de los bastones deben ser todas de tipo ON (si pensamos en ello, esta disposición tiene sentido: con luz muy tenue es más fácil ver objetos brillantes sobre un fondo oscuro que objetos oscuros sobre un fondo brillante).

La segunda característica de los campos receptores de las células ganglionares, su organización en centro-periferia, incrementa nuestra capacidad para detectar los bordes o contornos de los objetos cuando hay poco contraste con el fondo. La figura 6.15 ilustra este fenómeno. Esta figura muestra seis cuadrados grises, ordenados según su brillo. El lado derecho de cada cuadrado parece más luminoso que el lado izquierdo, lo que hace que los bordes entre los cuadrados resalten. Pero estos bordes exagerados no existen en la ilustración, son añadidos por nuestro sistema visual gracias a la organización en centro-periferia de los campos receptores de las células ganglionares de la retina (véase la ***figura 6.15***).

La figura 6.16 explica cómo funciona este fenómeno. Pueden verse los campos receptores de varias células ganglionares con su centro y periferia (En realidad, estos campos receptores deberían estar sobrepuestos pero han sido simplificados para facilitar su comprensión. Este ejemplo

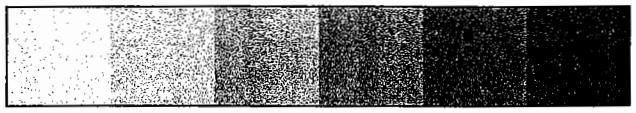
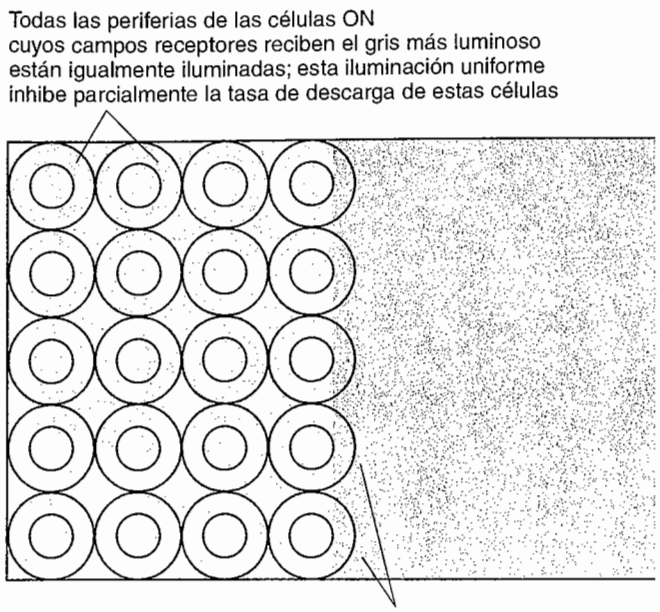


FIGURA 6.15
Intensificación del contraste. A pesar de que cada cuadro gris es de una tonalidad uniforme, el lado derecho de cada cuadro parece más luminoso y el lado izquierdo algo más oscuro. Este efecto parece estar provocado por la disposición en centro-periferia de los campos receptores de las células ganglionares.



6.16

Explicación esquemática del fenómeno ilustrado en la figura 6.15. Sólo se muestran células *ON*; las células *OFF* son responsables de la apariencia más oscura del lado izquierdo del rectángulo.

incluye sólo células ON, de nuevo por simplificar). La imagen del borde entre las regiones clara y oscura se proyecta sobre algunos de estos campos receptores. Las células cuyos centros están situados en la región brillante pero cuyas periferias están parcialmente situadas en la región oscura tendrán una mayor tasa de actividad (véase la ***figura 6.16***).

Codificación del color

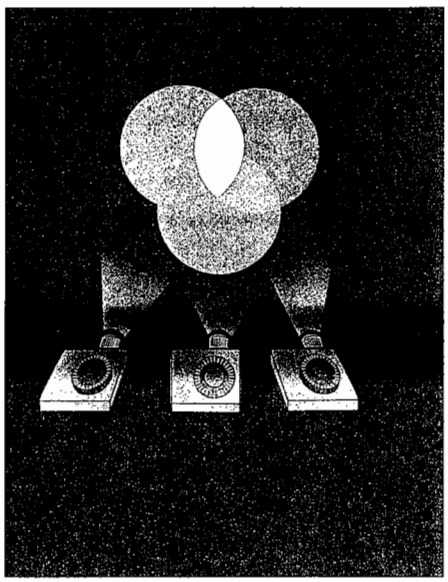
Hasta ahora hemos estudiado las propiedades monocromáticas de las células ganglionares —esto es, sus respuestas a la luz y la oscuridad—. Pero, en realidad, los objetos de nuestro entorno absorben selectivamente ciertas longitudes de onda de la luz mientras que reflejan otras, lo que, a nuestros ojos, les otorga colores diferentes. Las retinas de los seres humanos, de los primates del Viejo Mundo, de una especie de primates del Nuevo Mundo y de los grandes simios contienen tres tipos diferentes de conos, lo que les proporciona a ellos (y a nosotros) la forma de visión del color más elaborada. (Jacobs, 1996; Hunt y cols, 1998). A pesar de que la visión monocromática (en blanco y negro) es perfectamente adecuada para la mayoría de los propósitos, la visión del color dotó a nuestros antepasados primates de la capacidad de distinguir la fruta madura de la inmadura y les hizo más difícil a otros animales el conseguir esconderse mediante el camuflaje (Mollon, 1989). De hecho, los pigmentos fotosensibles en los primates con tres tipos de conos parecen especialmente apropiados para distinguir frutas rojas y amarillas sobre un fondo de follaje verde. (Regan y cols, 2001).

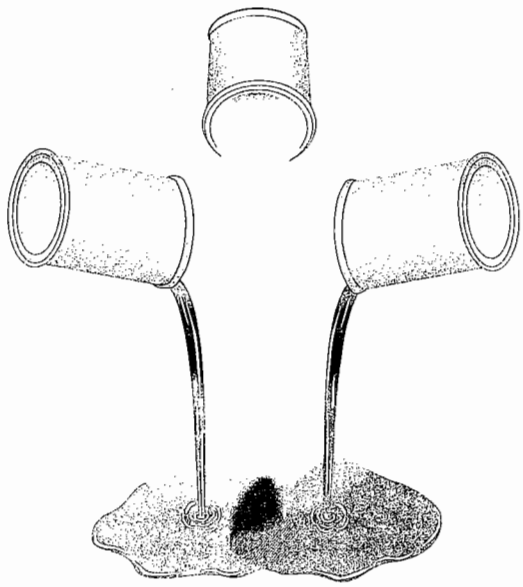
Mezcla de colores

Hace ya muchos años que se han propuesto varias teorías de la visión del color; desde mucho antes de que fuera posible validarlas o rebatirlas por los datos fisiológicos. En 1802, Thomas Young, físico y médico británico, propuso que el ojo detectaba diferentes colores porque contenía tres tipos de receptores, cada uno de ellos sensible a una única tona-

6.17

Mezcla aditiva de color y mezcla de pinturas. Cuando se proyectan juntas luces azules, rojas y verdes de la intensidad apropiada, el resultado es una luz blanca. Cuando se mezclan pinturas rojas, azules y amarillas, el resultado es un gris oscuro.





lidad de color. Su teoría fue denominada *teoría tricromática* (tres colores). Fue sugerida por el hecho de que para los observadores humanos cualquier color puede ser reproducido mezclando tres colores, en cantidades variables, acertadamente seleccionadas de distintos puntos del espectro.

Hay que señalar que *mezclar colores* es diferente que *mezclar pigmentos*. Si combinamos pigmentos amarillos y azules (como cuando mezclamos pinturas) la mezcla resultante es verde. La mezcla de colores se refiere a la adición de dos o más fuentes luminosas. Si proyectamos juntos un rayo de luz rojo brillante y un rayo verde azulado sobre una pantalla blanca, lo que veremos será luz amarilla. Si se mezcla luz amarilla y azul, se obtendrá luz blanca. Cuando la pantalla de una televisión en color o el monitor de un ordenador parece blanco, en realidad está formado por puntos muy pequeños de luz roja, verde y azul (véase la ***figura 6.17***).

Otros hechos de la percepción del color sugirieron al fisiólogo alemán, Ewald Hering (1905/1965), que las tonalidades pueden ser representadas en el sistema visual como *colores oponentes*. Quienes estudian la percepción del color consideran desde hace mucho tiempo los colores amarillo, azul, rojo y verde como colores primarios, colores originales puros, que no pueden ser obtenidos por la mezcla de otros colores. (El blanco y el negro son también primarios, pero los percibimos como incoloros). Todos los demás colores pueden ser obtenidos por la mezcla de estos colores primarios. El sistema tricromático no permite explicar por qué el *amarillo* está incluido en este grupo —por qué es percibido como un color puro—. Además, algunos colores parecen poder mezclarse, mientras que otros no. Por ejemplo, se puede hablar de un verde azulado o de un verde amarillento y el naranja parece tener las características del rojo y del amarillo. El púrpura se asemeja al rojo y al azul. Pero intente imaginarse un verde rojizo o un amarillo azulado. Es imposible: estos colores son opuestos entre sí. De nuevo estos hechos no pueden ser explicados por la teoría tricromática. Tal como veremos en la sección siguiente, el sistema visual utiliza ambos procesos, el tricromático y el de los colores oponentes, para codificar la información relacionada con el color.

Fotorreceptores: codificación tricromática

Investigaciones fisiológicas de los fotorreceptores de la retina de los primates superiores dieron la razón a la propuesta de Young: hay tres tipos de fotorreceptores (tres tipos de conos diferentes), responsables de la visión de color. Los investigadores han estudiado las características de absorción de un fotorreceptor aislado, determinando la cantidad de las distintas longitudes de onda que es absorbida por los pigmentos fotosensibles. Estas características son controladas por el tipo de opsina que contiene cada fotorreceptor; diferentes opsinas absorben determinadas longitudes de onda más fácilmente. La figura 6.18 muestra las características de absorción de los cuatro tipos

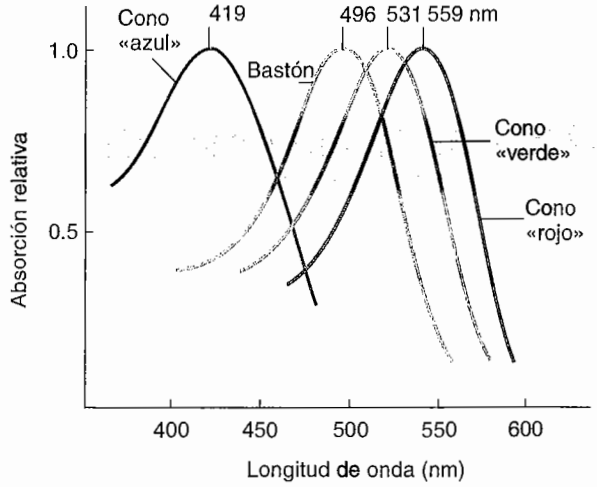


Figura 6.18

Absorción relativa de la cantidad de luz de distintas longitudes de onda por los bastones y por los tres tipos de conos de la retina humana.

(De Dartnall, H. J. A., Bowmaker, J. K., y Mollon, J. D. Human visual pigments: Microspectrophotometric results from the eyes of seven persons. *Proceedings of the Royal Society of London, B,* 1983, *220,* 115-130.)

de fotorreceptores en la retina humana: los bastones y los tres tipos de conos (véase la ***figura 6.18***).

Los picos de sensibilidad de los tres tipos de conos se sitúan aproximadamente en 420 nm (azul-violeta), 530 nm (verde) y 560 nm (amarillo-verde). El pico de sensibilidad del cono de longitudes de onda corta es realmente, en el ojo intacto, de 440 nm, porque el cristalino absorbe algo de luz de onda corta. Por conveniencia, los conos de longitudes de onda corta, media y larga son llamados, respectivamente, «azules», «verdes» y «rojos». La retina contiene aproximadamente la misma proporción de conos de «rojo» que de «verde», pero un número mucho menor de conos «azules» (aproximadamente, un 8 por ciento del total).

Las alteraciones genéticas de la visión del color se deben a anomalías en uno o más de los tres tipos de conos (Boyton, 1979; Nathans y cols, 1986; Wissinger y Sharpe, 1998). Las dos primeras alteraciones de la visión de color que vamos a describir aquí implican al cromosoma X; como los varones sólo poseen un cromosoma X, tienen mayor predisposición para tener esta alteración. (Las mujeres tienen la posibilidad de tener uno de los genes de sus dos cromosomas X normal, con lo que se compensa el defectuoso). Las personas con **protanopía** (alteración del

protanopía Una pérdida o alteración en la visión cromática heredada en la que son confundidas las tonalidades rojas y verdes; los conos «rojos» contienen la opsina de los conos «verdes».

primer color) confunden rojo y verde. Ven el mundo en sombras de amarillo y azul; ambos colores, rojo y verde, los perciben como amarillentos. Su agudeza visual es normal, lo que sugiere que su retina no carece de los conos «rojos» ni de los «verdes». Este dato, y su sensibilidad a la luz de distintas longitudes de onda, sugiere que sus conos «rojos» parecen contener la opsina de los conos «verdes». Las personas con **deuteranopía** (alteración del segundo color) también confunden rojo y verde y tienen también una agudeza visual normal. Sus conos «verdes» parecen contener la opsina de los conos «rojos».

La **tritanopía** (alteración del tercer color) es poco frecuente, afecta a menos de una de cada 10.000 personas. Esta alteración implica la modificación de un gen que no está localizado en el cromosoma X; por tanto, tiene la misma prevalencia en varones que en mujeres. Los individuos con tritanopía tienen dificultades con las tonalidades correspondientes a las longitudes de onda corta y ven el mundo en rojos y verdes. Para ellos, un cielo azul claro es de un verde brillante, y el amarillo les parece rosa. Sus retinas no tienen conos «azules». Como la retina contiene muy pocos conos de este tipo, su falta no parece afectar de manera apreciable la agudeza visual.

Células ganglionares retinianas: Codificación por procesos oponentes

A nivel de las células ganglionares de la retina el código de tres colores se ha convertido en un sistema de colores oponentes. Daw (1968) y Gouras (1968) observaron que estas neuronas responden específicamente a pares de colores primarios; el rojo se opone al verde y el azul al amarillo. Es decir, la retina contiene dos clases de células ganglionares con respuesta al color: *rojo-verde* y *azul-amarillo*. Algunas células ganglionares que responden al color lo hacen con las características de respuesta de centro-periferia. Por ejemplo, una célula puede aumentar su tasa de respuesta con luz roja e inhibirla con la verde cuando las luces inciden en el centro de su campo receptor, mientras que tendrá la respuesta opuesta cuando estas luces incidan en el anillo, periférico (véase la ***figura 6.19***). Otras células que reciben aferencias desde los conos no responden diferencialmente a las distintas longitudes de onda, sino que sólo codifican diferencias de brillo (luminosidad relativa) entre el centro y la periferia. Estas células funcionan como «detectores de blanco y negro».

Las características de respuesta de las células ganglionares de la retina a la luz de distintas longitud de onda están determinadas, obviamente, por los tipos de circuitos concretos que conectan los tres tipos de conos con los dos tipos de células ganglionares. Estos circuitos incluyen diferentes tipos de células bipolares, células amacrinas, y células horizontales.

La figura 6.20 ayuda a entender cómo una tonalidad determinada (un color) es detectado por los conos «rojo», «verde» y «azul» y convertido en una excitación o una inhibición de las células ganglionares rojo-verde y amarillo-azul. La figura no muestra el circuito neural real, que incluye las neuronas de la retina que conectan los conos con las células ganglionares. Las flechas en la figura 6.20 se refieren únicamente a los *efectos* de la luz al ser proyectada sobre la retina. El libro de Rodieck (1998) describe los circuitos neurales reales con gran detalle.

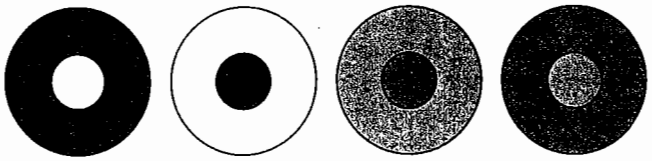


Figura 6.19

Campos receptores de las células ganglionares con respuesta al color. Cuando se ilumina una zona del campo receptor con el color representado, aumenta la tasa de disparo de la célula. Cuando la zona se ilumina con el color complementario, la tasa de descarga de la célula disminuye.

La detección y codificación de luces puras (monocromáticas) rojas, verdes o azules es la más fácil de entender. Por ejemplo, la luz roja modifica la respuesta de los conos «rojos» lo que causa la excitación de la ganglionar rojo-verde. (Véase la ***figura 6.20a***). La luz verde excita los conos «verdes», lo que causa la inhibición de las células rojo-verde (véase la ***figura 6.20b***). Pero consideremos el efecto de la luz amarilla; como la longitud de onda que produce la sensación de amarillo es intermedia entre la del rojo y la del verde, modificará ambos conos, el «rojo» y el «verde», por igual. Las neuronas ganglionares amarillo-azul son excitadas por igual por el cono «rojo» y por el «verde»; de modo que aumenta su tasa de descarga. Sin embargo, las células ganglionares rojo-verde son excitadas por el rojo e inhibidas por el verde, por lo que su tasa de descarga no se modifica. El cerebro detecta en los axones de las ganglionares azul-amarillo un incremento de la tasa de descarga y lo interpreta como amarillo (véase la ***figura 6.20c***). La luz azul inhibe únicamente la actividad de las células ganglionares amarillo-azul (véase la ***figura 6.20d***).

deuteranopía Una pérdida o alteración genética de la visión cromática heredada en la que son confundidas las tonalidades rojas y verdes; los conos «verdes» contienen la opsina de los conos «rojos».

tritanopía Una pérdida o alteración genética de la visión cromática heredada en la que son confundidas las tonalidades con longitudes de onda cortas; los conos azules no existen o son defectuosos.

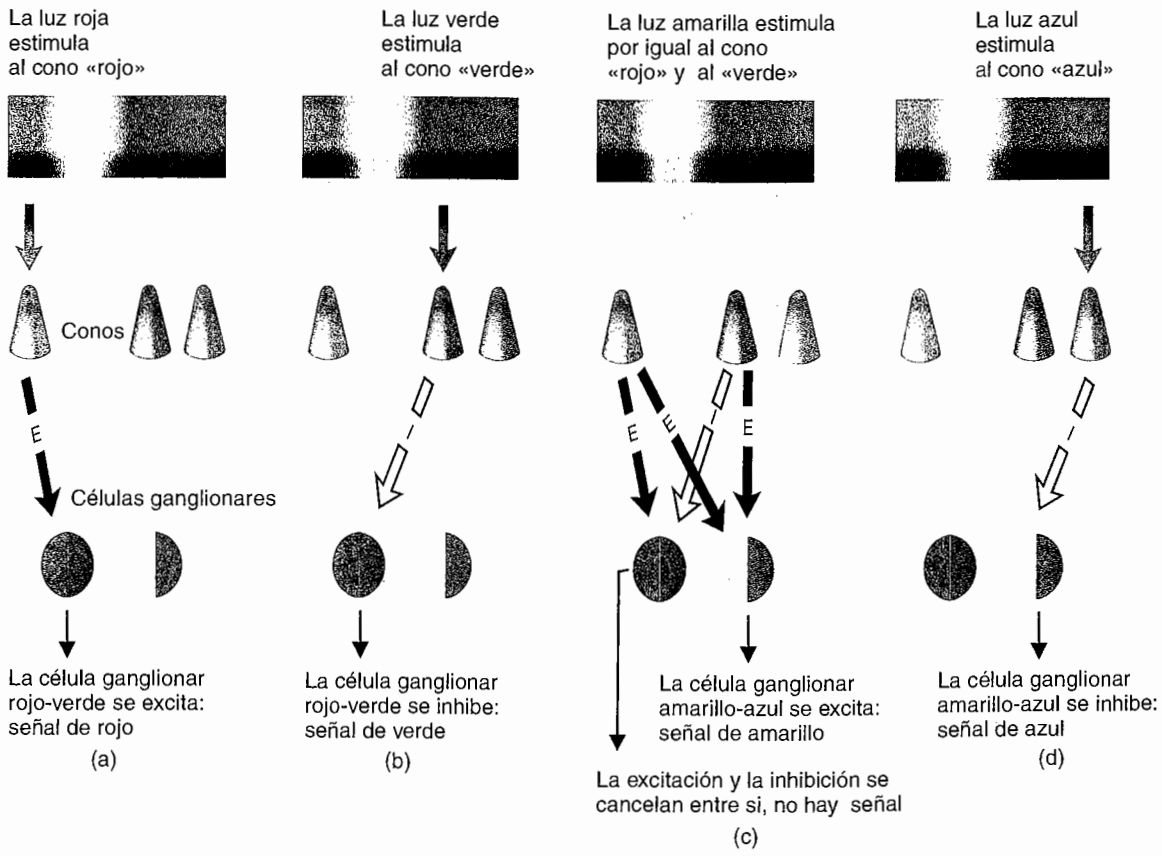


figura 6.20

Codificación del color en la retina. (a) La luz roja estimula un «cono rojo» provocando la excitación de una célula ganglionar rojo-verde. (b) La luz verde estimula un cono «verde», provocando la inhibición de una célula ganglionar rojo-verde. (c) La luz amarilla estimula por igual un cono «rojo» y uno «verde», pero no modifica los conos «azules». La estimulación de los conos rojo y verde provoca excitación de la célula ganglionar amarillo-azul. (d) La luz azul estimula un cono «azul», provocando la inhibición de una célula ganglionar amarillo-azul. Las flechas E e I representan los circuitos neuronales dentro de la retina que transforman la excitación de un cono en la excitación o inhibición de una célula ganglionar. Para mayor claridad, sólo se muestran algunos circuitos.

El sistema de colores oponentes utilizado por las células ganglionares aporta una explicación de por qué no podemos percibir un verde rojizo o un amarillo azulado: un axón que señala rojo o verde (o amarillo o azul) puede aumentar o disminuir su tasa de descarga, pero no puede hacer ambas cosas al mismo tiempo. Un verde rojizo tendría que ser señalado por una célula ganglionar mediante descargas rápidas y lentas a la vez, lo cual, obviamente, es imposible.

Postimágenes negativas

La figura 6.21 muestra una propiedad interesante del sistema visual: la formación de **postimágenes negativas**. Fije la mirada en la cruz del centro de la imagen izquierda durante aproximadamente 30 segundos. Después, mire rápidamente la cruz situada en el centro del rectángulo de la derecha. Tendrá una visión fugaz de los colores rojo y verde del rábano —los colores son los complementarios, u opuestos, a los de la imagen de la izquierda— (véase la ***figura 6.21***). Los ítems de colores complementarios se unen a los originales para formar un todo. En este contexto, los **colores complementarios** son los que, al mezclarlos entre sí, producen el blanco (o tonos de gris más o menos oscuros). (Este fenómeno se demuestra de manera más vívida en ***la animación 6.1: Colores complementarios***.)

Para saber más sobre colores complementarios, véase el CD interactivo.

postimagen negativa La imagen que se ve después de que una parte de la retina esté expuesta a una estimulación visual intensa; se ven los colores complementarios de aquellos que estaban en los estímulos físicos.

colores complementarios Colores que, al mezclarlos entre sí, producen el color blanco o el gris.

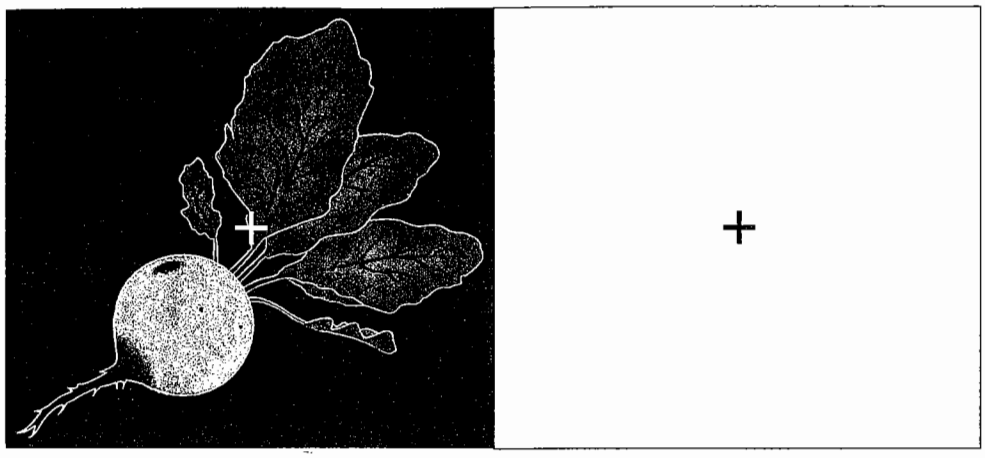


Figura 6.21
Postimagen negativa. Mire fijamente, durante unos 30 segundos, la cruz que está en el centro de la figura de la izquierda; mueva sus ojos rápidamente y fije la mirada en la cruz que está en el centro de la figura de la derecha. Verá colores que son los complementarios de los originales.

La causa más importante de las postimágenes negativas es la adaptación de la tasa de descarga de las células ganglionares. Cuando las células ganglionares son excitadas o inhibidas durante un largo período de tiempo, muestran después un *efecto de rebote*, descargando más rápida o más lentamente de lo normal. Por ejemplo, el verde del rábano —en la figura 6.21— inhibe algunas células ganglionares rojo-verde. Cuando, posteriormente, esta región de la retina es estimulada por la luz neutra reflejada por el rectángulo blanco, las células ganglionares —que ya no están inhibidas por la luz verde— descargan más rápidamente de lo normal; por esto vemos una postimagen roja del rábano.

Resumen intermedio

Codificación de la información visual en la retina

Los registros de la actividad eléctrica de neuronas individuales de la retina indican que cada célula ganglionar recibe información desde fotorreceptores —sólo uno en la fóvea central y muchos más en la periferia—. El campo receptor de la mayor parte de las células ganglionares está formado por dos círculos concéntricos, en los que al proyectar luz en uno de ellos la célula aumenta su tasa de descarga, se excita; y se inhibe al proyectarla en el otro. Esta disposición aumenta la capacidad del sistema nervioso para detectar contrastes de brillo. Las células ganglionares ON son excitadas cuando la luz incide en el centro y las OFF cuando lo hace en la periferia. Las células ON detectan objetos luminosos sobre un fondo oscuro, las células OFF detectan objetos oscuros sobre un fondo luminoso.

La visión del color se produce como resultado de la información que aportan los tres tipos de conos; cada uno de ellos es sensible a la luz de una determinada longitud de onda: larga, media o corta. Las características de absorción de cada uno de los conos están determinadas por el tipo particular de opsina del pigmento fotosensible que contiene cada uno de ellos. La mayoría de las alteraciones de la visión del color parecen estar causadas por alteraciones de las opsinas de los conos. Los conos «rojos» de las personas con protanopía contienen la opsina de los conos «verdes», y los conos «verdes» de las personas con deuteranopía contienen la opsina de los conos «rojos». Parece ser que en la retina de las personas con tritanopía no hay conos «azules».

La mayoría de las células ganglionares que responden al color lo hacen de manera oponente centro-periferia a pares de colores primarios: rojo-verde y azul-amarillo. La respuesta de estas neuronas está determinada por los circuitos retinianos que las conectan con los fotorreceptores.

Análisis de la información visual: papel de la corteza estriada

Las células ganglionares de la retina codifican información acerca de las cantidades relativas de luz (luminancia) que inciden en el centro y la periferia de sus campos receptores y, en muchos casos, acerca de las longitudes de onda que la componen. La corteza estriada ejecuta un procesamiento adicional a esta información; que es transmitido, a su vez, a la corteza de asociación.

Anatomía de la corteza estriada

La corteza estriada consta de seis capas principales (y varias subcapas), dispuestas en bandas paralelas a la superficie de la corteza. Estas capas contienen los núcleos de los somas neuronales y las arborizaciones dendríticas, que aparecen como bandas claras y oscuras en las secciones del tejido teñidas con tinciones para los cuerpos celulares (véase la ***figura 6.22***).

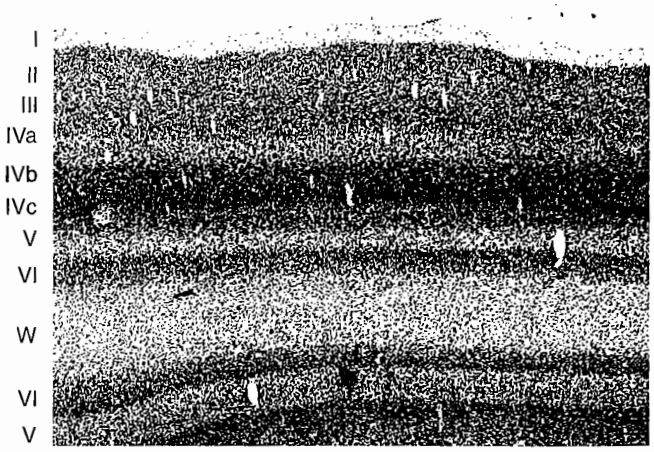


Figura 6.22

Microfotografía de una pequeña sección de la corteza estriada en la que se muestran las seis capas principales. La letra W señala la sustancia blanca que se encuentra debajo de la corteza visual; bajo la sustancia blanca está la capa VI de la corteza estriada en el lado opuesto de la circunvolución.
(De Hubel, D. H., y Wiesel, T. N. *Proceedings of the Royal Society of London, B,* 1977, *198,* 1-59. Reprinted with permission.)

En primates la información desde las capas parvocelulares y magnocelulares del núcleo geniculado dorsal entran en la capa intermedia (capa 4C) de la corteza estriada. Desde ahí, la información se reenvía a las capas superiores, donde es analizada por circuitos neuronales. Los axones que aportan información desde las capas coniocelulares forman sinapsis con las neuronas de la capa 3.

Si se considera globalmente la corteza estriada de un hemisferio —imagínese que es extraída y extendida sobre una superficie plana—, se observa que contiene un mapa de la mitad contralateral del campo visual (recuérdese que cada lado del cerebro ve la mitad opuesta del campo visual). El mapa está distorsionado: aproximadamente el 25 por ciento de la superficie de la corteza estriada se dedica al análisis de la información procedente de la fóvea, que representa una parte pequeña del campo visual (el área del campo visual que «ve» la fóvea es aproximadamente del tamaño de un grano de uva sujetado en la mano con el brazo extendido).

Los estudios pioneros de David Hubel y Tornsten Wiesel de la Universidad de Harvard durante la década de los 60 iniciaron una revolución en el estudio de la fisiología de la percepción visual (véase Hubel y Wiesel, 1977, 1979). Hubel y Wiesel descubrieron que las neuronas de la corteza visual no respondían simplemente a puntos de luz; respondían selectivamente a las *características* específicas del entorno visual. Es decir, los circuitos neurales de la corteza visual combinan información de diferentes procedencias (por ejemplo, de axones que llevan información recibida desde distintas células ganglionares); de esta forma es cómo detectan características más amplias que las que le corresponderían al campo receptor de una única célula ganglionar. Las subsecciones siguientes describen las características visuales que los investigadores han estudiado hasta ahora: orientación y movimiento, frecuencia espacial, textura, disparidad retiniana y color.

Orientación y movimiento

La mayoría de las neuronas de la corteza estriada modifican su tasa de respuesta según la orientación del estímulo, dicho brevemente: son sensibles a la *orientación*. Es decir, si se proyecta una barra luminosa en el campo receptor de la célula y se la hace girar alrededor del punto central, la célula responderá únicamente a una posición concreta de la barra —una orientación concreta—. Algunas neuronas dan su máxima respuesta ante una barra orientada en posición vertical, otras en horizontal y otras a las orientadas en cualesquiera de las posiciones intermedias. La figura 6.23 muestra las respuestas de una neurona de la corteza estriada cuando se proyectaron, en su campo receptor, barras con distintas orientaciones. Como se puede apreciar, esta neurona da la máxima respuesta cuando la barra proyectada en su campo receptor está orientada verticalmente (véase la ***figura 6.23***).

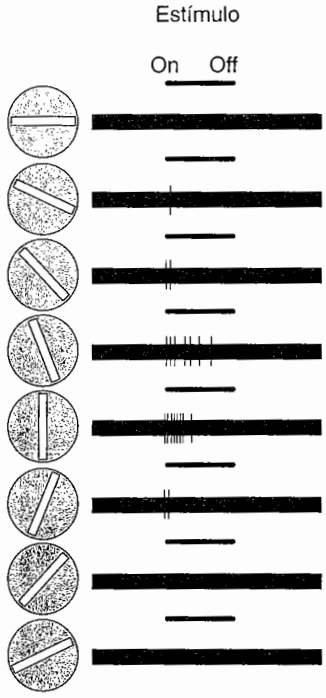
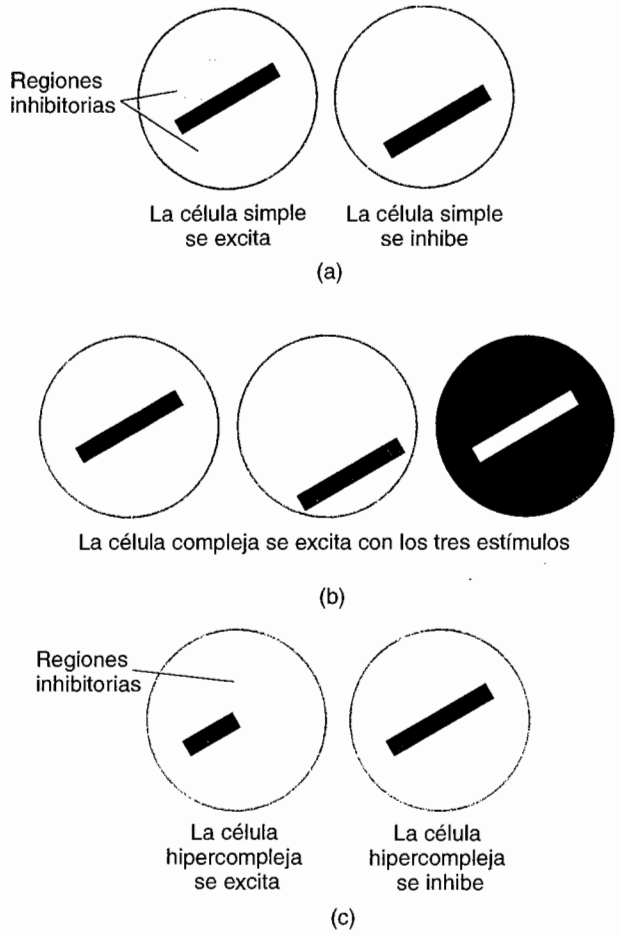


Figura 6.23

Respuesta a la orientación. Una neurona de la corteza estriada con respuesta a la orientación se activará solamente cuando se presente en su campo receptor una barra con una orientación determinada. Por ejemplo, la neurona representada en esta figura responde mejor cuando la barra esta orientada verticalmente.
(Adaptado de Hubel, D. H., and Wiesel, T. N. *Journal of Physiology (London),* 1959, *148,* 574-591.)



6.24

Características de respuesta de las neuronas de la corteza visual primaria a la orientación. (a) Células simples. (b) Células complejas. (c) Células hipercomplejas.

Algunas neuronas sensibles a la orientación tienen campos receptores organizados de forma oponente. Hubel y Wiesel se refieren a ellas como **células simples**. Por ejemplo, una barra con una orientación concreta (supongamos, una barra oscura con 45° de orientación, sobre un fondo blanco) podría excitar a la célula si está situada en el centro del campo receptor, pero la inhibiría si se mueve fuera de esa posición (véase la ***figura 6.24a***). Otro tipo de neuronas, a las que los investigadores llamaron **células complejas**, también responden mejor a una barra con una orientación determinada pero no presentan un efecto inhibitorio en la periferia; es decir, la célula sigue respondiendo mientras la barra se mueve dentro de su campo receptor. De hecho, muchas células complejas incrementan su tasa de descarga cuando la barra se desplaza perpendicularmente a su ángulo de orientación —a menudo solamente en una dirección—. Por tanto, éstas también funcionan como detectores de movimiento. Además, las células complejas responden tanto a barras luminosas sobre fondo negro, como a barras negras sobre fondo blanco (véase la ***figura 6.24b***). Finalmente, las **células hipercomplejas**, responden a barras con una orientación concreta, pero tienen, coincidiendo con uno de los extremos de la barra (o con ambos), una región inhibitoria que permite que las células detecten la localización de los *extremos* o bordes finales de las barras con una orientación concreta (véase la ***figura 6.24c***).

Frecuencia espacial

Aunque los primeros estudios de Hubel y Wiesel sugirieron que las neuronas de la corteza visual primaria detectan líneas y bordes, investigaciones posteriores demostraron que en realidad respondían a enrejados sinusoidales (De Valois, Albrecht y Thorell, 1978). En la figura 6.25 se compara un enrejado de ondas sinusoidales con otro más conocido, como es un enrejado de onda cuadrada. Un enrejado de onda cuadrada consiste simplemente en un conjunto de barras rectangulares, que se diferencian entre sí en el nivel de brillo; el brillo a lo largo de una línea perpendicular a las barras del enrejado varía a modo de un escalón que se repite (onda cuadrada) (véase la ***figura 6.25a***). Un **enrejado sinusoidal** se ve como un conjunto de barras paralelas borrosas y desenfocadas. El brillo a lo largo de cualquier línea perpendicular a las barras del enrejado, varía según una función sinusoidal (véase la ***figura 6.25b***).

Un enrejado de ondas sinusoidales se caracteriza por su frecuencia espacial. Estamos acostumbrados a expresar las frecuencias (por ejemplo, las ondas sonoras o las radiofónicas) en términos de tiempo o distancia (ciclos por segundo o ciclos por metro, respectivamente). Pero como el tamaño de la imagen de un estímulo sobre la retina varía

célula simple Neurona de la corteza estriada sensible a la orientación y cuyo campo receptor está organizado de forma oponente.

célula compleja Neurona de la corteza visual que responde a la presencia en su campo receptor de una barra con una orientación determinada, especialmente cuando la barra se mueve perpendicularmente a su orientación.

célula hipercompleja Neurona de la corteza visual que responde a la presencia en su campo receptor de una barra con una orientación determinada que finaliza en un punto determinado dentro de su campo receptor.

enrejado de ondas senoidales Una serie de franjas longitudinales paralelas con una variación continua del brillo según una función senoidal a lo largo de una línea perpendicular a su longitud.[1]

[1] Un enrejado senoidal, en inglés: «sine grating», tiene un valor de fase determinado (-p/2 radianes); en la traducción del texto se ha utilizado el término enrejado sinusoidal (»sinusoidal grating») que es utilizado para referirse a estos enrejados con cualquier valor de fase (la distancia desde el inicio de la frecuencia al máximo más cercano. (N. de la T.)

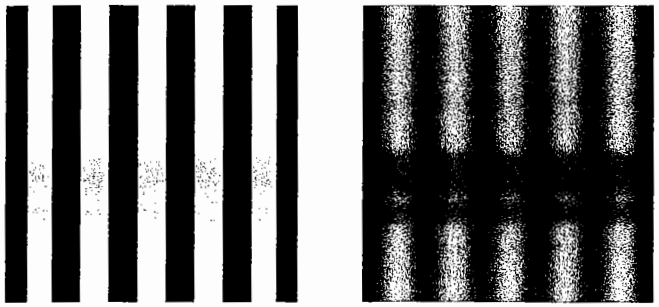


Figura 6.25

Enrejados paralelos. (a) Enrejado de onda cuadrada. (b) Enrejado de onda sinusoidal.

según su proximidad al ojo, lo que se utiliza generalmente es el ángulo visual en lugar de la distancia física entre dos ciclos contiguos de la onda. La **frecuencia espacial** de un enrejado sinusoidal se expresa como la variación de luminancia medida en ciclos por grado de ángulo visual (véase la ***figura 6.26***).

La mayoría de las neuronas de la corteza estriada tienen una tasa más alta de respuesta cuando se proyecta el enrejado de ondas sinusoidales de una frecuencia espacial concreta en una zona determinada de su campo receptor. Distintas neuronas detectan diferentes frecuencias espaciales. En las neuronas sensibles a la orientación de los enrejados, éstos deben alinearse con el ángulo de orientación apropiado. Albrecht (1978), realizó mapas de las dimensiones de los campos receptores de las células simples, observando sus respuestas mientras movía una barra muy estrecha de luz parpadeante y con la orientación apropiada a través de su campo receptor. Estableció que muchas de ellas tenían múltiples regiones inhibitorias y excitatorias, como flancos bordeando el centro. El perfil de esas regiones de excitación e inhibición del campo receptor se asemeja a una onda sinusoidal modulada (precisamente lo que necesitaríamos para detectar unos cuantos ciclos en un enrejado de ondas sinusoidales) (véase la ***figura 6.27***). En muchos casos, el campo receptor de una neurona es lo suficientemente grande como para incluir entre 1,5 y 3,5 ciclos del enrejado (De Valois, Thorell y Albrecht, 1985).

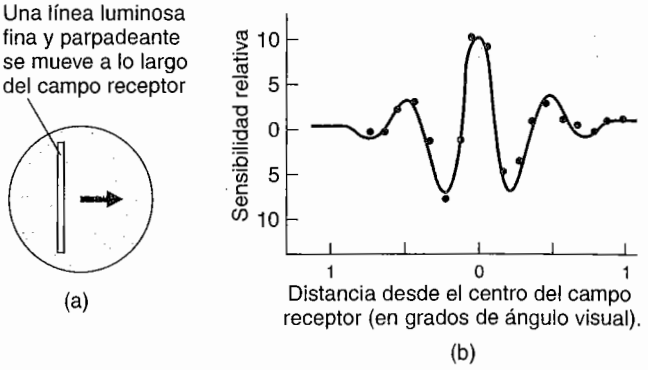


Figura 6.27

Experimento de Albrecht, realizado en 1978. a) Estímulo presentado al animal. b) Respuesta de una célula simple de la corteza visual primaria.

(Adaptado de De Valois, R. L., y De Valois, K. K. *Spatial Vision*. New York: Oxford University Press, 1988.)

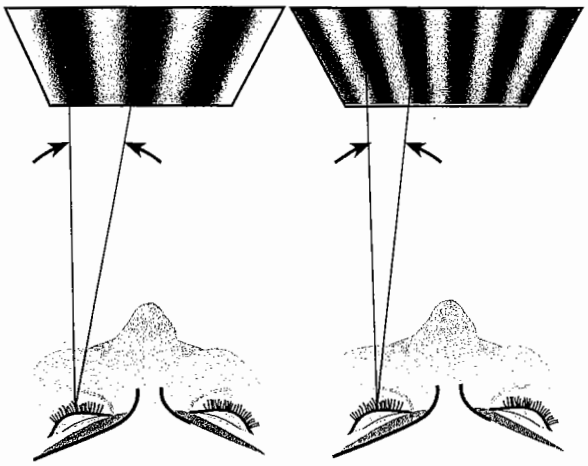


Figura 6.26

Conceptos de ángulo visual y de frecuencia espacial. Los ángulos se representan entre los senos de la onda con el vértice en el ojo del observador. *El ángulo visual* entre dos senos consecutivos de la onda es más pequeño cuanto más próximos están entre si.

¿Qué aportan los circuitos neuronales que procesan las frecuencias espaciales?. Una respuesta exacta requeriría aspectos matemáticos bastante complicados, por lo que veremos una más sencilla. (Si el lector está interesado puede consultar de Valois y De Valois, 1988). Consideremos los tipos de información que aportan las altas y las bajas frecuencias. Los objetos pequeños y los detalles así como los bordes pronunciados de los objetos grandes proporcionan una señal con abundancia de frecuencias altas, mientras que grandes áreas luminosas u oscuras son representadas con frecuencias bajas. Una imagen que es deficiente en frecuencias altas parece borrosa y desenfocada, parecida a la que ve una persona corta de vista cuando no lleva lentes correctoras. A pesar de ello, esta imagen aporta mucha información acerca de formas y objetos en el

frecuencia espacial El ancho relativo de las bandas de un enrejado de ondas senoidales, medido en ciclos por grado de ángulo visual.

entorno; por eso, la información visual más importante es la contenida en las *frecuencias espaciales bajas*. Cuando se extrae la información de frecuencias bajas es muy difícil percibir la forma de las imágenes. (Más adelante veremos que el sistema magnocelular, el más primitivo, proporciona la información de las bajas frecuencias).

Muchos experimentos han confirmado que el concepto de frecuencias espaciales juega un papel central en la percepción visual y mediante modelos matemáticos se ha mostrado que la información presente en una escena visual puede ser representada muy eficazmente si es primero codificada en términos de frecuencias espaciales. Así, probablemente, el cerebro representa la información de una manera parecida. Aquí describiremos justo un ejemplo para ayudar a mostrar la validez del concepto. Observe las dos imágenes de la *figura 6.28*; se puede ver que la imagen de la derecha es mucho más parecida a la cara de Abraham Lincoln, primer presidente de EEUU, que la de la izquierda. Ambas imágenes contienen la misma información. Sus creadores, Harmon y Julesz (1973), usaron un ordenador para construir la figura de la izquierda, que consiste en una serie de cuadrados en cada uno de los cuales se presenta el promedio de luminancia de una parte de la figura de Lincoln. La de la derecha es simplemente una transformación de la primera, de la que se han extraído las altas frecuencias. Los bordes pronunciados contienen altas frecuencias espaciales, por lo que la transformación los elimina. En el caso de la imagen de la izquierda, estas frecuencias no tienen nada que ver con la información de la fotografía original; pueden ser consideradas, por tanto, como «ruido visual». El proceso de filtrado (realizado por el ordenador) extrae este ruido y, con ello, hace la imagen mucho más clara para el sistema visual humano. Presumiblemente, las altas frecuencias producidas por los bordes de los rectángulos de la imagen de la izquierda estimulan a neuronas de la corteza estriada, sintonizadas con las frecuencias espaciales altas. Cuando la corteza visual de asociación recibe esta ruidosa información, tiene dificultad para percibir la forma subyacente.

Si el lector desea suprimir este efecto o filtrar ese ruido de las altas frecuencias externas añadidas, intente hacer la comprobación siguiente. Coloque el libro de modo que pueda observar las imágenes de la figura 6.28 desde el otro lado de la habitación. La distancia «borra» las altas frecuencias, porque exceden el poder de resolución del ojo, las imágenes parecen iguales. Vuelva a aproximarse al libro, fijándose en la imagen de la izquierda y, según lo va haciendo, cuando ya esté cerca las altas frecuencias reaparecen y la cara de Lincoln va siendo cada vez menos clara (véase la ***figura 6.28***).

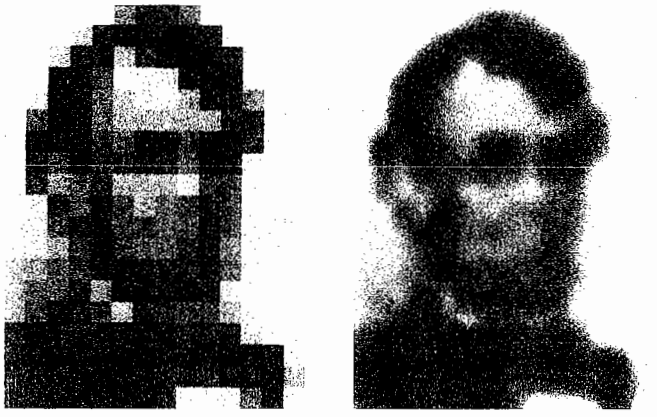


Figura 6.28

Filtrado espacial. Las dos imágenes contienen la misma proporción de bajas frecuencias, pero la información extraña de altas frecuencias ha sido filtrada en la imagen de la derecha. Si se miran las dos imágenes desde lejos parecen idénticas.

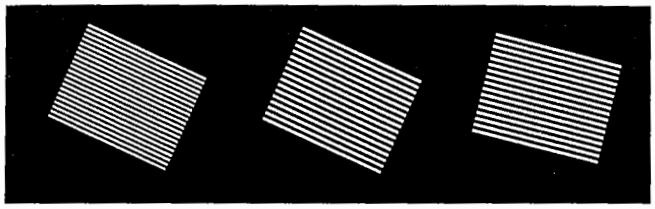
(De Harmon, L. D., and Julesz, B. *Science*, 1973, *180*, 1191–1197. Copyright 1973 by the American Association for the Advancement of Science.)

Textura

Hace varios años que von der Heydt, Peterhans y Duersteler (1992) hallaron un nuevo tipo de neuronas en la corteza estriada de primates. Estas neuronas presentaban un aumento de respuesta con patrones periódicos. No aumentaban su respuesta ante una barra, barras o bordes proyectados en su campo receptor, pero su respuesta era más vigorosa ante los enrejados (de onda cuadrada, sinusoidales o líneas finas) de una determinada frecuencia y con cierta orientación espacial. Para producir una respuesta apreciable, estas células requieren un mínimo de entre 2 y 7 barras claras y oscuras alternantes. No son analizadoras de la frecuencia espacial, como las que acabamos de describir. Resulta difícil explicar con pocas palabras las diferencias entre estas características, porque ello requiere entender el aparato matemático que lo demuestra. Los lectores que estén interesados en ampliar este aspecto pueden consultar el artículo de los autores citados.

Estas neuronas son extremadamente sensibles a la modificación del valor de la frecuencia óptima o de la orientación. La figura 6.29 muestra tres enrejados de onda cuadrada. El del centro produce la repuesta óptima en una neurona determinada de la corteza estriada. El de la izquierda, que tiene una frecuencia ligeramente más alta, provoca a lo sumo la mitad de excitación en la célula. El de la derecha, que está rotado ligeramente en dirección contraria a las agujas del reloj, tampoco provoca ni la mitad de excitación (véase la ***figura 6.29***).

Von der Heydt y sus colaboradores estimaron que en la corteza estriada de primates hay aproximadamente unos cuatro millones de células selectivas a patrones periódicos, que procesan los cuatro grados centrales de la fóvea. Esto sugiere que la función que proporcionan estas célu-



(a) (b) (c)

Figura 6.29

Respuesta de las «células de textura». El estímulo del centro (b) produce la tasa de descarga más alta. La tasa disminuye un 50% cuando la frecuencia espacial del enrejado es ligeramente más alta (b) o cuando se gira ligeramente el enrejado (c).

(Adaptado de von der Heydt, R., Peterhans, E., y Duersteler, M. R. *Journal of Neuroscience*, 1992, *12*, 1416–1434.)

las es la percepción de superficies. La mayoría de las superficies (sobre todo las que se encuentran en la naturaleza) tienen una textura rugosa y con patrones repetitivos. Por ejemplo, los troncos de los árboles, los prados, las pedreras de cantos rodados, las hojas de árboles y arbustos (maleza), los suelos pedregosos de piedras esparcidas —incluso la visión cercana de la piel de otro animal— contienen patrones periódicos que podrían ser potencialmente detectados por estas células. Dichas células podrían participar ayudando en la discriminación de superficies que se diferencian sólo en características de su textura y podrían ayudar, igualmente, a determinar su orientación.

Disparidad retiniana

Percibimos la profundidad de varias formas, muchas de las cuales implican señales que pueden ser detectadas monocularmente, por un solo ojo. Por ejemplo, la perspectiva, el tamaño retiniano relativo, la pérdida de detalles debido al efecto de la neblina atmosférica y el movimiento aparente de las imágenes en la retina cuando se mueve la cabeza; todo ello contribuye a la percepción de profundidad y no requiere visión binocular. Sin embargo, la visión binocular proporciona una percepción vívida de la profundidad a través del proceso de la visión estereoscópica o *estereopsia*. Si se ha utilizado un estereoscopio (tal como «View Master») o se han visto películas en tres dimensiones, se entenderá lo que queremos decir. La estereopsia es particularmente importante en la guía visual de los movimientos finos de la mano y los dedos, como los que utilizamos al enhebrar una aguja.

La mayoría de las neuronas de la corteza estriada son *binoculares* —responden a la estimulación visual en ambos ojos—. Muchas de estas células binoculares, sobre todo las que están en la capa que recibe información desde el sistema magnocelular, tienen patrones de respuesta que parecen contribuir a la percepción de profundidad (Poggio y Poggio, 1984). En la mayoría de los casos, las células aumentan su tasa de respuesta cuando cada ojo ve un estímulo en localizaciones ligeramente *diferentes*. Es decir, las neuronas responden a la **disparidad retiniana**, a los estímulos que producen imágenes en zonas ligeramente diferentes de las retinas de cada ojo. Esta es exactamente la información que se necesita para la estereopsia; cada ojo ve una escena tridimensional ligeramente diferente y la presencia de disparidad retiniana indica diferencias en la distancia de los objetos al observador.

Color

En la corteza estriada llega la información de las células ganglionares sensibles al color, que se transmite gracias a las capas parvocelulares y coniocelulares del núcleo geniculado lateral dorsal, a unas células especiales que se agrupan en los ***blobs* de citocromo oxidasa** (CO). Los *blobs* de CO fueron descubiertos por Wong-Riley (1978), este autor, empleando una tinción para la citocromo oxidasa, una enzima presente en las mitocondrias, observó un patrón de distribución de pequeñas manchas. Investigaciones posteriores con esta tinción (Horton y Hubel, 1980; Humphrey y Hendrickson, 1980) revelaron la presencia de un patrón de puntos; cada uno de ellos era una columna oscura que se extendía por las capas 2 y 3 y (más vagamente) por las 5 y 6 de la corteza. Estas columnas en sección transversal son ovales, con un diámetro entre 150 y 120 mm, y están espaciadas entre sí, a intervalos de 0,5 mm (Fitzpatrick, Itoh y Diamond, 1983; Livingston y Hubel, 1987).

La figura 6.30 muestra una microfotografía de un corte de la corteza visual de macaco que ha sido aplanado y en el que se ha teñido la enzima mitocondrial. En él se aprecian claramente los *blobs* de CO de la corteza estriada. Como la curvatura de esta corteza impide que pueda ser aplanado perfectamente, en el centro del corte se ha perdido parte del tejido (véase la ***figura 6.30***).

Hasta hace poco tiempo, los investigadores creían que el sistema parvocelular trasmitía a la corteza estriada toda la información sobre el color. Sin embargo, ahora parece ser que el sistema parvocelular recibe información solamente desde los conos «rojos» y «verdes»; la información adicional de los conos «azules» es transmitida a través del

disparidad retiniana El hecho de que la proyección de los objetos en cada retina se produzca en localizaciones ligeramente diferentes según la distancia a la que se encuentren del observador; proporciona las bases para la estereopsia.

***blob* de citocromo oxidasa (CO)** La región central de un módulo de la corteza visual primaria, observable mediante una tinción con citocromo oxidasa; contiene neuronas sensibles a la longitud de onda; son parte del sistema parvocelular



Figura 6.30

Microfotografía de un corte, paralelo a la superficie, de la corteza visual primaria en el mono macaco. Los puntos oscuros son los *blobs*, que aparecen en una tinción con citocromo oxidasa.

(De Hubel, D. H., y Livingstone, M. S. *Journal of Neuroscience*, 1989, 7, 3378–3415.)

sistema coniocelular (Hendry y Yoshioka, 1994; Martin y cols., 1997; Komatsu, 1998).

En resumen, las neuronas de la corteza estriada responden a distintas características del estímulo visual, incluyendo orientación, movimiento, frecuencia espacial, textura, disparidad retiniana y color. Ahora vamos a centrar la atención en cómo se organiza esta información en la corteza estriada.

Organización modular de la corteza estriada

Muchos investigadores han postulado que la corteza está organizada en módulos, probablemente en rango, desde unos cientos de miles a unos pocos millones de neuronas. Cada módulo recibe información desde otros módulos, ejecuta algunas operaciones y pasa, entonces, los resultados a otros módulos. En los últimos años los investigadores están estudiando las características de los módulos que se encuentran en la corteza visual (De Valois y De Valois, 1988; Livingston y Hubel, 1988).

La corteza estriada está dividida en unos 2.500 módulos aproximadamente, cada uno mide 0,5x0,7 mm y contiene aproximadamente unas 1.500 neuronas. Las neuronas de cada módulo están dedicadas al análisis de varias características o rasgos de un área muy pequeña del campo visual. Estos módulos reciben colectivamente información desde todo el campo visual; los módulos individuales son como los azulejos de un mural de mosaico. Desde las capas parvocelulares, coniocelulares y magnocelulares del núcleo geniculado dorsal llegan los *inputs* a las diferentes subcapas de la corteza estriada. El *input* parvocelular se recibe en la capa 4Cb, el magnocelular en la capa 4Ca y el coniocelular en la capa 3.

Los módulos están formados, de hecho, por dos mitades, cada una de las cuales rodea a un *blob* de CO. Las neuronas localizadas en los *blobs* tienen una función especial. Son sensibles al color y a las bajas frecuencias espaciales, pero son relativamente insensibles a otras características visuales. Estas neuronas no responden selectivamente a las distintas orientaciones y tienen campos receptores relativamente amplios, lo que hace pensar que no proporcionan información útil para la percepción de la forma (Kaas y Collins, 2001).

Fuera del *blob* de CO, las neuronas muestran sensibilidad a la orientación, al movimiento, a la frecuencia espacial, a la textura y a la disparidad binocular —pero la mayoría no responden al color (Livingston y Hubel, 1984; Born y Tootell, 1991; Edwards, Purpura y Kaplan, 1995)— Cada mitad del módulo recibe *inputs* desde sólo uno de los ojos, pero las conexiones dentro del módulo combina la información de ambos ojos, por lo que la mayoría de las neuronas son binoculares. Dependiendo de sus locali-

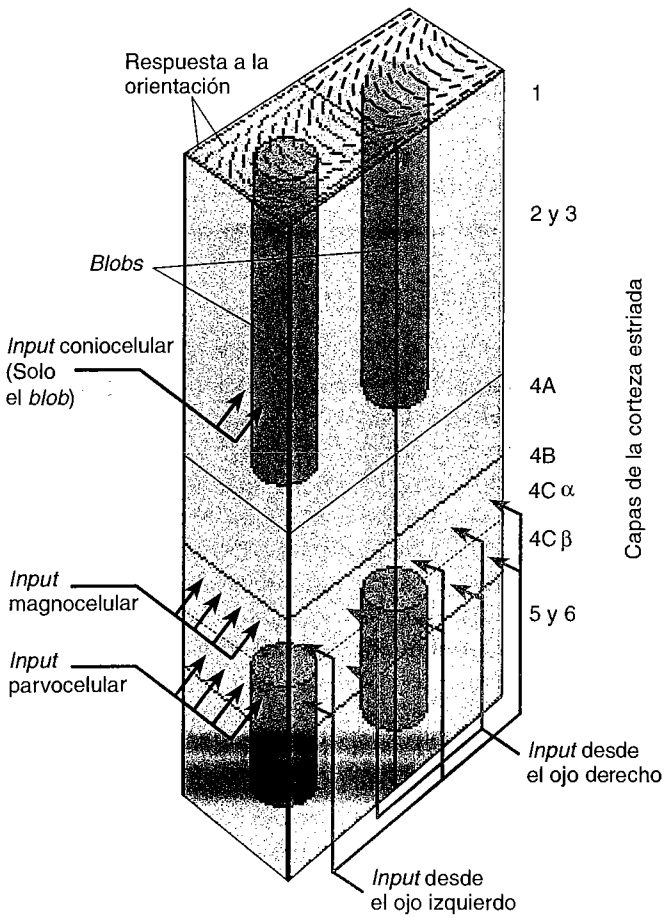


Figura 6.31

Módulo de la corteza visual primaria.

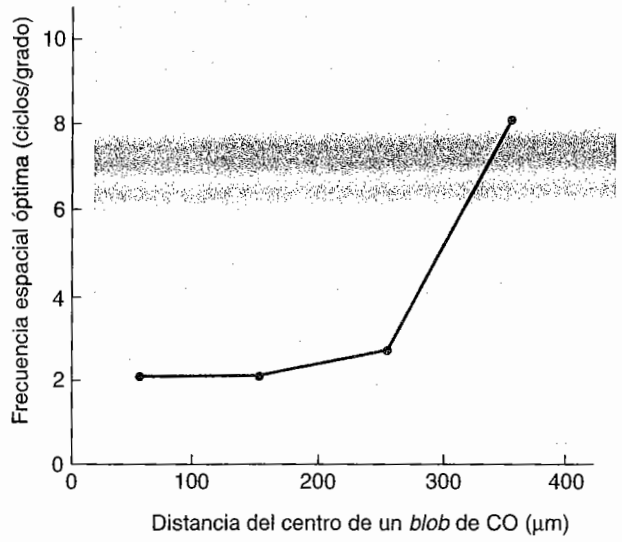


Figura 6.32

Frecuencia espacial óptima a la que responden las neuronas de la corteza estriada en función de la distancia de cada neurona del centro del *blob*, teñido con citocromo oxidasa, más cercano.

(Adaptado de Edwards, D. P., Purpura, K. P., y Kaplan, E. *Vision Research*, 1995, *35*, 1501-1523.)

zaciones dentro del módulo, las neuronas reciben un porcentaje de *inputs* variable desde cada uno de los ojos.

Si se registra cualquiera de las neuronas de un mismo módulo, se observará que todos sus campos receptores se superponen. Esto es, todas las neuronas de un módulo analizan la información de la misma región del campo visual. Además, si se inserta un microelectrodo perpendicular a la superficie de la corteza estriada en la región del *interblob* (es decir, en un módulo con una localización fuera de los *blobs* de CO), se encontrarán células simples y complejas, pero todas las neuronas sensibles a la orientación responderán a barras de una misma orientación. Además, todas compartirán la misma **dominancia ocular** —es decir, el mismo porcentaje de *input* desde cada uno de los ojos—. Al mover el electrodo por el módulo se observa que estas dos características —sensibilidad a la orientación y dominancia ocular— varían sistemáticamente y que están dispuestas en ángulo recto la una respecto a la otra (véase la ***figura 6.31***)

¿Cómo se acomoda la frecuencia espacial en esta organización? Edwards, Purpura y Kaplan (1995) propusieron que las neuronas de los *blobs* de CO respondían a las frecuencias espaciales bajas pero eran sensibles a pequeñas diferencias de brillo en su campo receptor. Fuera de los *blobs*, la sensibilidad a la frecuencia espacial varía con la distancia desde el centro del *blob* más próximo. Las frecuencias más altas están asociadas a mayores distancias (véase la ***figura 6.32***). Sin embargo, las neuronas que están fuera de los *blobs* parecen menos sensibles al contraste; las diferencias entre las áreas luminosas y oscuras del enrejado sinusoidal tendrían que ser más grandes para estas neuronas, que para las de los *blobs*.

Visión ciega

La percepción visual depende de la integridad de las conexiones entre la retina y la corteza estriada. Por ello, lesiones en los ojos, nervios ópticos, tractos ópticos, núcleos geniculados laterales, radiaciones ópticas o la propia corteza visual primaria provocan una pérdida de visión en regiones particulares del campo visual o una ceguera completa si la pérdida es total. Sin embargo, se ha observado un fenómeno interesante en personas con **ceguera cortical** (ceguera causada por lesiones en las radiaciones ópticas o en la corteza visual primaria).

Hace tiempo que se sabe que las lesiones de las radiaciones ópticas o de la corteza visual primaria de uno de los lados del cerebro causan ceguera en el campo visual contralateral. Esto es, si el lado derecho del cerebro está lesionado, el paciente no podrá ver todo lo localizado en el lado izquierdo cuando mira hacia el frente. Sin embargo, Weiskrantz y sus colaboradores (Weiskrantz y cols., 1974; Weiskrantz, 1987) observaron que si se colocaba un objeto en el lado ciego del paciente y se le decía que lo cogiera, era capaz de hacerlo con precisión. Los pacientes estaban sorprendidos de que sus manos entraran en contacto repetidas veces con objetos en una zona que les parecía oscuridad; decían que allí no veían nada. El paciente también es sensible al movimiento y, en cierta medida, a la orientación de los objetos en su campo ciego.

Este fenómeno, al que Weiskrantz llamó **visión ciega**, podría depender de las conexiones que recibe la corteza visual de asociación desde el colículo superior, del núcleo geniculado dorsal y del pulvinar —otro núcleo del tálamo— (Cowey y Stoerig, 1991; Rockland y cols., 1999). El papel de estas conexiones en el cerebro intacto no se conoce. La mayoría de los *inputs* a la corteza visual de asociación proceden de la corteza estriada y obviamente estas conexiones son necesarias para la percepción visual normal.

Además de aportarnos datos sobre los aspectos funcionales del cerebro, el fenómeno de la visión ciega también muestra que la información visual puede controlar la conducta sin producir sensaciones conscientes. Aunque

dominancia ocular Grado en el que una neurona concreta recibe más aferencias desde uno de los ojos que desde el otro.

ceguera cortical Ceguera causada por lesiones en las radiaciones ópticas o en la corteza visual primaria.

visión ciega La capacidad de una persona de alcanzar objetos situados en su campo visual «ciego»; se produce como consecuencia de lesiones restringidas a la corteza visual primaria.

el colículo superior y el núcleo pulvinar envían información visual a partes del cerebro que guían el movimiento de las manos, no parecen enviarla a las partes del cerebro responsables de la vigilia consciente. Quizás esta conexión es una adquisición evolutivamente más reciente.

En ocasiones, primates con lesiones en la corteza estriada también muestran los fenómenos de la visión ciega, pero, obviamente, no podemos asegurar la representación consciente de los animales en su percepción visual.

r e s u m e n

i n t e r m e d i o

Análisis de la información visual: papel de la corteza estriada

La corteza estriada consiste en seis capas y varias subcapas. La información visual es recibida desde las capas del núcleo geniculado dorsal (las magnocelulares, las parvocelulares y las coniocelulares). El sistema magnocelular es el más primitivo, ciego al color y sensible al movimiento, la profundidad y a pequeñas diferencias de brillo. El sistema parvocelular es más reciente, sensible al color (recibe información desde los conos «rojos» y «verdes») y capaz de discriminar los pequeños detalles. El sistema coniocelular proporciona una información adicional acerca del color, que recibe de los conos «azules».

La corteza estriada está organizada en módulos, cada uno rodeando una pareja de *blobs* de CO, que son detectados mediante la tinción con citocromo oxidasa, una enzima que se encuentra en las mitocondrias. Cada mitad del módulo recibe información de uno de los ojos, pero debido a que la información es compartida, muchas neuronas responden a los *inputs* de ambos ojos. Las neuronas de los *blobs* de CO, son sensibles al color y a los enrejados espaciales sinusoidales de bajas frecuencias; mientras que las neuronas que están entre los *blobs* son sensibles a los enrejados sinusoidales de alta frecuencia, a la orientación, a la disparidad retiniana y al movimiento. Algunas células son sensibles específicamente a la orientación y a la frecuencia de los enrejados y están probablemente implicadas en la detección de la textura de las superficies.

Las lesiones de la vía visual en cualquiera de sus componentes, incluyendo las de la propia corteza estriada, producen ceguera parcial o total del campo visual. Sin embargo, las lesiones que se limitan a la corteza estriada o a las radiaciones ópticas que conectan con ella producen un síndrome llamado visión ciega. Las personas con visión ciega niegan ver algo en la parte ciega de su campo visual, pero pueden, sin embargo, alcanzar los objetos que se encuentran en ella, en la parte ciega, discriminando su tamaño y su orientación. También son sensibles al movimiento. Aunque su conducta pueda estar influida por los objetos situados en la parte ciega de su campo visual, no tienen consciencia de la presencia de esos objetos. Su capacidad para responder a los estímulos visuales depende, aparentemente, de la información que recibe la corteza visual de asociación desde el colículo superior, el núcleo geniculado lateral y el pulvinar.

Análisis de la información visual: papel de la corteza visual de asociación

A pesar de que la corteza estriada es necesaria para la percepción visual, no es el lugar donde se produce la percepción de los objetos ni de la totalidad de la escena visual. Cada módulo de la corteza estriada sólo ve lo que ocurre en una parte minúscula del campo visual. Por lo que, para que se perciban los objetos y la escena visual, la información desde estos módulos individuales tiene que integrarse. La combinación tiene lugar en la corteza visual de asociación.

Dos corrientes de análisis visual

La información visual procedente de la corteza estriada se analiza en la corteza visual de asociación. Las neuronas de la corteza estriada envían axones a la **corteza extraestriada**, la región de asociación visual que rodea a la corteza estriada (Zeki y Shipp, 1988). La corteza extraestriada de los primates (denominada a veces corteza preestriada o corteza circunestriada) consiste en varias regiones, cada una de las cuales contiene uno o más mapas independientes del campo visual. Cada región está especializada, contiene neuronas que responden a características particulares de la información visual, tal como la orientación, el movimiento, la frecuencia espacial, la disparidad retiniana o el color. Hasta ahora los investigadores han identificado 25 regiones y subregiones distintas en la corteza visual del *macacus rhesus*. Estas regiones están dispuestas jerárquicamente, empezando con la corteza estriada (Van Essen, Anderson y Felleman, 1992). La mayoría de la información se procesa de «abajo hacia arriba»; cada región recibe información de regiones jerárquicamente localizadas «debajo» y analiza la información pasando los resultados a las regiones «más altas» para posteriores análisis. Alguna información se transmite también en la dirección opuesta, pero el número de axones que descienden en la jerarquía es mucho menor que el de los que ascienden.

corteza extraestriada Región de la corteza visual de asociación; recibe fibras de la corteza estriada y de los colículos superiores y proyecta a la corteza temporal inferior.

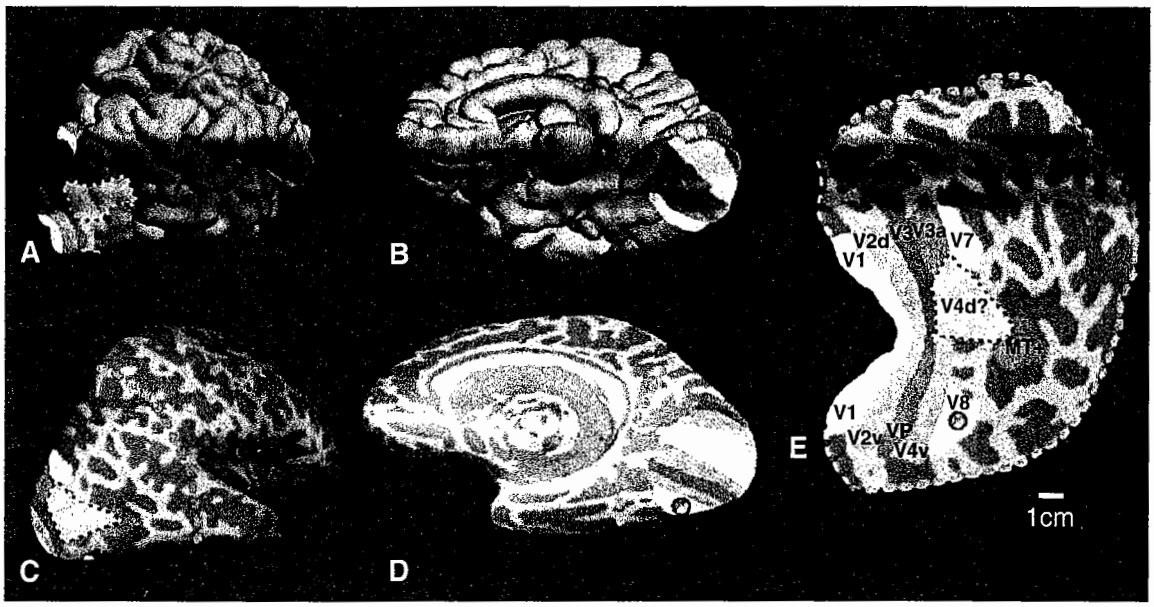


figura 6.33

Regiones de la corteza estriada y extraestriada en el cerebro humano. (a) Visión lateral, aproximadamente normal. (b) Visión sagital medial normal. (c) visión lateral «hinchada». (d) Visión medial «hinchada». (e) Superficie cortical de la zona caudal extendida desde la línea roja punteada o la verde mostradas en (c) y (d).

(De Tootell, B. H., and Hadjikhani, N. *Cerebral Cortex*, 2001, *11*, 298–311.)

La ***figura 6.33*** muestra las regiones más importantes de la corteza estriada y extraestriada en el cerebro humano. Las representaciones del cerebro en las figuras 6.33 (a) y 6.33 (b) son de apariencia prácticamente normal. Las figuras 6.33 (c) y 6.33 (d) muestran la superficie cortical «inflada», permitiendo ver regiones que normalmente están ocultas en el fondo de los surcos y las cisuras. Las regiones ocultas se muestran en gris oscuro, mientras que las regiones que son normalmente visibles (la superficie de las circunvoluciones) se presentan en gris claro. La figura 6.33 (e) muestra la superficie cortical de la zona caudal, extendida desde la línea roja punteada o desde la verde, mostradas en la figura 6.33 (c) y 6.33 (d).

La mayor parte de las eferencias de la corteza estriada (denominada con frecuencia V1, por ser la primera región de la corteza visual) son enviadas a V2, una región de la corteza extraestriada justo al lado de V1. En este punto las vías divergen. Basándose en su propia investigación y en la revisión de los trabajos publicados, Ungerleider y Mishkin (1982) concluyeron que la corteza de asociación visual tiene dos corrientes de análisis: la **corriente dorsal** y la **corriente ventral**. Los estudios anatómicos subsecuen-

corriente dorsal Un sistema de regiones interconectadas de la corteza visual, implicadas en la percepción de la localización espacial; se inicia en la corteza estriada y finaliza en la corteza parietal posterior.

corriente ventral Un sistema de regiones interconectadas de la corteza visual, implicadas en la percepción de la forma; se inicia en la corteza estriada y finaliza en la corteza temporal inferior.

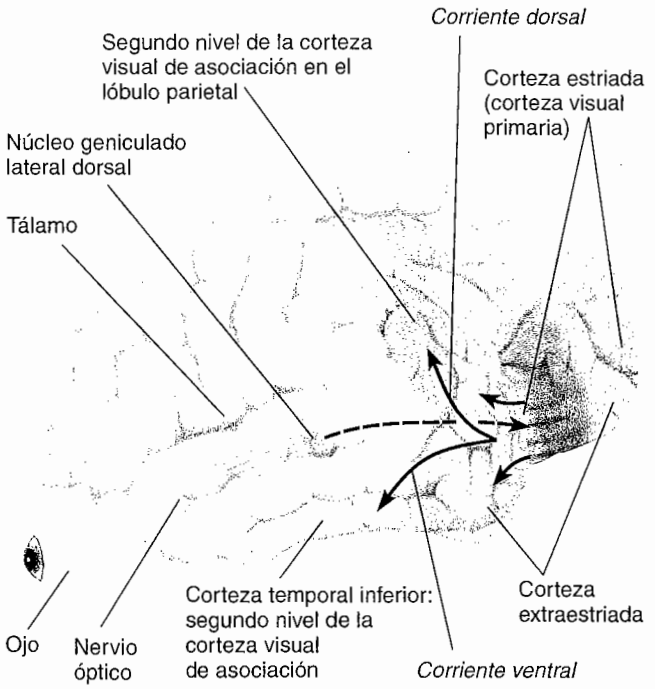


figura 6.34

El sistema visual humano, desde el ojo a las dos corrientes de la corteza visual de asociación.

6.2

Propiedades de las divisiones Magnocelular, Parvocelular y Coniocelular del sistema visual

PROPIEDAD	DIVISIÓN MAGNOCELULAR	DIVISIÓN PARVOCELULAR	DIVISIÓN CONIOCELULAR
Color	No	Sí (por los conos «rojos» y conos «verdes»)	Sí (por los conos «azules»)
Sensibilidad al contraste	Alta	Baja	?
Resolución espacial (Capacidad para detectar detalles finos)	Baja	Alta	Baja
Resolución temporal	Rápida (respuesta transitoria)	Lenta (respuesta sostenida)	?

tes han confirmado esta conclusión (Baizer, Ungerleider y Desimone, 1991). Algunas de las eferencias de V2 continúan hacia delante y recorren una serie de regiones que constituyen la corriente ventral, otras ascienden hacia las regiones de la corriente dorsal. Algunos axones transportan la información recibida desde el sistema magnocelular, desviándose del área V2: proyectan directamente desde V1 al área V5, una región de la corteza extraestriada dedicada al análisis del movimiento. Respecto a un objeto, la corriente ventral reconoce *qué* es y la corriente dorsal reconoce *dónde* esta localizado (véase la ***figura 6.34***).

Como ya se ha visto, los sistemas parvocelular, coniocelular y magnocelular proporcionan diferentes clases de información. El sistema magnocelular se encuentra en todos los mamíferos, mientras que los sistemas parvocelular y coniocelular se encuentran sólo en los primates. Estos sistemas reciben información de diferentes células ganglionares, las cuales están conectadas a diferentes tipos de bipolares y de fotorreceptores. Sólo las células de los sistemas parvocelular y coniocelular reciben información sobre la longitud de onda desde los conos, por lo que el sistema analiza la información relacionada con el color. Las células del sistema parvocelular también muestran una resolución espacial fina y una resolución temporal baja. Es decir, son capaces de detectar detalles muy finos pero su respuesta es lenta y prolongada. El sistema coniocelular que recibe información sólo desde los conos «azules», que son mucho menos abundantes que los conos «rojos» y «verdes», no proporcionan información sobre los detalles finos. En contraposición, las neuronas del sistema magnocelular son ciegas al color; no son capaces de detectar los detalles finos, pero pueden detectar los niveles más pequeños de contraste entre luz y sombra. También son especialmente sensibles al movimiento (véase la ***tabla 6.2***).

Durante una época, los investigadores han creído que la corriente dorsal recibía información solamente desde el sistema magnocelular y que la ventral lo recibía solamente desde el sistema parvocelular. Pero más recientemente las investigaciones han mostrado que ambos sistemas contribuyen a la información en ambas corrientes (Maunsell, 1992). La corriente dorsal recibe, sobre todo, *inputs* magnocelulares, pero la ventral los recibe aproximadamente por igual de ambos sistemas al igual que del coniocelular.

Percepción del color

Tal como ya se ha visto, las neuronas de los *blobs* de CO de la corteza estriada responden al color. Estas neuronas responden de forma oponente, como las células ganglionares de la retina (también las parvocelulares, las coniocelulares y las del núcleo geniculado lateral dorsal). Esta información es analizada en las regiones de la corteza visual de asociación que forman la vía ventral.

Estudios con animales de laboratorio

Las neuronas de los *blobs* de CO, en el cerebro de primates, envían información acerca del color a subáreas específicas de la corteza estriada. Zeki (1980) describió que las neuronas en esta subárea (llamada V4) también responden selectivamente al color, pero las características que provocan sus respuestas son mucho más complejas. A diferencia de las neuronas que hemos descrito hasta ahora, estas neuronas responden a múltiples valores de longitud de onda, no exactamente a las que corresponden al «rojo», al «verde», al «amarillo» o al «azul».

La apariencia del color de los objetos permanece casi igual tanto si los observamos con luz artificial, bajo un cielo encapotado o al mediodía en un día sin nubes. Este fenómeno es conocido como **constancia del color.** Nuestro sistema visual no responde simplemente a la longitud de

constancia de color El mantenimiento, relativamente constante, de la apariencia del color de los objetos aunque se vean bajo diferentes condiciones de iluminación.

onda de la luz reflejada por los objetos en cada zona del campo visual; en lugar de eso realiza una compensación según la fuente luminosa. Esta compensación parece hacerse por la comparación simultánea de la composición del color de cada punto del campo visual con el promedio del color de toda la escena. Si la escena contiene un nivel particularmente alto de longitudes de onda largas (como ocurriría si los objetos estuvieran iluminados por la luz del atardecer), entonces, parte de las longitudes de onda largas se «sustraen» de la percepción de cada punto de la escena. Esta compensación nos ayuda a ver lo que hay realmente.

Schein y Desimone (1990) hicieron un cuidadoso estudio de las características de respuesta de las neuronas del área V4 de la corteza extraestriada de primates. Observaron que estas neuronas responden a varios colores. Algunas también responden a barras de color con una orientación específica. Por todo ello, el área V4 parece estar implicada en el análisis tanto de la forma como del color. Las neuronas que responden al color presentaban un campo receptor secundario bastante inusual —una región amplia que rodea al campo primario—; cuando el estímulo se presentaba en el campo secundario la neurona no respondía. Sin embargo, el estímulo presentado podía suprimir la respuesta a estímulos presentados en el campo primario. Por ejemplo, si una célula respondía cuando se le presentaba un punto de luz rojo en el campo primario, respondería muy poco (o nada) cuando se le presentase un estímulo, adicional, rojo en la periferia secundaria del campo receptor. En otras palabras, estas células responden a valores de longitud de onda determinados, pero sustrayendo el montante de longitudes de onda que se presenta en el fondo. Tal como indican Schein y Desimone, esta sustracción podría servir como base para la constancia de color.

Walsh y cols. (1993) confirmaron esta predicción: las lesiones del área V4 pueden alterar la constancia de color. Estos investigadores hallaron que aunque los primates podían seguir discriminando entre diferentes colores después de que se les había provocado una lesión, su ejecución se alteraba cuando el color (las longitudes de onda) de la iluminación general cambiaba. El hecho de que los monos pudieran seguir realizando la tarea de discriminación del color bajo condiciones de iluminación constantes sugería que alguna otra región, además de V4, está implicada en la visión del color.

En un estudio de Heywood, Gaffan y Cowey (1995), parece haberse localizado esa región (una parte de la corteza temporal inferior, justo anterior al área V4); región que en el cerebro de los primates es denominada como área TEO. Estos investigadores lesionaron el área TEO, dejando intacta el área V4, y observaron marcadas alteraciones en la discriminación del color. Los primates no tenían dificultad en discriminar sombreados de gris, por lo que la alteración en esta tarea parecía estar restringida a la percepción del color (como veremos más adelante, las lesiones de la corteza temporal inferior también alteran la percepción y el reconocimiento de los objetos).

Cuando se pide a personas de distintas culturas que nombren colores, todos ellos escogen unos once: rojo, naranja, amarillo, verde, azul, morado, rosa, marrón, blanco, negro y gris (Boynton y Olson 1987; Uchikawa y Boynton, 1987). Matuzawa (1985) observó que los chimpancés parecen clasificar los colores de la misma forma; sugieren que la clasificación se basa en las características de los mecanismos neurales responsables de la percepción del color. En efecto, Komatsu (1997) ha hallado una buena correspondencia entre las once categorías cromáticas y la respuesta de las neuronas sensibles al color de la corteza temporal inferior en primates.

Estudios con sujetos humanos

Las lesiones de una región delimitada de la corteza extraestriada del lóbulo occipital medial pueden causar pérdidas de la visión del color sin alterar la agudeza visual. Los pacientes describen lo que ven como parecido a una película en blanco y negro (Damasio y cols., 1980; Kennard y cols. 1995). Esta condición es conocida como **acromatopsia** («visión sin color»). Si la lesión cerebral fuese unilateral, las personas perderían la visión del color únicamente en la mitad del campo visual. Además, no podrían incluso imaginar los colores o recordar los de los objetos que vieron antes de que se produjera la lesión cerebral. Como acabamos de ver, Heywood, Gaffan y Cowey (1995) localizaron una región en el cerebro de monos que al ser lesionada alteraba la capacidad en la discriminación de los colores.

En sujetos humanos, una región análoga parece tener un papel crítico en la percepción del color. En un estudio de Hadjikhani y cols. (1998) con RM funcional, se ha descrito una región «sensible al color», localizada en la corteza temporal inferior y en una posición que se corresponde con la de TEO en la corteza de primates, a la cual ellos han llamado área V8. Por supuesto que las lesiones que causan acromatopsia afectan a la V8 y otras regiones cerebrales que proporcionan información a V8. (Véase la ***figura 6.33***).

La percepción del color es, por descontado, útil en sí misma. La función de nuestra capacidad para percibir diferentes colores es la de ayudarnos a percibir los distintos objetos de nuestro entorno. Esto es, para percibir y entender qué hay enfrente de nosotros, debemos tener información del color integrada con otras modalidades de información. Algunas personas con lesiones cerebrales

acromatopsia Imposibilidad de discriminar entre distintas tonalidades; provocada por lesiones de la corteza de asociación visual.

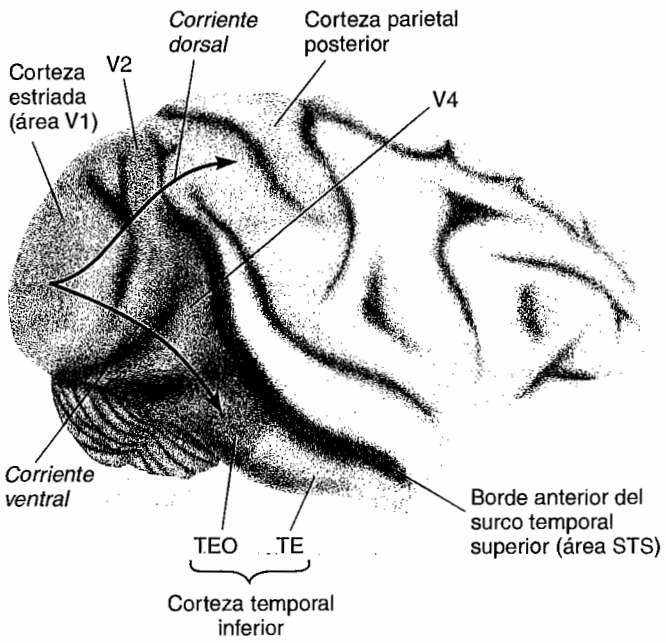


Figura 6.35

Áreas de la corteza visual del cerebro del *macacus rhesus*. (Adaptado de Zeki, S. M. *Journal of Physiology*, 1978, *277*, 227–244.)

pierden la capacidad de percibir formas pero pueden todavía percibir colores. Zeki y cols. (1999) describen un paciente que podía identificar colores pero era ciego para otros aspectos. El paciente P. B. había recibido una descarga eléctrica que le había provocado un paro cardiaco y respiratorio. Se había recuperado, pero como consecuencia del período de anoxia había sufrido amplias lesiones en la corteza extraestriada. En consecuencia, había perdido la capacidad de todo reconocimiento perceptivo, aunque podía identificar el color de los objetos presentados en un monitor de vídeo; *no* tenía una ceguera psíquica. Tal como ya se ha visto, las capacidades visuales residuales que muestran las personas con ceguera psíquica están mediadas probablemente por las proyecciones desde el colículo superior y desde el tálamo a la corteza extraestriada, y en el paciente P. B. la corteza extraestriada estaba ampliamente lesionada.

Análisis de la forma

El análisis de la forma se realiza en la corteza visual extraestriada. Se inicia en la corteza estriada, en las neuronas que responden a la orientación y a la frecuencia espacial; estas neuronas envían información a la corteza extraestriada. La corteza extraestriada contiene varias subregiones que analizan la información y la envían, a través de la corriente ventral, hacia la neocorteza temporal.

Estudios con animales de laboratorio

En primates el reconocimiento de patrones visuales y la identificación de objetos determinados tienen lugar en la **corteza temporal inferior**, localizada en la parte ventral del lóbulo temporal. Esta región de la corteza visual de asociación está localizada al final de la corriente ventral; es donde se combinan el análisis de forma y color y donde tiene lugar la percepción de los objetos en tres dimensiones y del fondo. La corteza temporal inferior se compone de dos regiones principales: áreas TEO y TE. Las lesiones de estas regiones provocan alteraciones graves en la discriminación visual. (Mishkin, 1966; Gross, 1973; Dean, 1976) (véanse las ***figuras 6.35*** y ***6.36***).

Los campos receptores de las neuronas del área TEO tienen dimensiones absolutamente variables, pero generalmente son más grandes que los de las neuronas del área V4 y más pequeños que los de las neuronas del área TE (Boussaoud, Desimone y Ungerleider, 1991). Sus aferencias principales le llegan desde el área V4 y las principales eferencias se dirigen al área TE, lo que sugiere que «la codificación neural de los objetos visuales en TEO está basada en los rasgos de los objetos, y que éstos son más globales que los de V4, pero no tanto como los de TE» (Boussaoud y cols., 1991, p 574) (como ya vimos, el área TEO juega un papel crítico en la percepción del color). Las lesiones del área TEO imposibilita a los monos el aprender una tarea que requiera discriminar entre patrones bidimensionales, que difieran en forma, tamaño, orientación, color o brillo (Iwai y Mishkin 1969; Gross, 1973; Dean, 1982; Ungerleider y Mishkin, 1982; Mishkin, Ungerleider y Macko, 1983). Por ello, esta región participa como un enlace esencial en el análisis de la información visual.

Las neuronas del área TE tienen los campos receptores más grandes de todas ellas, a menudo abarcando la mitad completa del campo visual contralateral. En general, estas neuronas responden mejor a objetos de tres dimensiones (o la fotografía de ellos). Responden poco a los estímulos sencillos como puntos de luz, barras o enrejados sinusoidales. La mayoría de ellas sólo responden cuando estos estímulos se mueven hacia localizaciones diferentes, cambian sus dimensiones, se modifican los fondos o son ocluidos parcialmente por otros objetos (Rolls y Baylis, 1986; Kovács, Vogels y Orban, 1995). Por todo ello, parece que participa tanto en el reconocimiento de objetos como en el análisis de rasgos o características específicas.

corteza temporal inferior El nivel jerárquico superior de la corriente ventral en la corteza visual de asociación de los primates, está situado en la zona inferior del lóbulo temporal.

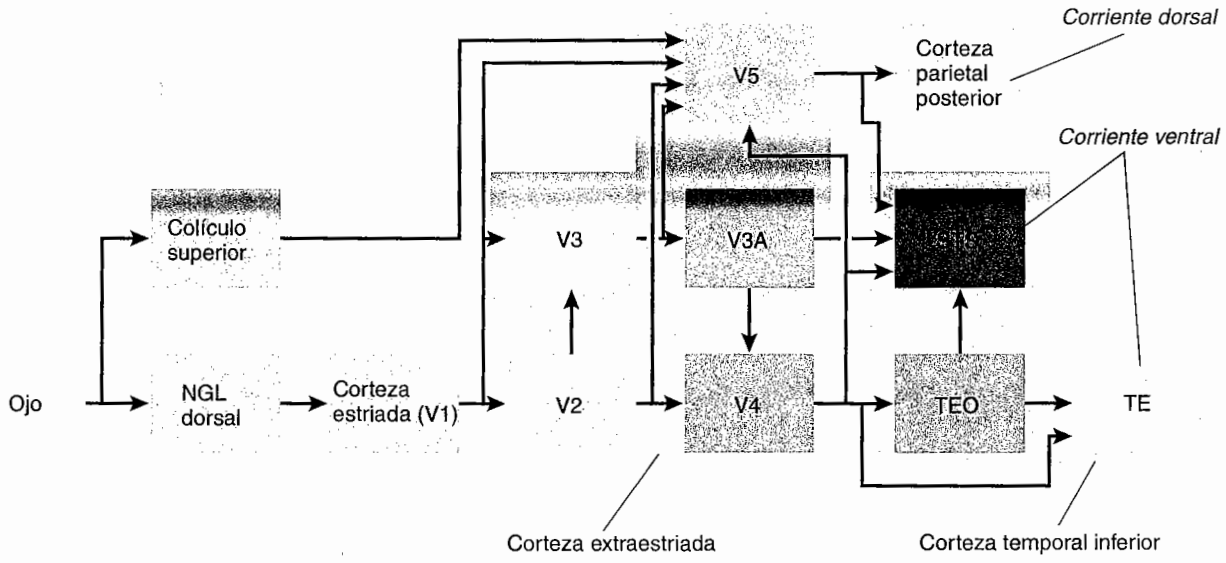


Figura 6.36

Interconexiones de las áreas corticales visuales del cerebro del *macacus rhesus*. El diagrama está muy simplificado, sólo se representan las áreas principales y las conexiones más importantes. Los colores se corresponden con los representados en la figura 6.35. Algunas de las subáreas están escondidas en la profundidad de los surcos y por ello no son visibles en la figura 6.35.

Tanaka y sus colegas (revisado por Tanaka, 1996) estudiaron las características de respuesta de estas neuronas. Para empezar, localizaron una neurona con un microelectrodo; presentaron, entonces, un gran número de objetos tridimensionales, como animales de juguete, plantas o figuritas hasta que encontraron uno que producía la mejor respuesta. Seguidamente, a través de un ordenador, presentaron una serie de versiones cada vez más simplificadas del dibujo del objeto, buscando el patrón más simple que pudiera mantener la respuesta celular. La figura 6.37 ilustra este procedimiento. La célula respondía cuando se presenta la cabeza del tigre y continuaba respondiendo con las sucesivas simplificaciones del patrón; la célula era activada por un par de rectángulos negros sobrepuestos a un cuadrado blanco, pero no lo era por cualquiera de los dos componentes de este estímulo (véase la ***figura 6.37***).

Por supuesto que el hecho de que la célula responda a la cara del tigre no significa que sea un «analizador de caras de tigre». Como observó Tanaka, ninguna neurona individual podría reconocer un estímulo complejo que se encuentre en la naturaleza. En lugar de eso, estímulos concretos podrían ser representados por la actividad de un amplio grupo de células, cada uno sensible a patrones ligeramente diferentes. Este es el *patrón* de actividad en los circuitos de neuronas del área TE, que representan la percepción de objetos concretos.

Al igual que otras regiones de la corteza, la corteza temporal inferior está organizada en columnas. Neuronas de regiones vecinas responden frecuentemente a versiones algo diferentes del mismo estímulo. Por ejemplo, en distintos estudios (como el de Desimone y cols., 1984) se han encontrado neuronas en la corteza del lóbulo temporal que se excitan específicamente por la visión de una cara —tanto por la de otro mono como por la de una persona—. Algunas de estas neuronas responden a las caras vistas de frente y otras responden a las vistas de perfil. La mayoría de estas células sensibles a las caras están localizadas en el área TE y en la corteza que reviste el borde anterior del surco temporal superior (área STS) (véase la ***figura 6.35***).

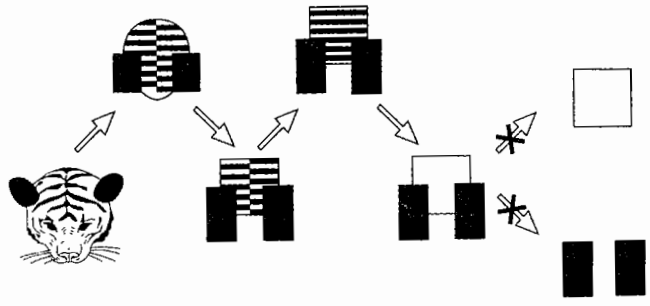


Figura 6.37

Un análisis de las características de respuesta de una neurona del área TE. La célula responde vigorosamente a la cara del tigre y a los cuatro patrones seleccionados por el ordenador. No responde al cuadrado blanco o a los dos rectángulos negros cuando se presentan por separado. (De Tanaka, K. *Current Opinion in Neurobiology*, 1992, *2*, 502-505.)

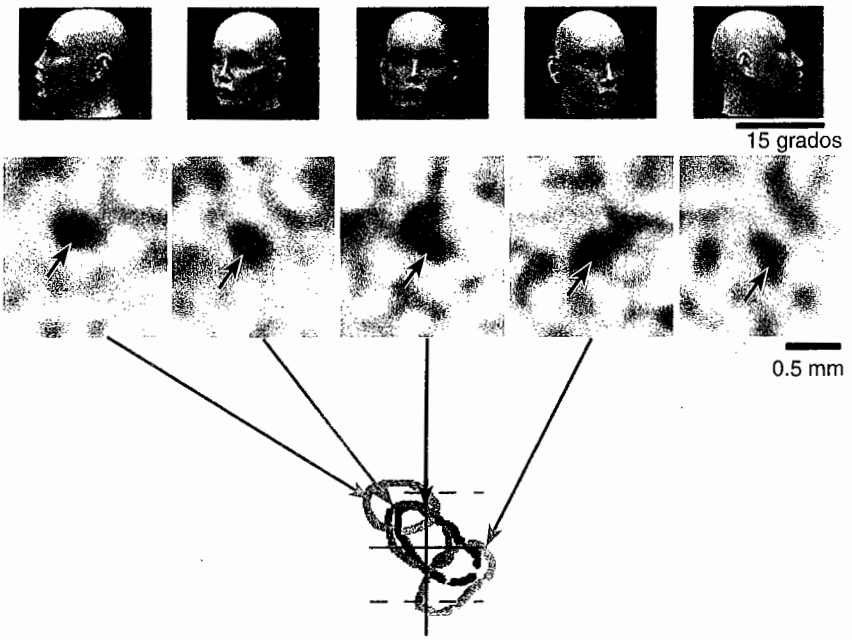


FIGURA 6.38

Resultados del estudio de Wang, Tanaka y Tanifuji (1996). *Fila superior:* Imágenes de cabeza de muñeca presentadas al mono del experimento. *Fila media:* imágenes generadas con ordenador de la superficie de la corteza temporal inferior. Las flechas señalan manchas oscuras, que son grupos neuronales activos. *Fila inferior:* dibujos superpuestos de los contornos de los grupos neuronales activos.

(Adaptado de Wang, G., Tanaka, K., y Tanifuji, M. *Science,* 1996, *272,* 1665–1668.)

En un estudio de Wang, Tanaka y Tanifuji (1996) se usó una técnica de registro óptico para estudiar la organización funcional de la corteza temporal inferior en primates. Colocaron «ventanas» transparentes sobre la superficie de la corteza que les permitían monitorizar la actividad en la superficie de la corteza. Usaron una cámara de vídeo especial, conectada a un ordenador en el que se promediaba los cambios en el aspecto cortical causados por la variación en el nivel de oxidación de la hemoglobina en los capilares corticales —cambios que se correlacionan con la actividad neural—. La figura 6.38 muestra la respuesta frente a las diferentes imágenes de la cabeza de una muñeca mientras va girando. Como puede verse por el movimiento del área oscura (flechas) de la imagen, grupos de neuronas adyacentes se activan por los diferentes planos de presentación de la cabeza (véase la ***figura 6.38***).

Esta claro que las neuronas de la corteza temporal inferior responden a formas muy complejas. La complejidad y las características específicas de estos rasgos sugieren que el desarrollo de los circuitos responsables de su detección tiene que implicar aprendizaje. En efecto, esto es lo que parece ocurrir. Por ejemplo, en varios estudios se han hallado neuronas de la corteza temporal inferior que responden específicamente a objetos que el mono tiene a su alrededor, que ha visto muchas veces; pero no a objetos no familiares. (Kobatake, Tanaka y Tamori, 1992; Logothetis, Pauls y Poggio, 1995). Estos estudios serán tratados con más detalle en el capítulo 13.

Estudios con sujetos humanos

Las lesiones de la corteza visual de asociación en el hombre pueden causar una categoría de alteraciones conocidas como **agnosias visuales**. La *agnosia* (alteración o imposibilidad de «conocer») se refiere a la incapacidad para percibir o identificar un estímulo por medio de una modalidad sensorial determinada; ni siquiera los detalles pueden ser detectados por medio de esta modalidad aunque la persona mantenga una capacidad intelectual normal. La agnosia visual *perceptiva* es la alteración en la percepción de alto nivel (en el reconocimiento de los objetos), mientras que las agnosias visuales *asociativas* son desconexiones entre la percepción y el sistema verbal; las diferencias serán descritas más adelante en esta sección con más detalle.

Agnosia visual aperceptiva. La Sra. L., cuyo caso ha sido descrito en el inicio de este capítulo, tenía agnosia aperceptiva. Como ya vimos, no identificaba los objetos visualmente, incluso teniendo una agudeza visual relativamente normal. No obstante, podía leer, incluso, las letras impresas pequeñas. Cuando se le pedía coger un objeto que no podía reconocer visualmente, podía reconocerlo inmediatamente por el tacto y decir qué era. Esto prueba que no había perdido la memoria del objeto o, simplemente, de su nombre.

¿Son especiales los rostros? Un síntoma común de la agnosia visual aperceptiva es la **prosopagnosia**, incapacidad de reconocer rostros concretos (*prosopon,* en

agnosia visual Alteraciones de ciertos aspectos de la percepción visual en sujetos que no son ciegos, debidas a lesiones cerebrales

agnosia visual aperceptiva Alteración en el reconocimiento perceptivo de los objetos, aunque la agudeza visual se mantiene relativamente normal.

prosopagnosia Alteración de la capacidad de reconocer a personas concretas al ver sus rostros.

Quizá la prueba más extraordinaria de que existe una región para el reconocimiento de los rostros procede de un informe de Moscovitch, Winocur y Behrmann (1997), quienes estudiaron a un varón con agnosia visual para los objetos, pero no para los rostros. Por ejemplo, el paciente reconocía el rostro mostrado en la figura 6.40, pero no las flores y las verduras que lo componen (véase la ***figura 6.40***). Probablemente, sus circuitos de propósito globalizador para el reconocimiento de objetos estaban lesionados, pero la región fusiforme de las caras no lo estaba.

Así pues, parece que hay una región dedicada específicamente al reconocimiento de los rostros. Pero aún más, ¿podríamos concluir que el desarrollo de estos circuitos en esta región es el resultado de la selección natural? Varios tipos de evidencias sugieren que la respuesta es no, el desarrollo de los circuitos para el reconocimiento de rostros es el resultado de la experiencia que adquirimos al ver las caras de la gente. Primero, consideremos el hecho de que algunos circuitos neuronales parecen estar dedicados al reconocimiento rápido y eficaz de las palabras escritas. Las lesiones de una parte del cerebro pueden alterar la capacidad de los sujetos humanos para leer, pero no afectar a su capacidad para reconocer objetos. Las lesiones de otras regiones pueden alterar el reconocimiento de los objetos, pero no el de las palabras escritas. (Estos datos son revisados en el Capítulo 15, en el que se tratan los mecanismos del lenguaje hablado y escrito). El proceso de selección natural no puede ser el responsable del desarrollo de dichos circuitos porque la invención de la escritura en las lenguas ha ocurrido muy recientemente —sólo hace unos pocos miles de años—. Además, hasta hace muy poco tiempo, la gran mayoría de la población mundial era analfabeta, por lo que no ha habido tiempo material para que tuviera lugar la evolución de circuitos innatos para el reconocimiento de las palabras escritas. Así, si la experiencia de mirar palabras puede causar el desarrollo de circuitos para el reconocimiento de palabras, quizá la experiencia de mirar rostros provoque el desarrollo de circuitos para el reconocimiento de rostros.

Dada la amplia experiencia que tenemos en mirar caras, todos somos expertos en reconocerlas. ¿Qué ocurre con las personas que se especializan en el reconocimiento de otros tipos de objetos? Parece que el reconocimiento de estímulos complejos específicos por expertos también se altera por lesiones que causan prosopagnosia: la dificultad de un ganadero para reconocer sus vacas, la dificultad de un experto en pájaros para reconocer las diferentes especies de ellos y la dificultad de un conductor para reconocer su propio coche —excepto el leer la matrícula— (Bornstein, Stroka y Munitz, 1969; Damasio, Damasio y Van Hoesen, 1982).

Con estudios de neuroimagen funcional, Gauthier y cols. (2000) hallaron que cuando un especialista en pájaros o en coches (no sucede con los no expertos) miraba fotos de pájaros o de coches, el área fusiforme de las caras se activaba. En otro estudio (Gauthier y cols., 1999) encontraron

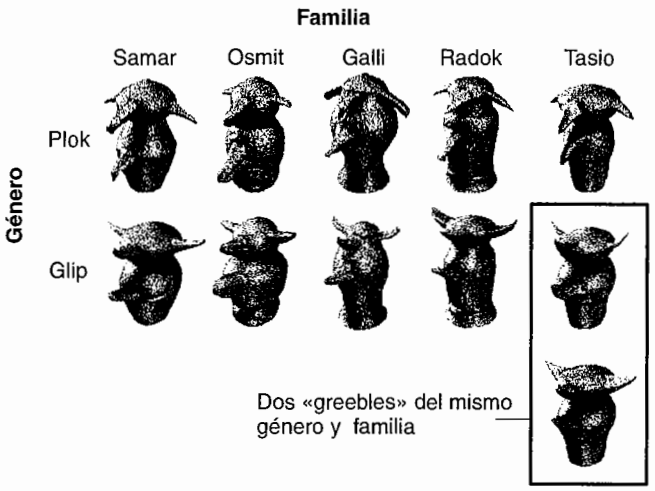


Figura 6.41

Algunos «greebles», objetos creados por ordenador, del trabajo de Gauthier y Tarr (1997). Los *greebles* se categorizaron por familia y género; cada individuo tenía sus propias formas particulares. Dos *greebles* de la misma familia y género se parecerán más entre ellos que otros dos *greebles* cualesquiera.
(De Gauthier, I., and Tarr, M. J. *Vision Research*, 1997, *37*, 1673–1682.)

que cuando los sujetos habían pasado mucho tiempo trabajando con el ordenador, hasta que se habían familiarizado con objetos generados en el ordenador, que ellos llamaban «greebles», su visión provocaba un efecto de activación del área fusiforme de las caras (véase la ***figura 6.41***).

Otro estudio con neuroimagen funcional (Golby y cols, 2001) ha mostrado una elevada activación en el área fusiforme de la cara cuando las personas están mirando rostros en fotos de miembros de su propia etnia (afroamericanos o euroamericanos). Probablemente, esta diferencia refleja el hecho de que las personas tienen más experiencia en mirar miembros de su propia etnia. De hecho, las personas de este estudio aprendieron a reconocer con más exactitud los rostros de las personas de su raza que los de las personas de otra raza.

Como se tratará en el Capítulo 17, las personas con problemas de autismo, padecen una alteración que da lugar a una deficiencia en el desarrollo de las interacciones sociales con los demás. De hecho, en los casos más graves no dan señales de reconocer la existencia de otras personas. Grelotti, Dauthier y Schultz (2002) encontraron que los pacientes autistas mostraban una alteración en la capacidad de reconocer rostros y que el ver rostros no activaba la circunvolución fusiforme. Los autores especulan que la falta de interés por las otras personas, causada por las alteraciones cerebrales que son responsables del autismo, provoca una falta de motivación, la cual normalmente promueve la adquisición de experiencia en reconocer los rostros cuando el niño está creciendo.

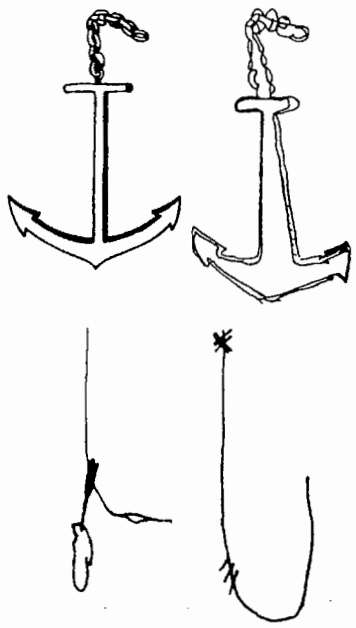


Figura 6.42

Agnosia visual asociativa. El paciente copió bien un ancla (arriba) pero falló dos intentos de dibujarla cuando se le pidió «dibuje un ancla» (abajo).
(De Ratcliff, G., y Newcombe, F., en *Normality and Pathology in Cognitive Functions*, editado por A. W. Ellis. London: Academic Press, 1982.)

En resumen, parece ser que existe una región para el reconocimiento de los rostros en la circunvolución fusiforme derecha, pero los circuitos existentes en él están especializados en adquirir experiencia en reconocer diversos estímulos visuales complejos estrechamente relacionados. El circuito neural que es responsable de nuestra capacidad para reconocer los rostros no parece estar genéticamente programados para un solo tipo de destreza.

Agnosia visual asociativa Una persona con agnosia aperceptiva que no puede reconocer objetos comunes tampoco puede dibujarlos ni copiar dibujos hechos por otros; por lo tanto, en realidad estamos hablando de una alteración de la percepción. Sin embargo, el cerebro de las personas con **agnosia visual asociativa** parece que tiene los circuitos neurales necesarios para el reconocimiento de objetos, pero estas personas parecen no ser conscientes de lo que perciben. Por ejemplo, un paciente estudiado por Ratcliff y Newcombe (1982) podía copiar el dibujo de un ancla (mucho mejor de lo que yo mismo podría hacerlo). Por lo tanto, debía poder percibir la forma del ancla. Sin embargo, no reconocía ni el modelo ni la copia de lo que acababa de dibujar como un ancla. Cuando en otra ocasión se le pidió que dibujara de memoria un ancla (sin un modelo), no pudo hacerlo. Aunque podía copiar la imagen real de un ancla, la palabra *ancla* no producía una imagen mental de dicho objeto (véase la ***figura 6.42***). Cuando se le pidió en otra ocasión que definiera *ancla*, dijo «un freno para barcos», de lo que podríamos concluir que sabía el significado de la palabra.

agnosia visual asociativa Incapacidad para identificar los objetos que son percibidos visualmente, aunque se pueden dibujar las formas percibidas o emparejarlas con objetos análogos.

La agnosia asociativa también comprende la prosopagnosia. Por ejemplo, Sergent y Signoret (1992) describieron el caso de una paciente que podía emparejar fotos de diferentes vistas del mismo rostro, pero no podía identificar los rostros —incluso si las fotos eran de la propia paciente—. Las lesiones parecían haber afectado la capacidad para identificar caras sin alterar demasiado el análisis perceptivo.

La agnosia visual asociativa parece implicar dificultades para transferir la información visual a los mecanismos verbales. Es decir, la persona percibe los objetos lo suficientemente bien como para poder dibujarlos (o para emparejarlos con estímulos parecidos), pero sus mecanismos verbales no reciben la información necesaria para producir la palabra apropiada.

David Margolin y el autor de este libro han estudiado un paciente varón que tuvo un proceso inflamatorio, el cual le afectó los vasos sanguíneos cerebrales (El daño era difuso, de modo que no se pudo establecer conclusiones sobre la localización anatómica de la alteración). Sufría aparentemente una agnosia visual, no podía identificar la mayoría de las imágenes de objetos. Sin embargo, a veces hacía gestos no deliberados cuando estaba examinando una imagen, los cuales le daban una pista suficiente para poder identificarlos. Por ejemplo, en una ocasión, mientras montaba un rompecabezas de una vaca, comenzó a hacer movimientos con ambas manos que eran, sin ninguna duda, los que haría si la estuviese ordeñando. Miró sus manos y dijo «¡Oh, una vaca!», (por entonces el paciente era granjero).

Se podría especular que sus mecanismos perceptivos, en la corteza visual de asociación, eran relativamente normales, pero que las conexiones entre estos mecanismos y los del lenguaje en el hemisferio izquierdo estaban alteradas. Sin embargo, las conexiones entre los mecanismos perceptivos y los mecanismos motores del lóbulo frontal sí que estaban preservados, lo que le permitía hacer los movimientos apropiados cuando miraba algunas de las imágenes. De hecho, una logopeda particularmente observadora y meticulosa ayudó al paciente a aprender a leer de esa manera. Le enseñó el alfabeto manual usado por los sordos, en el que cada letra se representa mediante un movimiento determinado de la mano y los dedos. (La gente suele llamar a este sistema *hablar con las manos*). El paciente podía entonces mirar cada una de las letras de las palabras que no podía leer y, haciendo los movimientos apropiados, cumplir la secuencia de las letras que deletreaba gestualmente y descodificar la palabra.

En estudios recientes se ha sugerido que la agnosia visual asociativa se explica mejor como una alteración de las conexiones entre la corriente ventral de la corteza visual y los mecanismos de producción del lenguaje del cerebro, sin que se alteren las conexiones entre este mecanismo y la corriente dorsal. En la subsección siguiente se tratará más ampliamente este mismo tema.

Percepción del movimiento

Necesitamos saber no sólo qué son las cosas, sino también dónde están y hacia dónde se mueven. Sin la capacidad de percibir la dirección y velocidad del movimiento de los objetos, no tendríamos medios para predecir dónde van a estar. Seríamos, entonces, incapaces de cogerlos (o de evitar que nos golpeasen). Esta sección trata la percepción del movimiento; en la sección final se estudiará la percepción de la localización.

Estudios con animales de laboratorio

Una de las regiones en la corteza extraestriada —el área V5, también conocida como área MT (siglas inglesas correspondientes a *temporal medial*)— contiene neuronas que responden al movimiento. Las lesiones de esta región alteran marcadamente la capacidad de los monos para percibir el movimiento de los estímulos (Siegel y Andersen, 1986). El área V5 recibe directamente la entrada de información desde la corteza estriada y desde varias regiones de la corteza extraestriada; también la recibe desde el colículo superior.

Poder determinar con precisión la dirección y velocidad del movimiento de un objeto es una capacidad importante. El objeto en movimiento puede ser un animal presa intentando escapar, un depredador que intenta alcanzarnos o un objeto lanzado que intentamos coger (o evitar que nos golpee). Si queremos seguir con precisión los objetos en movimiento, la información recibida por V5 debe mantenerse, en todo momento, actualizada. De hecho, los axones que transmiten información desde el sistema magnocelular son gruesos y muy mielinizados, lo que incrementa la velocidad de conducción del impulso nervioso. Petersen, Miezin y Allman (1988), registraron las respuestas de neuronas del área V4 y V5. Como puede verse en la figura 6.43, la información visual llega a las neuronas de V5 antes que a las de V4, cuyas neuronas están implicadas en el análisis de la forma y del color (véase la ***figura 6.43***).

El *input* desde el colículo superior contribuye, de alguna forma, a la respuesta al movimiento en el área V5. Rodman, Gross y Albright (1989,1990) observaron que la lesión de sólo la corteza estriada o sólo el colículo superior no suprime la respuesta al movimiento de las neuronas de V5, pero la destrucción de ambas zonas sí lo produce. El papel que juegan estas dos fuentes de *inputs* no se conoce todavía, aunque está claro que ambas proporcionan información provechosa. Seagraves y cols. (1987) observaron que los monos pueden seguir detectando el movimiento después de lesionarles la corteza estriada, pero tienen dificultades para valorar la velocidad de dicho movimiento.

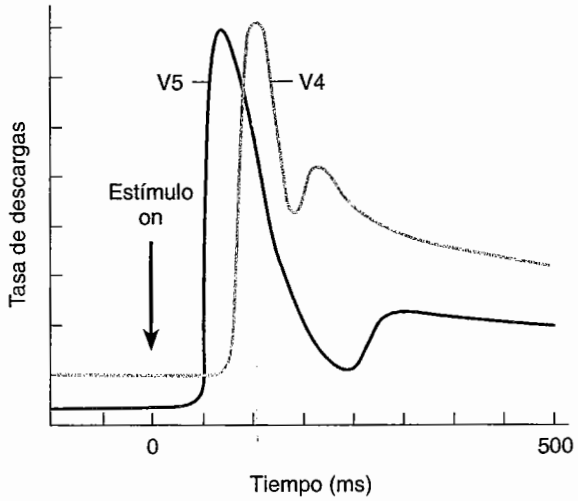


Figura 6.43

Respuestas a los estímulos presentados en el campo receptor de las neuronas de las áreas V4 y V5. Obsérvese que las neuronas con respuesta al movimiento del área V5 responden más rápido y se desactivan antes que las neuronas del área V4, que responden a la forma y el color. Una respuesta más rápida y más breve es lo que cabría esperar de neuronas implicadas en la percepción de la velocidad de los objetos en movimiento y de la dirección de dicho movimiento.
(Adaptado de Petersen, S., Miezin, F., y Allman, J. Transient and sustained responses in four extrastriate visual areas of the owl monkey. *Experimental Brain Research*, 1988, *70*, 55–60.)

Albrecht, Desimone y Gross (1984) cartografiaron las características de las neuronas del área V5 que responden al movimiento. Encontraron que todas las neuronas de V5 respondían mejor a los estímulos en movimiento que a los estacionarios y que la mayoría de ellas daban la misma respuesta, independientemente del color o la forma del estímulo utilizado. La mayoría de las neuronas mostraban sensibilidad direccional; esto es, respondían sólo a movimientos con una dirección determinada. También observaron que el área V5, al igual que la corteza estriada, está formada por módulos rectangulares. Registrando las respuestas a lo largo del eje de cada módulo, encontraron neuronas con una sensibilidad direccional que variaba sistemáticamente, en sentido contrario a las agujas de un reloj. Los campos receptores de las neuronas sensibles al movimiento del área V5 son alargados y la mayoría de las neuronas muestran sensibilidad al movimiento en una dirección en ángulo recto al eje del campo. Algunos módulos están flanqueados por una periferia de respuesta antagónica, la cual muestra sensibilidad

al movimiento en la dirección opuesta. Estos módulos parecen detectar preferentemente movimientos locales —movimientos de puntos aislados dentro del campo visual—. Otros módulos responden mejor a movimientos coordinados de puntos dispuestos al azar, tanto en el centro como en la periferia del campo receptor, lo que sugiere que responden mejor a los movimientos globales —movimientos de amplias zonas del campo visual— (Born, 2000).

En una región contigua al área V5 (a veces llamada V5a, pero con más frecuencia MST, referente a las siglas inglesas de corteza *temporal medial superior*) que recibe información desde V5 acerca del movimiento, se realiza un nuevo análisis. Las neuronas del área MST responden a patrones de movimiento complejos, incluyendo movimientos radiales, circulares y en espiral (para una revisión, véase Vaina, 1998). Una función importante de esta región —en particular, de la región dorsolateral de MST o MSTd— parece ser el análisis del **flujo óptico**. Cuando nos movemos en nuestro entorno, o cuando los objetos de nuestro entorno se mueven en relación a nosotros, las dimensiones, formas y localización de las características del entorno en nuestra retina se modifican. Imaginemos una cámara de vídeo que, mientras avanzamos por la calle, va enfocando justo delante de nosotros y graba la imagen. Supongamos que nuestro recorrido pasa justo a la derecha de un buzón de correos. La imagen del buzón se irá haciendo, lentamente, más grande y, finalmente, cuando pasemos junto a él, girará a la izquierda y desaparecerá. Los puntos del suelo de la acera se moverán hacia abajo y las ramas de los árboles bajo los que caminamos se moverán hacia arriba. El análisis de los movimientos relativos de los elementos visuales del entorno —el flujo óptico— nos indicará hacia dónde nos dirigimos, la rapidez con la que se aproximan los diferentes elementos que están delante de nosotros y si pasamos por la derecha o la izquierda (o por debajo o por encima) de ellos. El punto hacia el cual nos dirigimos no se mueve, pero el resto de los puntos de la escena se mueven, alejándose de él. Por ello, ese punto es llamado *centro de expansión*. Si nos moviéramos manteniendo la misma dirección, podríamos, eventualmente, chocar con un objeto que estuviera en el centro de expansión. También podemos usar el flujo óptico para determinar si un objeto que se aproxima hacia nosotros nos golpeará o pasará de largo.

Bradley y cols (1996) hicieron registros de neuronas individuales en el MSTd de monos y hallaron que neuronas determinadas respondían selectivamente a la expansión de focos localizados en regiones determinadas del campo visual. Estas neuronas compensaban los movimientos oculares, lo que significa que su actividad identificaba el lugar en el entorno hacia donde se estaba moviendo el animal. (La capacidad del sistema visual para compensar los movimientos oculares se tratará en la próxima subsección de este capítulo). Britten y van Wezel (1998) observaron que la estimulación eléctrica del MSTd alteraba la capacidad del mono para percibir la dirección a la que aparentemente se estaban dirigiendo; así pues, parece ser que estas neuronas juegan en realidad un papel esencial en la estimación de la dirección de avance derivada del flujo óptico.

No todas las regiones de la corteza cerebral que analizan aspectos importantes de la información visual están localizadas en la parte posterior del cerebro. Rizzolatti y colaboradores (Gallese y cols, 1996; Rizzolatti y cols, 1996) hicieron registros de la corteza frontal de monos y encontraron un grupo de neuronas con unas características de respuesta particularmente interesantes. Estas neuronas, localizadas en la parte rostral del corteza premotora ventral, respondían cuando los animales *veían* o *ejecutaban* varias respuestas con movimientos de asir, sostener o manipular. Por ejemplo, una de estas neuronas podía responder cuando el mono veía cómo el experimentador cogía un trocito de comida de una bandeja. No respondería al ver sólo el movimiento de la mano del experimentador, sólo la bandeja o al experimentador cogiendo el trocito de comida con unas tenazas. La misma neurona también podría responder cuando el mono cogía un trozo de comida de la bandeja, tanto si lo hacía con las luces encendidas y su movimiento estaba guiado visualmente, como cuando las luces estaban apagadas y tenía que coger la comida en la oscuridad. Los investigadores llamaron a estas células *neuronas especulares* porque respondían a un estímulo visual concreto o al movimiento que reproducía ese estímulo. Probablemente, estas neuronas están implicadas en la capacidad de los monos para reconocer e imitar los gestos hechos por otros monos.

Estudios con sujetos humanos

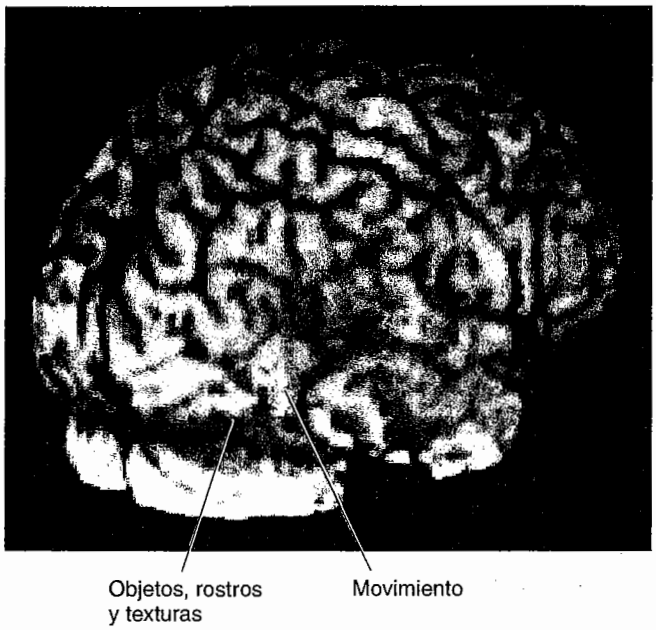
Las lesiones bilaterales de zonas de la corteza de asociación del encéfalo humano pueden producir incapacidad para percibir el movimiento —**acinetopsia**—. Por ejemplo, Zihl y cols. (1991) describieron el caso de una mujer con lesiones bilaterales en la corteza occipital lateral y en el área V5.

flujo óptico El movimiento complejo de los puntos del campo visual provocado por los movimientos relativos entre el observador y el entorno; aporta información sobre la distancia relativa de los distintos objetos respecto al observador y de la dirección relativa de los movimientos.

acinetopsia Incapacidad de percibir el movimiento, provocada por lesiones del área V5 (también llamada MST) de la corteza visual de asociación.

La paciente L. M., tenía una pérdida casi total de la percepción del movimiento. Era incapaz de cruzar una calle sin semáforos porque no podía valorar la velocidad con que se movían los coches. Aunque podía percibir los movimientos, decía que le resultaba muy desagradable el mirar los objetos que se movían. Por ejemplo, cuando hablaba con otra persona evitaba mirarle a la boca porque sus movimientos le resultaban muy turbadores. Cuando los investigadores le pidieron que intentara detectar los movimientos de un estímulo visual en el laboratorio, ella dijo: «Primero el objeto está completamente quieto; luego, de repente, salta hacia arriba y hacia abajo». (p 2244). Era capaz de ver que el estímulo estaba constantemente cambiando de ninguna posición, pero no tenía ninguna sensación del movimiento.

Como hemos visto en el apartado anterior, el área V5 es la región del cerebro de los monos más importante para la percepción del movimiento. Varios estudios con TEP y RM funcional sugieren que la región del cerebro humano que realiza esta función está localizada cerca de la unión entre la región lateral del lóbulo occipital y el lóbulo temporal. Por ejemplo, Malach y cols. (1995) mostraron a los sujetos dos tipos de estímulos: (1) imágenes de objetos, caras y texturas y (2) patrones de puntos con movimientos aleatorios. Como se aprecia en la figura 6.44, estos patrones de estimulación activaron diferentes regiones de la corteza extraestriada. La región en rojo se activó ante los objetos, caras y texturas, y la región en verde (que probablemente se corresponde con el área V5) se activó ante el movimiento (véase la ***figura 6.44***).



6.44

Respuestas a la forma y al movimiento. Imágenes promediadas de TEP de la activación producida en el lóbulo occipital por imágenes de objetos, rostros y texturas (en rojo) y por patrones de puntos con movimientos aleatorios (en verde).

(De Malach, R., Reppas, J. B., Benson, R. R., Kwong, K. K., Jiang, H., Kennedy, W. A., Ledden, P. J., Brady, T. J., Rosen, B. R., y Tootell, R. B. H. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1995, *92,* 8135–8139.)

Walsh y cols. (1998) usaron estimulación magnética transcraneal (EMT) para inactivar temporalmente el área V5 en sujetos normales. Como se vio en el capítulo 5, en la técnica de EMT se aplica un fuerte campo magnético localizado al encéfalo propagando una corriente eléctrica mediante una bobina electromagnética colocada sobre el cuero cabelludo. El campo magnético induce en el cerebro una débil corriente eléctrica, que interrumpe temporalmente la actividad neural normal. Los investigadores hallaron que durante la estimulación los sujetos no podían detectar cuál de los diversos objetos presentados en una pantalla de ordenador se estaba moviendo. Cuando se cortaba la corriente, los sujetos no tenían dificultad para detectar el movimiento. La corriente no tenía efecto en la capacidad de los sujetos para detectar los estímulos que variaban de forma.

Como ya se vio en el apartado anterior, las neuronas del área MSTd del cerebro del mono responden al flujo óptico, una fuente de información importante acerca de la dirección a la que se dirige el animal. Mediante un estudio de neuroimagen funcional realizado por Peuskens y cols. (2001) se encontró que se activaba la misma región cuando los sujetos juzgaban su dirección mientras observaban diversos patrones de flujo óptico. Vaina y sus colegas (Jornales y cols., 1997; Vaina 1998) hallaron que los pacientes con lesiones que incluían esta región podían percibir el movimiento pero no podían percibir hacia dónde se dirigían a partir del flujo óptico. (***La animación 6.2: Postefectos del movimiento***, ilustra los fenómenos relacionados con el movimiento.)

Para saber más sobre los postefectos del movimiento, véase el CD interactivo.

La percepción del movimiento puede incluso ayudarnos a percibir las formas tridimensionales —un fenómeno conocido como *forma a partir del movimiento*—. Johansson (1973) demostró concretamente cuánta información se puede obtener del movimiento. Vistió a varios actores de negro y les colocó pequeñas luces en distintos puntos de su cuerpo, como en las muñecas, codos, hombros, caderas y pies. En una habitación oscura, grabó a los actores mientras realizaban diversas actividades, tales como andar, correr, saltar, cojear, hacer flexiones o bailar con otro actor que también llevaba las luces. Aunque los observadores que vieron las grabaciones sólo podían ver un patrón de luces en movimiento sobre un fondo negro, pudieron percibir fácilmente que se trataba de patrones pertenecientes a personas en movimiento y pudieron identificar las actividades que los actores estaban ejecutando. Estudios posteriores (Kozlowski y Cutting,



Figura 6.45

Respuestas al ver formas en movimiento. Vistas horizontal y lateral de la actividad neural mientras el sujeto estaba mirando vídeos de movimientos biológicos, como los mostrados en la animación 6.3. La máxima actividad se observa en una pequeña región en el borde ventral de la zona posterior del surco temporal superior, principalmente en el hemisferio derecho.

(De Grossman, E. D., y Blake, R. *Vision Research*, 2001, *41*, 1475–1482.)

1977; Barclay, Cutting y Kozlowski, 1978) mostraron que los sujetos podían incluso decir, con una precisión razonable, el sexo del actor que llevaba las luces. Aparentemente, las señales clave para este reconocimiento las proporcionaba la cantidad relativa de movimientos de hombros y caderas de los actores mientras caminaban.

McCleod y cols. (1996) han sugerido que la capacidad de percibir formas a partir del movimiento no involucra al área V5. Informaron que la paciente L. M. (estudiada por Zhil y cols, 1991) podía reconocer a las personas representadas sólo por puntos de luz en movimiento *aunque no podía percibir los movimientos en sí mismos.* Vaina y sus colegas (citado por Vaina, 1998) hallaron un paciente con una lesión en la zona medial del lóbulo occipital derecho que presentaba justo los déficits opuestos: el paciente R. A. podía percibir el movimiento —incluso el flujo óptico complejo, radial y circular— pero no podía percibir formas a partir del movimiento. Así, la percepción del movimiento y la percepción de formas a partir del movimiento implican regiones diferentes de la corteza visual de asociación.

En un estudio de neuroimagen funcional, Grossman y cols. (2000) hallaron que cuando las personas miraban un vídeo que mostraba formas a partir del movimiento, se activaba una pequeña región situada en el borde ventral de la zona posterior del surco temporal superior. Observaron más actividad en el hemisferio derecho, tanto si las imágenes se presentaban en la mitad izquierda o en la derecha del campo visual. (Para una ilustración de este fenómeno, véase la ***animación 6.3: Percepción de la forma a partir del movimiento.***) Grossman y Blake (2001) hallaron que esta región se activaba incluso cuando los sujetos registrados *imaginaban* que estaban viendo puntos de luz representando formas en movimiento (véase la ***figura 6.45***).

Para saber más sobre la percepción de la forma a partir del movimiento, véase el CD interactivo.

Se podría pensar que la percepción de la forma a partir del movimiento no es un fenómeno que tenga importancia fuera de los estudios de laboratorio. Sin embargo, este fenómeno se produce bajo circunstancias naturales y parece involucrar a mecanismos cerebrales diferentes de los implicados en la percepción normal de los objetos. Por ejemplo, las personas con agnosia visual a menudo pueden seguir percibiendo las *acciones* (como la de alguien que simula agitar algo en un cuenco o repartir las cartas de una baraja) aunque no puedan reconocer visualmente los objetos. Pueden reconocer a un amigo por su forma de andar aunque no lo puedan reconocer por su cara. Por ejemplo, Lee y cols. (2002) informaron del caso del paciente S. B.,

un varón de 30 años cuya corriente ventral había sido extensamente lesionada de forma bilateral por una encefalitis que había padecido a la edad de tres años. Como consecuencia, no podía reconocer objetos, caras, texturas o colores. Sin embargo, podía percibir el movimiento y podía incluso coger un balón cuando se le lanzaba. Además, podía reconocer los movimientos de los brazos y las manos de otras personas que imitaban actividades cotidianas, como cortar algo con un cuchillo o cepillarse los dientes, y podía identificar a personas conocidas por su forma de andar y su porte.

Hasta aquí hemos tratado únicamente el movimiento de los objetos en el campo visual. Pero si una persona mueve los ojos, la cabeza o todo su cuerpo, la imagen en la retina se moverá aunque todo en el campo visual permanezca estable. Por supuesto que a menudo *ambas* clases de movimientos pueden ocurrir al mismo tiempo. El problema para el sistema visual es determinar cuál de esas imágenes es producida por el movimiento de los objetos en el entorno y cuál lo es por los propios movimientos de los ojos, la cabeza o el cuerpo.

Para ilustrar este problema, pensemos en la apariencia de la página de este libro mientras la leemos. Si se pudiera grabar un vídeo de una de nuestras retinas, veríamos que la imagen de la página allí proyectada está en constante movimiento según nuestros ojos hacen sucesivos movimientos sacádicos a lo largo de la línea y cuando pasan, bruscamente, al inicio de la línea siguiente. Sin embargo, la página nos parece totalmente quieta. Por otra parte, si miramos un único punto de la página (digamos que un punto al final de una frase) y, seguidamente, movemos la página mientras mantenemos fija la mirada en el mismo punto, percibiremos que el libro se mueve aunque la imagen en la retina permanezca relativamente estable. (Intente comprobarlo). Pensemos, después, en las imágenes que se producen en la retina mientras conducimos entre un tráfico bullicioso, en el que movemos los ojos constantemente a nuestro alrededor para no perder la pista de nuestra propia localización y la de otros coches que se mueven en varias direcciones y a velocidades diferentes. Estamos percibiendo no sólo los movimientos de cada uno de los objetos, sino también el flujo óptico, lo cual nos ayuda a seguir la trayectoria de los objetos, unos respecto a otros y respecto a nosotros mismos.

Haarmeier y cols. (1997) informaron del caso de un paciente con lesiones bilaterales de la corteza extraestriada que no podía compensar el movimiento de la imagen causado por los movimientos de los ojos y de la cabeza. Cuando el paciente movía los ojos, le parecía como si el mundo se estuviera moviendo en la misma dirección. Sin la capacidad de realizar la compensación de los movimientos de los ojos o de la cabeza, cualquier movimiento en la imagen retiniana es percibido como un movimiento del entorno. A partir de datos obtenidos en estudios con sujetos humanos mediante EEG y MEG (magnetoencefalografía) y de registro de unidades en monos, Thiers y cols. (2001) sugirieron que esta compensación implica a la corteza extraestriada situada en la unión de los lóbulos temporal y parietal, muy cerca de una región implicada en el análisis de las señales procedentes del sistema vestibular. Obviamente, los investigadores señalan que cuando los pacientes con lesiones en esta región mueven sus ojos, la falta de compensación de estos movimientos hace que se sientan muy mareados.

Como vimos en el apartado anterior, las neuronas especulares del área premotora ventral del encéfalo del mono responden cuando éste ve o ejecuta una acción concreta. Estudios con neuroimagen funcional sugieren que en la corteza prefrontal humana también hay una región que contiene neuronas especulares. Rizzolati y Arbib (1998) sugirieron que estas neuronas podrían estar implicadas en el reconocimiento e imitación de los gestos de otras personas, incluyendo los que hacen las personas sordas cuando se comunican mediante el lenguaje de signos.

Percepción de la localización espacial

Como acabamos de ver, todas las subáreas de la corteza extraestriada envían información a la corteza temporal inferior, la región en la que parece tener lugar la percepción de objetos. Además, tres subáreas de la corteza extraestriada —las que están implicadas en el color, la orientación y el movimiento— envían información a través del área V5 a la corteza parietal (véanse las ***figura 6.35*** y ***6.36***). El lóbulo parietal está implicado en la percepción espacial y a través de esas conexiones recibe los *inputs*

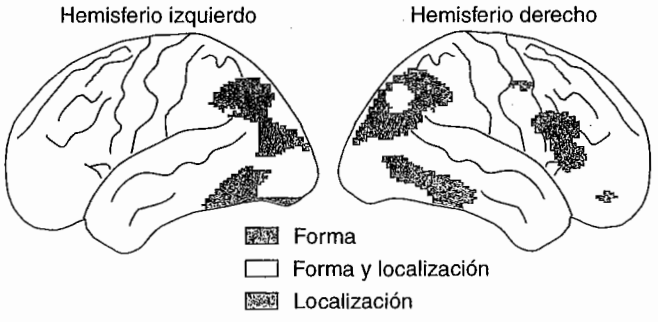


Figura 6.46

Respuestas a los objetos y la localización. Imágenes promediadas de TEP de la activación cortical producida por una tarea de discriminación de objetos (rostros humanos y patrones aleatorios) o de discriminación de la localización espacial del mismo estímulo.

(Adaptado de Haxby, J. V., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Maisog, J. M., Pietrini, P., y Grady, C. L. *Journal of Neuroscience*, 1994, *14*, 6336-6353.)

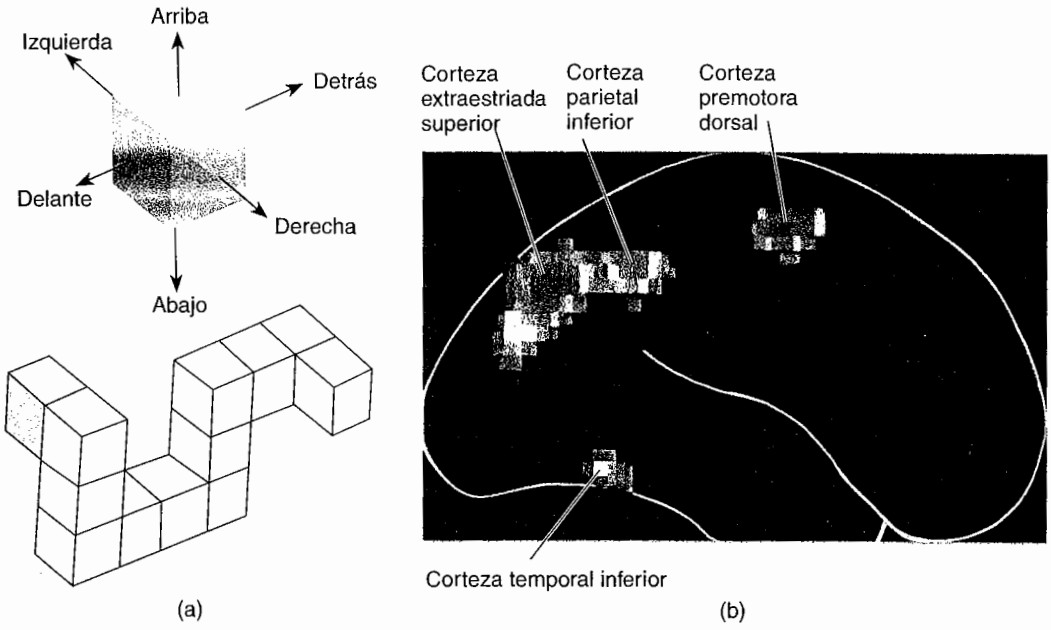


Figura 6.47

Construcción de una imagen mental. Los sujetos imaginaron la construcción de un ensamblaje de cubos cuando el experimentador indicaba la localización de cada nuevo bloque. (a) Un ensamblaje producido por las direcciones siguientes: derecha, abajo, abajo, detrás, detrás, detrás, arriba, arriba, detrás, detrás, derecha. (b) Actividad neural durante la tarea de construcción imaginaria, medida con RM funcional.

(De Mellett, E., Tzourio, N., Crivello, F., Joliot, M., Denis, M., y Mazoyer, B. *Journal of Neuroscience*, 1996, *16*, 6504–6512.)

visuales. Las lesiones de la corteza del lóbulo parietal alteran la ejecución de una serie de tareas que requieren percibir y memorizar la localización de objetos (Ungerleider y Mishkin, 1982).

Haxby y cols. (1994) pidieron a sujetos humanos que realizaran dos tareas de discriminación diferentes: una de forma (de rostros humanos) y otra de localización espacial (rostros humanos y patrones aleatorios). En ambos casos los sujetos vieron en una pantalla la imagen de un rostro o de un patrón, seguida de una segunda imagen. En la tarea de discriminación de forma, los sujetos debían ignorar la localización de los rostros pero tenían que indicar cuándo el segundo rostro presentado era igual que el primero. En la tarea de localización espacial, no tenían que fijarse en las formas sino indicar cuándo la imagen de la segunda presentación estaba situada en la misma *localización* que en la primera presentación. Mientras los sujetos estaban realizando las tareas de dsicriminación, los investigadores utilizaron una TEP para registrar su flujo sanguíneo cerebral regional. Observaron que la ejecución de ambas tareas incrementaba la actividad metabólica de la mayor parte de la corteza extraestriada. Sin embargo, solamente las tareas de discriminación de forma activaban la corriente ventral y sólo las tareas de discriminación de la localización activaban la corriente dorsal (véase la ***figura 6.46***).

Un estudio de neuroimagen funcional realizado por Mellet y cols. (1996) mostró que la corriente dorsal está implicada en la construcción de imágenes mentales de objetos tridimensionales siguiendo instrucciones verbales. Estos investigadores pidieron a los sujetos que imaginaran un montaje de cubos, en el que los bloques se añaden uno a uno. Por ejemplo, el montaje de la figura 6.47 empieza con el bloque mostrado en azul. El segundo bloque va a la derecha del primero, el tercero va debajo del segundo, el cuarto debajo del tercero y así, sucesivamente (véase la ***figura 6.47a***). Mientras los sujetos estaban construyendo las imágenes mentales de los montajes de estos objetos, se registraron imágenes de RM funcional, en las que se observó un incremento de actividad en un circuito occipito-parietal-frontal bilateral que incluía la corteza estriada superior del lóbulo occipital, la corteza parietal inferior y la corteza premotora dorsal del lóbulo frontal. También se observó actividad en la corteza temporal inferior derecha (véase la ***figura 6.47b***). Por tanto, imaginar la construcción tridimensional con los bloques cúbicos implica a la corriente dorsal (donde tiene lugar la percepción espacial) y al lóbulo frontal (donde se produce

la planificación de los movimientos). La implicación de la corriente ventral del hemisferio derecho podría reflejar el reconocimiento de los sujetos de la forma imaginaria que han construido.

Un fenómeno particularmente interesante, llamado **síndrome de Balint**, se da en personas con lesiones bilaterales de la región parieto-occipital —región que bordea a los lóbulos parietal y occipital— (Balint, 1909; Damasio, 1985). El síndrome de Balint consta de tres síntomas principales: ataxia óptica, apraxia ocular y simultagnosia. Los tres síntomas están relacionados con la percepción espacial.

La **ataxia óptica** consiste en dificultades para alcanzar los objetos cuando el movimiento está guiado visualmente (*ataxia* procede del griego: «desordenadamente»). Una persona con síndrome de Balint podría percibir y reconocer objetos concretos, pero cuando intenta alcanzarlos los movimientos frecuentemente están mal dirigidos. La **apraxia ocular** (literalmente: «sin acción visual») es una alteración de la exploración visual. Si una persona con síndrome de Balint observa una habitación llena de objetos, puede ver cualquiera de ellos y ser capaz de percibirlo normalmente. Sin embargo, no será capaz de mantener la mirada fija en el objeto; sus ojos empezarán a navegar y otro objeto estará, ahora, en su punto de mira durante un tiempo. La persona no puede realizar un examen sistemático del contenido de la habitación ni podrá percibir la localización de los objetos que está viendo. Si un objeto se mueve o si la luz tiene destellos intermitentes, la persona puede decir que está viendo algo pero no podrá hacer un movimiento ocular que dirija la mirada hacia el objetivo.

La **simultagnosia** es el más interesante de los tres síntomas (Rizzo y Robin, 1990). Como acabamos de mencionar, si la mirada errática o navegante de una persona con síndrome de Balint cae sobre un objeto, puede percibirlo normalmente. Pero percibirá *sólo un objeto* cada vez. Por ejemplo, si el examinador sostiene un peine o una pluma estilográfica frente a los ojos del paciente, éste reconocerá el objeto. Pero si sostiene simultáneamente la pluma y el peine (por ejemplo, de tal manera que formen como los brazos de una X), el paciente verá el peine o la pluma, pero no ambos. La existencia de la simultagnosia significa que la percepción de objetos separados tiene lugar de forma independiente, aún cuando los bordes de los objetos se superpongan en el campo visual.

Goodale y sus colaboradores (Goodale y Milner, 1992; Goodale y cols, 1994) sugirieron que la función principal de la corriente dorsal de la corteza visual es la de guiar las acciones, más que el percibir localizaciones espaciales. Tal y como Ungerleider y Mishkin (1982) propusieron inicialmente, las corrientes ventral y dorsal nos dicen el «qué» y el «dónde». Goodale y sus colaboradores sugirieron que los términos «*qué*» y «*cómo*» son más adecuados. En primer lugar, señalaron que la corteza visual del lóbulo parietal está ampliamente conectada a las regiones del lóbulo frontal involucradas en el control del movimiento de los ojos, en el movimiento de las extremidades para alcanzar objetos y en el movimiento de las manos y de los dedos para asir un objeto (Cavada y Goldman-Rakic, 1989; Gentilucci y Rizzolatti, 1990, Broussaud, Di Pellegrino y Wise, 1996). En segundo lugar, observaron que la ataxia óptica y la apraxia ocular del síndrome de Balint, que están causadas por la lesión bilateral de la corriente dorsal; son alteraciones en los movimientos guiados visualmente. Citaron el caso de una persona con este tipo de lesiones que no tenía dificultad para reconocer dibujos de líneas (esto es, la corriente ventral estaba intacta), pero tenía dificultades para coger objetos (Jakobson y cols, 1991). La paciente podía percibir fácilmente la diferencia de tamaño entre los bloques de madera colocados delante de ella, pero fallaba en el ajuste de la distancia entre el dedo pulgar y el índice con relación al tamaño de la pieza que iba a coger. En contraste, un paciente con una agnosia visual profunda no podía distinguir los bloques de madera de diferentes tamaños pero *podía* ajustar la distancia entre el dedo pulgar y el índice para cogerlos; realizaba este ajuste a través de la visión, antes de cogerlos realmente (Milner y cols., 1991; Goodale y cols., 1994).

La hipótesis de Goodale y sus colegas parece razonable. Por supuesto, la corriente dorsal está involucrada en la percepción de la localización de los objetos en el espacio —pero entonces, si su papel principal es el de dirigir los movimientos, *tiene* que estar involucrada en la localización de esos objetos, porque si no ¿cómo podría dirigir los movimientos hacia ellos?— Además, tiene que contener información acerca del tamaño y la forma de los objetos, porque si no ¿cómo podría controlar la distancia entre el pulgar y el índice?

Anteriormente comentamos que intentaríamos explicar la agnosia visual asociativa cómo una interrupción de las conexiones entre la corriente ventral y los mecanismos cerebrales del lenguaje. Como ya dijimos, las personas con agnosia asociativa no pueden identificar verbalmente los objetos presentados visualmente ni sus dibujos; sin embargo, pueden copiarlos y a veces pueden hacer movimientos con las manos que les permiten adivinar qué objeto es. Sirigu, Duhamel y Poncet (1991) describieron el caso de un paciente con lesiones bilaterales en la cor-

síndrome de Balint Síndrome causado por la lesión bilateral de la región parieto-occipital; incluye ataxia óptica, apraxia ocular y simultagnosia.

ataxia óptica Dificultad en alcanzar o coger los objetos cuando el movimiento está guiado visualmente.

apraxia ocular Dificultad para explorar visualmente el entorno.

simultagnosia Dificultad para percibir más de un objeto a la vez.

teza temporal anterior que podía copiar dibujos de objetos, pero era incapaz de nombrarlos. Sin embargo, podía decir o demostrar que sabía *qué hacer* con esos objetos. Por ejemplo, decía: «lo abres por un lado, pinchas algo, lo cierras y se queda ahí. Puedo decirle cómo funciona, pero no veo bien cuál es exactamente su uso» (p. 2555). ¿Qué le estaban mostrando los investigadores? Un imperdible. Cuando le mostraban el dibujo de una taladradora de papel, él actuaba como si tuviera una en las manos y realizaba los movimientos de perforar. ¿Para qué sirve? «Probablemente para hacer agujeros... en la pared... cuando se quiere colgar un cuadro» (p. 2566).

Es importante darse cuenta de que los pacientes sabían qué hacer con los objetos que veían, pero no para qué se usan. Eran capaces de describir o imitar conductas, pero no las funciones. Obviamente, nadie utilizaría una taladradora de papel para colgar un cuadro en la pared. Consideremos qué dijo cuando le mostraron unos alicates: «Se usan manualmente; cuando tiras por este lado (la zona de sujección), se abre por el otro extremo.» Hasta aquí. todo correcto, pero luego dijo: «Quizás sirva para sujetar varios papeles juntos» (p. 2566). Cuando se le mostró una plancha, dijo: «Se sujeta con una mano y se mueve hacia delante y hacia atrás horizontalmente». Imitaba los movimientos como si realmente estuviera planchando alguna prenda sobre una tabla de planchar. «Quizás sirva para extender pegamento» (p. 2566).

Aun cuando el paciente no podía identificar visualmente la mayoría de los objetos, contestaba adecuadamente a las preguntas sobre sus propiedades físicas, como «¿Cuál de ellos sería el más pesado?» «¿Cuál el más blando?» o «¿Cuál se notará más frío?» El hecho de que pudiera responder a estas cuestiones (y pudiera imitar qué hacer con los objetos) indica que los circuitos responsables de la percepción de la forma visual (la corriente ventral) estaban relativamente intactos, pero ya no estaban conectados con los circuitos del habla (y de la consciencia). La corriente dorsal y sus conexiones con las regiones que regulan el lenguaje no estaban lesionadas, y, al parecer, a través de estas conexiones podía describir cómo utilizar los objetos. Esta interpretación es coherente con las conclusiones de Goodale y Milner de que la corriente dorsal sirve principalmente para controlar los movimientos y no sólo para percibir la localización de los objetos.

r e s u m e n

i n t e r m e d i o

Análisis de la información visual: papel de la corteza visual de asociación

La corteza visual comprende la corteza estriada, la corteza extraestriada y la corteza de asociación visual del lóbulo temporal inferior y del lóbulo parietal posterior. En la corteza visual hay, al menos, 25 subregiones diferentes de la corteza visual, dispuestas jerárquicamente. La corteza extraestriada recibe información de la corteza estriada, del pulvinar y del colículo superior. Las células sensibles al color en los *blobs* de CO de la corteza estriada envían información a las áreas V4 y V8 de la corteza extraestriada. Las lesiones en el área V4 suprimen la constancia del color (percepción precisa del color en diferentes condiciones de iluminación), y las lesiones de V8 producen acromatopsia, pérdida de la visión del color pero no de la percepción de la forma. También se ha descrito una alteración opuesta a la acromatopsia: un paciente con lesiones extensas de la corteza extraestriada estaba funcionalmente ciego, pero aún podía reconocer los colores. En su cerebro estaban aparentemente destruidas las regiones de la corteza visual de asociación responsables de la percepción de la forma, pero no las de la percepción del color.

La corteza visual está organizada en dos corrientes. La corriente ventral, que finaliza en la corteza temporal inferior, está relacionada con la percepción de los objetos. Las lesiones de esta región alteran la percepción visual de los objetos. También las unidades neuronales de la corteza temporal inferior responden mejor a estímulos complejos y continúan haciéndolo incluso si el estímulo se mueve hacia otras posiciones, cambia de tamaño, se coloca sobre fondos diferentes o queda parcialmente oculto. La corriente dorsal, que finaliza en la corteza parietal posterior, está relacionada con la percepción de la localización de los objetos, de los movimientos y el control de los movimientos oculares y de las manos.

Estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional indican que en la corteza hay regiones específicas involucradas en la percepción de la forma, el movimiento y el color; estos estudios nos han permitido establecer las relaciones entre la anatomía del sistema visual humano y la de los animales de laboratorio. Los estudios realizados en sujetos humanos que han sufrido lesiones en la corteza visual de asociación han mostrado dos formas básicas de agnosia visual. La agnosia visual aperceptiva implica dificultades en percibir la forma de los objetos, aunque a menudo se pueden detectar pequeños detalles de esas formas. La prosopagnosia —alteración en el reconocimiento de los rostros— parece estar provocada por lesiones en el área fusiforme de las caras, una región de la cara medial de la corteza occipital derecha. El desarrollo de esta región parece ser el resultado de una amplia experiencia en observar rostros; la experiencia en identificar otros estímulos complejos, como vacas, pájaros, coches o criaturas artificiales (*greebles*), provoca también el desarrollo de circuitos dedicados a la percepción de estos estímulos. El área fusiforme de las caras alteraciones de desarrollo en las personas autistas, probablemente debido a una insuficiente motivación para adquirir experiencia en reconocer los rostros de los demás.

El segundo tipo básico de agnosia visual es la agnosia visual asociativa, caracterizada por una percepción relativamente buena de los objetos (demostrada por el hecho de

que los pacientes pueden copiar dibujos de objetos), aunque hay incapacidad para reconocer lo que se está percibiendo. Este trastorno está probablemente causado por lesión de los axones que conectan la corteza visual de asociación con regiones del cerebro que son importantes para la verbalización y el pensamiento con palabras. Algunos pacientes con estas alteraciones pueden describir o mimetizar las acciones apropiadas con los objetos que ven, pero no pueden reconocerlos.

Las lesiones en el área V5 (también llamada área MT) alteran la capacidad de los animales para percibir el movimiento; las lesiones de la corteza parietal posterior alteran la percepción de la localización espacial de los objetos. En sujetos humanos, las lesiones en la corteza visual de asociación del área V5 provocan una alteración en la percepción del movimiento, trastorno conocido como acinetopsia. Además, la estimulación magnética transcraneal de V5 provoca una alteración temporal, y los estudios con neuroimagen funcional muestran que esta región se activa durante la percepción de estímulos en movimiento. Tanto en monos como en seres humanos daña al área MSTd, región de la corteza visual extraestriada que recibe información desde el área V5 y parece estar especializada en la percepción del flujo óptico, una de las señales que utilizamos para percibir la dirección en la que estamos avanzando. La capacidad para percibir formas a partir del movimiento —reconocimiento de movimientos complejos de las personas indicados por luces colocadas en distintas partes del cuerpo— está probablemente relacionada con la capacidad para reconocer a las personas por su forma de andar. Esta capacidad depende, aparentemente, de una región de la corteza cerebral situada en el borde ventral del extremo posterior del surco temporal superior. La corteza visual de asociación recibe información, por un lado, de los movimientos oculares desde el sistema motor y, por otro, de los movimientos de las imágenes en la retina desde la corteza visual, determinando cuáles de estos movimientos son causados por el movimiento de la cabeza y los ojos y cuáles lo son por movimientos en el entorno. Un paciente con lesiones en la corteza extraestriada tenía imposibilidad de compensar los movimientos oculares; cuando movía los ojos percibía movimientos en su entorno. La región responsable de esta compensación parece estar localizada en la corteza extraestriada, en la zona límite entre el lóbulo temporal y el parietal.

Las células especulares de la corteza ventral premotora se activan cuando un mono en el laboratorio ve un movimiento determinado de un miembro o cuando lo ejecuta él mismo. Esta región (que parece existir también en los seres humanos) puede jugar un papel en el aprendizaje de imitar los movimientos de los otros. A veces las personas con agnosia visual provocada por lesiones en la corriente ventral pueden seguir percibiendo el significado de acciones de mímica o reconociendo a sus amigos por la forma de andar, lo que indica que la corriente dorsal de la corteza visual está intacta en gran parte. El síndrome de Balint, que está causado por lesiones bilaterales en la región parieto-occipital (la corriente dorsal), incluye síntomas de ataxia óptica, apraxia ocular y simultagnosia.

Lecturas recomendadas

Gregory, R. L. *Eye and Brain: The Psychology of Seeing,* 5th ed. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1997.

Oyster, C. W. *The Human Eye: Structure and Function.* Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1999.

Rodieck, R. W. *The First Steps in Seeing.* Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1998.

Tanaka, K. Inferotemporal cortex and object vision. *Annual Review of Neuroscience,* 1996, *19,* 100–139.

Wandell, B. A. *Foundations of Vision.* Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1995.

Zeki, S. *A Vision of the Brain.* Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992.

Direcciones de internet recomendadas

Referencias sobre la retina

http://retina.anatomy.upenn.edu/~lance/retina/retina.html

La anatomía de la retina es el tema principal de esta página. Contiene algunas imágenes y diagramas de la retina y del sistema visual excelentes.

Perception: An Introduction to the Gestalt-Theorie por Kurt Koffka (1992)

http://www.yorku.ca/dept/psych/classics/Koffka/Perception/perception.htm

Esta página contiene partes del libro de Kurt Koffka (1922) que son claves en los planteamientos de las teorías de la Gestalt sobre la percepción visual.

Clases sobre sensación y percepción

http://psych.hanover.edu/Krantz/sen_tut.html

Esta página contiene clases y demostraciones prácticas sobre la percepción visual; incluye temas de postefectos visuales, ilusiones de movimiento y campos receptores.

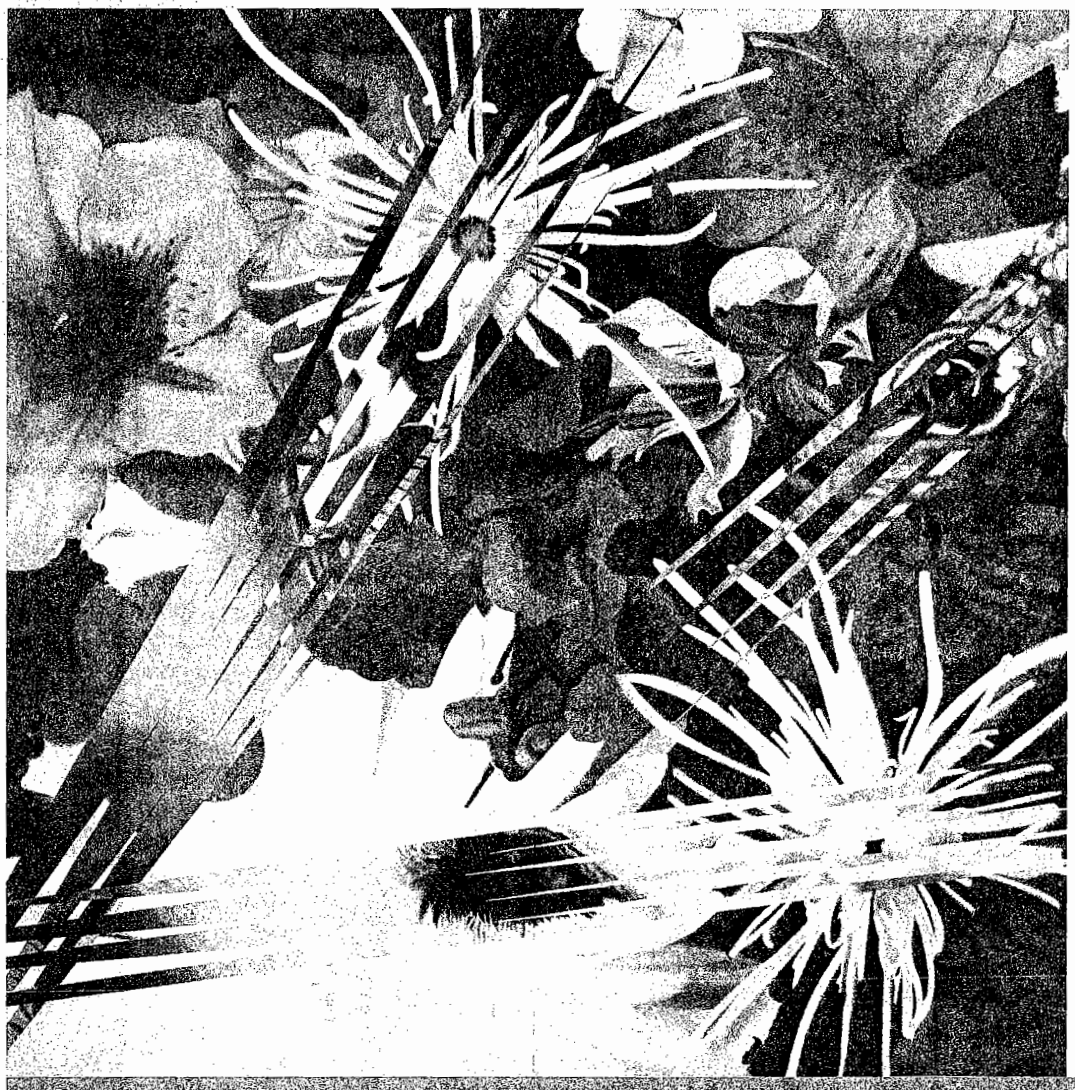
Demostración de la visión ciega

http://serendip.brynmawr.edu/bb/blindsight.html

Esta página proporciona una demostración online del fenómeno conocido como visión ciega.

Capítulo 7

Audición, sentidos somáticos y sentidos químicos



James Rosenquist, *Lady Dog Lizard*, 1985. © James Rosenquist/Licensed by VAGA, New York, NY. Digital Image © The Museum of Modern Art/Licensed by SCALA/Art Resource, NY.

Resumen

Audición
El estímulo
Anatomía del oído
Células ciliadas y transducción de la información auditiva
Vía auditiva
Percepción del tono
Percepción del volumen
Percepción del timbre
Percepción de la localización espacial
Funciones comportamentales del sistema auditivo
Resumen intermedio

Sistema vestibular
Anatomía del aparato vestibular
Células receptoras
Vía vestibular
Resumen intermedio

Sentidos somáticos
Los estímulos
Anatomía de la piel y sus órganos receptores
Percepción de la estimulación cutánea
Vías somatosensoriales
Percepción del dolor
Resumen intermedio

Gusto
Los estímulos
Anatomía de los botones y las células gustativas
Percepción de la información gustativa
Vía gustativa
Codificación neural del gusto
Resumen intermedio

Olfato
El estímulo
Anatomía del aparato olfativo
Transducción de la información olfativa
Percepción de olores específicos
Resumen intermedio

Sara, de nueve años, trató de pensar en otra cosa, pero el palpitante dolor de su pulgar se lo impedía. A primera hora del día, su hermano le había estampado la puerta del coche en su dedo. ¿Por qué tiene que doler tanto, papi?, preguntó lastimeramente.

«Espero poder ayudarte, cariño», respondió. «El dolor puede ser útil, pero desde luego no es divertido».

«¿Qué quieres decir con útil?», le preguntó atónita. «¿Quieres decir que es bueno para mí?», mirando a su padre con reproche. «Bueno, éste no es probablemente el momento para hablarte de las ventajas del dolor, porque es duro apreciarlo cuando estás sufriendo». Un brillo de interés comenzó a crecer en sus ojos; hasta donde ella podía recordar, a Sara le encantaba que su padre le explicara cosas, aun cuando las explicaciones resultaran un tanto confusas.

«¿Sabes?», dijo, «hay personas que nunca sienten dolor. Han nacido así».

«¿De verdad?» Sus ojos se abrieron «¡qué afortunados!»

«Realmente, no lo son. Sin la sensación de dolor, continúan haciéndose daño a sí mismos. Cuando tocan algo caliente no saben soltarlo, incluso aunque su mano se esté quemando. Si el agua de la ducha se vuelve demasiado caliente no se dan cuenta de que se están escaldando. Si sus zapatos no les quedan bien les salen ampollas, sin saber que está pasando. Si se caen y se tuercen un tobillo -o incluso si se rompen un hueso- no sienten que algo malo les ha ocurrido y su lesión empeorará. Algunas personas que no tienen la capacidad de sentir el dolor han muerto cuando su apéndice se ha inflamado porque no se dieron cuenta de que algo malo estaba ocurriendo dentro de ellos».

Sara miró pensativamente. Parecía que la explicación de su padre le había distraído de su dolor.

«Los padres de los niños que no pueden sentir dolor dicen que es difícil enseñarles a evitar el peligro. Cuando los niños hacen algo que causa dolor, aprenden rápidamente a evitar repetir su error. ¿Te acuerdas cuando tenías tres años y anduviste sobre la rejilla de la calefacción en el suelo de la casa de campo? Acababas de salir de la ducha y te quemaste las plantas de los pies».

«Ya lo creo», dijo. «Sí, me compraste una bolsa de maíz de caramelo para hacerme olvidar lo mucho que me dolía».

«Exacto. Tu mamá y yo te habíamos dicho que la rejilla era peligrosa cuando la calefacción estaba encendida, pero fue necesario que tuvieras realmente la experiencia para que aprendieras a no pisarla. Sentimos dolor cuando se dañan zonas de nuestro cuerpo. Las células lesionadas producen una sustancia que es captada por los terminales nerviosos y los nervios envían mensajes al cerebro para avisar de que algo malo está pasando. Nuestros cerebros, automáticamente, intentan que nos escapemos de cualquier cosa que nos esté hiriendo y, también, que aprendamos a asustarnos de ello. Después de que te quemaras los pies en la rejilla, no la pisabas, aunque llevaras los zapatos puestos. Los niños que no sienten dolor pueden aprender a evitar las cosas peligrosas, pero no es automático; no es la clase de aprendizaje que viene de dentro sin esfuerzo. Estos niños tienen que prestar atención constantemente y si bajan la guardia es muy fácil que se lesionen sin darse cuenta. El dolor no es divertido, pero es difícil sobrevivir sin él».

«Ya lo supongo», dijo Sara reacia. Miró su pulgar vendado, dándose cuenta de repente de lo mucho que le dolía, llenándosele de nuevo los ojos de lágrimas. «Pero ahora el dolor podría irse, porque realmente ya me ha enseñado todo lo que necesitaba saber».

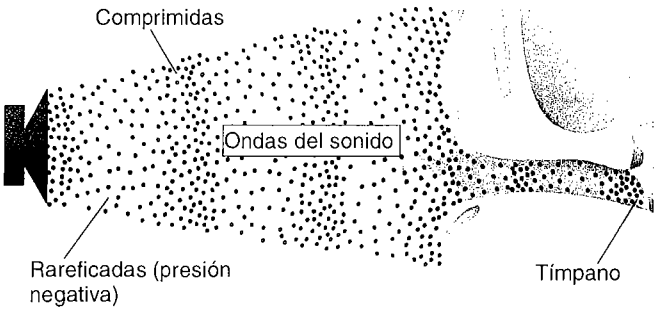
Hemos dedicado un capítulo completo a la visión y le dedicaremos otro al resto de las modalidades sensoriales. Esta distribución desigual del espacio refleja la importancia relativa de la visión para nuestra especie y la cantidad de investigación que se le ha dedicado proporcionalmente. Este capítulo está dividido en cinco grandes secciones que tratan la audición, el sistema vestibular, el sistema somatosensorial, el gusto y el olfato.

Audición

Para la mayoría de las personas, la audición es el segundo sentido más importante. La importancia de la comunicación verbal la hace, en algunos aspectos, más importante que la visión; por ejemplo, una persona ciega puede conversar con otras mucho más fácilmente que lo puede hacer una persona sorda. (Por supuesto que los sordos pueden utilizar el lenguaje de los signos para conversar). Los estímulos acústicos también aportan información acerca de cosas que están ocultas a la vista, y nuestros oídos trabajan igual de bien en la oscuridad. En esta sección estudiaremos la naturaleza del estímulo, los receptores sensoriales, los mecanismos cerebrales dedicados a la audición y algunos detalles de la fisiología de la percepción auditiva.

El estímulo

Los sonidos que oímos son producidos por objetos que vibran y ponen las moléculas del aire en movimiento. Cuando un objeto vibra, sus movimientos provocan que



7.1

Ondas sonoras. Los cambios en la presión del aire producidos por las ondas sonoras mueven el tímpano hacia dentro y hacia fuera. Las moléculas del aire están más próximas en las regiones de alta presión y más alejadas en las regiones de baja presión.

las moléculas del aire se condensen y se rarefiquen (se separen) alternativamente, produciendo ondas que viajan desde el objeto vibrante a, aproximadamente, unos 320 m/s. Si los rangos de la vibración están entre 30 y 20.000 veces por segundo, aproximadamente, estas ondas estimularán las células receptoras de nuestros oídos y serán percibidas como sonidos (véase la ***figura 7.1***).

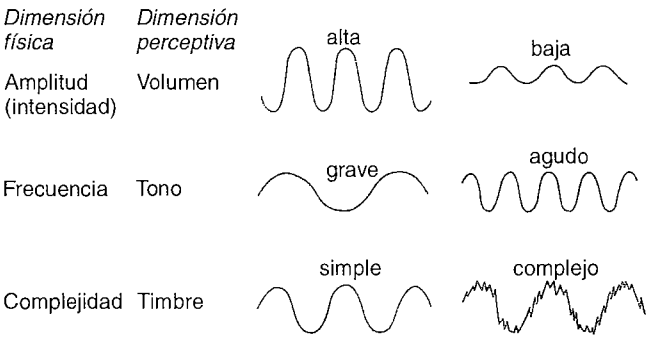
En el capítulo 6 vimos que la luz tiene tres dimensiones perceptivas —color, brillo y saturación— que se corresponden con tres dimensiones físicas. De forma parecida, los sonidos varían en tono, volumen y timbre. La percepción del **tono** de un estímulo auditivo está determinado por la frecuencia de la vibración que se mide en **hercios** (**Hz**) o ciclos por segundo (en honor a Heinrich Hertz, físico alemán del siglo XIX). El **volumen** es una función de la intensidad —el grado en que difieren entre sí las condensaciones y las rarefacciones del aire—. Vibraciones más vigorosas de un objeto producen ondas sonoras más intensas y, por ello, con más volumen. El **timbre** proporciona información acerca de las características de un sonido en concreto —por ejemplo, el sonido de un oboe o el silbato de un tren— La mayor parte de los estímulos acústicos naturales son complejos, formados por varias frecuencias de vibración diferentes. Esta mezcla concreta de frecuencias determina el timbre del sonido (véase la ***figura 7.2***).

El ojo es un órgano *sintetizador* (literalmente, «un mezclador»). Cuando se mezclan dos haces luminosos de distintas longitudes de onda percibimos una luz de un único color. Por ejemplo, cuando miramos una mezcla de luces roja y verde azulada, percibimos una luz amarillo puro y no podemos detectar ninguno de sus dos componentes. Por el contrario, el oído es un órgano *analítico* (de *analyein,* deshacer). Cuando se mezclan dos ondas sonoras de frecuencias diferentes no percibimos un nuevo tono intermedio; en lugar de eso, oímos los dos tonos originales. Tal como veremos, la capacidad de nuestro sistema auditivo para detectar las frecuencias individuales componentes de un tono complejo nos da la posibilidad de identificar las características de sonidos concretos, como el de los diferentes instrumentos musicales.

Anatomía del oído

La figura 7.3 muestra una sección a través del oído y del canal auditivo e ilustra el órgano del oído medio y del oído interno (véase la ***figura 7.3***). Los sonidos son encauzados por el pabellón auricular (*pinna auditiva*) del oído externo, a través del canal auditivo hasta la **membrana timpánica** (tímpano), la cual vibra con el sonido.

El oído medio consiste en una región formada por una cavidad situada detrás de la membrana timpánica de aproximadamente 2 ml de volumen. Contiene los **huesecillos** del oído medio, que forman un conjunto que entra en vibración con la membrana timpánica. (Como vimos en el capítulo 1, dos de estos huesecillos evolucionaron a partir de parte de los huesos de la mandíbula de los reptiles). El **martillo** (*malleus*) conecta con la membrana tim-



7.2

Dimensiones físicas y perceptivas de las ondas sonoras.

tono Dimensión perceptiva del sonido; se corresponde con la frecuencia fundamental.

hercio (Hz) Ciclos por segundo.

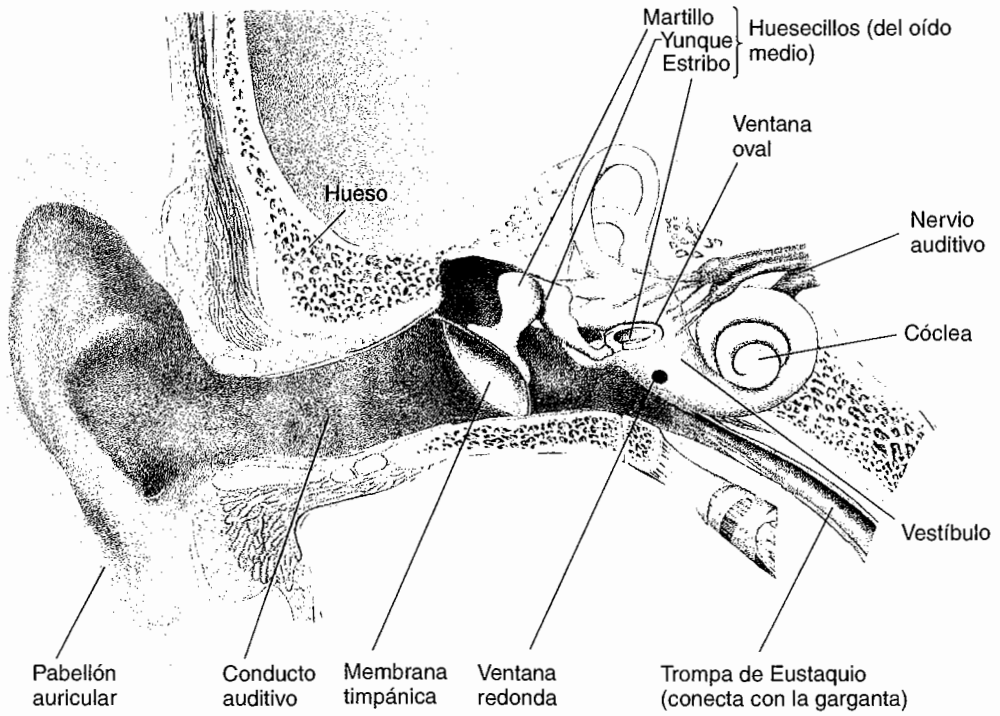
volumen Dimensión perceptiva del sonido; se corresponde con la intensidad.

timbre Dimensión perceptiva del sonido; se corresponde con la complejidad.

membrana timpánica Tímpano.

huesecillo Cualquiera de los tres huesos del oído medio.

martillo El primero de los huesecillos del oído medio.



7.3

El aparato auditivo.

pánica y a través del **yunque** (*incus*) y el **estribo** (*stapes*) transmiten las vibraciones a la **cóclea**, estructura que contiene los receptores. La base del estribo percute hacia atrás contra la membrana de la **ventana oval**, abertura en los huesos que rodean la cóclea (véase la **figura 7.3**).

La cóclea forma parte del *oído interno*. Está llena de fluido, por lo que los sonidos transmitidos a través del aire tienen que ser transferidos a un medio líquido. En condiciones normales, este tipo de transferencia es muy poco eficaz (el 99,9 % de la energía aerotransportada que reciben los huesecillos sería reflejada y perdida si el aire chocara directamente contra la ventana oval de la cóclea). La cadena de huesecillos sirve como un medio extremadamente eficiente de transmitir la energía. Los huesecillos proporcionan una ventaja mecánica; la base del estribo al percutir sobre la ventana oval lo hace con recorridos más cortos pero con más fuerza que los que hace la membrana timpánica contra el martillo.

El nombre de *cóclea* viene de la palabra griega *kokhlos* o «caracol terrestre». Tiene, de hecho, forma de caracol; es un cilindro de 35 mm de largo que finaliza gradualmente en punta y se enrolla dos vueltas y tres cuartos. La cóclea está dividida longitudinalmente en tres secciones: la *rampa vestibular*, la *rampa media* y la *rampa timpánica*, como se muestra en la **figura 7.4**. El órgano receptor, conocido como **órgano de Corti**, consiste en la *membrana basilar*, las *células ciliadas* y la *membrana tectorial*. Las células receptoras auditivas son las llamadas **células ciliadas,** que están ancladas como bastones entre las **células de Deiter** a la **membrana basilar**. Los cilios de las células ciliadas pasan a través de la *membrana reticular* y el extremo de algunos de ellos se une a la **membrana tectorial** que es rígida y se proyecta por encima de las cilia-

yunque El segundo de los tres huesecillos.

estribo El último de los tres huesecillos.

cóclea Estructura con forma de caracol del oído interno que contiene los elementos auditivos que permiten el mecanismo de transducción.

ventana oval Una abertura en el hueso que rodea la cóclea, que permite ver una membrana contra la que percute la base del estribo, transmitiendo así las vibraciones sonoras al interior del fluido coclear.

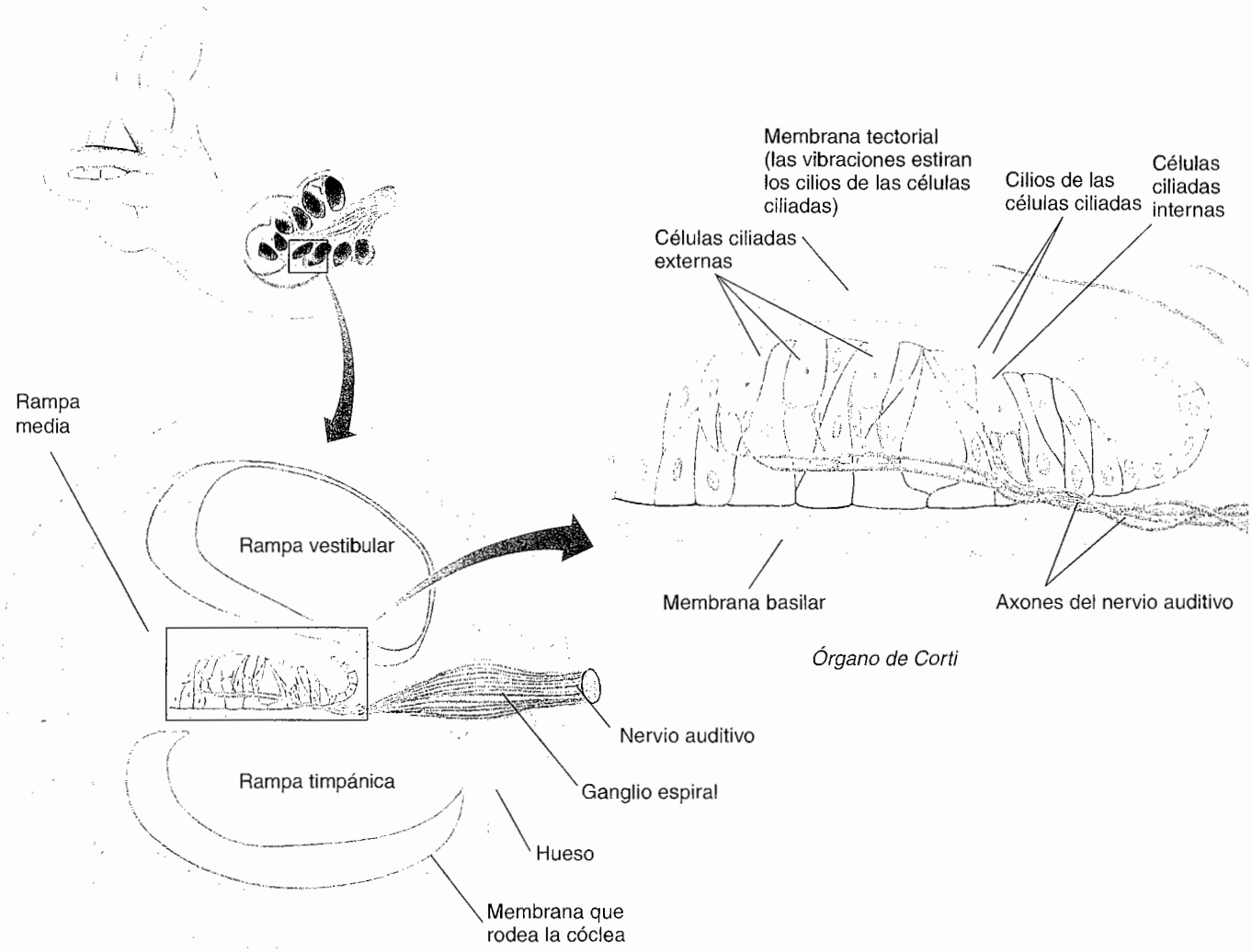
órgano de Corti Órgano sensorial sobre la membrana basilar que contiene las células ciliadas auditivas.

célula ciliada La célula receptora del aparato auditivo.

célula de Deiters Célula de soporte situada en el órgano de Corti; sustenta a las células ciliadas auditivas.

membrana basilar Membrana de la cóclea en el oído interno; sobre ella está el órgano de Corti.

membrana tectorial Membrana situada encima de la membrana basilar; contra la que se mueven los cilios de las células ciliadas auditivas.



7.4

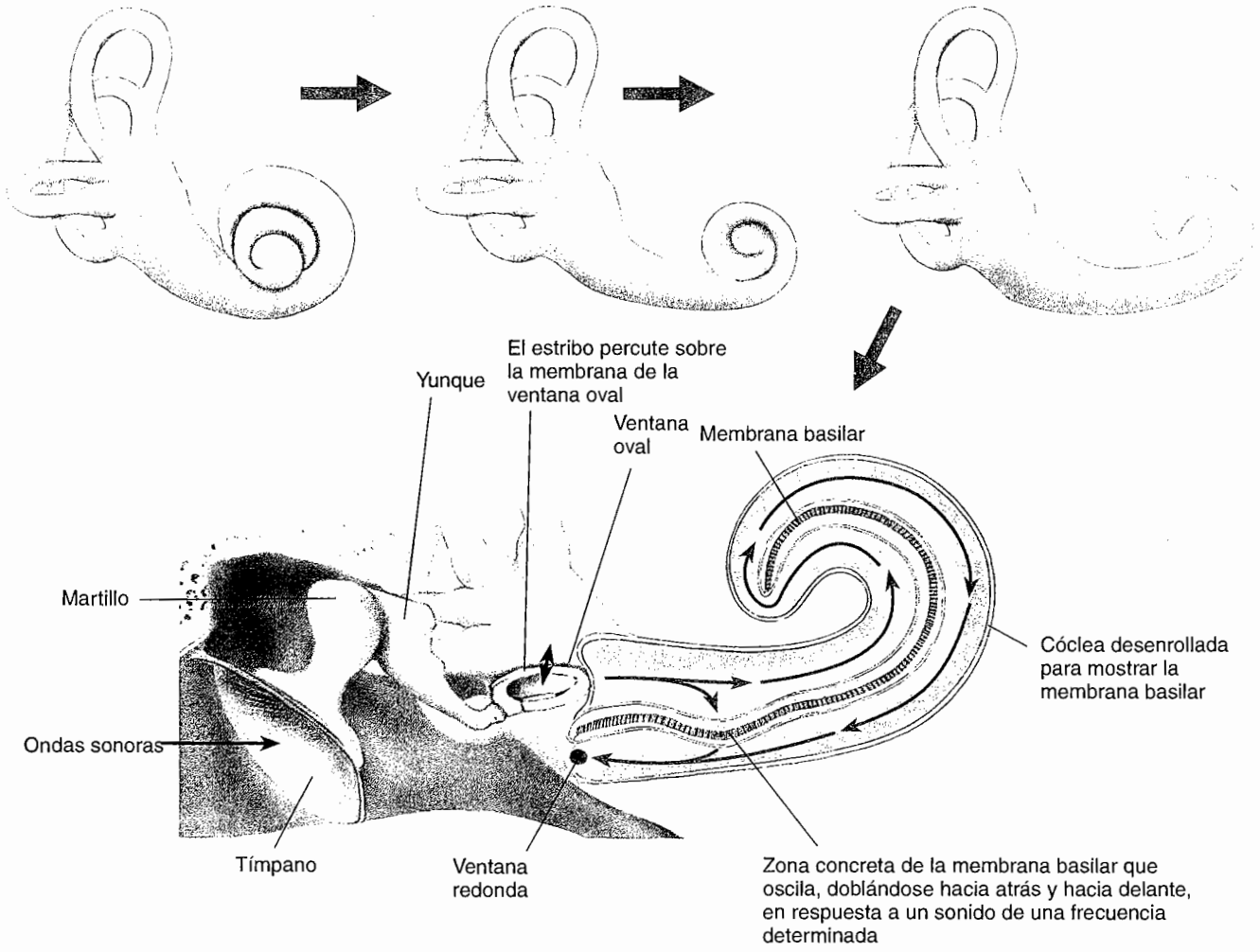
Sección transversal de la cóclea en la que se muestra el órgano de Corti.

das como si fuera una cornisa (véase la ***figura 7.4***). Las ondas sonoras provocan el movimiento de la membrana basilar con respecto a la membrana tectorial con lo que se inclinan los cilios de las células ciliadas, lo que genera el potencial receptor.

Georg von Békésy (que a lo largo de su vida hizo brillantes estudios sobre la cóclea de varias especies, desde cadáveres humanos hasta elefantes) halló que la energía vibratoria ejercida en la ventana oval provocaba deformaciones en la membrana basilar (von Békésy, 1960). Debido a distintas características físicas de la membrana basilar, la frecuencia del sonido determina la porción de la membrana que más se deforma: las frecuencias altas hacen que se deforme en el inicio, cerca de la ventana oval.

La figura 7.5 muestra una cóclea que ha sido parcialmente enderezada. Si la cóclea fuera un sistema completamente cerrado no se transmitirían vibraciones a través de la ventana oval, porque los líquidos son esencialmente no comprimibles. Sin embargo, hay una abertura cubierta por una membrana, la **ventana redonda**, que permite que los fluidos que hay dentro de la cóclea se muevan de una zona a otra. La base del estribo vibra contra la membrana de la ventana oval e introduce las ondas sonoras de altas y bajas frecuencias en la cóclea. Las vibraciones provocan que parte de la membrana basilar se doble, oscilando hacia arriba y hacia abajo. Los cambios de presión en el fluido que está por debajo de la membrana basilar son transmitidos a la membrana de la ventana redonda, la

ventana redonda Una abertura en el hueso que rodea la cóclea del oído interno y que permite que las vibraciones, vía ventana oval, puedan ser transmitidas al interior del fluido coclear.



7.5

Respuestas a las ondas sonoras. Cuando el estribo percute sobre la membrana de la ventana oval, la membrana de la ventana redonda se flexiona hacia fuera. Distintas vibraciones de frecuencias altas y medias hacen que oscilen zonas diferentes de la membrana basilar. Por el contrario, vibraciones sonoras de bajas frecuencias hacen que el extremo de la membrana basilar oscile en sincronía con las vibraciones.

cual se mueve hacia dentro y hacia afuera de forma opuesta a los movimientos de la ventana oval. En otras palabras, cuando la base del estribo presiona hacia dentro, la membrana de la ventana redonda es presionada hacia fuera. Como veremos en un próximo apartado, las vibraciones causadas por sonidos de diferentes frecuencias provocan que se doblen diferentes zonas de la membrana basilar (véase la ***figura 7.5***).

Algunas personas sufren una enfermedad del oído medio que provoca un crecimiento anómalo de hueso por encima de la ventana redonda. Debido a que ningún sector de su membrana basilar puede oscilar hacia arriba y abajo, estas personas tienen una pérdida grave de audición. Sin embargo, puede restaurarse su capacidad auditiva mediante un procedimiento quirúrgico llamado *fenestrar* («hacer una ventana»), en el que se taladra en el hueso un finísimo agujero justo donde debería estar la ventana redonda.

Células ciliadas y transducción de la información auditiva

Hay dos tipos de receptores auditivos: las células ciliadas *internas* y las *externas*, situadas, respectivamente, en el interior y el exterior de la espiral coclear. Las células ciliadas contienen **cilios** («pestañas»), prolongaciones finas dispuestas, según su longitud, en varias filas. La cóclea humana contiene 3.500 células ciliadas internas y 12.000 células ciliadas externas. Las células ciliadas tienen sinapsis con las dendritas de neuronas bipolares cuyos axones

cilio Prolongación fina de la célula implicada en el movimiento o en la transducción de la información sensorial; se encuentra en los receptores de los sistemas auditivo y vestibular.

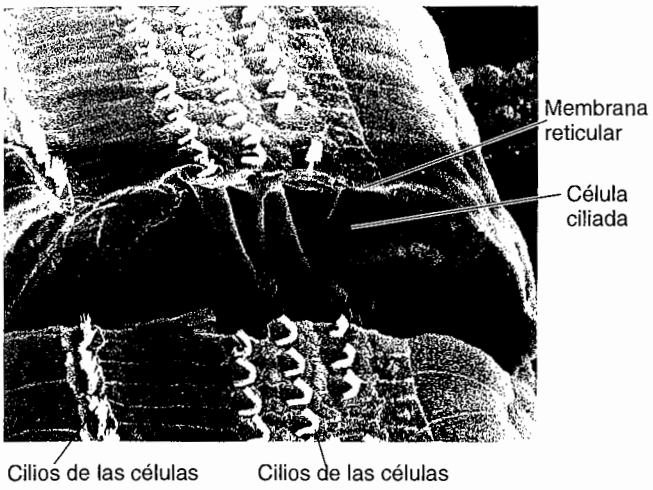


Figura 7.6

Microfotografía electrónica de barrido de una parte del órgano de Corti mostrando los cilios de las células ciliadas internas y externas.

(Photomicrograph cortesía de I. Hunter-Duvar, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario).

llevan la información auditiva al encéfalo. En la figura 7.6 se muestra el aspecto de las células ciliadas internas y externas y el de la membrana reticular, en una fotografía con microscopía electrónica de barrido. Obsérvense las tres filas de células ciliadas externas y la única fila de células ciliadas internas, a la izquierda (véase la ***figura 7.6***).

Las ondas sonoras provocan oscilaciones hacia arriba y hacia abajo, tanto en la membrana basilar como en la tectorial. Estos movimientos inclinan los cilios de las células ciliadas en una u otra dirección. Los extremos de los cilios de las células ciliadas externas están unidos a la membrana tectorial. Los cilios de las células ciliadas internas no contactan con la membrana tectorial que las recubre, pero el movimiento de una membrana respecto a la otra hace que el fluido de la cóclea se mueva entre ellos y se inclinen, también, hacia delante y hacia atrás.

Los cilios contienen, en la zona central, filamentos de actina rodeados, a su vez, por filamentos de miosina; estas proteínas hacen que el cilio se mantenga erguido y rígido (Flock, 1977). Los cilios adyacentes están unidos unos a otros por filamentos elásticos conocidos como **uniones de las puntas.** Cada unión de las puntas está unida al extremo apical de un cilio y al lateral de un cilio adyacente. Los puntos de unión, conocidos como **placas de inserción,** aparecen en oscuro cuando se observan con microscopía electrónica. Como veremos, los potenciales receptores se inician en las placas de inserción. (véase la ***figura 7.7***).

Normalmente, las uniones de las puntas están ligeramente estiradas, lo que significa que están bajo cierta tensión. Así, los movimientos del grupo de cilios en la dirección del cilio más largo tensan las fibras, mientras que los movimientos en la dirección opuesta las relaja. La inclinación del haz de cilios provoca potenciales receptores (Pickles y Corey, 1992; Hudspeth y Gillespie, 1994; Gillespie, 1995; Jaramillo, 1995). A diferencia del fluido que rodea la mayoría de las neuronas, el que rodea las células ciliadas es rico en potasio. Cada placa de inserción contiene un único canal catiónico. Cuando el haz de cilios se tensa, la probabilidad de que esté abierto un solo canal iónico es de un 10 %. Esto significa que una pequeña cantidad de iones K^+ y Ca 2^+ se mueve hacia el interior del cilio. Cuando el grupo de cilios se mueve hacia el más largo, el incremento de tensión en la unión de puntas abre todos los canales iónicos, el flujo de cationes al interior del cilio se incrementa y la membrana se despolariza. Como resultado, aumenta la liberación de neurotransmisor por la célula ciliada. Cuando el haz de cilios se mueve en la dirección opuesta, hacia el cilio más corto, se relaja la unión de puntas, que hace que los canales iónicos que están abiertos se cierren. La entrada de cationes cesa, la membrana se hiperpolariza y la liberación de neurotransmisor disminuye (véase la ***figura 7.8***).

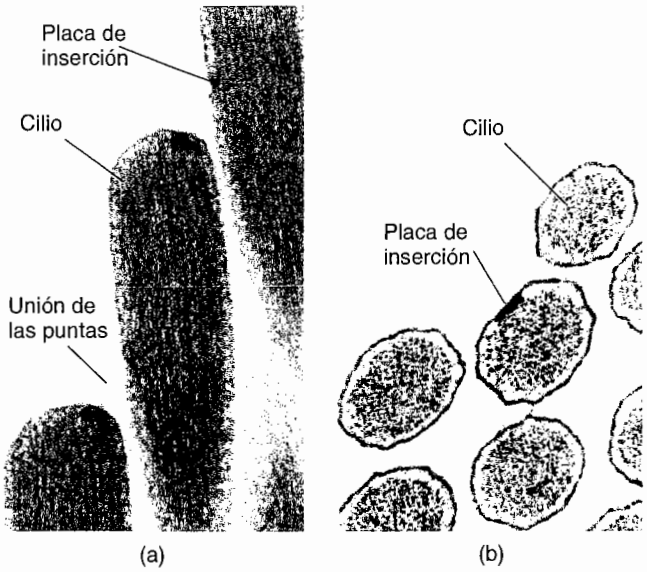


Figura 7.7

Microfotografía electrónica de barrido del aparato transductor en la células ciliadas. a) Sección longitudinal a través de tres cilios adyacentes. Las uniones de las puntas, filamentos elásticos enganchados a las placas de inserción, unen cilios adyacentes b) Una sección transversal de varios cilios mostrando una placa de inserción.

(De Hudspeth, A. J., and Gillespie, P. G. *Neuron*, 1994, *12*, 1-9).

unión de las puntas Filamento elástico que une el extremo de un cilio con el lado del cilio adyacente.

placa de inserción El punto en que se inserta en el cilio, la unión de las puntas.

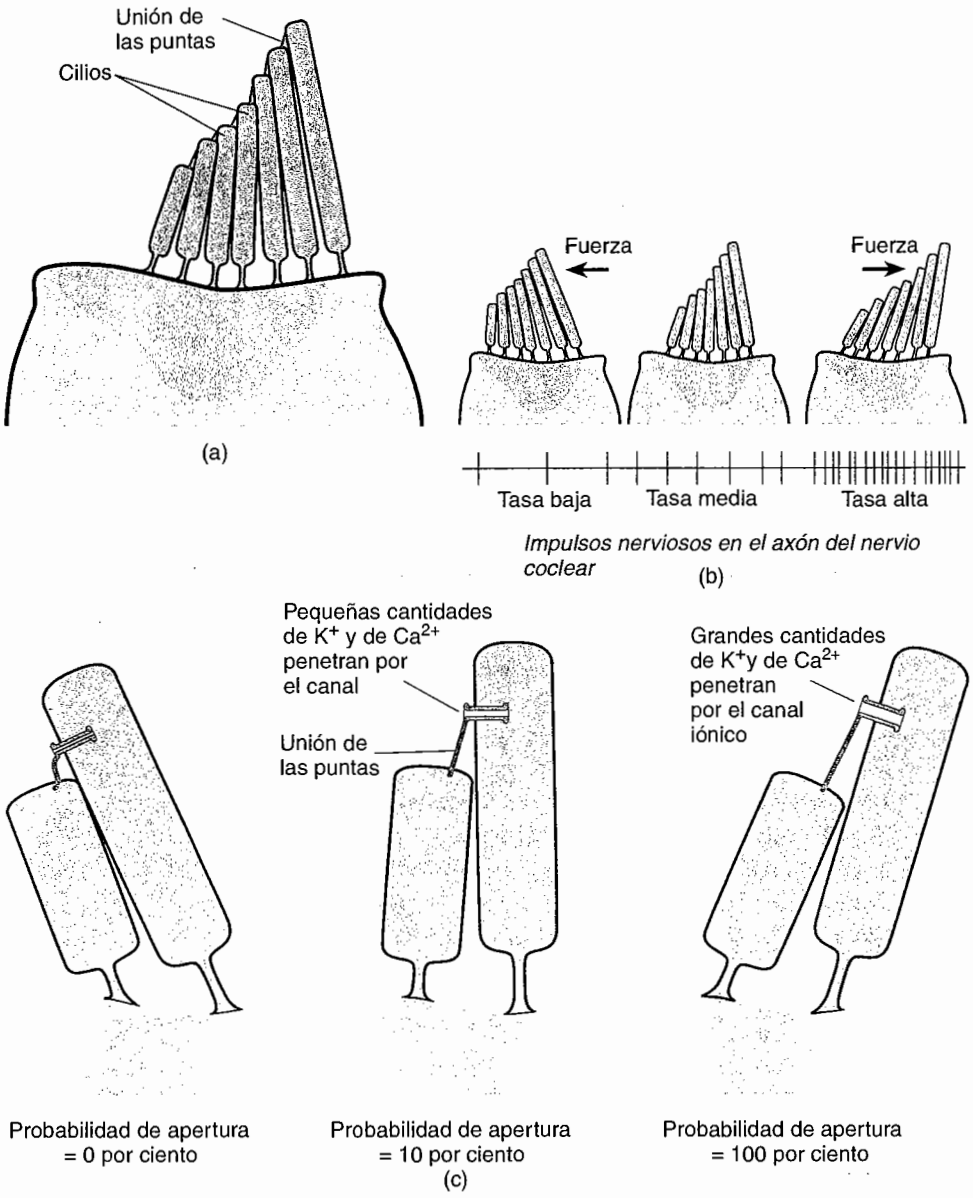


figura 7.8
Transducción en las células ciliadas del oído interno. (a) Aspecto de los cilios de una célula ciliada. (b) El movimiento del grupo de cilios hacia el más alto de ellos incrementa la tasa de descarga en los axones del nervio coclear con uniones con la célula ciliada, mientras que el movimiento en dirección contraria los disminuye. (c) El movimiento hacia el cilio más alto incrementa la tensión en la unión de las puntas, por lo que se produce la apertura de los canales iónicos y aumenta el flujo de entrada de iones K^+ y Ca^{2+}. El movimiento hacia el cilio más corto disminuye la tensión, permitiendo el cierre de los canales e interrumpiendo la entrada de cationes.

Vía Auditiva

Conexiones con el nervio coclear

El órgano de Corti envía información auditiva al encéfalo a través del **nervio coclear**, una rama del nervio acústico (octavo par craneal). Las neuronas que dan lugar a los axones aferentes que viajan por este nervio son de tipo bipolar. Sus cuerpos celulares están en el *ganglio del nervio coclear* (este ganglio también se le denomina *ganglio espiral* porque consiste en grupos de cuerpos celulares dispuestos en una espiral causada por los enrollamientos de la cóclea). Estas neuronas tienen prolongaciones axónicas, capaces de conducir el impulso nervioso que salen desde los dos extremos del soma. El extremo de una de las prolongaciones actúa como una dendrita, respondiendo con un potencial excitatorio postsináptico cuando en las células ciliadas se libera neurotransmisor. El potencial excitatorio postsináptico provoca la descarga del impulso nervioso en los axones del nervio auditivo, los cuales forman sinapsis con neuronas del bulbo. (véase la ***figura 7.4***)

Cada nervio coclear contiene aproximadamente 50.000 axones aferentes: Las dendritas de aproximadamente el 95% de estos axones forman sinapsis con las células ciliadas internas. La mayoría de las fibras aferentes hacen contacto con una única célula ciliada interna, pero cada célula ciliada interna hace sinapsis con aproximadamente una veintena de fibras (Dallos, 1992). Los

nervio coclear La rama del nervio auditivo que transmite al encéfalo la información auditiva desde la cóclea.

axones que reciben información desde las células ciliadas internas son gruesos y mielinizados. El otro cinco por ciento de las fibras sensoriales del nervio coclear forman sinapsis con las células ciliadas externas, mucho más numerosas, en una proporción de aproximadamente una fibra por cada treinta células ciliadas externas. Además, estos axones son finos y amielínicos. Esto es, aunque las células ciliadas internas representan solamente el 29 por ciento del número total de células receptoras, sus conexiones con el nervio auditivo sugieren que son de la máxima importancia en la transmisión de la información auditiva hacia el sistema nervioso central.

Estudios fisiológicos y conductuales han confirmado estas inferencias, realizadas a partir de las conexiones sinápticas de los dos tipos de células ciliadas: las ciliadas internas son necesarias para la audición normal. De hecho, Deol y Gluecksohn-Waelsch (1979) encontraron que una cepa mutante de ratones cuyas cócleas contenían *sólo* células ciliadas externas, aparentemente, no podían oír nada. Investigaciones posteriores indican que las células ciliadas externas son células *efectoras,* implicadas en la modificación de características mecánicas de la membrana basilar y, de este modo, modifican el efecto de las vibraciones sonoras sobre las células ciliadas internas. Trataremos el papel de las células ciliadas externas en el apartado de la codificación espacial del tono.

El nervio coclear contiene axones tanto aferentes como eferentes. Los axones eferentes tienen su origen en el complejo olivar superior, un grupo de núcleos del bulbo; sus fibras eferentes forman, de este modo, el **fascículo olivococlear**. Las fibras forman sinapsis directamente sobre las células ciliadas externas y sobre las dendritas que hacen funcionar las células ciliadas internas. En las sinapsis aferentes, el neurotransmisor es el glutamato. En los botones terminales eferentes se libera acetilcolina que parece tener efectos inhibitorios en las células ciliadas.

El sistema auditivo central

La anatomía del sistema auditivo es mucho más complicada que la del sistema visual. En vez de dar una detallada descripción de las vías, remitiremos al lector a la ***figura 7.9***. Obsérvese que los axones entran y hacen sinapsis en los **núcleos cocleares** del bulbo. La mayoría de las neuronas de los núcleos cocleares envían axones al **complejo olivar superior** que también está localizado en el bulbo. Las neuronas de estos núcleos envían axones, a través de un grueso fascículo llamado **lemnisco lateral**, al colículo inferior, situado en el mesencéfalo dorsal. Estas neuronas envían sus axones al núcleo geniculado medial del tálamo, el cual a su vez, envía los axones a la corteza auditiva del lóbulo temporal. Tal y como se puede ver, hay muchas sinapsis a lo largo de la vía que complican la historia. Cada hemisferio recibe información desde ambos oídos, pero principalmente desde el contralateral. También se recibe información auditiva en el cerebelo y en la formación reticular.

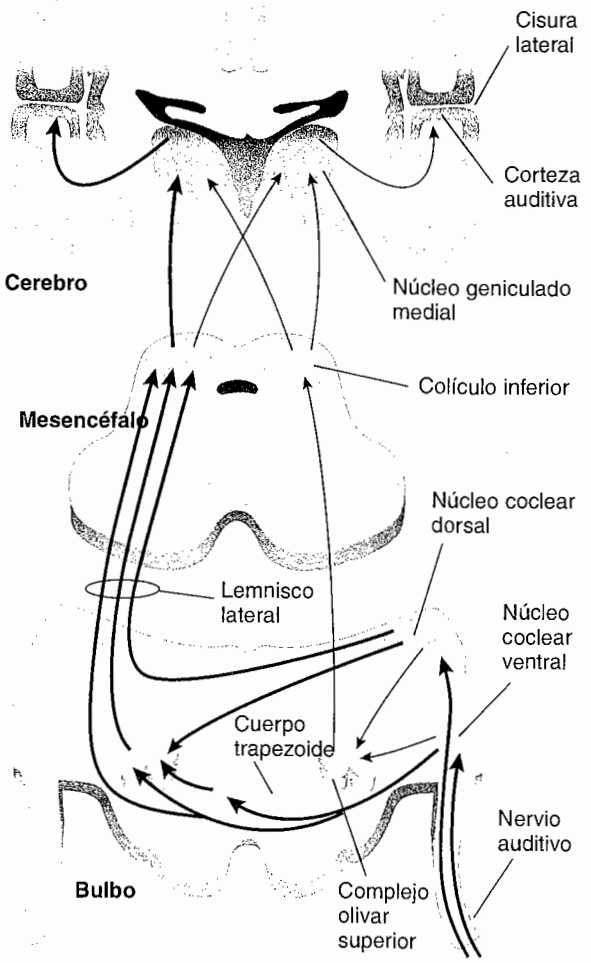


Figura 7.9

Vía del sistema auditivo. Las conexiones principales están señaladas con flechas más gruesas.

Si se desenrolla la membrana basilar como si fuera una lámina plana y se sigue a los axones eferentes que se encargan de la respuesta de los puntos sucesivos a lo largo de su longitud, se llegaría a puntos, igualmente sucesivos, en los núcleos del sistema auditivo y, finalmente, a pun-

fascículo olivococlear Fascículo de axones eferentes que van desde el complejo olivar en el bulbo a las células ciliadas auditivas de la cóclea.

núcleo coclear Uno de los grupos de núcleos el bulbo que reciben información auditiva desde la cóclea.

complejo olivar superior Un grupo de núcleos en el bulbo; participan en funciones auditivas, incluyendo la localización de la fuente sonora.

lemnisco lateral Un haz de fibras con un recorrido rostral a través del bulbo y la protuberancia; lleva fibras del sistema auditivo.

tos sucesivos a lo largo de la superficie de la corteza auditiva primaria. El extremo *basal* de la membrana basilar (el más próximo a la ventana oval) está representado en su mayoría en la zona medial de la corteza auditiva y el extremo *apical* en la zona lateral. Puesto que, como veremos, distintas partes de la membrana basilar responden mejor a ciertas frecuencias sonoras, esta relación entre la corteza y la membrana basilar es considerada como una **representación tonotópica** (de *tonos*, que significa «tono». y *topos* que significa «lugar»).

Como ya vimos en el capítulo 6, la corteza visual esta organizada jerárquicamente. Los módulos en la corteza estriada (corteza visual primaria) analizan características de la información visual y pasan los resultados de este análisis a subregiones de la corteza extraestriada, las cuales, a su vez, ejecutan otros análisis y pasan la información a otras regiones, culminando en la corteza parietal y en el lóbulo temporal inferior, los niveles superiores de la corteza visual de asociación. La corriente dorsal, que es la que finaliza en la corteza parietal, está implicada en la percepción de la localización («dónde»), mientras que la corriente «ventral», la que finaliza en la corteza temporal inferior, está implicada en la percepción de la forma («qué»).

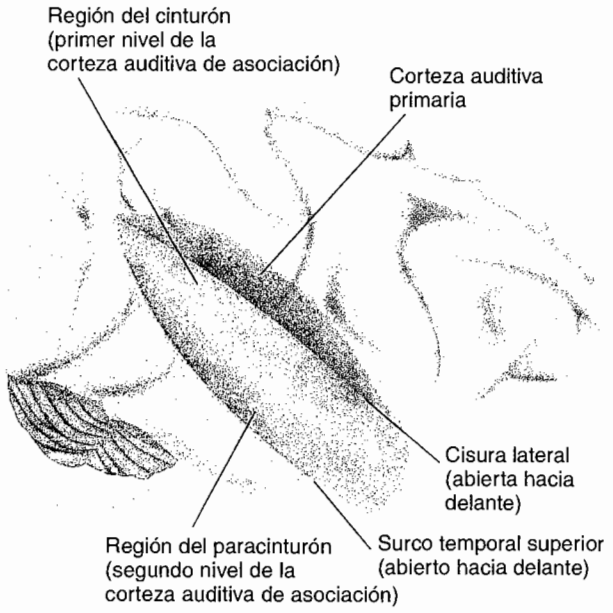


Figura 7.10

Plano lateral del encéfalo de primate, mostrando la localización de la corteza auditiva primaria, la región del cinturón (primer nivel de la corteza auditiva de asociación), y la región del paracinturón (segundo nivel de la corteza auditiva de asociación). El lóbulo temporal se ha desplazado hacia abajo para ver la corteza de los bordes superior e inferior de la cisura lateral y se ha separado el surco temporal superior.

(Adaptado de Kaas, J. H., Hackett, T. A., y Tramo, M. J. *Current Opinion in Neurobiology*, 1999, *9*, 164–170).

La corteza auditiva parece estar organizada de forma similar. La corteza auditiva primaria está oculta en el borde superior de la cisura lateral. La **región principal,** que contiene la corteza auditiva primaria, consiste en realidad en tres regiones, cada una de las cuales recibe un mapa tonotópico diferente de información auditiva desde la región ventral del núcleo geniculado medial (Kaas, Hackett y Tramo, 1999; Hackett, Preuss y Kaas, 2001). El primer nivel de la corteza de asociación auditiva, la **región del cinturón**, rodea a la corteza auditiva primaria, de la misma forma que la corteza extraestriada rodea a la corteza visual primaria (estriada). La región del cinturón, que está formada por, al menos, siete partes, recibe información desde la corteza auditiva primaria y desde las regiones dorsal y medial del núcleo geniculado medial. Los niveles superiores de la corteza de asociación auditiva, la **región del paracinturón,** reciben información desde la región del cinturón y desde las regiones del núcleo geniculado medial que proyectan a la región del cinturón (véase la ***figura 7.10***)

De forma parecida a lo que ocurre en la corteza visual, la corteza auditiva está organizada en dos corrientes, dorsal y ventral. La corriente dorsal, que termina en la corteza parietal posterior, está implicada en la localización del sonido, y la corriente ventral, que finaliza en la región del paracinturón de la corteza temporal anterior, está implicada en el análisis de sonidos complejos (Rauschecker y Tian, 2000). Los trabajos sobre las funciones de estas corrientes serán descritos posteriormente.

Percepción del tono

Como hemos visto, la dimensión perceptiva del tono se corresponde con la dimensión física de la frecuencia. La cóclea detecta las frecuencias de dos maneras: las frecuencias medias y altas por la codificación espacial y las bajas frecuencias por la codificación temporal. Estos dos tipos de codificación serán descritos a continuación.

Codificación espacial

El trabajo de von Békésy mostró que, debido a las características mecánicas de la cóclea y de la membrana

representación tonotópica Una cartografía, organizada topográficamente, de las distintas frecuencias sonoras que están representadas en una región concreta del encéfalo.

región principal (también llamada región central y región nuclear) La corteza auditiva primaria, localizada en una circunvolución de la superficie dorsal del lóbulo temporal.

región del cinturón El primer nivel en la corteza de asociación auditiva, rodea a la corteza auditiva primaria.

región del paracinturón El segundo nivel en la corteza de asociación auditiva.

basilar, los estímulos sonoros de diferentes frecuencias provocan la modificación de diferentes zonas de la membrana basilar, doblándose hacia atrás y hacia delante. La figura 7-11 ilustra el alcance de la deformación a lo largo de toda la membrana basilar que se produce por la estimulación con tonos de diferentes frecuencias. Obsérvese que las frecuencias altas producen más desplazamiento en la base de la membrana (el extremo más próximo al estribo) (véase la ***figura 7.11***).

Estos resultados sugieren que, al menos, algunas frecuencias de las ondas sonoras son detectadas por medio de una **codificación espacial**. En este contexto, un código representa un medio por el cual las neuronas pueden representar la información. Es decir, si las neuronas de un extremo de la membrana basilar son excitadas por las frecuencias más altas y las del otro por las más bajas, podemos decir que la frecuencia del sonido está *codificada* por las neuronas concretas que están descargando. A su vez, la actividad de axones determinados del nervio coclear informa al cerebro acerca de la presencia de sonidos de una frecuencia determinada.

Las pruebas de la codificación espacial del tono provienen de varias fuentes. Dosis altas de los antibióticos kanamicina y neomicina producen degeneración de las células ciliadas auditivas. Las lesiones de las células ciliadas se inician en el extremo basal de la cóclea y progresan hasta el extremo apical; este patrón puede comprobarse sacrificando a los animales experimentales después de tratarlos con el antibiótico durante distintos períodos de tiempo. Tiempos más largos de exposición a la droga se asocian con un aumento progresivo de la lesión de las células ciliadas a lo largo de la membrana basilar. Stebbins y cols. (1969) observaron que la progresiva muerte de las células ciliadas, inducida por un antibiótico, producía, paralelamente, una progresiva pérdida de la audición: las frecuencias más altas eran las primeras que se perdían y las más bajas las últimas.

Una buena prueba de la codificación espacial del tono (al menos en sujetos humanos) proviene de la eficacia de los implantes cocleares. Los **implantes cocleares** son dispositivos utilizados para restaurar la audición en personas con sordera causada por lesiones en las células ciliadas. La parte externa del implante coclear consiste en un micrófono y en un procesador de señales electrónicas miniaturizado. La parte interna contiene los electrodos, muy finos y flexibles, dispuestos para que el cirujano los inserte cuidadosamente en la cóclea, siguiendo la forma del enrollamiento de una culebra, para acabar colocados a todo lo largo de la membrana basilar. Cada electrodo, en esta disposición, estimula partes diferentes de la membrana basilar. La información se transmite, desde el procesador de señales, a los electrodos a través de bobinas planas, implantadas bajo la piel.

El objetivo principal de un implante coclear es restaurar la capacidad del sujeto de entender el lenguaje. A causa de que la mayor parte de la información acústica importante en el lenguaje está contenida en frecuencias demasiado altas para ser representadas con precisión mediante un código temporal, se ha desarrollado el electrodo multicanal en un intento de reproducir la codificación espacial de los tonos en la membrana basilar (Loeb, 1990). Cuando son estimuladas regiones diferentes de la membrana basilar, la persona percibe sonidos de distinta tonalidad. El procesador de señales del dispositivo externo analiza los sonidos detectados por el micrófono y envía, separadamente, las señales a la zona correspondiente de la membrana basilar. Este dispositivo puede funcionar muy bien; algunas personas con implantes cocleares pueden entender el habla lo suficientemente bien como para usar el teléfono.

La mayor parte de las personas de la comunidad de sordos que se comunican unos con otros por medio de signos tienen sentimientos negativos respecto a la comunicación oral. La dificultad de la tarea de descifrar el movimiento de los labios les hace ponerse tensos. Se dan cuenta de que su pronunciación es imperfecta y de que el sonido de su voz extraña a los demás. Sienten que tienen una desventaja con respecto a las personas normo-oyentes en las conversaciones habladas. En contraste, se sienten relajados y les resulta fácil la

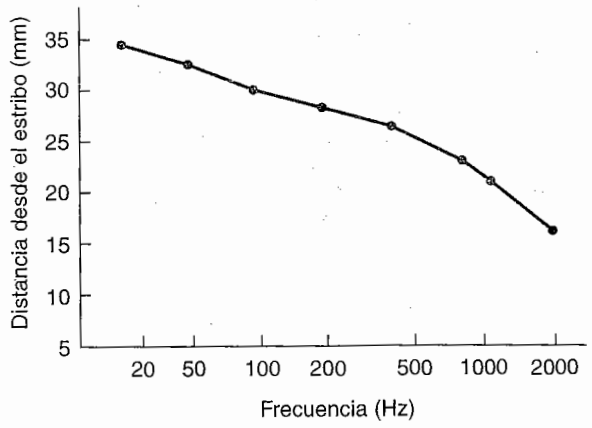


Figura 7.11

Codificación anatómica del tono. Estímulos de frecuencias diferentes producen la máxima deformación de distintas regiones de la membrana basilar.

(De von Békésy, G. *Journal of the Acoustical Society of America*, 1949, *21*, 233-245).

código espacial El sistema por el cual la información acerca de las diferentes frecuencias es codificada en distintas localizaciones de la membrana basilar.

implante coclear Un dispositivo electrónico implantado quirúrgicamente en el oído interno que permite oír a personas sordas.

comunicación con otras personas sordas. Como les ocurre a otras personas que se identifican íntimamente con sus culturas, la comunidad de sordos está orgullosa de su herencia común y reacciona al percibir amenazas. Algunas personas sordas dicen que si se les ofreciera la oportunidad de oír, no lo aceptarían. Algunos padres sordos han expresado su alegría cuando se han enterado de que su hijo, también, iba a nacer sordo. Ya no necesitaban preocuparse de que su hijo no fuera una parte de su propia cultura de sordos.

Algunos miembros de esta comunidad de sordos perciben el implante coclear como una seria amenaza a su cultura. Este dispositivo tiene más utilidad en dos grupos: en personas en las que la sordera se ha iniciado siendo adultos y en los niños muy pequeños. Los implantes cocleares en adultos sordos después de adquirido el habla no suponen una amenaza para la comunidad de sordos, porque estas personas nunca fueron miembros de la cultura. Pero poner un implante coclear a niños pequeños significa que la educación primaria del niño será realizada a través del habla. Además, muchas personas sordas se sienten agraviadas, por la idea implícita de que la sordera es algo que ha de ser remediado. Se sienten diferentes pero no portadores de una deficiencia.

El trabajo de von Békésy mostró que, aunque la frecuencia se codifica a todo lo largo de la membrana basilar, esta codificación no era muy específica. Sus estudios, y los de los investigadores que le siguieron, indicaron que una frecuencia dada causa la deformación de una amplia región de la membrana basilar. Estos hechos contrastan con la observación de que las personas pueden detectar cambios de frecuencia de sólo 2 ó 3 Hz.

La razón de esta discrepancia está ahora aclarada; a causa de limitaciones técnicas, von Békésy tuvo que observar las cócleas de animales muertos o, en el mejor de los casos, cócleas que habían sido lesionadas por los procedimientos necesarios para hacer las medidas. Más recientemente, los investigadores han usado procedimientos mucho más sensibles —o menos traumáticos— para observar los movimientos de la membrana basilar en respuesta a las diferentes frecuencias de los sonidos. Parece ser que el punto de máxima vibración en la membrana basilar provocado por una frecuencia concreta está localizado de forma muy precisa —pero sólo cuando las células del órgano de Corti están vivas y sanas— (Evans, 1992; Ruggero, 1992; Narayan y cols., 1998).

El hecho de que las características de afinación de la membrana basilar cambien cuando las células en el órgano de Corti mueren sugiere que estas células afectan de alguna forma a las propiedades mecánicas de la membrana basilar. Sabemos actualmente que las células ciliadas externas son las responsables de esta afinación selectiva y de la amplificación de la vibración de la membrana basilar producida por las ondas sonoras. Como mencionamos anteriormente, las células ciliadas externas tienen capacidad de movimiento. Tienen proteínas contráctiles como las fibras musculares. Cuando se aplica a estas células una corriente eléctrica o se aplica en ellas acetilcolina, se contraen hasta un 10% de su longitud (Brownell y cols., 1985; Zenner, Zimmerman y Schmitt, 1985). Dado que los extremos de los cilios están embebidos en la membrana tectorial, las contracciones alteran las características mecánicas de la membrana basilar (y, en consecuencia, las propiedades de respuesta de las células ciliadas internas).

Cuando vibra la membrana basilar, el movimiento de los cilios de las células ciliadas externas abre y cierra los canales iónicos, provocando cambios del potencial de membrana. Estos cambios provocan movimientos de las proteínas contráctiles; esto es, las células se acortan y se alargan. Los cambios de longitud amplifican la vibración de la membrana basilar. Como consecuencia, la señal que es recibida por las células ciliadas internas es ampliada, lo que aumenta marcadamente la sensibilidad del oído interno a las ondas sonoras. Durante un tiempo, los investigadores cuestionaron si la respuesta mecánica de las células ciliadas externas podría ser lo suficientemente rápida como para seguir sonidos de altas frecuencias; pero en un estudio de Frank, Hemmert y Gummer (1999) se encontró que esto podría ser así.

Codificación temporal

Hemos visto que la frecuencia de un sonido puede ser detectada por codificación espacial. Sin embargo, no parece que las frecuencias más bajas se codifiquen de esta manera. Kiang (1965) no pudo hallar ninguna célula que tuviera su mejor respuesta con frecuencias inferiores a los 200 Hz. Entonces, ¿cómo pueden los animales distinguir las frecuencias bajas? Parece que las frecuencias más bajas son detectadas por neuronas que descargan en sincronía con los movimientos de la zona apical de la membrana basilar. Esto es, las frecuencias más bajas son detectadas por medio de la **codificación temporal** de la tasa de respuesta.

Los indicios más convincentes de la codificación temporal del tono provienen de los estudios con personas con implantes cocleares. Pijl y Schwartz (1995a, 1995b) hallaron que la estimulación, con un único electrodo, con pulsos eléctricos producía sensaciones de tono que eran proporcionales a la frecuencia de la estimulación. De hecho, los sujetos incluso podían reconocer armonías tonales familiares, producidas por la modulación de la frecuencia de los pulsos. (Los sujetos se habían vuelto sordos

codificación temporal El sistema por el cual, la información acerca de las distintas frecuencias es codificada por la tasa de descargas de las neuronas del sistema auditivo.

de adultos cuando ya habían aprendido a reconocer las armonías tonales). Como se podía esperar, la percepción en los sujetos era mejor cuando se estimulaba el ápice de la membrana basilar, y con este método las que se podían distinguir eran, solamente, las frecuencias bajas. (**Véase la animación 7.1. Percepción de los tonos**)

Para saber más sobre percepción de tonos, véase el CD interactivo.

Percepción del volumen

La cóclea es un órgano extremadamente sensible. Wilska (1935) usó un ingenioso procedimiento para estimar la vibración más pequeña necesaria para que un sonido fuera perceptible. Pegó un bastoncillo de madera sobre la membrana timpánica de voluntarios (por supuesto, temporalmente) y la hizo vibrar longitudinalmente por medio de un arrollamiento electromagnético que podía ser activado con corriente alterna. Podía variar la frecuencia y la intensidad de la corriente, con lo que, consecuentemente, cambiaba el tono y el volumen del estímulo percibido. Halló que los sujetos podían detectar un sonido siempre y cuando el tímpano hubiera vibrado a partir de una distancia tan pequeña como el diámetro de un átomo de hidrógeno —mostrando que el sistema auditivo es muy sensible—. Esto es, en un ambiente silencioso, un sujeto joven, con los oídos sanos, tiene más limitada su capacidad auditiva para detectar sonidos en el aire por el enmascaramiento del ruido del torrente circulatorio a través de los vasos craneales que por la propia sensibilidad del sistema auditivo. Recientemente, estudios con instrumentación moderna (revisados por Hudpeth, 1983) han confirmado, en lo esencial, las medidas de Wilska. Los sonidos más tenués que pueden ser detectados mueven las puntas de los cilios de las células ciliadas entre 1 y 100 picómetros (pm: la trillonésima parte de un metro). Alcanzan su máxima respuesta cuando las puntas se mueven 100 nanómetros (Corwin y Warchol, 1991).

Parece ser que los axones del nervio coclear presentan al encéfalo la información de la sonoridad de un estímulo mediante la modificación de su tasa de descarga. Los sonidos de mayor sonoridad producen una vibración más intensa en el tímpano y en los huesecillos que origina unas fuerzas de estiramiento más intensas en los cilios de las células ciliadas auditivas. Como resultado, estas células liberan más neurotransmisor, produciendo una mayor tasa de descargas en los axones del nervio coclear. Esta explicación parece sencilla para los axones implicados en la codificación espacial del tono; en este caso, el tono está mediado por las neuronas que descargan y el volumen está señalado por su tasa de descarga. Sin embargo, las neuronas en el ápice de la membrana basilar que median las frecuencias más bajas lo hacen por su tasa de descarga. Si descargan con una frecuencia más alta, es señal de un tono más alto. De todas formas, muchos investigadores creen que el volumen en los sonidos de frecuencias bajas está señalado por el *número* de axones que provienen de estas neuronas que están descargando en un momento dado.

Percepción del timbre

Aunque las investigaciones realizadas en los laboratorios sobre el sistema auditivo a menudo utilizan como estímulo ondas sinusoidales puras, estas ondas se encuentran raramente fuera del laboratorio. En vez de eso, lo que oímos son sonidos con una rica mezcla de frecuencias —sonidos de timbre complejo—. Por ejemplo, consideremos el sonido de un clarinete tocando una nota determinada. Si la oímos, podemos decir con facilidad que es un clarinete y no una flauta o un violín. El motivo de esto es que estos tres instrumentos producen sonidos con timbres diferentes que nuestro sistema auditivo puede distinguir.

La figura 7.12 muestra la forma de la onda de una nota mantenida (*arriba*) tocada en un clarinete. La forma de la onda se repite regularmente en la **frecuencia fundamental**, que corresponde al tono de la nota percibida. Un análisis de Fourier de la onda muestra que consiste realmente en una serie de ondas sinusoidales que incluyen la frecuencia fundamental y muchos **sobretonos** múltiplos de la frecuencia fundamental. Instrumentos diferentes producen sobretonos con intensidades diferentes (véase la ***figura 7.12***). Los sintetizadores electrónicos simulan los sonidos de los instrumentos reales produciendo una serie de sobretonos de la intensidad apropiada, mezclándolos y enviándolos, después, a un altavoz.

Cuando la membrana basilar es estimulada por el sonido de un clarinete, diferentes partes de ella responden a cada uno de los sobretonos. Esta respuesta produce un patrón de actividad en el nervio coclear, codificado anatómicamente de manera particular, que es identificado, después, por los circuitos de la corteza de asociación auditiva.

En realidad, el reconocimiento de sonidos complejos no es tan sencillo. La figura 7.12 muestra el análisis de un sonido *mantenido* en un clarinete. Pero la mayoría de los sonidos (incluyendo los producidos por un clarinete) son dinámicos; es decir, su inicio, mitad y final son distintos entre sí. El inicio de una nota tocada con un clarinete (*ataque*) contiene frecuencias que aparecen y desaparecen en unos pocos milisegundos. Y al final de la nota (*caída*) algunos armónicos desaparecen antes que otros. Si tenemos que reconocer diferentes sonidos, la corteza auditiva debe analizar una secuencia compleja de frecuencias múl-

frecuencia fundamental La frecuencia más alta, y normalmente la más intensa, de un sonido complejo; percibida por lo general como el tono básico del sonido.

sobretonos En los tonos complejos, las frecuencias que aparecen como múltiplos de la fundamental.

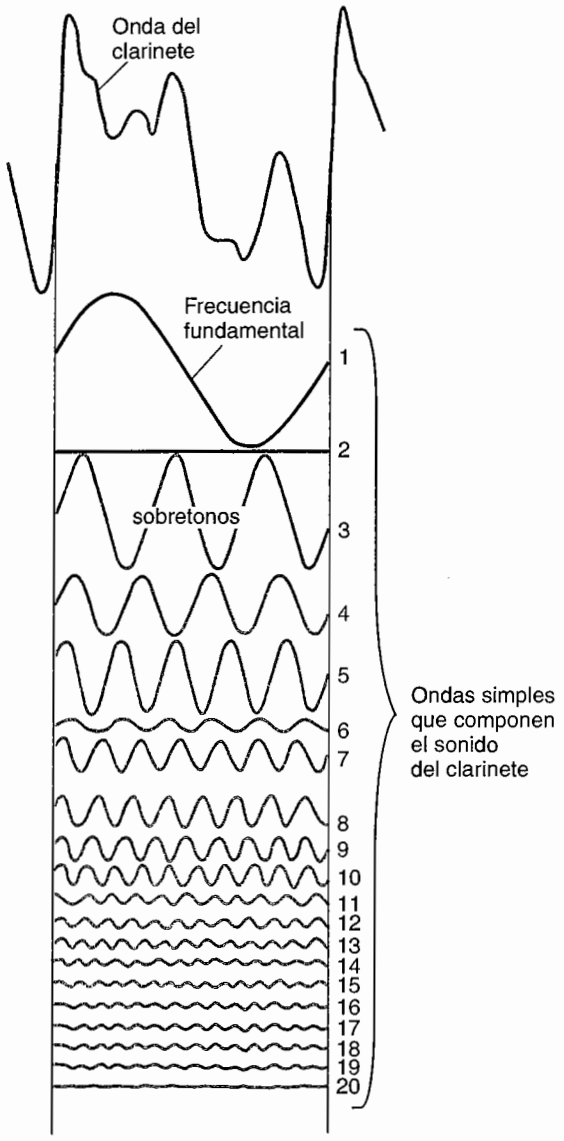


FIGURA 7.12

La forma de una onda sonora de un clarinete *(arriba)* y las frecuencias individuales en las que puede ser analizada.
(Reimpreso de *Stereo Review,* copyright © 1977 by Diamandis Communications Inc).

tiples que aparecen, cambian de amplitud y desaparecen. Si consideramos que podemos escuchar una orquesta e identificar varios instrumentos que están tocando simultáneamente, podemos apreciar la complejidad del análisis ejecutado por el sistema auditivo. Volveremos de nuevo, más adelante, a este proceso en este capítulo.

Percepción de la localización espacial

Hasta aquí hemos tratado, únicamente, la codificación del tono, el volumen y el timbre (este último consiste en un análisis complejo de frecuencias). El sistema auditivo también responde a otras cualidades del estímulo acústico. Por ejemplo, nuestros oídos son muy buenos para determinar cuándo la fuente del sonido está a la derecha o a la izquierda de nosotros. Dos mecanismos fisiológicos distintos detectan la localización de la fuente de sonido: se utiliza la diferencia de fase para las bajas frecuencias (menores, aproximadamente, de 3.000 Hz) y las diferencias de intensidad para las altas frecuencias. Además, se utiliza otro mecanismo —el análisis del timbre— para determinar cuándo la fuente sonora está enfrente de nosotros o detrás.

Localización mediante el tiempo de llegada y las diferencias de fase

Aún con los ojos vendados, se podría determinar con bastante precisión la localización de un estímulo que emite un clic. El juicio más afinado se realiza sobre el *acimut* —(que es el ángulo horizontal (izquierdo o derecho) de la fuente sonora con respecto a la línea media del cuerpo)—. Sin embargo, se puede hacer un juicio, razonablemente bueno, de la *elevación* de la fuente sonora (la localización por encima o por debajo del nivel de nuestros oídos). Primero, vamos a considerar la localización del acimut de un clic. Las neuronas del sistema auditivo responden selectivamente a los diferentes *tiempos de llegada* de las ondas sonoras a los oídos izquierdo y derecho. Si la fuente del clic está a la derecha o a la izquierda de la línea media, la presión de la onda sonora llegará antes a uno de los oídos donde iniciará en él, igualmente antes, los potenciales de acción. Sólo en el caso de que el estímulo esté situado enfrente, podría estimular los dos oídos simultáneamente. Muchas neuronas del sistema auditivo responden a los sonidos presentados en ambos oídos. Algunas de estas neuronas, sobre todo las del complejo olivar superior del bulbo, responden según las diferencias *binaurales* (esto es, entre ambos oídos) en el tiempo de llegada de las ondas sonoras producidas por la presentación de clics. Su tasa de respuesta refleja diferencias tan pequeñas como de fracciones de milisegundo.

Por supuesto que podemos oír sonidos continuos tan bien como los clics y también podemos percibir la localización de su fuente. Se detecta la fuente de sonidos de baja frecuencia mantenida mediante la diferencia de fase. El término **diferencias de fase** se refiere a la llegada simultánea, a cada oído, de diferentes partes (fases) de la oscilación de la onda sonora. Por ejemplo, si asumimos que el sonido viaja, a través del aire, a 344 m/s, los ciclos adyacentes en un tono de 1.000 Hz están separados 31,24 cm. Por ello, si la fuente sonora está localizada a un lado de la cabeza, un tímpano es presionado hacia fuera mientras que el otro lo es hacia dentro. El movimiento respectivo entre los dos

diferencias de fase La diferencia en tiempo de la llegada de la onda sonora a cada uno de los tímpanos.

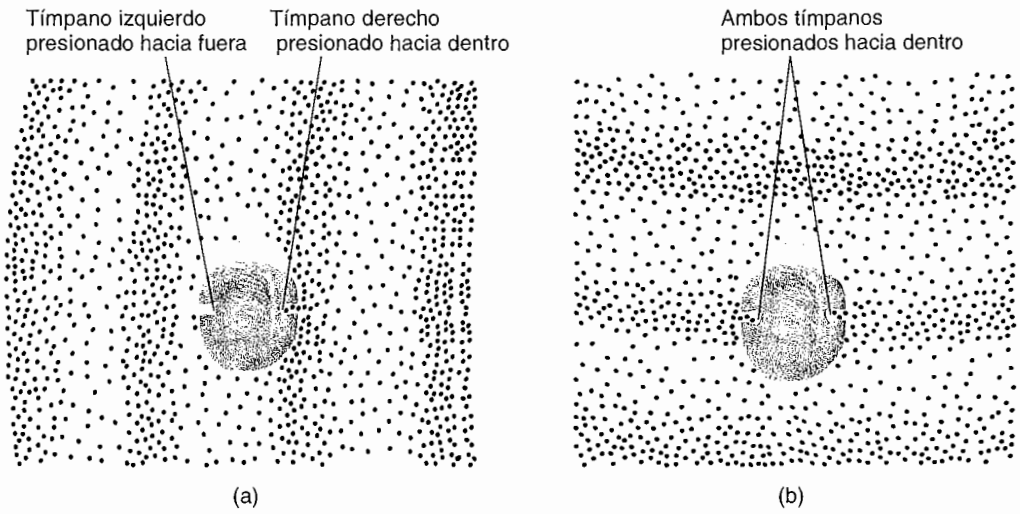


Figura 7.13

Localización de la fuente de sonidos de frecuencias bajas y medias a través de la diferencia de fase. a) Fuente de un tono de 1.000 Hz localizada a la derecha: las ondas de presión en cada tímpano están desincronizadas; un tímpano es empujado hacia dentro, mientras que el otro lo es hacia fuera. b) Fuente de un sonido directamente enfrente de la cabeza. Las vibraciones de ambos tímpanos están sincronizadas (en fase).

tímpanos estará invertido, o estará 180° *fuera de fase*. Si la fuente sonora estuviera localizada directamente enfrente de la cabeza, los movimientos estarían perfectamente en fase (0° fuera de fase) (véase la ***figura 7.13***). A causa de que algunas neuronas auditivas responden sólo cuando ambos tímpanos están, al menos un poco, fuera de fase, las neuronas del complejo olivar superior del encéfalo son capaces de usar la información que aportan dichas neuronas para detectar la fuente de un sonido continuo.

Un posible mecanismo que explique la capacidad del sistema nervioso para detectar diferencias de tiempo tan pequeñas en la llegada de dos señales fue propuesto primeramente por Jeffres (1948). Propuso que las neuronas recibían información desde dos grupos de axones originados en los dos oídos. Cada neurona funcionaría como un *detector de coincidencia*; sólo respondería si recibiese señales simultáneamente desde sinapsis correspondientes a ambas agrupaciones axonales. Si una señal alcanzase los dos oídos simultáneamente, las neuronas situadas en el centro de esta formación, descargarían. Sin embargo, si la señal alcanzara un oído antes que el otro, entonces las neuronas más alejadas del «primer oído» serían las estimuladas (véase la ***figura 7.14***).

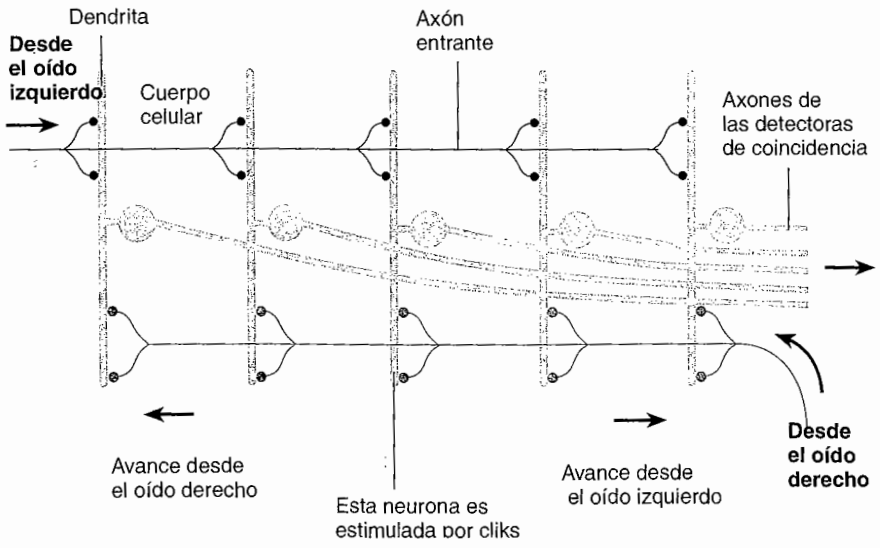


Figura 7.14

Modelo de un detector de coincidencia que puede determinar diferencias entre el tiempo de llegada a cada oído de un estímulo auditivo.

De hecho, es exactamente de esta forma como trabaja el mecanismo. Carr y Konishi (1989,1990) obtuvieron evidencias anatómicas que apoyaban la hipótesis de Jeffres, estudiando el encéfalo del búho de granero, un ave nocturna que puede detectar la fuente del sonido de forma muy exacta (como el que produce un desafortunado ratón). La figura 7.15 muestra un dibujo de la distribución de las ramas de dos axones, uno desde cada oído, que proyectan al núcleo laminar, análogo, en el búho de granero, a la oliva superior medial de los mamíferos. Tal como puede verse, los axones del oído contralateral e ipsilateral penetran en el núcleo desde direcciones opuestas; por esto, las neuronas localizadas dorsalmente en el núcleo son estimuladas por sonidos que alcanzan primero el oído contralateral (compárense las ***figuras 7.14*** y ***7.15***). Carr y Konishi registraron neuronas individuales del interior del núcleo y hallaron que sus características de respuesta eran perfectamente consecuentes con estos datos anatómicos. (**Véase Animación 7.2: Localización del sonido**).

Para más información sobre este tema, véase el CD interactivo.

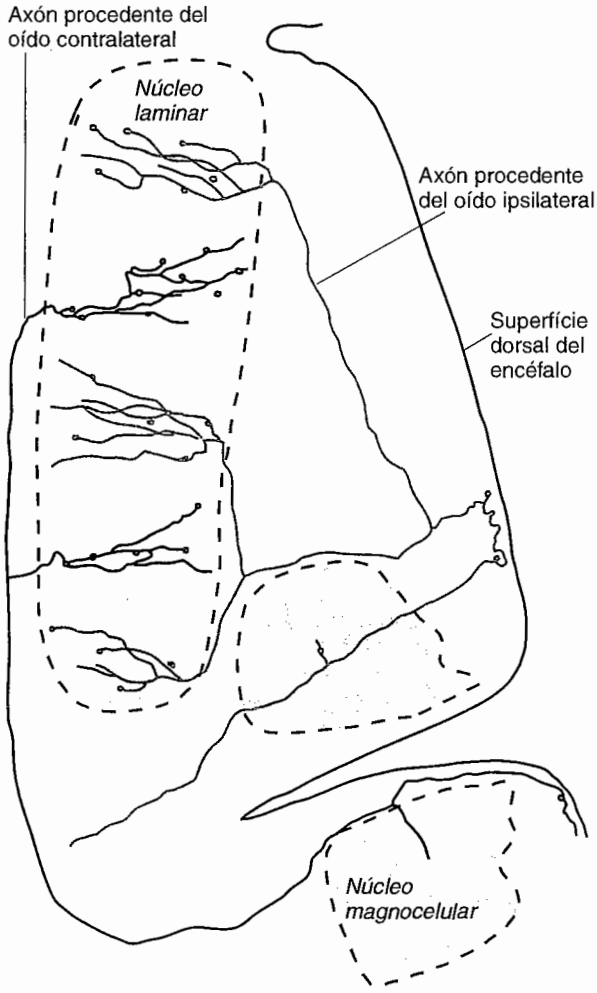


figura 7.15

Indicios de que existe un detector de coincidencia en el encéfalo del búho de granero. Compárense las ramificaciones de los axones con las de la figura 7.14. El dibujo ha sido realizado a partir de una preparación de tejido teñida para la observación microscópica.

(Adaptado de Carr, C. E., y Konishi, M. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1989, *85,* 8311-8315).

Localización mediante diferencias de intensidad

El sistema auditivo no puede detectar —fácilmente— diferencias de fase binaurales en estímulos de altas frecuencias; las diferencias de fase en estas ondas sinusoidales tan rápidas son demasiado cortas para ser medidas por las neuronas. Sin embargo, los estímulos de alta frecuencia que se producen a la derecha o a la izquierda de la línea media estimulan los oídos desigualmente. La propia cabeza absorbe ondas de alta frecuencia, produciendo una «sombra sónica», de forma que el oído opuesto a la fuente recibe una estimulación menos intensa. Algunas neuronas del sistema auditivo responden diferencialmente a los estímulos binaurales de diferente intensidad en cada oído, lo que significa que proporcionan información que puede ser usada para detectar la fuente de tonos de altas frecuencias.

Las neuronas que detectan diferencias binaurales en el volumen están localizadas en el complejo olivar superior. Pero mientras que las neuronas que detectan diferencias binaurales en la fase o en el tiempo de llegada están localizadas en el complejo olivar superior *medial*, estas neuronas están localizadas en el complejo olivar superior *lateral*. La información desde ambos grupos de neuronas es enviada a otros niveles del sistema auditivo.

Localización mediante el timbre

Acabamos de ver que la localización izquierda-derecha de una fuente sonora de altas y bajas frecuencias se realiza por dos mecanismos distintos. Pero, ¿cómo podemos determinar cuándo la fuente sonora está delante o detrás de nosotros? Una respuesta es que se puede girar la cabeza, lo que transforma la discriminación en un problema de decisión izquierda-derecha. Pero tenemos otro medio por el que se puede distinguir entre delante y detrás: el análisis del timbre. Este método involucra a una parte del sistema auditivo del que no hemos hablado mucho: el oído externo (el pabellón auricular). Si se mira el oído externo de alguna persona se verá que contiene varios pliegues y salientes. La mayoría de las ondas sonoras que se oyen rebotan en los pliegues y salientes del pabellón auditivo antes de entrar en el canal auditivo. Este proceso modifica la naturaleza del sonido que se oye. Dependiendo del ángulo con el que las ondas sonoras golpean estos pliegues y salientes, las diferentes frecuencias podrán ser aumentadas o atenuadas. En otras palabras, el patrón de reflexión cambiará según la localización de la fuente

del sonido, lo que podría alterar el timbre del sonido que se percibe. Los sonidos que provienen de detrás de la cabeza sonarán diferente de aquellos que provienen de arriba o de delante de ella y los sonidos que provengan de arriba sonarán diferentes que los que provengan del nivel de nuestros oídos.

La forma de los pabellones auditivos de cada persona es diferente; así pues, los cambios en el timbre de un sonido procedente de distintas localizaciones también podrán diferir entre una persona y otra. Esto significa que cada individuo debe aprender a reconocer los sutiles cambios en el timbre del sonido que originan las distintas localizaciones de la fuente sonora respecto a la cabeza, delante de ella, detrás, arriba o debajo. Los circuitos neurales que ejecutan esta tarea no están genéticamente programados —la adquisición se debe al efecto de la experiencia—.

Un experimento de Zwiers, Van Opstal, y Cruysberg (2001) ha mostrado evidencias del papel de la experiencia en la calibración de la sensibilidad del sistema auditivo a los cambios en la elevación. Estos autores encontraron que las personas ciegas tenían más dificultad para juzgar la elevación que las personas videntes —especialmente si había ruidos—. Presumiblemente, el incremento de la agudeza en las personas videntes reflejaba el hecho de que habían tenido la oportunidad de calibrar los cambios de timbre en los sonidos, causados por el cambio de altura de la fuente sonora, ya que ellos podían verlos. En contraste, las personas ciegas tenían la misma habilidad que las personas videntes para percibir la localización horizontal de las fuentes sonoras. Después de todo, las personas ciegas tienen mucha experiencia en moverse hacia y alrededor de las fuentes sonoras localizadas a nivel del suelo (y en los objetos que reflejan el sonido, como los golpes que produce el bastón). Estas percepciones pueden ser calibradas por el contacto físico con esos objetos.

Funciones comportamentales del sistema auditivo

La audición tiene tres funciones principales: detectar los sonidos, determinar la localización de sus fuentes y reconocer la identificación de dichas fuentes —y con ello, su significado y la relevancia que tienen para nosotros (Heffner y Heffner, 1990; Yost, 1991)-. Consideremos la tercera función: reconocer la identidad de la fuente sonora. A menos que el lector se encuentre en un lugar completamente silencioso, preste atención a lo que puede oír. Yo mismo estoy sentado en un despacho y puedo oír el sonido de un entusiasta del ordenador, golpeando las teclas mientras escribo esto, los pasos de alguien al otro lado de la puerta y las voces de algunas personas hablando en el vestíbulo. ¿Cómo puedo reconocer todas estas fuentes? Los axones del nervio coclear tienen patrones de actividad continuamente cambiantes que se corresponden con los cambios constantes de la mezcla de frecuencias que llegan a los tímpanos. De alguna forma, el sistema auditivo del encéfalo reconoce patrones concretos que pertenecen a fuentes específicas y se perciben cada una de ellas como una entidad independiente.

La tarea del sistema auditivo en la identificación de las fuentes sonoras es, entonces, un *reconocimiento de patrones*. El sistema auditivo debe reconocer los patrones concretos de actividad continuamente cambiantes, pertenecientes a las diferentes fuentes sonoras. Y, como ya se ha dicho, pocos patrones son mezclas sencillas de frecuencias determinadas. Por ejemplo, la nota ejecutada por un clarinete tiene las características de ataque y caída. Y las notas de distintos tonos producen distintos patrones de actividad en nuestro nervio coclear, pero se pueden reconocer cada una de estas notas como procedentes de un clarinete. No es necesario decir que estamos todavía lejos de entender cómo se producen los patrones para el reconocimiento de las palabras.

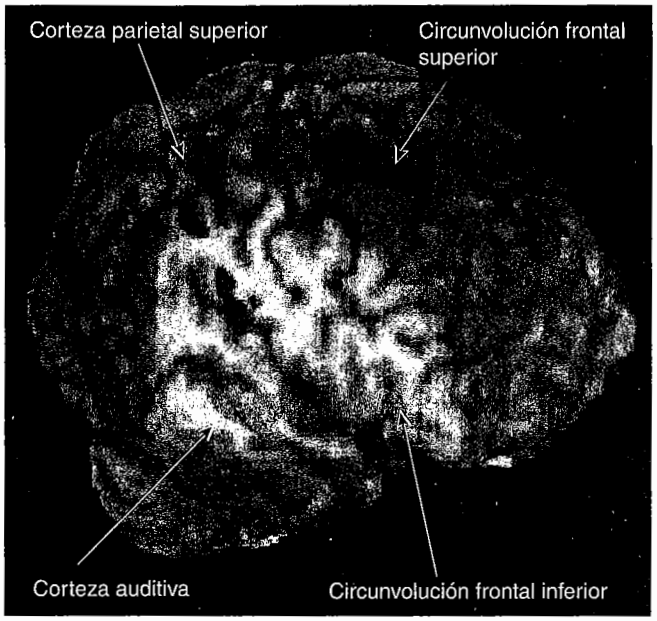
Aunque los componentes subcorticales del sistema auditivo a menudo se denominan «núcleos de relevo», está claro que estos núcleos hacen mucho más que transmitir información pasivamente desde el nervio coclear a la corteza auditiva. Por ejemplo, se ha visto al principio de este capítulo que el complejo olivar superior contiene los circuitos que analizan la localización de las fuentes sonoras según el tiempo de llegada (diferencias de fase) y las diferencias de intensidad.

El reconocimiento de patrones, sin embargo, parece ser ejecutado por los circuitos neuronales de la corteza auditiva. Sabemos muy poco acerca del tipo de análisis que se produce en la corteza auditiva. Varios estudios (Whitfield y Evans, 1965; Saitoh, Maruyama y Kudoh, 1981) han mostrado la existencia de neuronas en la corteza auditiva que responden sólo al inicio o al cese de un sonido (o a ambos), a los cambios en el tono o intensidad (a veces cambios en una sola dirección), o a estímulos complejos que contienen una variedad de frecuencias. Winter y Funkenstein (1971) hallaron neuronas en la corteza auditiva de monos ardilla que respondían, específicamente, a vocalizaciones hechas por miembros de su especie. McKenna, Weinberger y Diamond (1989) vieron que cuando presentaban una serie de tonos diferentes, algunas neuronas de la corteza auditiva primaria respondían a una frecuencia concreta sólo en un contexto determinado; por ejemplo, respondían si el tono era el último de una serie, pero no si era el primero. Rauschecker, Tian y Hauser (1995) observaron que neuronas de la corteza auditiva de asociación del macaco rhesus respondían mucho mejor a mezclas de sonidos que a tonos puros. De este modo, las neuronas de la corteza auditiva codifican rasgos bastante complejos. Debido a que los datos son aún bastante escasos, no tenemos una verdadera elaboración de los mecanismos reales de codificación que utiliza el encéfalo para estos cambios o con qué precisión se codifican los rasgos.

figura 7.16

Verificación de la existencia de las corrientes dorsal y ventral en la corteza cerebral. Regiones que se activan cuando los sujetos hacen juicios acerca de los tonos componentes de los sonidos (amarillo y naranja) o acerca de las localizaciones de la fuentes (azul).

(De Alain, C., Arnott, S. R., Hevenor, S., Graham, S., y Grady, C. L. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 2001, *98,* 12301–12306).



Como quiera que el análisis de la información auditiva se realice, está claro que los circuitos que ejecutan este análisis deben recibir información precisa. Por ejemplo, el reconocimiento de sonidos complejos, como los que se han descrito en el habla, requiere que los cambios en la duración temporal en los componentes sean mantenidos durante todo el recorrido hacia la corteza auditiva. De hecho, las neuronas que envían información a la corteza auditiva tienen características especiales que les permiten conducir esta información rápida y afinadamente (Trussel, 1999). Sus axones contienen canales de potasio controlados por voltaje de bajo umbral que producen potenciales de acción muy breves. Sus botones terminales son grandes y liberan grandes cantidades de glutamato, y la membrana postsináptica contiene canales iónicos controlados por neurotransmisor que actúan con una rapidez inusual; esto es, estas sinapsis producen PEPS muy intensos. Los botones terminales hacen sinapsis con la membrana somática de las neuronas postsinápticas, lo que minimiza la distancia entre la sinapsis y el axón (y, también, del tiempo de retardo en la conducción de la información hacia el axón en la neurona postsináptica).

Como ya hemos comentado antes, la corteza auditiva, al igual que la corteza visual que está organizada en dos corrientes: una corriente dorsal, implicada en la percepción de la localización, y una corriente ventral, implicada en la percepción de la forma. Estudios anatómicos han mostrado que la corteza auditiva está organizada de forma semejante, en dos corrientes, con una dicotomía funcional parecida (Romanski y cols., 1999). En estudios con registro de unidades, Rauschecker y Tian (2000) hallaron que neuronas en el sistema «qué» discriminaban entre distintos sonidos de llamadas entre los monos, mientras que las neuronas en el sistema «dónde» discriminaban entre distintas localizaciones de los micrófonos en los que se presentaban las llamadas.

Alain y cols. (2001) hallaron que la corteza auditiva humana muestra una disposición parecida. En estudios de neuroimagen funcional presentaron a los sujetos tareas de discriminación que requerían determinar el tono de un sonido o la localización de su fuente. Como se muestra en la figura 7.16, los juicios sobre los tonos activaban las regiones ventrales («qué») y los juicios de localización activaban las regiones dorsales («dónde») (véase la ***figura 7.16***).

Como ya tratamos en el capítulo 6, las lesiones de la corteza visual de asociación en los sujetos humanos pueden producir agnosias visuales —incapacidad para reconocer objetos aún cuando la agudeza visual sea buena—. De forma parecida, las lesiones de la corteza de asociación auditiva pueden producir agnosias auditivas: incapacidad de entender el significado de los sonidos aun cuando los sujetos no sean sordos. Si la lesión se produce en el hemisferio izquierdo, la persona puede padecer formas concretas de alteraciones del lenguaje. Si esto ocurre en el hemisferio derecho, la persona puede ser incapaz de reconocer la naturaleza o la localización de sonidos no verbales. Este tema será tratado con mucho más detalle en el capítulo 15.

resumen intermedio

Audición

El órgano receptor para la audición es el órgano de Corti, localizado en la membrana basilar. Cuando los sonidos percuten

en la membrana timpánica, un conjunto de huesecillos se ponen en movimiento y la base plana del estribo percute sobre la membrana de la ventana oval. Los cambios de presión son, así, aplicados al fluido del interior de la cóclea, provocando que una porción de la membrana basilar se doble, lo que determina que la membrana basilar se mueva lateralmente con respecto a la membrana tectorial, que está sobre ella. Este movimiento empuja directamente a los cilios de las células ciliadas externas y cambia su potencial de membrana. Dicho cambio causa contracciones y relajaciones de las proteínas contráctiles de la célula, lo cual amplifica los movimientos de la membrana basilar y afina su foco de movimiento. Estos procesos causan movimientos en el fluido de la cóclea, los cuales, a su vez, provocan que los cilios de las células ciliadas internas ondulen hacia delante y hacia atrás. Estas fuerzas mecánicas abren los canales de potasio en la punta de los cilios de las células ciliadas y, por ello, se producen los potenciales receptores.

Las células ciliadas internas forman sinapsis con las dendritas de las neuronas bipolares cuyos axones dan lugar a la rama coclear del nervio del octavo par craneal. El sistema auditivo central incluye varios núcleos del tronco del encéfalo: el coclear, el complejo olivar superior y el colículo inferior. El núcleo geniculado medial es el relevo que envía la información a la corteza auditiva primaria, en la superficie medial del lóbulo temporal. La corteza auditiva primaria contiene tres representaciones tonotópicas separadas de la información auditiva y está rodeada por dos niveles de corteza de asociación auditiva: la región del cinturón, que contiene siete mapas tonotópicos, y la región del paracinturón. Como ya se vio en el capítulo 6, la corteza de asociación visual está dividida en dos corrientes, una que analiza el color y la forma y otra que analiza la localización y el movimiento. Análogamente, la corteza de asociación auditiva está organizada en corrientes que analizan la naturaleza del sonido y la localización de sus fuentes.

La tonalidad se procesa de dos formas. Los sonidos de alta frecuencia provocan que la base de la membrana basilar (cerca de la ventana oval) se flexione; los sonidos de baja frecuencia producen la flexión del ápice (el extremo opuesto). Como las altas y las bajas frecuencias estimulan así a diferentes grupos de células ciliadas auditivas, las frecuencias son codificadas anatómicamente. Las frecuencias más bajas provocan que el ápice de la membrana basilar se flexione hacia atrás y hacia delante, coincidiendo en sincronía temporal con las vibraciones acústicas. Las células ciliadas externas actúan como fuerza motriz más que como transductores sensoriales, contrayéndose en respuesta a la actividad de los axones eferentes y modificando las propiedades mecánicas de la membrana basilar.

El sistema auditivo es analítico en esta operación. Esto es, puede discriminar entre sonidos con diferentes timbres para detectar los sobretonos individuales que constituyen el sonido y producir patrones característicos de descargas neuronales en el sistema auditivo.

La localización izquierda-derecha se realiza mediante el análisis de las diferencias binaurales en el tiempo de llegada, en la relación de fase y en la intensidad. La localización del acimut de las fuentes de sonidos breves (tales como clics) y de sonidos de frecuencias por debajo de aproximadamente 3.000 Hz, es detectada por neuronas del complejo olivar superior medial, que responden más vigorosamente cuando un oído recibe antes el clic o cuando la fase de una onda senoidal recibida por un oído adelanta a la recibida por el otro. La localización, en el acimut, de los orígenes de sonidos de altas frecuencias es detectada por neuronas del complejo olivar superior lateral, que responden más vigorosamente cuando un órgano de Corti es estimulado más intensamente que el otro. La localización de la elevación del origen del sonido puede lograrse por el giro de la cabeza o por la percepción de sutiles diferencias en el timbre de los sonidos que llegan desde direcciones diferentes. Los pliegues y surcos del oído externo (pabellón auricular) reflejan las diferentes frecuencias hacia el canal auditivo, cambiando el timbre del sonido según la localización de la fuente.

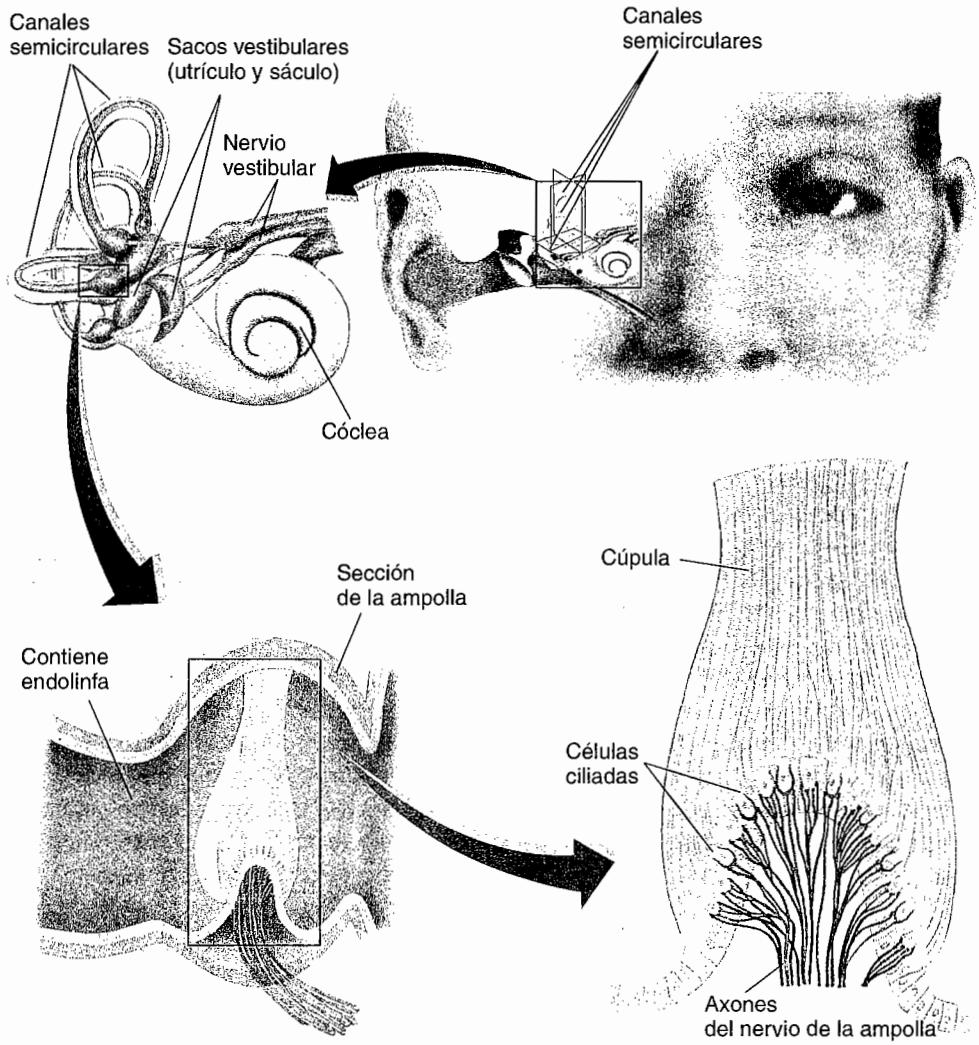
Para el reconocimiento de la fuente sonora, el sistema auditivo debe reconocer los cambios constantes en el patrón de actividad recibidos desde los axones del nervio coclear. Hay estudios que han encontrado neuronas de la corteza auditiva que responden a estímulos complejos, como tonos ascendentes o descendentes, series de tonos, combinaciones de dos o más tonos o incluso vocalizaciones específicas de la especie. A semejanza de la corteza visual, la corteza auditiva está organizada en dos corrientes. La corriente ventral está implicada en el análisis del sonido y la corriente dorsal está implicada en la percepción de su localización. Las lesiones bilaterales de la corteza auditiva de los primates producen alteraciones graves de la audición, y lesiones en la corteza izquierda alteran la capacidad para discriminar las vocalizaciones de los otros monos. En sujetos humanos, las lesiones de la corteza auditiva del hemisferio izquierdo alteran el reconocimiento del lenguaje y las del hemisferio derecho alteran el análisis de los sonidos no verbales.

Sistema vestibular

El sistema vestibular tiene dos componentes: los sacos vestibulares y los canales semicirculares. Son el segundo y tercer componentes del *laberinto* del oído interno (acabamos de considerar el primer componente, la cóclea). Los **sacos vestibulares** responden a la fuerza de gravedad e informan al encéfalo sobre la orientación de la cabeza. Los

saco vestibular Uno de los elementos del conjunto que forman los dos órganos receptores del oído interno, que detecta cambios en la inclinación de la cabeza.

Figura 7.17
Órgano receptor de los canales semicirculares.



canales semicirculares responden a la aceleración angular —cambios en la rotación de la cabeza- pero no a la rotación constante. También responden (pero más débilmente) a los cambios de posición o a la aceleración lineal.

La función del sistema vestibular incluye el equilibrio, el mantenimiento de la cabeza en una posición vertical y el ajuste de los movimientos de los ojos para compensar los movimientos de la cabeza. La estimulación no produce una sensación fácilmente definible; la estimulación del saco vestibular con frecuencias bajas puede producir náuseas y la estimulación de los canales semicirculares puede producir vértigo y movimientos rítmicos de los ojos (*nistagmo*). Sin embargo, no somos conscientes de la información recibida desde estos órganos. Esta sección describe el aparato vestibular, las células receptoras y la vía vestibular en el encéfalo.

Anatomía del aparato vestibular

La figura 7.17 muestra el laberinto del oído interno, que incluye la cóclea, los canales semicirculares y dos sacos vestibulares: el **utrículo** («bolsa pequeña») y el **sáculo** («saco pequeño») (véase la ***figura 7.17***). Los canales semicirculares están orientados siguiendo los tres planos principales de la cabeza: sagital, transverso y horizontal. Los receptores de cada canal tienen respuestas máximas con la aceleración angular en un plano. Los canales semicirculares consisten en un canal membranoso flotando en uno óseo; los canales membranosos contienen un fluido llamado *endolinfa*. Un ensanchamiento llamado **ampolla** contiene el órgano en el que se encuentran los receptores. Estos receptores son células ciliadas similares a las halladas en

canal semicircular Una de las tres estructuras en anillo del aparato vestibular que detecta cambios en la rotación de la cabeza.

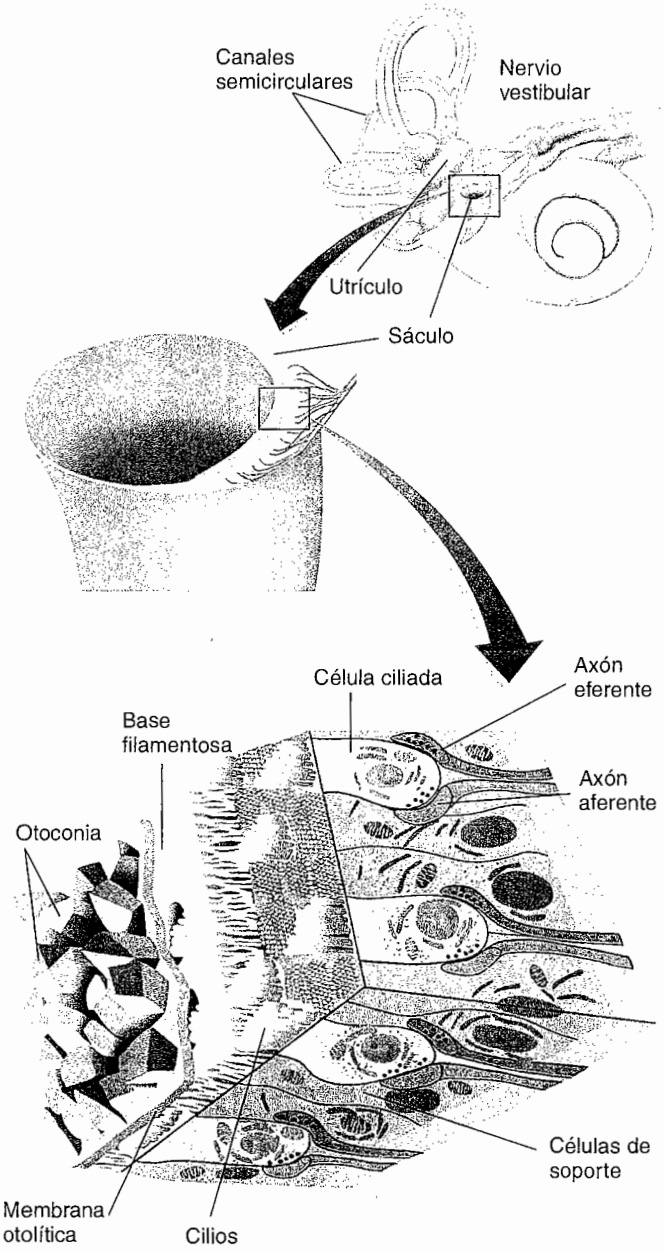
utrículo Uno de los sacos vestibulares.

sáculo Uno de los sacos vestibulares.

ampolla Ensanchamiento presente en cada uno de los canales semicirculares; contiene la cúpula y la cresta.

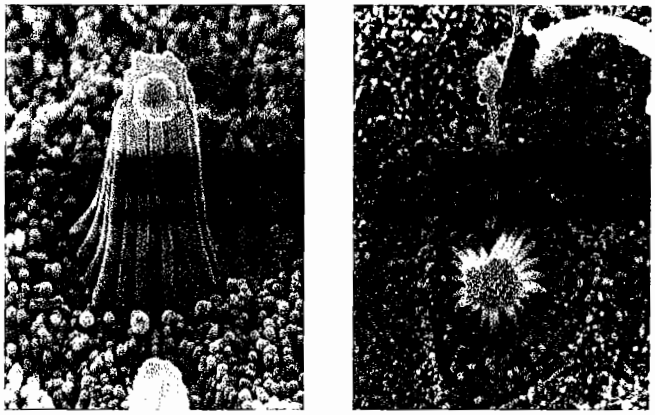
la cóclea. Sus cilios están embebidos en una masa gelatinosa llamada **cúpula**, que rellena parte de la ampolla (véase la ***figura 7.17***).

Para explicar el efecto de la aceleración angular en los canales semicirculares, se describirá primero un «experimento». Si colocamos un vaso de agua en el centro exacto de una mesa giratoria y empezamos a girarla, el agua primero permanece estacionaria (el vaso se mueve con respecto al agua que contiene). Finalmente, sin embargo, el agua empezará a girar con el contenedor. Si entonces paramos el giro de la mesa, el agua puede continuar girando durante un tiempo debido a la inercia.



7.18

Tejido receptor de los sacos vestibulares: utrículo y sáculo.



(a) (b)

7.19

a) Plano oblicuo de un de un penacho de cilios de una célula ciliada vestibular. b) Vista superior de un penacho propio de células ciliadas en el que el cilio más largo se ha separado.

(De Hudspeth, A. J., y Jacobs, R. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1979, *76,* 1506–1509).

Los canales semicirculares operan con el mismo principio. La endolinfa en los canales, como el agua en el vaso, se opone al movimiento cuando la cabeza comienza a girar. Esta resistencia inercial empuja la endolinfa contra la cúpula, provocando que se doble, hasta que el fluido empieza a moverse a la misma velocidad que la cabeza. Si se interrumpe el giro de la cabeza, la endolinfa que todavía está circulando por el canal, empujará la cúpula en la otra dirección. La aceleración angular es, con ello, trasladada a flexiones en la cúpula, que ejercen una fuerza de cizallamiento en los cilios de las células ciliadas. (Por supuesto, que a diferencia del vaso de agua del ejemplo, nosotros, normalmente, no giramos en círculos; los canales semicirculares miden pequeñas rotaciones de la cabeza, muy suaves y muy breves).

Los sacos vestibulares (el utrículo y el sáculo) trabajan de forma muy diferente. Estos órganos son casi circulares y cada uno contiene una zona de tejido receptor. Esta zona se localiza en el «suelo» del utrículo y en la «pared» del sáculo cuando la cabeza está en posición vertical. El tejido receptor, al igual que el de los canales semicirculares y la cóclea, contiene células ciliadas. El cilio está embebido en una masa gelatinosa superpuesta, que contiene algo bastante inusual: las *otoconias*, que son pequeños cristales de carbonato cálcico (véase la ***figura 7.18***). El peso de los cristales provoca que la masa gelatinosa se des-

cúpula Masa gelatinosa situada en el interior de la ampolla de los canales semicirculares; se mueve en respuesta al flujo de fluido en el canal.

place de posición, según los cambios de orientación de la cabeza. Estos movimientos producen un efecto de cizalla en los cilios de las células ciliadas receptoras.

Células receptoras

Las células ciliadas de los canales semicirculares y de los sacos vestibulares tienen una apariencia similar. Cada célula contiene varios cilios, organizados del más corto al más largo. Estas células se parecen a las células ciliadas auditivas y su transducción mecánica también es similar: la inclinación de los cilios abre los canales y la entrada de iones potasio despolariza la membrana de los cilios. La Figura 7.19 muestra dos planos de una célula ciliada del sáculo de una rana toro obtenida con microscopía electrónica de barrido (véase la *figura 7.19*).

Vía vestibular

Los nervios vestibular y coclear constituyen las dos ramas del octavo par craneal (el nervio auditivo). Los cuerpos de las células bipolares que dan lugar a los axones del nervio vestibular están localizados en el **ganglio vestibular**, que se sitúa como un nódulo en el nervio vestibular.

La mayoría de los axones del nervio vestibular hacen sinapsis en el núcleo vestibular del bulbo, pero algunos axones van directamente al cerebelo. Las neuronas del núcleo vestibular envían sus axones al cerebelo, a la médula espinal, al bulbo y a la protuberancia. También parece que hay proyecciones a la corteza temporal, pero la vía concreta todavía no ha sido descrita. La mayoría de los investigadores opinan que las proyecciones corticales son responsables de las sensaciones de vértigo; la actividad de las proyecciones que se dirigen hacia la porción inferior del tronco cerebral puede producir náuseas y el vómito que acompaña el mareo por movimiento. Las proyecciones a los núcleos del tronco cerebral que controlan la musculatura del cuello están claramente relacionadas con el mantenimiento de la posición vertical de la cabeza.

Quizá las proyecciones más interesantes sean las que se dirigen hacia los núcleos de los nervios craneales (tercero, cuarto y sexto) que controlan los músculos oculares. Al andar o (especialmente) al correr, la cabeza sufre pequeñas sacudidas. El sistema vestibular ejerce un control directo sobre el movimiento de los ojos para compensar los movimientos repentinos de la cabeza. Este proceso, llamado *reflejo vestíbulo-ocular*, mantiene bastante bien la estabilidad de la imagen retiniana. Podemos probar este reflejo nosotros mismos: si miramos a un objeto distante y nos golpeamos (suavemente) en un lado de la cabeza, notaremos que la imagen del entorno se mueve un poco, pero no demasiado. Las personas que han sufrido lesiones vestibulares y que han perdido el reflejo vestíbulo-ocular tienen dificultades para ver cualquier cosa mientras están andando o corriendo. Todo se vuelve movimientos borrosos.

r e s u m e n
i n t e r m e d i o

Sistema vestibular

Los canales semicirculares están llenos de fluido. Cuando la cabeza inicia un giro, o se detiene después de él, la inercia provoca que el fluido empuje la cúpula hacia un lado o hacia el otro. Este movimiento provoca fuerzas de cizalla sobre la cúpula, el órgano que contiene las células ciliadas vestibulares. Los sacos vestibulares tienen una zona de tejido receptor donde están las células ciliadas, cuyos cilios quedan embebidos en una masa gelatinosa. El peso de la otoconia en la masa gelatinosa se desplaza cuando se inclina la cabeza, provocando un efecto de cizalla en alguno de los cilios de las células ciliadas.

Cada célula ciliada consta de un cilio largo y varios cortos. Estas células hacen sinapsis con las dendritas de las neuronas bipolares, cuyos axones forman parte del nervio vestibular. Los receptores reciben también botones terminales eferentes desde neuronas localizadas en el cerebelo y en el bulbo, pero la función de estas conexiones no es conocida por el momento. La información vestibular llega a los núcleos vestibulares del bulbo, proyectándose desde estos núcleos al cerebelo, la médula espinal, el bulbo, la protuberancia y la corteza temporal. Estas vías procesan el control postural, los movimientos de la cabeza y de los ojos y el enigmático fenómeno del mareo debido al movimiento.

Sentidos somáticos

Los sentidos somáticos aportan información acerca de lo que está ocurriendo en la superficie de nuestro cuerpo y en su interior. Los **sentidos cutáneos** (sentidos de la piel) incluyen varias submodalidades comúnmente denominadas *tacto*. La **cinestesia** aporta información acerca de la

ganglio vestibular Un nódulo en el nervio vestibular que contiene los cuerpos celulares de las neuronas bipolares que conducen la información vestibular hacia el encéfalo.

sentido cutáneo Uno de los componentes de los sentidos somáticos; incluye la sensibilidad a los estímulos que pueden afectar a la piel.

cinestesia La percepción de los movimientos de nuestro propio cuerpo.

posición del cuerpo y el movimiento y se inicia en los receptores de las articulaciones, los tendones y los músculos. Los receptores musculares se tratarán el capítulo 8. Los **sentidos orgánicos** se inician en los receptores situados en los órganos internos o alrededor de ellos, aportando sensaciones desagradables como el dolor de estómago o los cólicos de vesícula, y sensaciones agradables como la de una bebida caliente en un día frío de invierno. Debido a que, entre los sentidos somáticos, los cutáneos han sido los más estudiados, tanto conceptual como fisiológicamente, les dedicaremos la mayor parte de este apartado.

Los estímulos

Los sentidos cutáneos responden a diferentes tipos de estímulos: presión, vibración, calor, frío y a los sucesos que causan lesiones en los tejidos (y, por tanto, dolor). La sensación de presión está causada por la deformación mecánica de la piel. Las vibraciones son producidas en el laboratorio o en la clínica con un diapasón o mediante aparatos mecánicos, pero más corrientemente se produce al mover el dedo sobre una superficie rugosa. Esto es, se usa la vibración para juzgar la rugosidad de un objeto. Obviamente, la sensación de calor y de frío está producida por objetos que cambian la temperatura normal de la piel. Las sensaciones de dolor pueden estar provocadas por muchos tipos de estímulos diferentes, pero parece que, al menos, en la mayor parte de los casos causan al menos cierto daño del tejido.

La cinestesia depende de los receptores de estiramiento del músculo esquelético, que informan de los cambios de la longitud del músculo al sistema nervioso central, y por los receptores de estiramiento en los tendones, que miden la fuerza ejercida por los músculos. Los receptores de las articulaciones entre huesos adyacentes responden a la magnitud y dirección del movimiento. Los detectores de elongación muscular, localizados en el interior del músculo, no dan lugar a sensaciones conscientes; su información es usada para el control del movimiento. Estos receptores serán tratados separadamente en el capítulo 8.

Información adicional acerca de los órganos internos, es aportada por los receptores de la membrana muscular, de la capa externa del sistema gastrointestinal y de otros órganos internos, y de las membranas de la cavidad abdominal y torácica. Muchos de estos tejidos son sensibles únicamente al estiramiento y no envían señales sensoriales por cortes, quemaduras o estrujamientos. Además, el estómago y el esófago aportan señales de calor y frío y algunas químicas.

Anatomía de la piel y sus órganos receptores

La piel es un órgano complejo y vital para el cuerpo (algo que tendemos a dar por sentado). No podríamos sobrevivir sin ella; las quemaduras extensas de la piel son fatales. Nuestras células, que tienen que estar bañadas por un fluido caliente, están protegidas del entorno hostil por las capas externas de la piel. La piel participa en la termorregulación produciendo sudor y enfriando así el cuerpo o restringiendo la circulación sanguínea y conservando así el calor. Su apariencia varía marcadamente a lo largo del cuerpo, desde las membranas mucosas hasta la piel vellosa o la piel lisa, sin pelo, de la palma de las manos o de los pies.

La piel consta de tejido subcutáneo, la dermis y la epidermis, y contiene varios receptores dispersos entre estas capas. La figura 7.20 muestra una sección transversal de la piel vellosa y de la **piel lampiña** (piel sin pelo, como la que tenemos en las yemas de los dedos, la palma de las manos o en la planta de los pies). La piel vellosa contiene terminaciones nerviosas no encapsuladas (libres); los **corpúsculos de Ruffini**, que responden a la presión sobre la piel; y los **corpúsculos de Pacini**, que responden a las vibraciones rápidas. Los corpúsculos de Pacini son las terminaciones sensoriales más grandes del cuerpo. Su tamaño es de aproximadamente 0,5 x 1,0 mm, lo que los hace visibles a simple vista. Constan de sesenta capas, como las de una cebolla, que envuelven la dendrita de un único axón mielinizado. Las terminaciones libres, que detectan estímulos dolorosos y cambios de temperatura, se hallan justo debajo de la piel. Otras terminaciones nerviosas libres se hallan formando una red en la base de los folículos pilosos y alrededor del poro de salida del vello. Estas fibras detectan el movimiento de los pelos (véase la ***figura 7.20***).

La piel lampiña contiene una mezcla más compleja de terminaciones nerviosas y axones que terminan sin órganos especializados (Iggo y Andres, 1982). El aumento de complejidad refleja el hecho de que usamos las palmas de las manos y la superficie interna de nuestros dedos para explorar el ambiente activamente: las usamos para coger y tocar objetos. En contraste, el resto de nuestro cuerpo, a menudo, debe contactar con el ambiente pasivamente; esto es, las otras cosas son las que entran en contacto con él.

La piel lampiña, como la piel vellosa, contiene terminaciones nerviosas libres, corpúsculos de Ruffini y

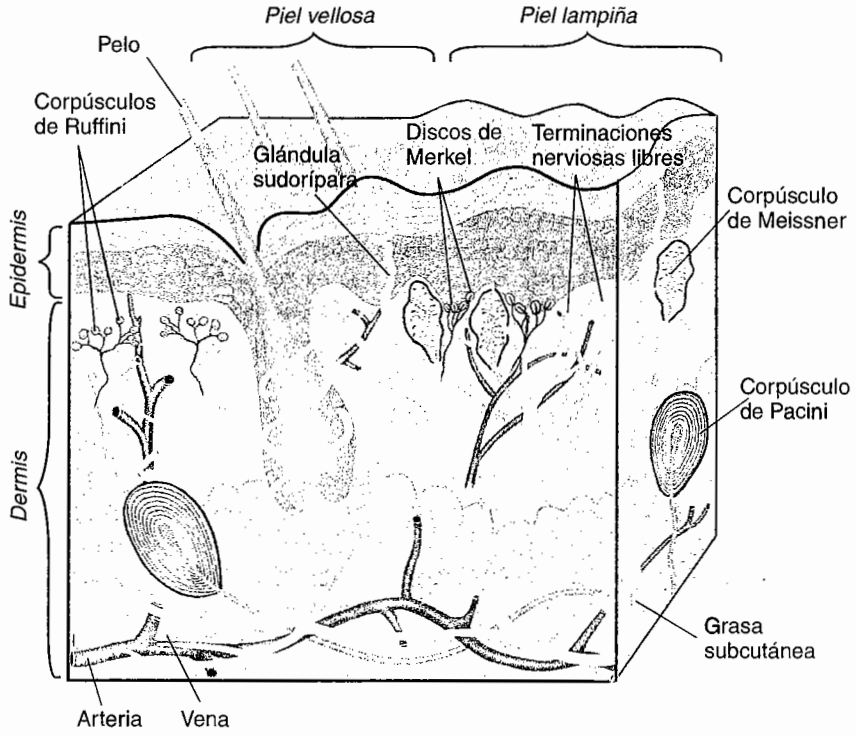
sentido orgánico Una modalidad sensorial que se inicia en los receptores localizados en los órganos internos del cuerpo.

piel lampiña El tipo de piel que no contiene folículos pilosos; se encuentra en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.

corpúsculo de Ruffini Un tipo de órgano sensible a la vibración; está localizado en la piel vellosa.

corpúsculo de Pacini Una terminación encapsulada, especializada, de las terminaciones nerviosas somato sensoriales que detecta los estímulos mecánicos; está especializada en la detección de las vibraciones.

Figura 7.20
Receptores cutáneos.



corpúsculos de Pacini. (Los corpúsculos de Pacini se han hallado en las articulaciones y en varios órganos internos). La piel lampiña también contiene **corpúsculos de Meissner**, que se hallan en las *papilas* dérmicas, pequeñas elevaciones de la dermis que proyectan hacia la epidermis. Estos órganos terminales están inervados por dos a seis axones. Responden a las vibraciones de baja frecuencia o a breves golpes sobre la piel. Los **discos de Merkel,** que responden a presión sobre la piel, se localizan en la base de la epidermis; en general, en la misma localización que los corpúsculos de Meissner, adyacentes a los conductos sudoríparos (véase la ***figura 7.20***).

Los *mecanorreceptores* de la piel (es decir, los receptores que responden a la estimulación mecánica) pueden ser divididos en cuatro categorías, dependiendo del tamaño de sus campos receptores en la piel y la velocidad con la que se adaptan a un estímulo constante (el proceso de adaptación será descrito en la sección siguiente). La piel lampiña, con su acusada sensibilidad cutánea, contiene receptores con los campos receptores más pequeños: los corpúsculos de Meissner y los discos de Merkel (véase la ***tabla 7.1***).

Percepción de la estimulación cutánea

Las tres cualidades más importantes de la estimulación cutánea son el tacto, la temperatura y el dolor. Estas cualidades se describirán en las secciones siguientes.

Tacto

Las sensaciones de presión y vibración están provocadas por movimientos sobre la piel. Los receptores mejor estudiados son los corpúsculos de Pacini, que detectan principalmente la vibración. Cuando el corpúsculo se comba respecto al axón, la membrana comienza a despolarizarse. Si se supera el umbral de excitación, se produce un potencial de acción en el primer nodo de Ranvier. Loewenstein y Mendelson (1965) mostraron que las capas del corpúsculo alteran las características mecánicas del órgano, por lo que el axón responde brevemente cuando el órgano intacto es curvado y responde de nuevo cuando es liberado. Esto es, dicho receptor es sensible a la vibración, pero no a la presión mantenida.

La curvatura del extremo del terminal nervioso de un corpúsculo de Pacini, parece producir un potencial receptor abriendo los canales iónicos de la membrana. Estos canales parecen estar anclados por proteínas filamentosas debajo de la membrana y tienen largas cadenas de carbohidratos unidas a ellos. Cuando un estímulo mecánico

corpúsculo de Meissner Un órgano terminal de detección táctil, está localizado en las papilas dérmicas, pequeñas elevaciones de la dermis que se proyectan hacia la epidermis.

disco de Merkel Un órgano terminal sensible al tacto, está localizado en la base de la epidermis, adyacente a los conductos sudoríparos.

7.1

Categorías de mecanorreceptores en la piel lampiña

VELOCIDAD DE ADAPTACIÓN	TAMAÑO DEL CAMPO RECEPTOR	TIPO DE RECEPTOR
Lenta	Pequeño, bordes nítidos	Discos de Merkel
Lenta	Grande, bordes difusos	Corpúsculos de Ruffini
Rápida	Pequeños, bordes nítidos	Corpúsculos de Meissner
Rápida	Grandes, bordes difusos	Corpúsculos de Pacini

modifica la forma del terminal del nervio, se ejerce tensión en las cadenas de carbohidratos, haciendo que se abra el canal (véase la ***figura 7.21***). La mayoría de los investigadores creen que las terminaciones encapsuladas sólo sirven para modificar el estímulo físico transducido por los axones que están en su interior.

La mayoría de la información acerca de las sensaciones táctiles es localizada de manera precisa (esto es, podemos percibir la localización en nuestra piel cuando algo nos toca). Hasta hace poco tiempo, los neurocientíficos creían que en los sujetos humanos esta información era transmitida al sistema nervioso central únicamente por axones mielinizados de conducción rápida. Sin embargo, un estudio reciente ha hallado una nueva categoría de sensaciones táctiles que es transmitida por axones finos no mielinizados (Olausson y cols., 2002).

> A la edad de 31 años, la paciente G.L., actualmente una mujer de 54 años, «sufrió una pérdida permanente y específica de la mielinización de los grandes axones aferentes, después de unos episodios agudos de polirradiculitis y de polineuropatías que afectaron a todo su cuerpo por debajo de su nariz. Una biopsia del nervio sural indicaba una pérdida completa de la mielina en las fibras de diámetro grueso... Antes del presente estudio, negaba tener cualquier tipo de sensibilidad por debajo de su nariz y había perdido la capacidad de percibir las cosquillas desde el inicio de su enfermedad. Pero su percepción de temperatura, dolor y prurito estaban intactas». (Olausson y cols., 2002, pp 902-903).

Olausson y sus colegas hallaron que la paciente G. L. podía detectar los estímulos que normalmente son atribuidos a los axones finos no mielinizados —temperatura, dolor y prurito—, pero no podía detectar vibraciones o los estímulos táctiles normales. Pero cuando la piel vellosa de su antebrazo, de su espalda o del dorso de su mano se frotaba con un cepillo suave, describía una sensación tenue y agradable. Sin embargo, no podía señalar la dirección del frotado o su localización precisa. Los estudios con resonancia magnética funcional (RMf) habían mostrado que esta estimulación activaba la corteza insular, una región conocida por estar asociada con las respuestas emocionales. La corteza somatosensorial no se activaba. Cuando las regiones de piel vellosa de los sujetos control eran estimuladas de esta forma la RMf mostraba activación en la corteza somatosensorial primaria y secundaria al igual que en la corteza insular porque la estimulación activa ambos axones, los gruesos y los finos. La piel lampiña de la palma de las manos es inervada únicamente por axones de diámetro grueso, axones mielinizados. Cuando esta región era frotada con el cepillo, G. L. no refería ninguna sensación, presumiblemente por la ausencia de estos axones.

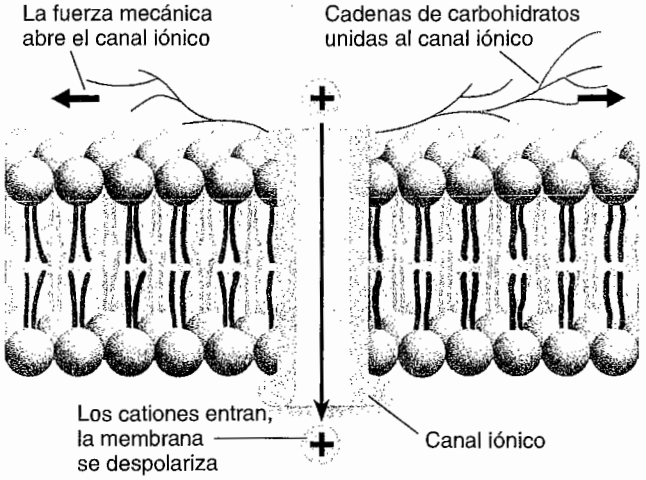


Figura 7.21

Explicación hipotética de la transducción de la información somatosensorial. La fuerza mecánica sobre las cadenas de carbohidratos unidas a canales iónicos abre los canales; permitiendo así la entrada de cationes que despolarizan el potencial de membrana.

Los investigadores concluyen que, además de llevar información acerca del dolor y de los estímulos térmicos, los axones no mielinizados de pequeño diámetro constituyen un «sistema límbico para el tacto, que puede sustentar respuestas emocionales, hormonales y de apego y contacto como las caricias o los contactos piel con piel entre los individuos» (Olausson y cols. 2002, pág. 900). Y, como ya hemos dicho, G. L. no podía percibir cosquillas. Olausson y sus colaboradores señalan que las sensaciones de cosquilleo, que previamente se creía que eran transmitidas por los pequeños axones, aparentemente están transmitidas por los axones gruesos y mielinizados que eran los afectados en la paciente G. L.

Adaptación Los investigadores saben desde hace tiempo que un estímulo moderado aplicado sobre la piel de manera constante acaba por no producir ninguna sensación después de un cierto tiempo. Por ejemplo, no sólo ignoramos la presión de nuestro reloj de muñeca, sino que ni siquiera podemos notarlo para nada si nuestro brazo se mantiene quieto (asumiendo que la correa no nos está oprimiendo dolorosamente). Estudios fisiológicos han mostrado que la causa de esta falta de sensación es la ausencia de descarga en los receptores; los receptores se adaptan a los estímulos constantes.

Esta adaptación no está provocada por «fatiga» o por cambios físicos o procesos químicos en el receptor. En lugar de eso, la adaptación se produce por las características físicas de la organización de las estructuras de la piel y de los órganos sensoriales cutáneos. Nafe y Wagoner (1941) registraron las sensaciones descritas por sujetos humanos cuando bajaban gradualmente un peso que provocaba la deformación de la piel. Percibían la presión mientras el peso estaba descendiendo y no se interrumpía el movimiento. Cuando se incrementaba el peso, la sensación era percibida mientras había movimiento hasta que, de nuevo, se paraba el descenso. También se registraban breves sensaciones de presión cuando se levantaba el peso y la piel recuperaba su forma. (Usted puede haber notado que al quitarse el sombrero, durante unos breves instantes, se siente como si todavía lo llevara puesto).

Capacidad de respuesta a los estímulos en movimiento. Un estímulo, moderado, constante y no dañino suele tener poca importancia para el organismo, por lo que resultan útiles los mecanismos de adaptación. Nuestros sentidos cutáneos son utilizados muy a menudo para analizar formas y texturas de objetos que se están moviendo con respecto a la superficie de la piel. A veces los objetos se mueven por sí mismos, pero con mayor frecuencia somos nosotros los que realizamos el movimiento.

Si se coloca un objeto en la palma de la mano y se pregunta que hay dentro de ella, manteniendo la mano inmóvil, se tendrá una gran dificultad, si no se mueve la mano, para reconocerlo únicamente por el tacto. Si después se mueve la mano y se palpa el objeto, manipulándolo entre la palma de las manos y la punta de los dedos, se podrá describir su forma tridimensional, dureza, textura, rugosidad,... etc. Obviamente, el sistema motor coopera marcadamente para añadir las sensaciones cinestésicas de los músculos y las articulaciones a las informaciones cutáneas. Si se aprieta el objeto y se nota, como reacción, una presión fuerte y bien localizada, es duro. Si esta reacción se siente menos intensa, una presión más difusa, es blando. Si se producen vibraciones al mover los dedos sobre él, es rugoso. Si se necesita un esfuerzo muy pequeño para mover el objeto mientras lo presionamos contra la piel, es resbaladizo. Si no produce vibraciones cuando se mueve sobre la piel, pero se mueve bruscamente y hay que hacer un esfuerzo para separar los dedos de su superficie, es pegajoso. De este modo, la sensación somática trabaja de forma dinámica con el sistema motor, que aporta información útil acerca de la naturaleza de los objetos que entran en contacto con la piel.

Temperatura

Las sensaciones de calor y de frío son relativas, no absolutas (excepto si son extremas). Hay un nivel de temperatura que, en una región concreta de la piel, producirá una sensación de temperatura neutra —ni frío ni calor—. Este punto del nivel neutral no es un valor absoluto, depende de la historia previa de estimulación térmica del área. Si la temperatura de una región de la piel se aumenta unos pocos grados, la sensación de calor es pronto reemplazada por una sensación neutra. Si la temperatura de la piel se baja de nuevo hasta su valor inicial se sentirá frío. Así pues, los incrementos de la temperatura disminuyen la sensibilidad de los receptores para el calor y aumentan la de los receptores para el frío. Ocurre lo contrario con el descenso de la temperatura cutánea. Esta adaptación a la temperatura ambiental puede ser demostrada fácilmente metiendo una mano en un recipiente con agua caliente y la otra en un recipiente con agua fría hasta que haya tenido lugar la adaptación. Entonces, si se introduce simultáneamente las dos manos en agua a la temperatura de la habitación, le parecerá fría en una mano y caliente en la otra.

Hay dos tipos de receptores térmicos, uno que responde al calor y otro que responde al frío. (Como veremos en la sección siguiente, hay otra categoría de receptores que responden al calor intenso y dan lugar a sensaciones de dolor). Todavía no conocemos bien cómo se produce la transducción de los cambios de temperatura en distintas tasas de descarga en los axones. Spray (1986) sugirió que la bomba sodio-potasio podría ser la responsable de la transducción sensorial en los receptores para el frío. Un descenso en la temperatura disminuye la acción de la bomba, lo cual provocaría que el sodio se acumulase en la terminación nerviosa libre y despolarizase su membrana. Respaldando a esta sugerencia, se ha visto que la *ouabaina*, una toxina que desactiva la bomba sodio-potasio, produce un

breve huso de descargas en las fibras de los receptores del frío en la piel de la rana. Después de este aumento de actividad, las fibras se volvían insensibles a los cambios de temperatura. Como es obvio, los detectores de calor deben funcionar por un mecanismo diferente.

Un ingenioso experimento de Bazet y cols. (1932) mostró, ya hace tiempo, que los receptores para el calor y el frío están situados en la piel, a diferente profundidad. Los investigadores estiraron en varones, no circuncisos, la piel del prepucio (extremo de piel) mediante suaves enganches. Aplicaron estimulación térmica en un lado de la piel enganchada y, mediante pequeños sensores de temperatura en el lado opuesto, registraron la tasa con la que los cambios de temperatura eran transmitidos a través de la piel. Entonces correlacionaron estas observaciones con los informes verbales de las sensaciones de frío o de calor de los sujetos. Los investigadores concluyeron que los receptores para el frío se situaban próximos a la piel, mientras que los receptores para el calor estaban localizados más profundamente en el tejido. (Este experimento demuestra a qué extremos llegan los científicos para obtener información —el juego de palabras es intencionado—).

Dolor

La historia del dolor es bastante diferente a la de la temperatura y de la presión; el análisis de esta sensación es extremadamente difícil. Es obvio, que la consciencia del dolor y la reacción emocional son controlados por mecanismos que se producen en el interior del encéfalo. Por ejemplo, se puede extraer un diente sin dolor bajo hipnosis, que no modifica la sensibilidad de los receptores para el dolor. Los estímulos que producen dolor tienden también a producir respuestas de huida propias de la especie y de retirada. Subjetivamente, estos estímulos *dañan* (perjudican) y por ello intentamos evitarlos activamente. Sin embargo, a veces nos sentimos mejor ignorando el dolor y dedicándonos a otras tareas. De hecho, el cerebro posee mecanismos que pueden reducir el dolor, en parte a través de la acción de los opioides endógenos. Estos mecanismos serán descritos en una sección posterior con más detalle.

La recepción del dolor, como ocurre con la sensación térmica, se produce por redes de terminaciones libres en la piel; parece que hay, al menos, tres tipos de receptores para el dolor (a los que normalmente denominamos *nociceptores* o «detectores de estímulos nocivos»). Los mecanoreceptores de umbral elevado son terminaciones nerviosas libres que responden a presiones intensas, lo que podría estar causado por algo que golpeara, estirara u oprimiera la piel. Un segundo tipo de terminaciones nerviosas libres parece responder a calores extremos, a los ácidos y a la presencia de *capsaicina*, el ingrediente activo del chile picante. Este tipo de fibras contienen receptores VR1, receptores ionotrópicos que contienen un canal catiónico (Kress y Zeilhofer, 1999). Caterina y cols. (2000) encontraron que ratones con una mutación contra la expresión de los receptores VR1 mostraban menos sensibilidad al dolor provocado por altas temperaturas y que podían beber agua a la que se había añadido capsaicina. Los animales respondían normalmente a los estímulos mecánicos nocivos. Presumiblemente, este receptor es responsable del dolor producido por las quemaduras en la piel y del dolor causado por la inflamación que se alivia al aplicar compresas frías.

Otro tipo de fibra nociceptiva contiene receptores que son sensibles al ATP (Burnstock y Wood, 1996). Estos receptores son canales ionotrópicos que controlan la entrada de iones sodio y calcio. Recordará el lector que el ATP está producido por las mitocondrias y que participa como fuente energética en los procesos metabólicos celulares. También se libera ATP cuando el aporte sanguíneo en una región del cuerpo se interrumpe (situación denominada *isquemia*, que se produce durante los espasmos de los vasos sanguíneos que causan la angina o las migrañas) o cuando se lesiona un músculo. También es producido por los tumores de crecimiento rápido. Por tanto, estos nociceptores pueden ser, al menos parcialmente, responsables del dolor que se produce en la angina, las migrañas, las lesiones musculares y el cáncer.

Vías somatosensoriales

Los axones somatosensoriales procedentes de la piel, los músculos o los órganos internos entran en el sistema nervioso central, vía los nervios espinales. Los axones de la cara y la cabeza entran principalmente a través del nervio trigémino (quinto par craneal). Los cuerpos celulares de las neuronas unipolares están localizados en el ganglio de la raíz dorsal y en el ganglio del nervio craneal. Los axones que llevan la información localizada con precisión, tal como la del tacto fino, ascienden a través de *las columnas dorsales* de la sustancia blanca de la médula espinal a los núcleos de la región inferior del bulbo. Desde aquí los axones se cruzan hacia el otro lado del encéfalo y ascienden por *el lemnisco medial* al *núcleo ventral posterior del tálamo*, el núcleo relevo de la información somatosensorial. Los axones desde el tálamo proyectan a la corteza somatosensorial primaria, que a su vez proyecta a la corteza somatosensorial secundaria. En contraste los axones que convergen con información poco localizada, como la temperatura y el dolor, sinaptan con otras neuronas en cuanto penetran en la médula espinal. Los axones de estas neuronas se cruzan al otro lado de la médula espinal y ascienden a través del *fascículo espinotalámico* al núcleo ventral posterior del tálamo (véase la ***figura 7.22***).

Como se vio en el capítulo 6, la corteza visual primaria contiene columnas de células, cada una de las cuales responde a rasgos concretos, como la orientación, la dominancia ocular, o la frecuencia espacial. Dentro de estas columnas hay *blobs* que contienen neuronas que responden a colores determinados. La corteza somatosensorial también tiene una disposición columnar; de hecho, estas

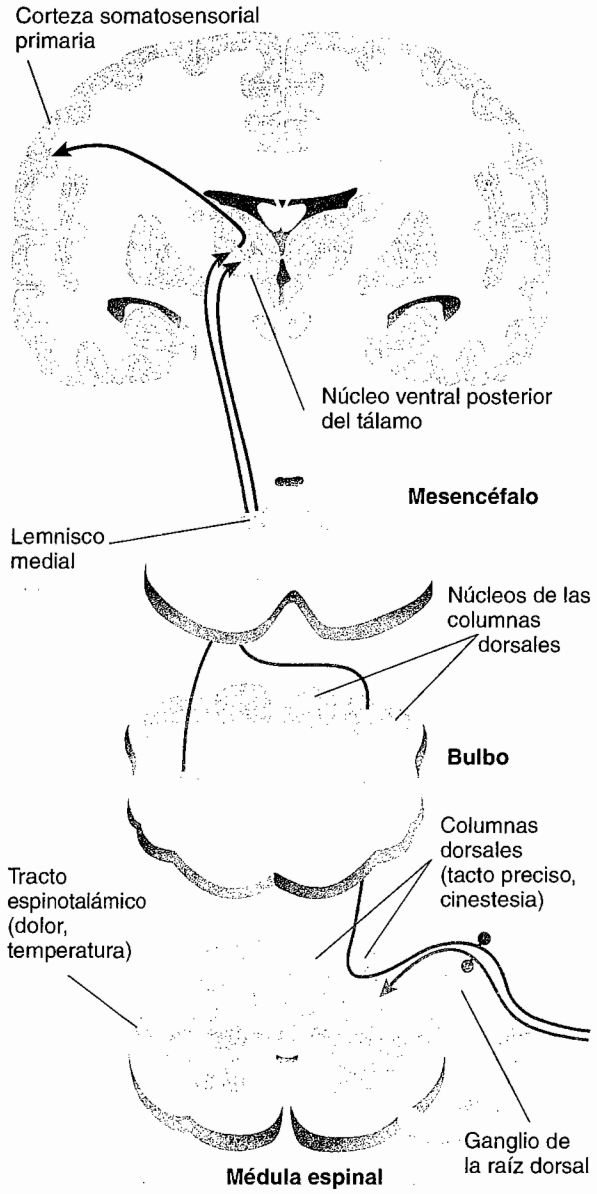


FIGURA 7.22

Vías somatosensoriales desde la médula espinal a la corteza somatosensorial. Obsérvese que la información de localización precisa (como es el tacto fino) y la información de localización poco precisa (como son el dolor y la temperatura) son transmitidas por vías diferentes.

columnas fueron descubiertas por Mountcastle (1957) antes de que fueran descritas en la visión o en la audición. Las neuronas de una columna responden a tipos de estímulos concretos (por ejemplo, temperatura o presión) aplicados en una zona determinada del cuerpo.

Dykes (1983) revisó estas investigaciones, indicando que la corteza somatosensorial primaria y secundaria están divididas, al menos, en cinco partes (o quizá hasta diez) con diferentes mapas de la superficie del cuerpo. En cada mapa, las células responden a una submodalidad de receptores sensoriales. No hace mucho, se han identificado áreas distintas que responden a receptores cutáneos de adaptación lenta, a receptores que detectan cambios en la elongación muscular, a receptores localizados en las articulaciones y a los corpúsculos de Pacini.

Como vimos en el capítulo 6, la corteza extraestriada consiste en distintas subáreas cada una de las cuales contiene una representación independiente del campo visual; por ejemplo, un área responde específicamente al color y a la forma, y otra responde al movimiento. La corteza somatosensorial parece seguir un esquema similar: cada mapa cortical del cuerpo contiene neuronas que responden a submodalidades específicas de estimulación. Indudablemente, nuevas investigaciones podrían aportar mayor exactitud en los mapas funcionales de las subáreas de la corteza de ambos sistemas sensoriales.

Como vimos en el capítulo 6, las lesiones de la corteza de asociación visual pueden causar agnosia visual y, como hemos visto en el inicio de este capítulo, las lesiones de la corteza de asociación auditiva pueden causar agnosia auditiva. Después de todo ello, quizá el lector no se sorprenda al enterarse de que las lesiones de la corteza somatosensorial de asociación puede causar agnosia táctil. Por ejemplo, Reed, Caselli y Farah (1996) describieron el caso de una paciente E. C., una mujer con lesiones en lóbulo parietal izquierdo que era incapaz de reconocer los objetos corrientes a través del tacto. Por ejemplo, la paciente identificaba una piña de pino como un cepillo, una cinta como una goma elástica o una concha como una chapa de botella. La alteración no era debida a una simple pérdida de sensibilidad táctil; la paciente conservaba sensibilidad al tacto ligero y al frío y calor de los objetos, y podía discriminarlos, fácilmente, por su tamaño, peso o rugosidad.

Nakamura y cols. (1998) describieron el caso del paciente M. T. que tenía un tipo diferente de agnosia táctil. El paciente M. T. tenía lesiones bilaterales de la circunvolución angular, una región del lóbulo parietal que rodea caudalmente el extremo de la cisura lateral. Este paciente, al igual que E. C., tenía un sensibilidad táctil normal, pero no identificaba los objetos por el tacto. Sin embargo, a diferencia de la paciente E. C., era capaz de *dibujar* los objetos que palpaba aunque no reconociera lo que eran (véase la ***figura 7.23***). El hecho de que pudiera dibujar los objetos quiere decir que su capacidad para percibir tactilmente los objetos de forma tridimensional debía estar intacta. Sin embargo, la lesión cerebral impedía que la información analizada por la corteza somatosensorial de asociación fuera transmitida a las partes del cerebro responsables del control del lenguaje —y de la consciencia—. Como se ha podido advertir, la lesión del paciente E. C. parece una agnosia visual aperceptiva y las alteraciones del paciente M. T. parecen una agnosia visual asociativa (descritas ambas en el capítulo 6). Por supuesto,

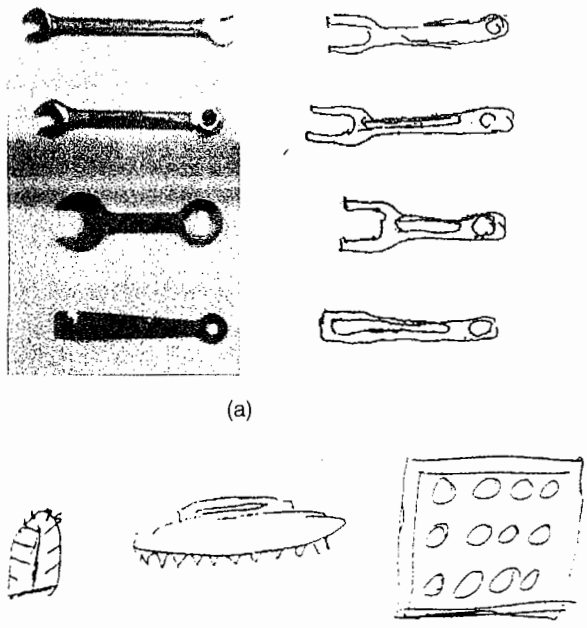


FIGURA 7.23

Agnosia táctil. (a) Dibujo de llaves inglesas, palpadas pero no vistas, por M.T., paciente con agnosia táctil asociativa. Aunque la paciente no reconoció los objetos como llaves, fue capaz de dibujarlas de forma precisa. b) Dibujos de objetos, palpados pero no vistos, por E. C., paciente con agnosia táctil aperceptiva. La paciente no reconocía los objetos al tocarlos, ni podía dibujarlos con precisión.

(De Nakamura, J., Endo, K., Sumida, T., y Hasegawa, T. *Cortex*, 1998, *34*, 375-388, and Reed, C. L., Caselli, R. J., and Farah, M. J. *Brain*, 1996, *119*, 875-888).

estas alteraciones son denominadas agnosia táctil aperceptiva y agnosia táctil asociativa.

Como ya se mencionó anteriormente, el reconocimiento táctil de los objetos requiere la cooperación entre el sistema somatosensorial y el motor. Cuando se intenta identificar objetos únicamente con el tacto, se los explora moviendo los dedos. Valenza y cols. (2001) informaron del caso de una paciente con una lesión cerebral en el hemisferio derecho que le había provocado una alteración llamada *apraxia táctil*. Como se verá en el capítulo 8, *apraxia* quiere decir alteraciones en la realización de movimientos intencionados, en ausencia de parálisis o debilidad muscular. Cuando los experimentadores le daban objetos a la paciente para que los identificara táctilmente con su mano izquierda, la paciente los exploraba con los dedos de una forma desorganizada. (La exploración e identificación con la mano derecha eran normales). Si el experimentador le guiaba los dedos, y hacía que explorara el objeto como lo hacen normalmente las personas, la paciente era capaz de reconocer la forma del objeto. Por lo tanto, su alteración estaba causada por un trastorno del movimiento y no por lesiones en los mecanismos cerebrales implicados en la percepción táctil.

Percepción del dolor

El dolor es un fenómeno curioso, es más que una mera sensación; sólo puede ser definido por cierta clase de respuestas de retirada o, en los sujetos humanos, mediante el relato verbal. El dolor puede ser modificado por los opioides, por hipnosis, por la administración farmacológica inerte como píldoras de azúcar, por las emociones e incluso por otras formas de estimulación como la acupuntura. Los esfuerzos que se han realizado en las investigaciones recientes para descubrir las bases fisiológicas de este fenómeno han supuesto un progreso importante.

Parece razonable preguntar *por qué* se siente dolor. La respuesta es que en la mayoría de los casos el dolor tiene un papel constructivo. Por ejemplo, las personas que tienen una insensibilidad congénita al dolor sufren un número anormalmente alto de lesiones, tales como cortes o quemaduras. Una mujer que no realizaba los cambios posturales que hacemos normalmente cuando las articulaciones comienzan a doler, terminó, como consecuencia, sufriendo lesiones medulares de las que resultó finalmente su muerte. Otras personas murieron por no notar la perforación del apéndice y las infecciones abdominales consecuentes (Sternbach, 1968). Estoy seguro de que una persona que está sufriendo una piedra en el riñón no se siente mejor por el hecho de saber que el dolor es más beneficioso que la enfermedad, pero el dolor es, de todas formas, muy importante para nuestra vida.

Como vimos anteriormente, el receptor VR1, un receptor de dolor que es sensible a la capsaicina, al calor y a los ácidos, parece estar involucrado en el dolor causado por la inflamación. Como Basbaum y Woof (1999) señalaron, la inflamación, que se acompaña frecuentemente de lesiones en la piel y en los músculos, aumenta notablemente la sensibilidad de la región inflamada a los estímulos dolorosos. Este efecto motiva que los sujetos disminuyan cualquier movimiento de la parte dañada y eviten que contacte con otros objetos. El efecto es reducir la probabilidad de nuevas lesiones.

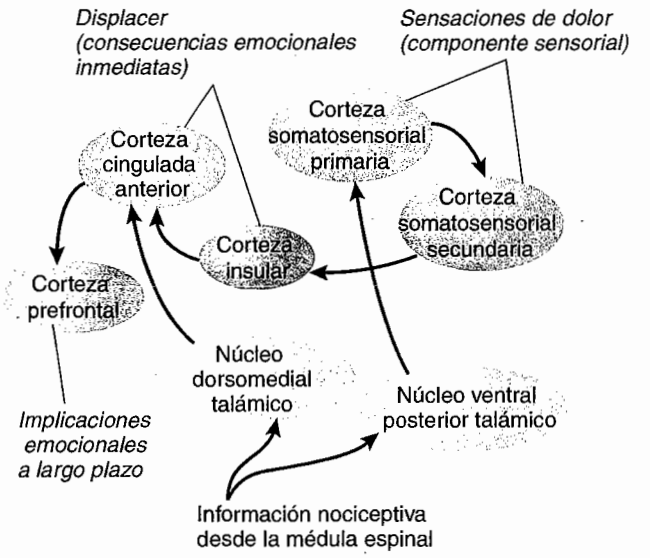
Algunos acontecimientos ambientales disminuyen la percepción de dolor. Por ejemplo, Beecher (1959) observó que muchos soldados americanos que volvían heridos de la batalla de Anzio, Italia, durante la Segunda Guerra mundial, no manifestaban dolor por sus heridas —y no necesitaban medicación—. Parecía que su percepción dolorosa había disminuido por el consuelo que sentían por haber sobrevivido a tal prueba. Hay otras situaciones en las que las personas, pese a manifestar que perciben el dolor, no parece importarles. Algunos tranquilizantes tie-

nen este efecto y también lo tienen las lesiones de ciertas zonas del encéfalo.

El dolor parece que tiene tres efectos diferentes en la percepción y en la conducta (Price, 2000). El primero es el componente sensorial (la pura percepción de la intensidad de un estímulo doloroso). El segundo componente son las consecuencias emocionales inmediatas del dolor —el displacer o el grado en el que el estímulo doloroso molesta—. Ésta es la característica que se redujo en algunos soldados en Anzio. El tercer componente es la implicación emocional a largo plazo del dolor crónico (la amenaza que representa este dolor para nuestra satisfacción y bienestar futuro).

Estos tres componentes del dolor parecen implicar a tres mecanismos cerebrales diferentes. El componente puramente sensorial está mediado por las vías que van desde la médula espinal, al núcleo ventral posterior del tálamo, y llegan a la corteza somatosensorial primaria y secundaria. El componente emocional inmediato del dolor parece estar mediado por vías que llegan a la corteza del cíngulo anterior y la corteza de la ínsula. El componente emocional a largo plazo parece estar mediado por vías que llegan a la corteza prefrontal (véase la ***figura 7.24***).

Vamos a considerar algunos indicios sobre los mecanismos cerebrales implicados en las respuestas emocionales, a corto y largo plazo, al dolor. Varios estudios han



7.24

Diagrama esquemático y simplificado de los mecanismos cerebrales involucrados en los tres componentes del dolor: el componente sensorial, el componente emocional inmediato y el componente emocional a largo plazo. (Adaptado de Price, D. B., *Science*, 2000, *288*, 1769–1772).

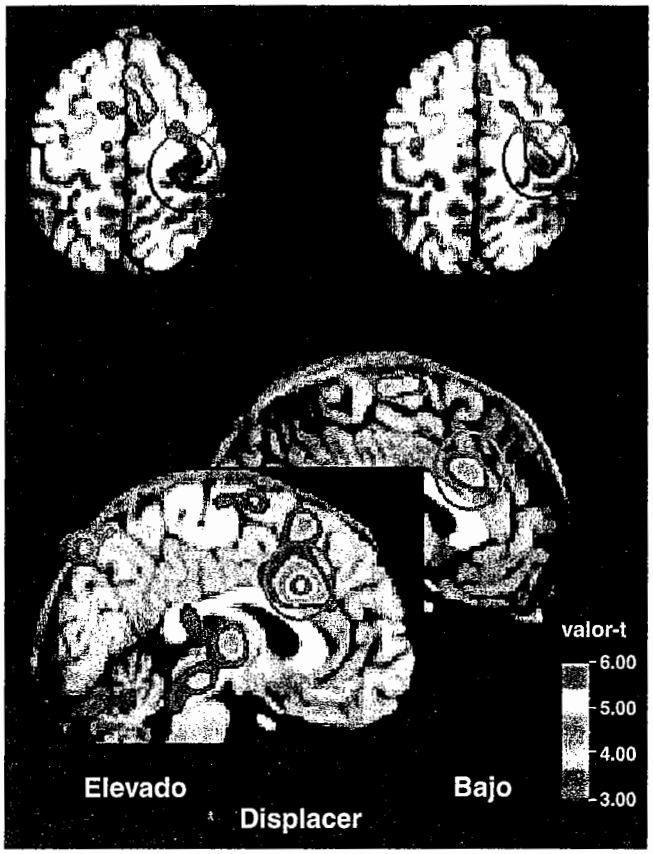
hallado que los estímulos dolorosos activan la corteza insular y la corteza del cíngulo anterior. Además, Ostrowsky y cols. (2002) hallaron que la estimulación eléctrica de la corteza insular provocaba descripciones de dolores quemantes o de sensaciones de punzadas. Las lesiones de esta región disminuyen en las personas las respuestas emocionales al dolor (Berthier, Starkstein y Leiguarda, 1933): continuaban sintiendo el dolor pero no parecían reconocer que era dañino. No se apartaban del dolor o de su amenaza.

Rainville y cols. (1997) provocaron sensaciones de dolor a sujetos humanos haciéndoles meter sus brazos en agua helada. En una de las situaciones usaron hipnosis para disminuir el displacer provocado por el dolor. La hipnosis funcionó; los sujetos decían que el dolor les parecía menos desagradable, aunque todavía intenso. Mientras, los investigadores utilizaron un escáner con TEP para medir la activación regional del cerebro. Hallaron que el estímulo doloroso incrementaba la actividad tanto en la corteza somatosensorial primaria como en la corteza cingulada anterior. Cuando los sujetos estaban hipnotizados y encontraban el dolor menos desagradable, la actividad en la corteza cingulada anterior disminuía, pero la de la corteza somatosensorial se mantenía alta. Presumiblemente, la corteza sensorial primaria está involucrada en la percepción del dolor y la corteza cingulada anterior lo está en sus efectos emocionales inmediatos (véase la ***figura 7.25***).

En otro estudio en el mismo laboratorio, Hofbauer y cols. (2001) provocaron el efecto opuesto. Presentaron a los sujetos un estímulo doloroso y utilizaron sugestión hipnótica para reducir la intensidad de percepción dolorosa. Observaron que la sugestión reducía la evaluación de los sujetos del dolor y también disminuía la activación en la corteza somatosensorial. Esto es, los cambios de la *intensidad* percibida de dolor se reflejan en cambios en la activación de la corteza somatosensorial, mientras que los cambios del *displacer* percibido que provoca el dolor se reflejan en cambios en la activación de la corteza cingulada anterior.

El último componente del dolor —las consecuencias emocionales del dolor crónico— involucra a la corteza prefrontal. Como veremos en el capítulo 11, las lesiones de la corteza prefrontal alteran la capacidad de las personas para hacer planes de futuro y para reconocer el significado personal de las situaciones en las que están implicados. Además de una falta general de comprensión, las personas con lesiones de la corteza prefrontal tienden a no sentirse afectadas por las implicaciones de las enfermedades crónicas —incluyendo el dolor crónico— para su futuro.

Una forma particularmente interesante de sensación dolorosa se produce después de la amputación de un miembro. Después de que el miembro haya sido cortado, más del 70 por ciento de los pacientes dicen que sienten como si el miembro perdido todavía existiera y que con frecuencia sienten dolor en él. Este fenómeno es conocido



7.25

Registros de escáner con TEP, mostrando las regiones cerebrales que responden a los componentes sensoriales y emocionales del dolor. Arriba: Vistas dorsales del encéfalo. La activación de la corteza somatosensorial primaria (círculo rojo) no resultó afectada por la reducción, mediante, sugestión hipnótica, del displacer provocado por el estímulo doloroso, lo que indica que esta región responde a los componentes sensoriales del dolor. Abajo: planos sagitales medios del encéfalo. La corteza cingulada anterior (círculo rojo) mostró mucho menos activación cuando el displacer del estímulo de dolor era reducido por sugestión hipnótica.
(De Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, Benoit, y Bushnell, M. C. *Science,* 1997, *277,* 968–971).

como del **miembro fantasma** (Melzak, 1992). Las personas con miembros fantasmas dicen que los sienten como muy real y que a menudo si intentan alcanzar algo con él, sienten como si hubiese respondido. A veces lo perciben como rígido y en una posición que sobresale y se sienten forzados a evitar golpearlo contra el marco de la puerta o a dormir en una posición que pudiera pillarlo contra el colchón. Las personas han descrito toda clase de sensaciones en los miembros fantasmas, tales como dolor, presión, calor, frío, humedad, comezón y pinchazos.

La explicación clásica de los miembros fantasmas había sido relacionada con la actividad de los axones sensoriales próximos a la zona de amputación del miembro. Presumiblemente, el sistema nervioso interpreta su actividad como proveniente del miembro perdido. Cuando se cortan los nervios y las conexiones entre las porciones proximales y distales no se pueden restablecer, los finales cortados en la porción proximal forman nódulos conocidos como *neuromas.* El tratamiento para estos dolores fantasmas ha sido cortar los nervios por encima de estos neuromas, cortar las raíces dorsales que llevan la información aferente desde estos nervios hacia la médula o hacer lesiones en las vías somatosensoriales de la médula espinal, el tálamo o la corteza cerebral. A veces estos procedimientos funcionaban durante un tiempo, pero con frecuencia el dolor volvía.

Melzak sugirió que la sensación del miembro fantasma es inherente a la organización de la corteza parietal. Como vimos en el capítulo 3, la corteza parietal está involucrada en la consciencia de nuestro propio cuerpo. Por supuesto que las personas con lesiones del lóbulo parietal (sobre todo si es el del hemisferio derecho) han llegado a empujar su propia pierna fuera de la cama, creyendo de verdad que era de otra persona. Melzak describe el caso de personas que habían nacido sin alguno de sus miembros y que, no obstante, tenían las sensaciones de miembro fantasma, lo que sugiere que nuestros cerebros están genéticamente programados para producir las sensaciones de los cuatro miembros.

Modificación endógena de la sensibilidad al dolor

Durante muchos años los investigadores han creído que la percepción del dolor puede ser modificada por estímulos ambientales. Trabajos recientes, iniciados en 1970, revelaron la existencia de circuitos neurales que, por activación, podían provocar analgesia. Una variedad de estímulos ambientales puede activar los circuitos productores de analgesia. La mayoría de estos estímulos provocan la liberación de opioides endógenos, que ya fueron descritos en el capítulo 4.

La estimulación eléctrica de localizaciones determinadas en el cerebro puede causar analgesia, la cual puede ser tan profunda que sirve como anestésico en las intervenciones quirúrgicas en ratas (Reynolds, 1969). Las localizaciones más efectivas parecen ser la sustancia gris periacueductal y la región rostroventral del bulbo. Mayer y Liebeskind (1974) informaron de que en la rata la estimulación de la sustancia gris periacueductal producía una analgesia equivalente a la que producen 10 miligramos (mg) de morfina por kilogramo de peso corporal, lo cual

miembro fantasma Sensaciones que parecen provenir de un miembro amputado.

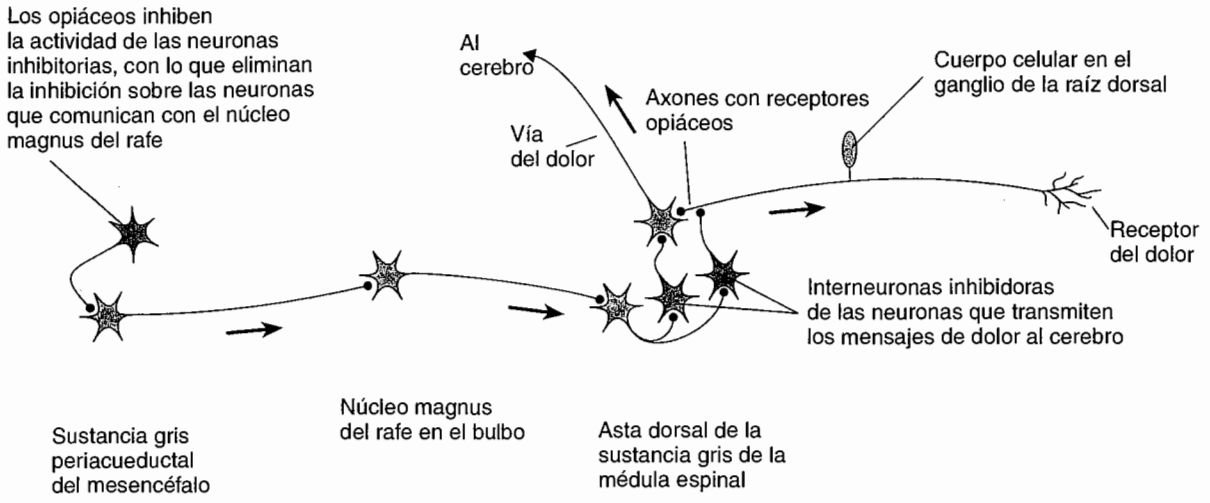


Figura 7.26

El circuito neural que media la analgesia, inducida por opiáceos, según la hipótesis de Basbaum y Fields (1978).

es una dosis alta. Esta técnica ha sido incluso utilizada en sujetos humanos con dolores crónicos para la reducción de dolores intensos: se implantan quirúrgicamente unos finos electrodos en zonas del sistema nervioso central, conectados con un dispositivo que por radiocontrol, permite que el paciente pueda administrarse estimulación eléctrica cuando la necesita (Kumar, Wyant y Nath, 1990).

La estimulación cerebral analgésica activa, aparentemente, los mecanismos neurales que reducen el dolor, provocando, principalmente, la liberación de opioides endógenos. Basbaun y Fields (1978, 1984), resumiendo su propio trabajo y el de otros investigadores, propusieron un circuito neural mediador de la analgesia inducida por los opioides. Básicamente, propusieron lo siguiente: los opioides endógenos (liberados en respuesta a estímulos ambientales o administrados como una droga) estimulan los receptores opioides de neuronas de la sustancia gris periacueductal. Como el efecto de los opioides parece ser inhibitorio (Nicoll, Alger y Jahr, 1980), Basbaum y Fields propusieron que las neuronas que tienen receptores opioides son, a su vez, interneuronas inhibitorias. De este modo, la administración de opioides activa las neuronas con las que sinaptan estas interneuronas (véase la ***figura 7.26***).

Las neuronas de la sustancia gris periacueductal envían axones al **núcleo magnus del rafe**, localizado en el bulbo. Las neuronas de este núcleo envían axones a la sustancia gris del asta dorsal de la médula; la destrucción de estos axones elimina la analgesia producida por una inyección de morfina. Los efectos inhibitorios de estas neuronas involucran aparentemente a una o dos interneuronas de la médula espinal (véase la ***figura 7.26***).

La sensibilidad al dolor puede regularse a través de conexiones neurales directas, o bien por la secreción de opioides endógenos. La sustancia gris periacueductal recibe conexiones procedentes de la corteza prefrontal, amígdala e hipotálamo (Beitz, 1982; Mantyh, 1983). Estas conexiones permiten que el aprendizaje y las reacciones emocionales afecten a la sensibilidad del animal al dolor, incluso sin la secreción de opioides.

Significado biológico de la analgesia

Parece que una proporción considerable de circuitos nerviosos están dedicados a reducir la intensidad del dolor. ¿Qué funciones realizan estos circuitos? Cuando un animal se enfrenta a un estímulo nocivo, normalmente interrumpe lo que está haciendo e inicia conductas de retirada o de escape. Obviamente, estas respuestas son bastante apropiadas. Sin embargo, algunas veces son contraproducentes. Por ejemplo, si un animal tiene una herida que le produce dolor crónico, la tendencia a las respuestas de huida interferirá con la ejecución de sus actividades diarias, tal como la de obtener comida. Por lo tanto, sería mejor que el dolor crónico inevitable fuese reducido.

Otra función útil de la analgesia es la supresión del dolor durante la realización de conductas biológicamente importantes, como la lucha o el apareamiento. Por ejemplo, entre los machos luchando para tener acceso a las hembras durante la época de apareamiento si el dolor provocara en los machos respuestas de retirada que interfirieran con la lucha se impediría el paso de los genes a la generación siguiente.

núcleo magnus del rafe Un núcleo del rafe que contiene neuronas que secretan serotonina las cuales proyectan sus axones al asta dorsal de la sustancia gris medular, está involucrado en la analgésia producida por opiáceos.

Consideremos, primero, los efectos de un dolor inevitable. Varios experimentos han mostrado que se puede producir analgesia por la propia aplicación de estímulos dolorosos o, incluso, de estímulos no dolorosos que habían sido asociados con otros dolorosos (esto es, a través de un condicionamiento clásico de la analgesia). Por ejemplo, Maier, Drugan y Grau (1982) administraron a ratas descargas eléctricas en la cola, inevitables para el animal, o descargas eléctricas que los animales podían evitar aprendiendo a dar una respuesta.

Aunque ambos grupos de sujetos recibían la misma cantidad de descargas eléctricas, solamente los que las recibían de forma *inevitable* mostraban analgesia. Esto es, cuando se medía su sensibilidad al dolor, se encontró que era menor que en los sujetos control. La analgesia era suprimida por la administración de naloxona, lo que indica que está mediada por la liberación de opioides endógenos. El resultado tiene buen sentido biológicamente. Si el dolor es evitable sirve para motivar al animal a dar las respuestas apropiadas. Si se produce haga lo que haga el animal, entonces una reducción de la sensibilidad al dolor es lo que más le conviene a éste. Derrotas frente a animales de la misma especie o la exposición al sonido o el olor de un depredador, todo ello, se ha visto que produce analgesia (Kavaliers, 1985; Lester y Fanselow, 1985; Hendrie, 1991).

El dolor puede disminuirse por la estimulación de regiones diferentes de las que están heridas. Por ejemplo, las personas con frecuencia se frotan o rascan las zonas de alrededor de una herida y, aparentemente, sienten una disminución en la intensidad del dolor. Como es sabido, en la acupuntura se insertan agujas en distintas partes del cuerpo para reducir el dolor. Las agujas se giran con frecuencia, lo que estimula los axones y las terminaciones nerviosas vecinas. Con frecuencia, la región que es estimulada está bastante lejos de aquella en la que se reduce la sensibilidad al dolor.

Diversos estudios experimentales han mostrado que la acupuntura produce analgesia (Kaptchuk, 2002). Mayer y cols. (1976) hallaron que la analgesia producida por la acupuntura (pero no la analgesia producida por hipnosis) puede ser bloqueada por la naloxona. Por ello, la acupuntura, pero no la hipnosis, parece provocar la analgesia a través de la liberación de opioides endógenos.

Si bien la reducción del dolor producida por la acupuntura puede ser más efectiva si una persona cree que obrará así, creer en ello no es la única razón por la que tiene efecto. Muchos estudios han demostrado que la acupuntura reduce la reacción al dolor de los animales de laboratorio, en los que, ciertamente, el «creer» no puede ser un factor. Lee y Beitz (1992) hallaron que la acupuntura, que era capaz de reducir la sensibilidad del animal a los estímulos dolorosos, también disminuía la producción de proteínas Fos en las neuronas somatosensoriales del asta dorsal de la médula espinal. (Se recordará del capítulo 5, que la producción de proteínas Fos indican que éstas han sido activadas).

Es evidente que ocuparse en conductas que son importantes para sobrevivir también reduce la sensibilidad al dolor. Por ejemplo, Komisaruk y Larson (1971) observaron que la estimulación suave de la vagina con un bastón de vidrio produce analgesia. Dicha prueba también incrementa la actividad de las neuronas de la sustancia gris periacueductal y disminuye la respuesta de las neuronas del tálamo ventrobasal a los estímulos dolorosos (Komisaruk y Steinman, 1987). El fenómeno también ocurre en los sujetos humanos; Whipple y Komisaruk (1988) observaron que la autoestimulación vaginal reduce la sensibilidad a los estímulos dolorosos, pero no a los estímulos táctiles neutros. Presumiblemente, la cópula desencadena mecanismos analgésicos. El significado adaptativo de este fenómeno está claro: los estímulos dolorosos producidos durante el desarrollo de la cópula tienen menos probabilidad de provocar conductas que lo interrumpan; de este modo, se incrementan las probabilidades de gestación.

resumen intermedio

Sentidos somáticos

La información sensorial cutánea se inicia en los receptores especializados de la piel. Los corpúsculos de Pacini proporcionan información acerca de la vibración. Los corpúsculos de Ruffini, parecidos a los de Pacini pero muchísimo más pequeños, responden a la vibración de la piel. Los corpúsculos de Meissner, situados en las papilas dérmicas e inervados por varios axones, responden a las vibraciones de frecuencias bajas o a los golpeteos breves sobre la piel. Los discos de Merkel, también situados en las papilas dérmicas, consisten en un único terminal dendrítico aplanado próximo a células epiteliales especializadas. Estos receptores responden a la presión. Las terminaciones nerviosas libres son las que detectan los estímulos dolorosos y los cambios de temperatura.

El sistema somatosensorial es más sensible a los cambios de los estímulos mecánicos. Si la piel no se mueve no se perciben estímulos no dolorosos, porque los receptores se adaptan a la presión mecánica constante. Los receptores de temperatura también se adaptan; cambios moderados en la temperatura de la piel son percibidos inicialmente como neutros y la desviación por encima o debajo de esa temperatura son percibidos como calor o frío. La transducción en los receptores de la temperatura puede producirse por cambios en la tasa de la bomba de sodio-potasio. Hay, al menos, tres tipos diferentes de receptores del dolor: mecanorreceptores de umbral elevado; fibras con receptores de capsaicina, que detectan el calor extremo, los ácidos y la presencia de capsaicina (e, indudablemente, un ligando natural, todavía no descubierto); y fibras sensibles al ATP, el cual es liberado durante la isquemia, después de las lesiones musculares y por el crecimiento tumoral rápido.

La información somatosensorial precisa y estrictamente localizada, es conducida por una vía a través de las colum-

nas dorsales y sus núcleos y por el lemnisco medial, conectando los núcleos de la columna dorsal con el núcleo ventral posterior del tálamo. La información del dolor y la temperatura asciende por la médula espinal a través del sistema espinotalámico. La sensibilidad orgánica alcanza el sistema nervioso central por medio de axones que viajan en los nervios a través del sistema nervioso autónomo.

Las neuronas de la corteza somatosensorial primaria están topográficamente dispuestas, según la zona del cuerpo desde la que reciben la información sensorial (representación somatotópica). Las columnas de la corteza somatosensorial responden a tipos de estímulos particulares procedentes de una región concreta del cuerpo. En estudios recientes se ha visto que diferentes tipos de receptores somatosensoriales envían su información a áreas diferentes de la corteza somatosensorial.

La percepción del dolor no es simplemente función de la estimulación de los receptores del dolor; es un fenómeno complejo que puede ser modificado por la experiencia y por el entorno. Los componentes sensoriales están mediados por la corteza sensorial primaria y secundaria, el componente emocional inmediato parece estar mediado por la corteza cingular anterior y por la corteza insular, y los componentes emocionales a largo plazo parecen estar mediados por la corteza profrontal. Estudios de neuroimagen funcional usando sugestión hipnótica, han comprobado que el decremento de la sensación de nocicepción reduce la activación de la corteza somatosensorial y que la reducción del displacer originado por el dolor reduce la activación de la corteza cingulada anterior. El fenómeno de miembros fantasmas, que se acompaña de dolores fantasmas, parece ser inherente a la organización del lóbulo parietal.

Exactamente igual que hay mecanismos para la reducción del dolor, los hay para la producción de la analgesia. Bajo circunstancias apropiadas, neuronas de la sustancia gris periacueductal son estimuladas a través de conexiones sinápticas con la corteza frontal, amígdala e hipotálamo. Además algunas células secretoras del cerebro liberan encefalinas, un tipo de opioides endógenos. Estos neuromoduladores activan los receptores de las neuronas de la sustancia gris periacueductal y aportan estimulación adicional a las neuronas de esta región. Las conexiones desde la sustancia gris periacueductal al núcleo magnus del rafe del bulbo activan las neuronas setoninérgicas allí localizadas. Estas neuronas envían axones al asta dorsal de la sustancia gris de la médula espinal, donde inhiben la transmisión de la información de dolor al cerebro. Las personas con dolor crónico son tratadas, a veces, mediante electrodos implantados en la sustancia gris periacueductal o en el tálamo, permitiendo que los pacientes se estimulen eléctricamente el cerebro cuando el dolor se hace insoportable.

La analgesia se produce cuando es importante para un animal el continuar una conducta que podría ser inhibida por el dolor —por ejemplo, copular o luchar—. Además, el dolor inevitable activa mecanismos cerebrales que producen analgesia, pero los evitables no lo hacen. La diferencia tiene sentido: si el dolor es inevitable, la sensación de dolor podría no mitigarse pero podría servir para motivar al animal a hacer un esfuerzo para escapar. Los opioides endógenos se han localizados en distintas zonas del encéfalo que, aparentemente, no están involucradas en la percepción del dolor, pero, indudablemente, estos neuromoduladores tienen funciones próximas a la analgesia. El hecho de que muchas personas escojan el autoadministrarse extractos opioideos de la amapola demuestra su potencial como reforzador de la conducta.

La analgesia también se produce por la estimulación de regiones distintas de las que están dañadas, lo cual es la base de la acupuntura. Este fenómeno puede ser demostrado con animales de laboratorio, lo que sugiere que tiene bases fisiológicas. La administración de un placebo también puede producir analgesia. Dado que este efecto es bloqueado por la naloxona, debe implicar la liberación de opioides endógenos.

Gusto

Los estímulos que hemos descrito hasta ahora producen potenciales receptores por la acción de energía física: termal, fotónica (incluye la luz) o cinética. Sin embargo, los estímulos recibidos por los dos últimos sentidos que estudiaremos —gusto y olfato— interaccionan con sus receptores químicamente. En esta sección vamos a tratar el primero de ellos: el gusto.

Los estímulos

El gusto está claramente relacionado con la ingesta; esta modalidad sensorial ayuda a determinar la naturaleza de las cosas que ponemos en la boca. Para que una sustancia pueda degustarse, las moléculas tienen que disolverse en la saliva y llegar a los receptores de la lengua. El gusto de las diferentes sustancias varía pero mucho menos de lo que generalmente se cree. Sólo hay cinco cualidades gustativas: *amargo*, *ácido*, *dulce*, *salado* y *umami*. Nos resultan conocidas las cuatro primeras, y describiremos la quinta un poco más tarde. El sabor no es lo mismo que el gusto, está compuesto por la olfacción y el gusto; a una persona anósmica (la persona que ha perdido el olfato) o una persona que tenga obstruidas las fosas nasales, una cebolla le sabe igual que una manzana y un filete le sabe parecido a masticar una cartulina ligeramente salada.

La mayoría de los vertebrados poseen un sentido del gusto que responde a las cinco cualidades del gusto. (Una excepción son los felinos, la familia de los gatos: los leones, tigres, leopardos y los gatos caseros no detectan el dulce). Realmente, los receptores de dulce son identificadores de comida. Muchas comidas de gusto dulce, como las frutas y algunas verduras son «verdadera comida» (Ramírez, 1990). Los receptores de salado detectan la presencia de cloruro sódico. En algunos ambientes, con la dieta habitual, se ingieren cantidades inadecuadas de esta

sustancia, por lo que los detectores de cloruro sódico ayudan al animal a detectar su presencia. Las lesiones que causan pérdidas de sangre provocan la disminución del sodio del organismo, por lo que la habilidad para reconocer rápidamente esta pérdida, puede ser crítica.

La mayoría de las especies animales ingerirán fácilmente sustancias de sabor dulce o ligeramente saladas. Sin embargo, tenderán a evitar las sustancias de sabor ácido o amargo, debido a que la actividad bacteriana hace que la mayoría de los alimentos se vuelvan ácidos cuando se deterioran. El gusto ácido provoca una reacción de evitación. (Por supuesto, hemos aprendido a hacer mezclas de dulce y ácido muy apreciadas, como la limonada). El gusto amargo es rechazado casi universalmente y no se puede mejorar con facilidad este rechazo añadiendo dulce. Muchas plantas producen alcaloides venenosos, lo que las protege de ser comidas por los animales. Los alcaloides tienen sabor amargo; por ello, los receptores del amargo sirven, indudablemente, para que los animales se mantengan alejados de estas sustancias químicas.

Anatomía de los botones y las células gustativas

La lengua, el paladar, la faringe y la laringe contienen aproximadamente 10.000 botones gustativos. La mayoría de estos órganos están localizados alrededor de las *papilas*, pequeñas protuberancias de la lengua. Las *papilas fungiformes* situadas en los dos tercios anteriores de la lengua, contienen hasta ocho botones gustativos, además de receptores para la presión, tacto y temperatura. Las *papilas foliadas* consisten en pliegues paralelos, que pueden ser hasta unos ocho, situados en los laterales de la zona posterior de la lengua. Hay aproximadamente unos 1.300 botones localizados en estos pliegues. Las *papilas circunvaladas*, dispuestas en V invertida en el tercio posterior de la lengua, contienen unos 250 botones gustativos. Tienen la forma de una pequeña meseta rodeada de un espacio hendido a modo de una zanja. Los botones gustativos consisten en grupos de 20 a 50 células receptoras, neuronas especializadas, dispuestas de forma parecida a los gajos de una naranja. Los cilios están localizados en el extremo de cada célula, estos cilios se proyectan a través de una abertura en el botón gustativo (el poro) hacia la saliva que baña la lengua. Entre las células receptoras vecinas hay uniones estrechas, lo que evita que desde la saliva las sustancias se difundan libremente al interior del propio botón gustativo. La figura 7.27 muestra la apariencia de una papila circunvalada; una sección a través de la zanja circundante que contiene los botones gustativos (véase la ***figura 7.27***).

Las células receptoras del gusto forman sinapsis con las dendritas de neuronas bipolares cuyos axones envían información gustativa al cerebro a través de los pares craneales sexto, noveno y décimo. Estas células receptoras tienen una vida media de sólo 10 días. Se desgastan

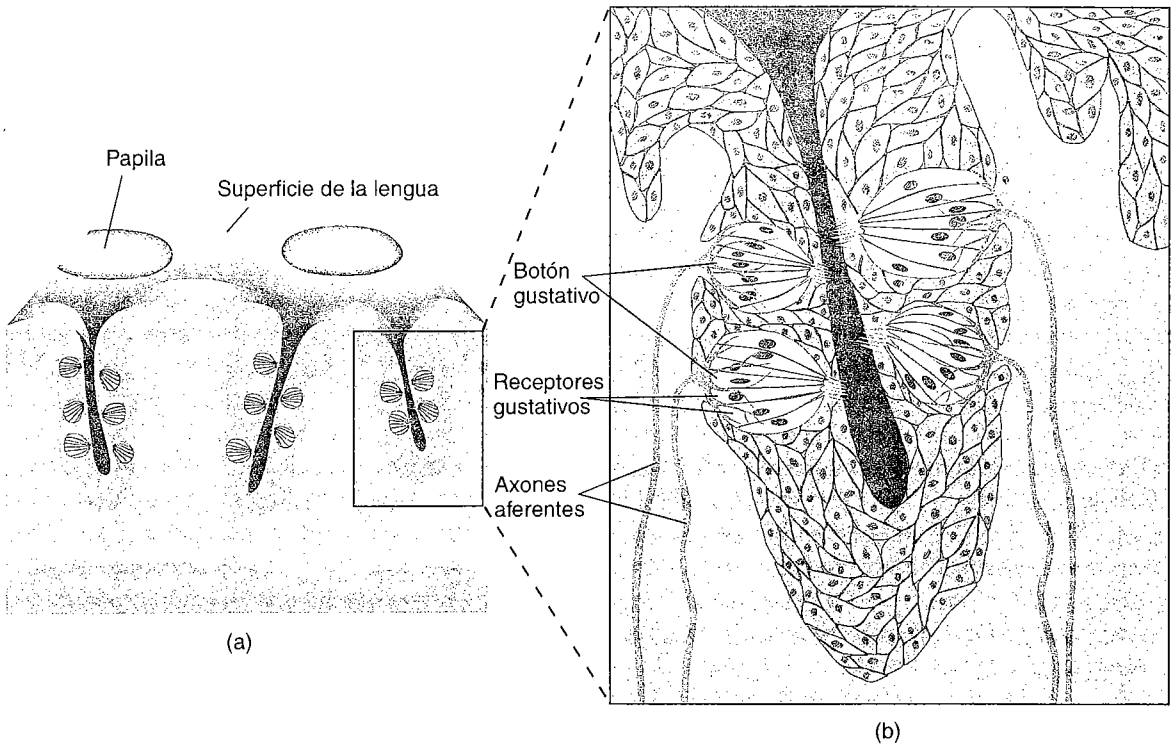


Figura 7.27

La lengua. (a) Papila de la superficie de la lengua. (b) Botones gustativos.

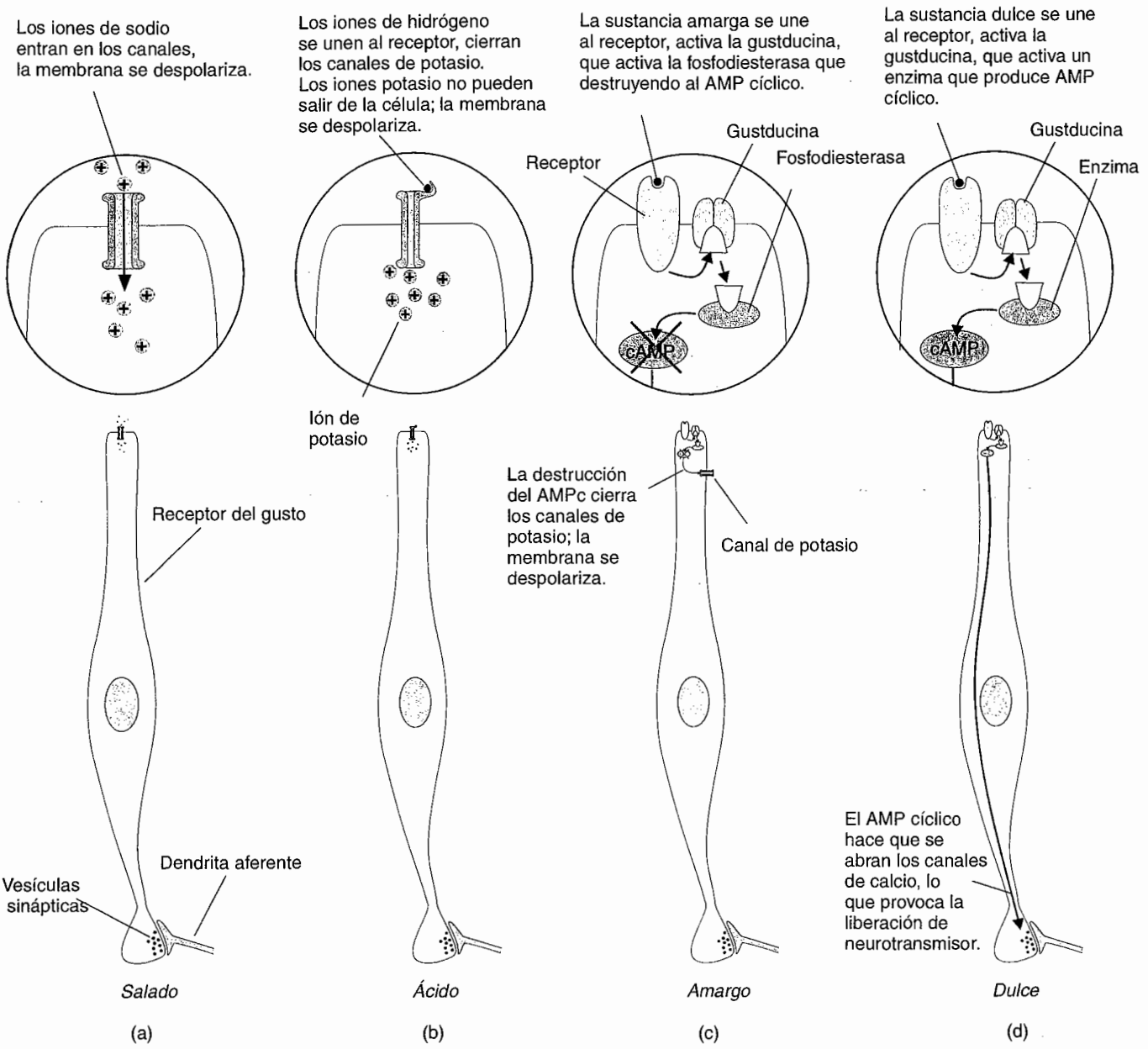


FIGURA 7.28

Transducción de la información gustativa. (a) Gusto salado. (b) Gusto ácido. (c) Gusto amargo. (d) Gusto dulce.

rápidamente; están expuestas a un ambiente bastante hostil. Cuando degeneran, son reemplazadas por células de nuevo desarrollo, la dendrita de la neurona bipolar se incorpora a la nueva célula (Beidler, 1970).

Percepción de la información gustativa

La transducción del gusto es semejante a la transmisión química que tiene lugar en las sinapsis: la molécula del estímulo gustativo se une al receptor y produce cambios en la permeabilidad de la membrana que provocan el potencial receptor. Las diferentes sustancias se unen con distintos tipos de receptores, produciendo las diferentes sensaciones gustativas. En esta sección se describirán los conocimientos que se tienen sobre la naturaleza de las moléculas con características gustativas determinadas y sobre los receptores que detectan su presencia. Debe señalarse que en algunos casos los investigadores han descubierto más de un tipo de receptor para un determinado gusto y que diferentes tipos de receptores han sido hallados en distintas especies. Esto es, la descripción que sigue y la información de la figura 7.28 debe tomarse como una muestra representativa más que como un panorama definitivo.

Para un gusto salado la sustancia debe ionizarse. Sin embargo, el mejor estímulo para los receptores de salado es el cloruro sódico (NaCl), una gran variedad de sales que contienen cationes metálicos (tales como Na^+, K^+ y Li^+) con un anión pequeño (como Cl^-, Br^-, SO_4^{2-} o NO_3^-) provocan un gusto salado. El receptor molecular parece ser un simple canal de sodio. Cuando el sodio está presente en la saliva, entra en la célula gustativa y la despolariza, provocando potenciales de acción que hace que se libere neurotransmisor (Avenet y Lindemann, 1989; Kinnamon y Cummings, 1992) (véase la ***figura 7.28a***). La mejor demostración de que el canal de sodio está implicado es el hecho de que el amiloride, una droga que se sabe que bloquea los canales de sodio, evita que el cloruro sódico active las células gustativas y disminuye la sensación de salado. Sin embargo, la droga no bloquea completamente la sensación en sujetos humanos, por lo que la mayoría de los investigadores creen que debe haber más de un tipo de receptor implicado (Schiffman, Lockhead y Maes, 1983; Ossebaard, Polet y Smith, 1997).

Los receptores para el ácido parecen responder a los iones hidrógeno presentes en las soluciones ácidas. Sin embargo, como la acidez de un ácido determinado no es sólo una función de la concentración de iones hidrógeno, los aniones deben tener, igualmente, algún efecto. El efecto de este anión aún no se conoce. Kinnamon, Dionne y Beam (1988) sugirieron que la acidez se detecta por lugares en los canales de potasio en la membrana de los cilios de las células gustativas. Estos canales normalmente están abiertos, permitiendo que los iones K^+ salgan de la célula. Los iones de hidrógeno se unen a estos lugares y cierran los canales. Su cierre bloquea esta corriente de salida y despolariza la membrana, provocando potenciales de acción (véase la ***figura 7.28b***).

Las sustancias amargas y dulces son más difíciles de caracterizar. El estímulo típico para provocar la sensación de amargo es una planta alcaloide, como la quinina; para el dulce es un azúcar, como la glucosa o la fructosa. El hecho de que algunas moléculas produzcan ambas sensaciones sugiere que los receptores para el amargo y para el dulce pueden ser similares. Por ejemplo, la piel de las naranjas amargas (naranjas de Sevilla) contienen un glucósido (azúcar complejo) de gusto extremadamente amargo; al añadir un ión de hidrógeno a la molécula, se hace intensamente dulce (Horowitz y Gentili, 1974). Algunos aminoácidos tienen un gusto intensamente dulce. Por cierto, el edulcorante comercial aspartamo consiste simplemente en dos aminoácidos: aspartato y fenilalanina.

Investigaciones recientes sugieren que el amargo no es detectado por un único receptor. En cambio, parece ser que existe una familia de receptores del amargo, cuyos genes están localizados en los cromosomas 5, 7 y 12 (Matsunami, Montmayeur y Buck, 2000). La posible existencia de al menos 24 receptores diferentes del amargo sugiere que, aunque estos diferentes componentes del amargo comparten una cualidad gustativa común, son detectados de diferentes maneras. Como ya vimos, muchos compuestos que se encuentran en la naturaleza con sabor amargo son venenosos. En lugar de confiar la detección a un sólo receptor, el proceso evolutivo nos ha otorgado la capacidad de detectar una amplia variedad de compuestos de distintas formas moleculares.

Los receptores del amargo están acoplados a una proteína G, llamada **gustducina**, que es muy similar en su estructura molecular a la *transducina*, la proteína G involucrada en la transducción de la información fotónica en la retina (McLaughlin y cols., 1993). Cuando una molécula amarga se une al receptor, la gustducina activa la fosfodiesterasa, una enzima que destruye el AMP cíclico. Por ello, la detección de una molécula de gusto amargo por el receptor provoca un decremento del AMP cíclico intracelular. En las células receptoras del gusto, como en los fotorreceptores, parece que los canales de potasio del cuerpo de la célula receptora gustativa se mantienen normalmente abiertos por la acción del AMP cíclico, lo que permite un flujo de salida constante de cationes K^+. Por ello, una disminución en el nivel de AMP cíclico provoca que se cierren los canales de potasio y la membrana se despolarice (véase la ***figura 7.28c***).

La mayoría de las moléculas que tienen gusto dulce poseen un ión hidrógeno situado a 0,3 nm de un lugar en que tomarán un ión hidrógeno. Probablemente, los receptores del dulce tienen lugares emparejables con éstos. Los receptores del dulce, como los del amargo, parecen estar asociados a la gustducina. Wong, Gannon y Margolskee (1996) provocaron una mutación en ratones usando técnicas de ingeniería genética que permiten a los investigadores suprimir («knock out») un gen determinado (en este caso, el gen responsable de la producción de la gustducina). Tal y como cabría esperar, los ratones no respondían a las sustancias amargas. Pero, además, tampoco respondían a las dulces. (Respondían a las sustancias ácidas y las saladas). La unión de las moléculas de gusto dulce a sus receptores provoca un aumento en el nivel de AMP cíclico en la célula. Este segundo mensajero hace que se abran los canales de calcio, y la entrada de iones de calcio subsecuente provoca que la célula libere su neurotransmisor (Lindemann, 1996) (véase la ***figura 7.28d***).

Recientemente, los investigadores han propuesto la existencia de una quinta cualidad gustativa: el *umami*. El **umami**, palabra japonesa que significa «buen gusto», corresponde al gusto del glutamato monosódico (GMS), una sustancia usada con frecuencia en la cocina asiática para intensificar el sabor (Kurihara, 1987; Scott y Plata-

gustducina Una proteína G que tiene un papel vital en la transducción del dulce y del amargo.

umami Sensación gustativa producida por el glutamato.

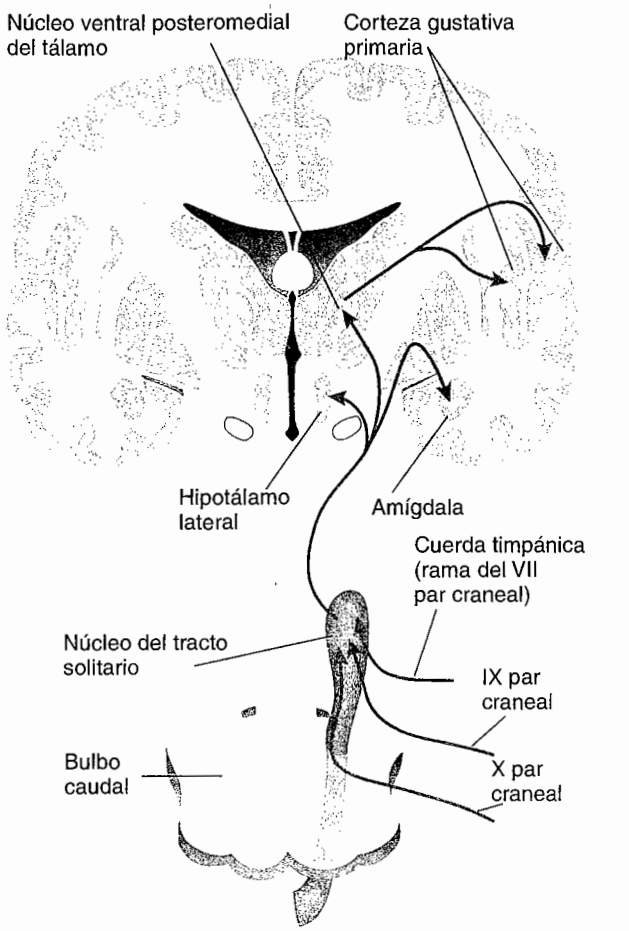
Salaman, 1991). El GMS está presente de forma natural en carnes, quesos y algunos vegetales. Chaudhari y cols. (1996) propusieron la existencia de un receptor metabotrópico especializado (mGluR4), que podría ser el responsable de la detección del gusto para el glutamato. Estos investigadores encontraron este receptor en los botones gustativos, pero no en otras partes de la lengua. También señalaron que las ratas no distinguen el gusto del GMS del de un ligando para ese receptor, el L-AP4. La activación del receptor de mGluR4 parece cerrar un canal de cationes, por lo que se despolariza la membrana (Bigiani y cols., 1997).

También ha sido propuesta una sexta cualidad gustativa. Las grasas (triglicéridos) consisten en tres moléculas de ácidos grasos unidas a una molécula de glicerol, un carbohidrato. Debido a que un gramo de grasas contiene casi el doble de calorías que un gramo de proteínas o de carbohidratos, parece razonable que pueda haber habido una selección natural de los receptores identificadores de las grasas. El hecho de que las personas muestren una fuerte preferencia por las comidas ricas en grasa sugiere que podemos detectar la presencia de este compuesto. Sin embargo, hasta hace muy poco, la mayoría de los investigadores creían que identificábamos las grasas por su textura o «sensación en la boca» y, quizá, por su olor. Ahora parece que la lengua puede poseer, efectivamente, receptores gustativos que detectan la presencia de grasas.

Actualmente se postula que estos receptores, si es que existen, detectan ácidos grasos. La lengua contiene *lipasa lingual*, una enzima que rompe las moléculas grasas en sus componentes (Lohse y cols., 1997). Además, las membranas apicales de los botones gustativos contienen transportadores de ácidos grasos, moléculas que permiten la entrada de los ácidos grasos al interior de la célula (Fukuwatari y cols., 1977). Gilbertson y cols. (1997), usando el método de «patch-clamp» para el registro de células gustativas individuales, hallaron que la presencia de ácidos grasos cierra un canal de potasio que normalmente está abierto, despolarizando la membrana. Sólo los ácidos grasos esenciales (que han de obtenerse mayoritariamente de una dieta de origen animal) tienen este efecto, lo que sugiere que los receptores identifican las grasas que son nutritivamente más importantes.

Vía gustativa

La información gustativa es transmitida a través de los pares craneales 7, 9 y 10. La información desde la parte anterior de la lengua viaja por la **cuerda timpánica**, una rama del séptimo par craneal (nervio facial). Los receptores del gusto de la parte posterior de la lengua envían la información por la rama lingual (lengua) del noveno par craneal (nervio glosofaríngeo); el décimo par craneal (el vago) lleva información de los receptores del paladar blando y la epiglotis. La cuerda timpánica toma este nombre porque pasa a través del oído medio,



7.29

Vías neurales del sistema gustativo.

justo al lado de la membrana timpánica. Debido a su localización es accesible para el registro o la estimulación con un electrodo. Los investigadores han registrado incluso la actividad de este nervio durante intervenciones quirúrgicas del oído.

La primera estación de relevo para el gusto es el **núcleo del tracto solitario**, localizado en el bulbo. En los primates, las neuronas de este núcleo sensibles al gusto envían sus axones al núcleo ventral posteromedial del tálamo, un núcleo que también recibe información somatosensorial a través del nervio trigémino (Beckstead, Morse y Norgren, 1980). Las neuronas del tálamo con respuesta al gusto envían sus axones a la corteza gustativa primaria, que está

cuerda timpánica La rama del nervio facial que en su recorrido pasa por debajo del tímpano; trasmite la información gustativa de la parte anterior de la lengua y controla la secreción de algunas glándulas salivales.

núcleo del tracto solitario Un núcleo del bulbo que recibe información de los órganos viscerales y del sistema del gusto.

localizada en el opérculo de la corteza frontal y en la corteza insular (Pritchard y cols., 1986). Las neuronas de esta región proyectan a la corteza gustativa secundaria, localizada en la corteza orbitofrontal lateral caudal (Rolls, Yaxley y Sienkiewicz, 1990). A diferencia de la mayoría de las otras modalidades sensoriales, el gusto está representado ipsilateralmente en el cerebro (esto es, el lado derecho de la lengua proyecta al lado derecho del cerebro y el izquierdo proyecta al izquierdo (véase la ***figura 7.29***).

La información gustativa también llega a la amígdala, al hipotálamo y al prosencéfalo basal adyacente (Nauta, 1964; Russchen, Amaral y Price, 1986). Muchos investigadores creen que las vías hipotalámicas intervienen mediando el efecto reforzante de los gustos dulce y salado. De hecho, algunas neuronas del hipotálamo responden a un estímulo dulce sólo cuando el animal tiene hambre (Rolls y cols., 1986).

Codificación neural del gusto

Casi todas las fibras de la cuerda timpánica responden a más de una cualidad gustativa y muchas responden también a los cambios de temperatura. Sin embargo, la mayoría presentan preferencia para una cualidad gustativa particular. La figura 7.30 muestra la respuesta promedio de las fibras de la cuerda timpánica y del nervio glosofaringeo de la rata a la sacarosa (S), el NaCl (N), el HCl (H), la quinina (Q) y el agua (W), tal y como lo registraron Nowlis y Frank (1977) (véase la ***figura 7.30***).

Scott y sus colaboradores (Scott y cols., 1991; Smith-Swintosky, Plata-Salaman y Scott, 1991) operaron a primates, colocando dispositivos que permitían registrar la actividad de neuronas individuales de la corteza gustativa primaria mientras los animales estaban despiertos y alerta. Algo más de un 3 por ciento de las células que estudiaron respondían al gusto. Otras respondían al movimiento de la boca o a varios estímulos somatosensoriales. Muchas células no respondían frente a ninguno de los estímulos que probaron los investigadores.

A pesar de que las neuronas con respuestas gustativas del núcleo del tracto solitario y del tálamo gustativo se distribuyen de forma semejante a la observada en la superficie de la lengua (Becktead, Morse y Norgren, 1980; Scott y cols. 1986), en la corteza gustativa la distribución no parece ser sistemática. Sin embargo, los investigadores encontraron agrupaciones de neuronas con características de respuesta parecidas, lo que sugiere que, a semejanza de lo que ocurre en otras regiones de la corteza sensorial, la corteza gustativa puede estar organizada en columnas. Estos autores encontraron dos grupos principales de neuronas con respuesta al gusto: dulce y salado. Encontraron, también, células que responden al ácido y al amargo, pero su respuesta estaba menos diferenciada. Observaron que las concentraciones mínimas para el salado, dulce, ácido y amargo que provocaban respuestas en estas neuronas eran muy parecidas a los valores mínimos de concentración que los sujetos humanos pueden detectar. Mediante registros en la corteza gustativa secundaria, Rolls y sus colegas (revisado por Rolls, 1995a) encontraron dos tipos de neuronas según sus respuestas, las que están muy afinadas y las que están poco afinadas a un único gusto o a una combinación de ellos.

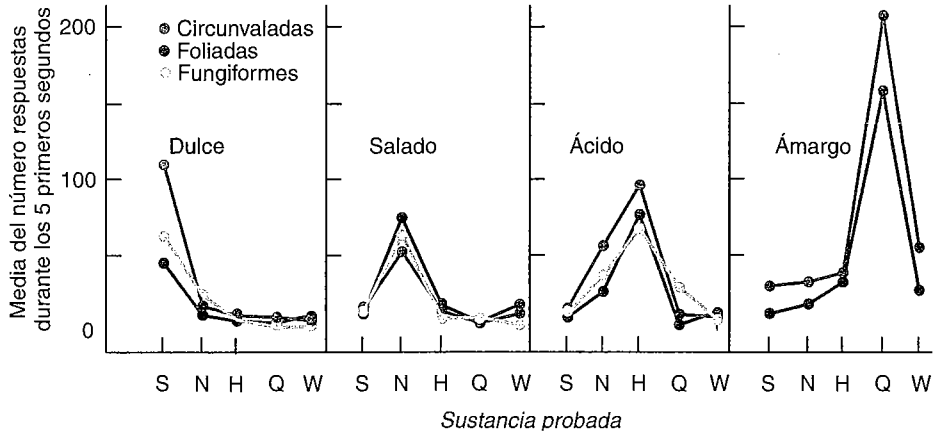


Figura 7.30

Media del número de respuestas registradas en los axones de la cuerda timpánica y en los del nervio glosofaríngeo durante los primeros 5 segundos después de aplicar azúcar (S), ClNa (N), ClH (H), quinina (Q) y agua (W). Las características de respuestas de los axones se han categorizado como dulce, salado, ácido o amargo.

(De Nowlis, G. H., y Frank, M., en *Olfaction and Taste 6,* editado por J. Le Magnen y P. MacLeod. Washington, DC: Information Retrieval, 1977).

resumen intermedio

Gusto

Los receptores del gusto detectan únicamente cinco cualidades sensoriales: amargo, ácido, dulce, salado y umami. Los alimentos amargos a menudo contienen plantas alcaloides, muchas de las cuales son venenosas. Las comidas ácidas han sufrido frecuentemente fermentación bacteriana, la cual puede producir toxinas. Por otra parte, los alimentos dulces (como la fruta) son corrientemente nutritivos y buenos para comer y los salados contienen un catión esencial: el sodio. El hecho de que las personas de las culturas opulentas actuales tiendan a ingerir cantidades excesivas de comidas dulces y saladas sugiere que estas características gustativas son naturalmente reforzantes. El umami, el gusto del glutamato, identifica a las proteínas.

Los receptores moleculares del salado parecen ser simples canales de sodio. Los receptores del ácido parece que detectan la presencia de iones de hidrógeno, los cuales cierran los canales de potasio localizados en los cilios y despolarizan la membrana de la célula. El amargo y el dulce son detectados por receptores unidos a la gustducina, una proteína G. La estructura de las moléculas de gusto amargo parece incluir un residuo hidrófobo y algunas tienen también una región con una carga positiva. Las moléculas amargas activan la fosfodiesterasa, que destruye el AMP cíclico y cierra los canales de potasio que despolarizan la membrana celular. La mayoría de las moléculas de gusto dulce tienen un ión de hidrógeno, situado a 0,3 nm del lugar que tomará un ión de hidrógeno. Las moléculas dulces incrementan los niveles del AMP cíclico que abre los canales de calcio y esto provoca la liberación de neurotransmisor. El gusto a glutamato (umami) es detectado por un receptor metabólico del glutamato concreto (mGluR4). Las grasas, componente importante de la dieta, pueden también ser detectadas gustativamente, al menos indirectamente. La lengua contiene una enzima que convierte en la boca algunas de las grasas en ácidos grasos, los cuales parece que se transportan a las células gustativas, donde estimulan receptores especializados.

Desde la parte anterior de la lengua, la información gustativa viaja a través de la cuerda timpánica, una rama del nervio facial que pasa próxima al tímpano en su camino hacia el cerebro. La parte posterior de la lengua envía información a través del nervio glosofaringeo, y el paladar y la epiglotis envían esta información a través del nervio vago. La información gustativa es recibida por el núcleo del tracto solitario (localizado en el bulbo) y reenviada a través del tálamo ventral posteromedial a la corteza gustativa primaria, en la corteza del opérculo y en áreas de la ínsula. La corteza orbitofrontal caudolateral contiene la corteza gustativa secundaria. La información gustativa también es enviada a la amígdala, el hipotálamo y el prosencéfalo basal.

Olfato

El olfato es el segundo sentido químico; ayuda a identificar los alimentos y evitar los que están estropeados o no son apropiados para comer. Ayuda a muchas especies a seguir la pista o a detectar a los depredadores y a identificar a los amigos, a los enemigos y a las parejas receptivas. Para los humanos, la olfacción es la más enigmática de las modalidades sensoriales. Los olores tienen la peculiar capacidad de evocar recuerdos, a menudo muy vagos, que parecen haber ocurrido en el pasado distante (un fenómeno que Marcel Proust describió vívidamente en su libro *En busca del tiempo perdido*). Aunque las personas pueden discriminar entre varios miles de olores diferentes, carecemos de un buen vocabulario para describirlo. Es relativamente fácil describir lo que vemos o lo que oímos, pero no la descripción de un olor. Todo lo más que podemos decir es que huele a algo. Así, el sistema olfativo parece estar especializado en *identificar cosas*, no en analizar cualidades concretas.

El estímulo

El estímulo olfativo (conocido técnicamente, en inglés, como *odorants*) consiste en sustancias volátiles que tienen un peso molecular comprendido entre 15 y 300. Casi todos los compuestos olorosos son lípidos solubles y de origen orgánico. Sin embargo, muchas sustancias que cumplen estos criterios no huelen a nada; nos queda, por tanto, mucho que aprender acerca de la naturaleza de los olores.

Anatomía del aparato olfativo

Nuestros seis millones de células receptoras olfatorias se sitúan dentro de dos porciones de la membrana mucosa (el **epitelio olfatorio**), ocupando, cada una de ellas, un área de cerca de 2,54 cm^2. El epitelio olfatorio está localizado en la parte superior de la cavidad nasal, como se muestra en la ***figura 7.31***. Menos del diez por ciento del aire que entra en las fosas nasales alcanza el epitelio olfatorio; es necesario esnifar para conducir el aire hacia la parte superior de la cavidad nasal, de modo que alcance los receptores olfatorios.

El recuadro en la figura 7.31 ilustra un grupo de células receptoras olfatorias junto con las células de soporte (véase el recuadro de la ***figura 7.31***). Las células receptoras olfatorias son neuronas bipolares cuyos cuerpos celu-

epitelio olfatorio El tejido epitelial que en la cavidad nasal cubre la lámina cribosa. Contiene los cilios de los receptores olfativos.

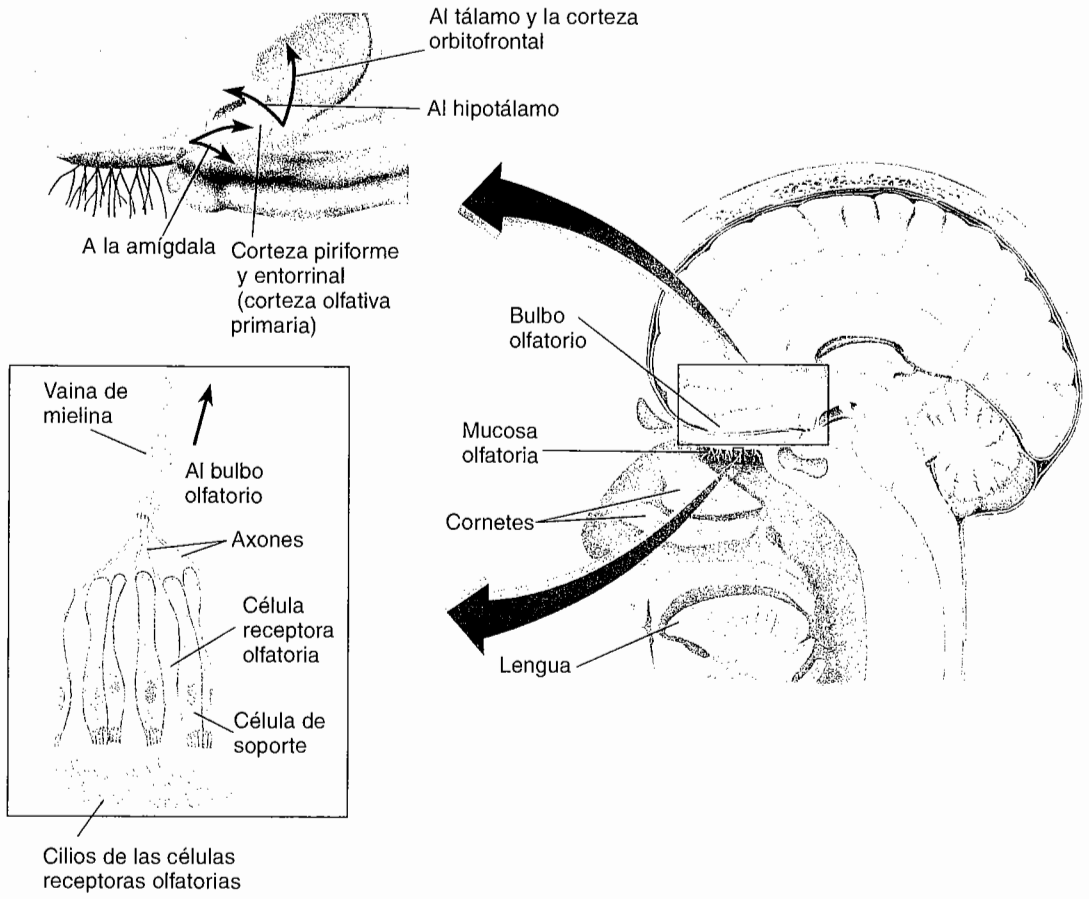


Figura 7.31
El sistema olfatorio.

lares están en la mucosa olfatoria que cubre la *lámina cribosa*, un hueso de la base, en la parte rostral del cerebro. Hay una constante producción de nuevas células receptoras olfativas. Las células de soporte contienen enzimas que destruyen las moléculas olorosas y, por ello, ayudan a prevenir que se puedan alterar los receptores olfatorios.

Las células receptoras olfatorias envían, a través de la superficie de la mucosa, una prolongación que se divide en 10 ó 20 cilios que penetran en la capa de moco. Las moléculas olorosas deben disolverse en el moco y estimular los receptores moleculares en el cilio olfatorio. Aproximadamente 35 paquetes de axones, rodeados por células de glía, atraviesan el hueso por pequeños orificios de la lámina cribosa («perforada»). La mucosa olfatoria también contiene terminaciones nerviosas libres de los axones del nervio trigémino; estas terminaciones nerviosas presumiblemente median las sensaciones de dolor que pueden producirse al esnifar algunos irritantes químicos, tal como el amoníaco.

Los **bulbos olfativos** están situados en la base del encéfalo, al final de los alargados tractos olfatorios. Cada célula receptora envía un único axón al bulbo olfatorio, donde hace sinapsis con las dendritas de las **células mitrales** (llamadas así por su parecido a una mitra obispal) Estas sinapsis tienen lugar en el complejo axonal y en las arborizaciones dendríticas llamadas **glomérulos olfativos** (de *glomus*, «pelota»). Hay aproximadamente 10.000 glomérulos, cada uno de los cuales recibe las aferencias desde un fascículo de aproximadamente 2.000 axones. Los axones de las células mitrales viajan hacia el resto del encéfalo a través de los tractos olfatorios. Algunos de estos axones terminan en otras regiones del prosencéfalo ipsilateral; otros atraviesan el cerebro y terminan en el bulbo olfatorio contralateral.

bulbo olfativo Región engrosada en el extremo del tracto olfativo; recibe aferencias de los receptores olfativos.

célula mitral Las neuronas en el bulbo olfativo que reciben información desde los receptores olfativos; los axones de las células mitrales llevan esta información al resto del encéfalo.

glomérulos olfativos Son las agrupaciones que forman las ramas dendríticas de las células mitrales y los botones terminales de los axones de los receptores olfativos.

Los axones del tracto olfatorio proyectan directamente a la amígdala y a dos regiones de la corteza límbica: la corteza piriforme y la corteza entorrinal (véase la ***figura 7.31***). La amígdala envía la información olfatoria al hipotálamo; la corteza entorrinal la envía al hipocampo; y la corteza piriforme al hipotálamo y a la corteza orbitofrontal, a través del núcleo dorsomedial del tálamo (Buck, 1996; Shipley y Ennis, 1996). Como se recordará, la corteza orbitofrontal también recibe información gustativa; por ello, podría estar implicada en la combinación de gusto y olfato en los sabores. El hipotálamo también recibe una considerable cantidad de información olfativa, lo que es importante probablemente para la aceptación o el rechazo de los alimentos y para el control olfatorio de los procesos de reproducción, observados en muchas especies de mamíferos.

La mayoría de los mamíferos tienen otro órgano que responde a las sustancias químicas ambientales: el *órgano vomeronasal.* Debido a que juega un papel importante en las respuestas del animal a las feromonas (sustancias químicas producidas por otros animales que afectan a la fisiología reproductiva y a la conducta), su estructura y función serán descritos en el capítulo 10.

Fibras eferentes de diferentes localizaciones del cerebro entran en los bulbos olfatorios. Éstas incluyen aferencias acetilcolinérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas (Shipley y Ennis, 1996). Como veremos en el capítulo 10, las entradas noradrenérgicas parecen estar involucradas en las memorizaciones olfativas, particularmente las relacionadas con la reproducción.

Transducción de la información olfativa

Durante muchos años los investigadores han admitido que los cilios olfatorios contienen receptores moleculares que son estimulados por las moléculas olorosas, pero las características de estos receptores era desconocida. Jones y Reed (1989) identificaron una proteína G particular, a la cual llamaron G_{olf}. Esta proteína puede activar una enzima que cataliza la síntesis de AMP cíclico, el cual puede a su vez abrir los canales de sodio y despolarizar la membrana de la célula olfatoria (Nakamura y Gold, 1987; Firestein, Zufall y Shepherd, 1991; Menco y cols., 1992).

Como vimos en el capítulo 2, las proteínas G sirven de enlace entre los receptores metabotrópicos y los canales iónicos: cuando un ligando se une con un receptor metabotrópico, la proteína G abre cualquier canal iónico directamente, o indirectamente, al activar la producción de un segundo mensajero. El descubrimiento de la G_{olf} sugirió que los cilios olfatorios contenían receptores del olor unidos a esta proteína G. En efecto, Buck y Axel (1991), usando técnicas de genética molecular, descubrieron una familia de genes que codifica una familia de proteínas receptoras olfatorias. Hasta el momento se han aislado genes para los receptores olfatorios en más de 12 especies de vertebrados, incluyendo mamíferos, pájaros y anfibios (Mombaerts, 1999). En los sujetos humanos parece que hay entre 500 y 1.000 receptores diferentes, cada uno sensible a un olor diferente (Ressler, Sullivan y Buck, 1944a). Esto es, las moléculas olorosas se unen a estos receptores y las proteínas G acopladas provocan la apertura de los canales de sodio, produciendo potenciales receptores despolarizantes.

Percepción de olores específicos

Durante muchos años el reconocimiento de olores específicos ha sido un enigma. Las personas pueden reconocer más de 10.000 olores diferentes y algunos animales pueden probablemente reconocer aún más (Shepherd, 1994). Aunque tuviéramos varios cientos de receptores olfatorios diferentes (o incluso con un millar) quedarían muchos olores sin explicar. Cada año los químicos sintetizan nuevas sustancias, muchas de ellas con olores distintos a cualquiera de los detectados previamente. ¿Cómo podemos utilizar un número relativamente pequeño de receptores para detectar tantos olores diferentes?

Antes de contestar a esa pregunta, vamos a considerar más detalladamente la relación entre los receptores moleculares, las neuronas olfatorias y los glomérulos a los cuales proyectan los axones de estas neuronas. Primero, los cilios de cada neurona olfatoria contienen un único tipo de receptor molecular (Nef y cols., 1992; Vassar, Ngai y Axel, 1993). Como ya vimos, cada glomérulo recibe información de aproximadamente 2.000 células receptoras olfatorias distintas. Usando métodos de hibridación *in situ* para identificar proteínas receptoras particulares en células individuales, Ressler, Sullivan y Buck (1994) descubrieron que aunque un glomérulo concreto recibe información de aproximadamente 2.000 células receptoras diferentes, cada una de estas células tenía el mismo tipo de receptor molecular. Así, hay tantos tipos de glomérulos como de moléculas receptoras. Además, la localización de tipos particulares de glomérulos (definidos por el tipo de receptor molecular que les envía información) parece ser la misma en los dos bulbos olfatorios de un animal determinado e incluso podría ser la misma en distintos animales (véase la ***figura 7.32***).

En un ingenioso estudio, Zou y cols. (2001) investigaron la especificidad de la información olfatoria en la vía desde los receptores olfatoria a los glomérulos y a la corteza olfatoria. Para llevarlo a cabo, insertaron un gen para un trazador proteico transneuronal (la lectina de cebada) en el ADN de un ratón adyacente a dos genes para dos receptores moleculares olfatorios diferentes. A causa de la localización de este gen, estaba expresándose únicamente en las células receptoras olfatorias que producían uno de los dos genes de los receptores seleccionados. Esto es, dos tipos diferentes de células receptoras olfatorias expresaron

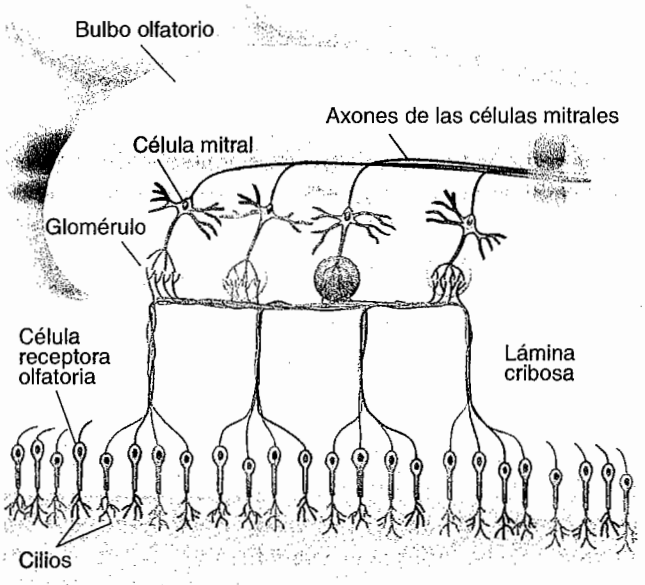


Figura 7.32

Detalles de las conexiones de las células receptoras olfatorias con los glomérulos del bulbo olfatorio. Cada glomérulo recibe información de un único tipo de célula receptora. Las células receptoras olfatorias representadas con diferentes colores tienen tipos diferentes de moléculas receptoras.

lectina de cebada. Esta proteína es transmitida de una neurona a otra con la que tenga sinapsis. Así, fue transportada al glomérulo y desde ahí a un tercer grupo de neuronas de la corteza olfatoria. Estos investigadores hallaron que al igual que la información retinotópica es mantenida en el sistema visual y la información tonotópica lo es en el sistema auditivo, la información «olfatotópica» es mantenida en el sistema olfativo. Es decir, un glomérulo concreto que recibe información de receptores olfatorios concretos, envía esta información a regiones específicas de la corteza olfatoria. Esta región parece que ocupa una misma localización en diferentes ratones.

Volvamos, ahora, a la cuestión que se había planteado antes: ¿Cómo utilizamos un número relativamente pequeño de receptores para detectar tantos olores diferentes? La respuesta es que un olor concreto se une a más de un receptor. Por ello, como un glomérulo concreto recibe información de únicamente un tipo de receptor, diferentes olores producen diferentes *patrones* de actividad en distintos glomérulos. El reconocimiento de un olor determinado es, por tanto, una cuestión de reconocimiento de una configuración particular de actividad en los glomérulos. La tarea de reconocimiento químico se convierte en una tarea de reconocimiento espacial.

La figura 7.33 ilustra este proceso (Malnic y cols., 1999). El lado izquierdo de la figura muestra la forma de ocho hipotéticas moléculas olorosas. En el lado derecho se muestran cuatro hipotéticas moléculas de receptores. Si una zona de la molécula olorosa encaja en los *lugares de unión* del receptor molecular, lo activará y se activará la neurona olfatoria. Como podemos ver en la figura, cada una de las ocho moléculas olorosas se fija a los lugares de unión de al menos un receptor y en muchos casos a más de uno de ellos. Obsérvese también que el *patrón* de activación de los receptores es distinto para cada uno de los ocho olores, lo que significa que si se sabe cuál es el patrón de activación de los receptores, se sabe qué olor está presente. Por supuesto, incluso si un olor particular pudiera unirse con diferentes receptores moleculares, podría ser que la unión no fuera igualmente buena con cada uno de ellos. Por ejemplo, podría tener una unión fuerte con un tipo de receptor molecular, moderadamente fuerte con otro, más débil con un tercero, etc. (véase la ***figura 7.33***). Como ya se ha dicho anteriormente, los patrones espaciales de información «olfatotópica» se mantienen en la

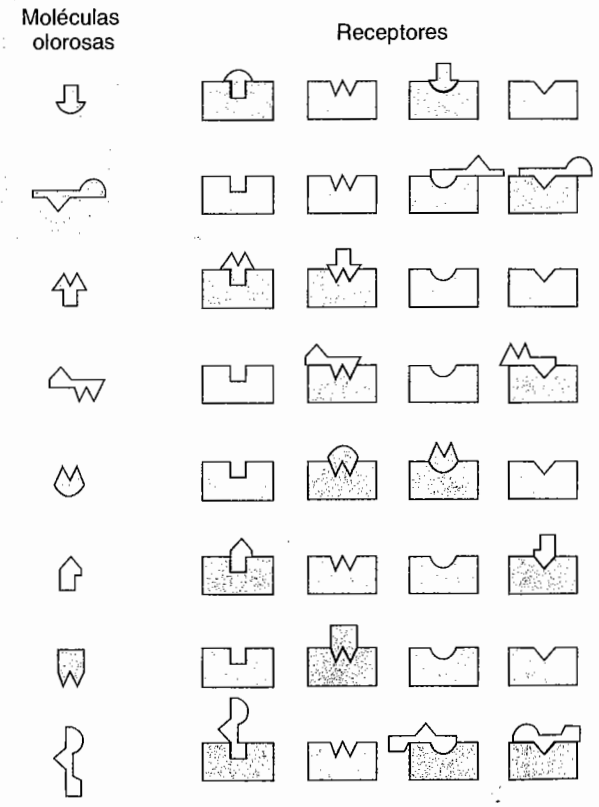


Figura 7.33

Una explicación hipotética de la codificación de la información olfatoria. Diferentes moléculas olorosas se unen a una combinación de diferentes receptores moleculares. (Las moléculas de receptor activadas se muestran en azul). Aparecen patrones únicos de activación que corresponden a cada sustancia olorosa concreta.
(Adaptado de Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., y Buck, L. B. *Cell*, 1999, *96*, 713–723).

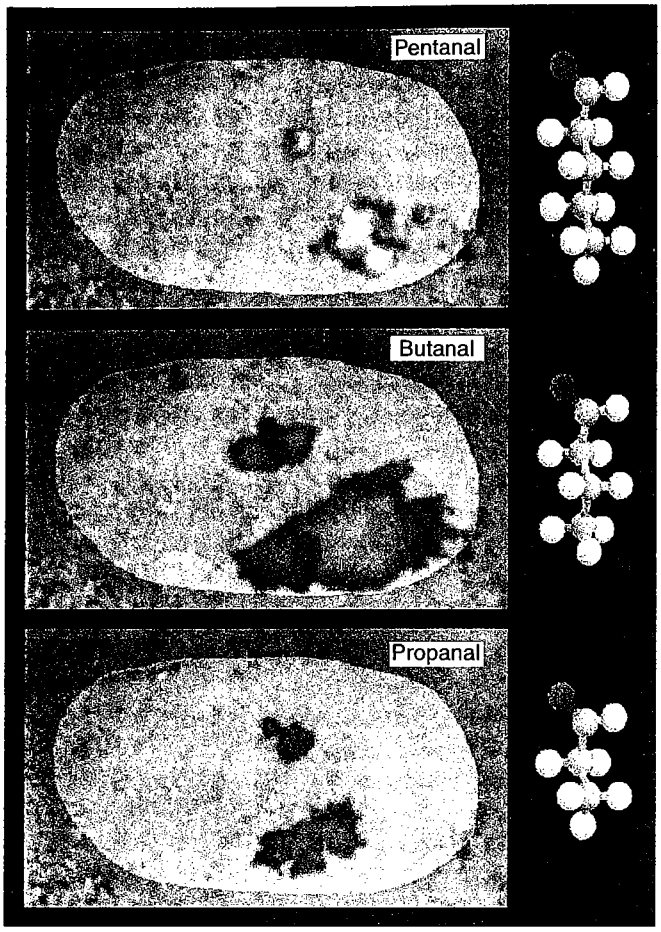


Figura 7.34

Patrones de activación de los glomérulos en el bulbo olfatorio de la rata, provocados por la exposición de la mucosa olfatoria a tres sustancias olorosas diferentes. (De Rubin, B. D., y Katz, L. C. *Neuron*, 1999, *23*, 499–511).

corteza olfatoria. Presumiblemente, el cerebro reconoce los olores particulares mediante el reconocimiento de los diferentes patrones de activación que suceden.

Rubin y Katz (1999) obtuvieron indicios que apoyaban este modelo. La figura 7.34 muestra los patrones de actividad en los bulbos olfatorios, producidos al exponer tres olores diferentes, pentanal, butanal y propanal, a la mucosa olfatoria. La estructura molecular de estas tres moléculas olorosas se muestra a la derecha. Los patrones se obtuvieron mediante análisis óptico computarizado de las superficies expuestas de los bulbos olfatorios. Los puntos de color pequeños representan glomérulos individuales, las manchas más grandes son grupos de glomérulos adyacentes. Como puede verse, los tres olores producen diferentes patrones de actividad (véase la ***figura 7.34***).

No se sabe aún con exactitud cómo reconoce el cerebro estos patrones. La tarea es, evidentemente, compleja. Cain (1988) señaló que aunque la mayoría de los olores eran producidos por mezclas de muchas sustancias químicas diferentes, identificamos los olores como pertenecientes a objetos concretos. Por ejemplo, el olor del café, de la panceta (*bacon*) frita o del humo de cigarrillo, están compuestos por varios cientos de tipos de moléculas diferentes. Aunque cada uno de los olores es una mezcla, los reconocemos como si fueran únicos (no se detectan los componentes individuales). Sin embargo, si se mezclan los olores del café, de la panceta frita y del humo de cigarrillos (como podría ocurrir en un bar, en el que permitan fumar, mientras sirven desayunos) aún se podrían reconocer los tres olores, ¡aunque cada uno de ellos sea en sí mismo una mezcla!

Otro aspecto a considerar es que los animales cuyos bulbos olfatorios han sido destruidos en su mayor parte aún pueden discriminar entre diferentes olores (Lu y Slotnick, 1998). Claramente, una parte de los patrones de activación proporciona aún suficiente información para que los animales puedan realizar la discriminación olfativa. Si los olores siguen siendo los mismos para los animales después de la intervención quirúrgica (esto es, si la destrucción de parte de los patrones cambia de alguna forma los olores concretos que son percibidos) es algo que aún no tiene respuesta.

resumen intermedio

Olfato

Los receptores olfativos consisten en neuronas bipolares, localizadas en el epitelio olfatorio que tapiza el techo de los senos nasales, en el hueso que está debajo de los lóbulos frontales. Los receptores envían terminaciones a través de la superficie de la mucosa, las cuales se dividen en cilios. Las membranas de estos cilios contienen receptores que detectan moléculas olorosas disueltas en el aire, que llegan a la mucosa olfatoria. Los axones de los receptores olfatorios pasan a través de los orificios de la lámina cribosa hacia los bulbos olfatorios, donde forman sinapsis en el glomérulo con las dendritas de las células mitrales. Estas neuronas envían axones, a través de los tractos olfatorios, al cerebro, principalmente a la amígdala, a la corteza piriforme y a la corteza entorrinal. El hipocampo, el hipotálamo y la corteza orbitofrontal reciben la información olfativa indirectamente.

Las moléculas olorosas producen potenciales de membrana al interaccionar con una familia, descubierta recientemente, de moléculas receptoras, que podrían llegar al millar. Estas moléculas receptoras están acopladas a una proteína G especial, la proteína G_{olf}. Cuando una molécula olorosa se une y estimula uno de estos receptores, G_{olf} cataliza la síntesis de AMP cíclico, lo cual abre canales de sodio y despolariza la membrana. Cada glomérulo recibe información de un único tipo de receptor olfatorio y se mantiene una codificación «olfatotópica» a lo largo de todo el recorrido hacia la corteza olfatoria. Esto quiere decir que la tarea de detectar diferentes olores es una tarea espacial; el encéfalo reconoce los olores por medio de los patrones de actividad creados en la corteza olfatoria.

Lecturas recomendadas

Audición

Ehret, G., y Romand, R. *The Central Auditory System.* New York: Oxford University Press, 1997.

Moore, B. C. J. *Hearing: Handbook of Perception and Cognition,* 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1995.

Yost, W. A. *Fundamentals of Hearing: An Introduction,* 3rd ed. San Diego: Academic Press, 1994.

Sistema vestibular

Cohen, B., Tomko, D. L., y Guedry, F. E. *Sensing and Controlling Motion: Vestibular and Sensorimotor Function.* New York: New York Academy of Sciences, 1992.

Sentidos somáticos

Bromm, B., y Desmedt, J. E. *Pain and the Brain: From Nociception to Cognition.* New York: Raven Press, 1995.

García-Añoveros, J., y Corey, D. P. The molecules of mechanosensation. *Annual Review of Neuroscience,* 1997, *20,* 567-594.

Kruger, L. *Pain and Touch: Handbook of Perception and Cognition,* 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1996.

Melzak, R. Phantom limbs. *Scientific American,* 1992, *266(4),* 120-126.

Olfato y gusto

Doty, R. L. Olfaction. *Annual Review of Psychology,* 2001, *52,* 423-452.

Herness, M. S., y Gilbertson, T. A. Cellular mechanisms of taste transduction. *Annual Review of Physiology,* 1999, *61,* 873-900.

Hildebrand, J. G., y Shepherd, G. M. Mechanisms of olfactory discrimination: Converging evidence for common principles across phyla. *Annual Review of Neuroscience,* 1997, *20,* 595-632.

Direcciones de internet recomendadas

Vías Somáticas

http://thalamus.wustl.edu/course/body.html

Esta dirección contiene una clase sobre vías somatosensoriales.

Alivio del dolor y del sufrimiento

http://www.library.ucla.edu/libraries/biomed/his/PainExhibit/

El tema central de esta dirección es el tratamiento y la medida del dolor. Los temas tratados en estas páginas incluyen la medida del dolor, analgesia y anestesia y el fenómeno del miembro fantasma.

Naturaleza del dolor

http://msnews.org/mchenryone.htm

El tema central de esta dirección es una clase básica sobre el dolor.

Función del sistema auditivo

http://penguin.d.umn.edu/undergrad/audsysfunctweb/sld001.htm

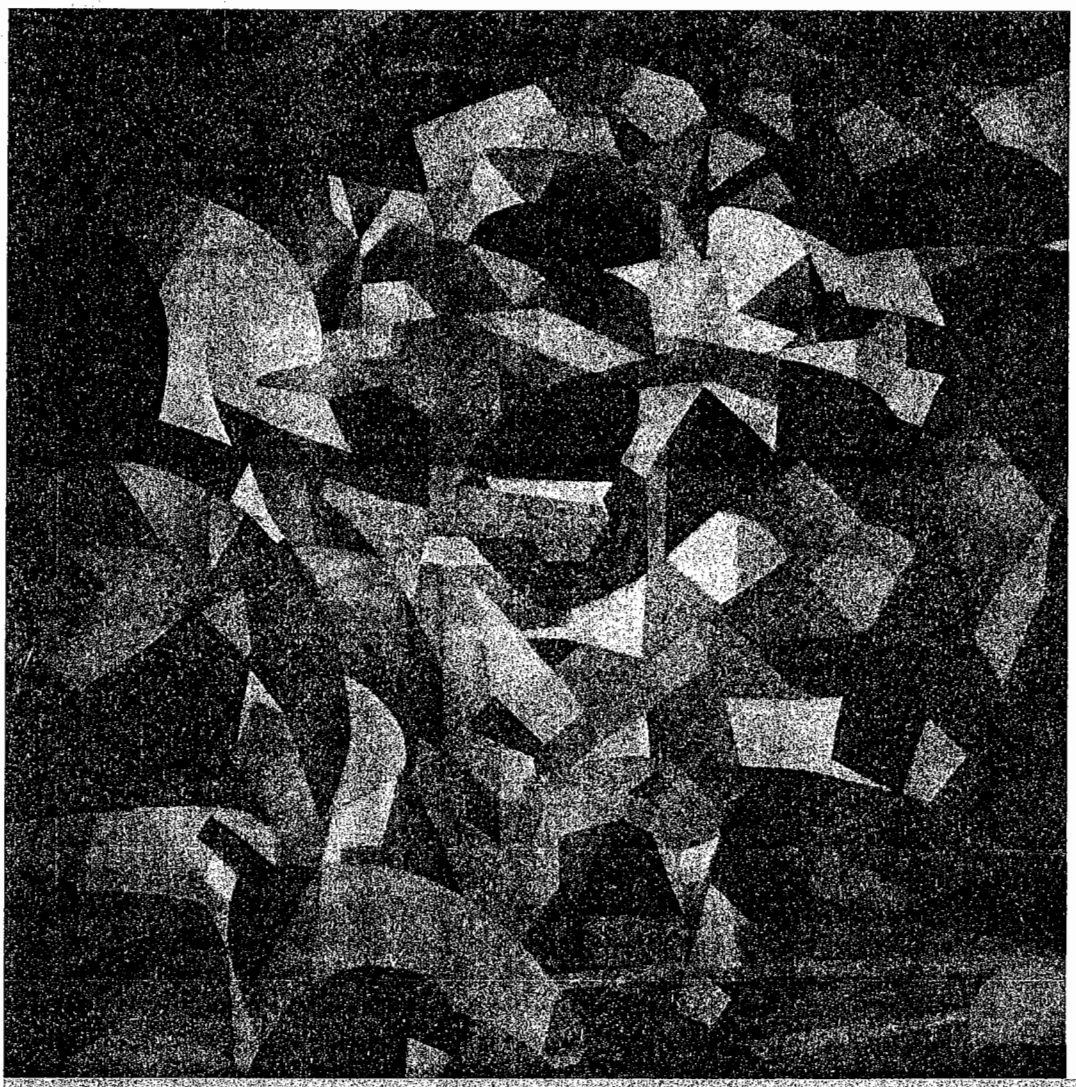
Esta dirección proporciona acceso a un conjunto de diapositivas sobre la estructura y función del sistema auditivo (30 diapositivas).

Mapas somatosensoriales

http://alpha.nmrlab.hscsyr.edu/nmr_lab/jake_home.html

Esta dirección tiene una imagen de RMf que muestra los mapas de la corteza somatosensorial. También tiene la imagen del homúnculo.

Control del movimiento



Francis Picabia, *Dances at the Spring (Danses à la Source)*, 1912. © 2003 Artists Rights Society (ARS), New York/ADAGP, Paris. Digital Image © The Museum of Modern Art/Licensed by SCALA/Art Resource, NY.

Resumen

Músculos
Músculo esquelético
Músculo liso
Músculo cardíaco
Resumen intermedio

Control reflejo del movimiento
Reflejo miotático monosináptico
Sistema motor gamma
Reflejos polisinápticos
Resumen intermedio

Control cerebral del movimiento
Organización de la corteza motora
Control cortical del movimiento: vías descendentes
Déficit de los movimientos controlados verbalmente: apraxias
Ganglios basales
Cerebelo
Formación reticular
Resumen intermedio

Aunque el Sr. J., un fotógrafo de 48 años, acababa de sufrir una grave apoplejía que le lesionó gran parte del lóbulo parietal izquierdo, continuó siendo un hombre agradable, alegre y parecido a cómo era. Su neurólogo, el Dr. R., nos lo presentó y él se sentó en una silla en la parte delantera de la habitación.

«Sr. J. ¿quiere demostrarnos cómo se saluda con la mano?», le preguntó el Dr. R. El paciente hizo un torpe movimiento con la mano derecha y sonrió con gesto de disculpa. «Levante el dedo índice derecho, así», le dijo el Dr. R., apuntando al techo. El Sr. J. levantó la mano, frunció los labios y, con un gesto de determinación, abrió y cerró el puño. Obviamente, estaba intentando con todas sus fuerzas apuntar con el dedo índice, pero no pudo moverlo sin mover también los otros dedos. «¿Puede poner la mano así?», le preguntó el Dr. R., poniendo la mano enfrente suyo con la palma hacia abajo. El Sr. J. le miró y, con un claro esfuerzo, imitó su movimiento. «¡Eso es! Ahora vuelva la mano». El Sr. J. dio un bufido y empezó a golpearse el muslo con la mano. Daba la impresión de que estaba intentando hacer el movimiento que se le pedía, pero que en vez de ello hacía otro equivocado. El Dr. J. le cogió la mano al Sr. J. y, con cierta dificultad (el Sr. J. era un hombre fuerte), se las arregló para darle la vuelta. «Bueno, ahora gírela otra vez». El Sr. J. comenzó a golpearse el muslo con el dorso de la mano. El Dr. J. le ayudó varias veces a girar la mano pero, a pesar de sus esfuerzos, el Sr. J. no pudo hacerlo por sí mismo. Parecía tener muy poco control sobre sus movimientos.

El Dr. R. se dirigió al resto de nosotros. «Pueden ver que la apraxia del Sr. J. es grave. Pero miren esto». Se volvió hacia el Sr. J.: «¿Puede, por favor, quitarse las gafas?» El Sr. J. se llevó la mano a las gafas, cogió las varillas y se las quitó con delicadeza. «Bien. Ahora vuelva a ponérselas». Él lo hizo. El Dr. R. le preguntó entonces «¿Sabe usted qué es un martillo? «Claro», contestó el Sr. J. De acuerdo, ¿puede decirme como lo utilizaría?» El Sr. J. se miró la mano y entonces empezó a golpearse el muslo, como había hecho antes. «Está bien, puede parar». El Sr. J. siguió golpeándose el muslo, cada vez más fuerte. «¡Basta! es suficiente». Haciendo un esfuerzo, el Sr. J. dejó por fin de hacerlo. «Ahora intente hacer esto», le dijo el Dr. R., colocando un trozo de madera en la mesa enfrente del Sr. J. y dándole un martillo y un clavo. «¿Puede fijar el clavo en la madera? El Sr. J. cogió el clavo con los dedos de la mano izquierda, agarró el martillo con la mano derecha y lo clavó con pericia en la madera.

Cuando el Sr. J. se hubo marchado, el Dr. R. dijo: «El problema del Sr. J. no es que no pueda hacer movimientos de precisión, sino el que no pueda hacer estos movimientos cuando se le pide. Puede manejar sus gafas y puede usar un martillo, pero no puede hacer siquiera los movimientos voluntarios más sencillos fuera de contexto. ¿Se han dado cuenta de que les saludó con la mano cuando se lo presenté, pero que no pudo hacerlo cuando le pedí que nos demostrara cómo se saluda con la mano?» Un tanto apocados, admitimos que no habíamos sido tan observadores. «Se trata de un movimiento automático que ha aprendido a hacer hace mucho, provocado por el hecho de encontrarse con otras personas. El lóbulo parietal interviene en el control de los movimientos —especialmente de secuencias de movimientos— que no están determinados por el contexto—. Así pues, para él es casi imposible realizar movimientos arbitrarios siguiendo un mandato verbal».

Hasta aquí se ha descrito la naturaleza de la comunicación neural, la estructura básica del sistema nervioso y la fisiología de la percepción. Ahora es el momento de considerar la función fundamental del sistema nervioso: el control de la conducta. El encéfalo es el órgano que mueve los músculos. Hace también otras muchas cosas, pero todas ellas secundarias respecto a hacer que nuestro cuerpo se mueva. En este capítulo se describen los principios de la contracción muscular, algunos circuitos reflejos de la médula espinal y los mecanismos mediante los que el encéfalo inicia diversas conductas. El resto del manual describe la fisiología de clases específicas de conducta y cómo la experiencia puede modificar nuestra conducta.

Músculos

Los mamíferos tienen tres tipos de músculos: esquelético, liso y cardíaco.

Músculo esquelético

Los **músculos esqueléticos** son los que mueven nuestro cuerpo (o nuestro esqueleto), y por lo tanto son los responsables de nuestra conducta. La mayoría de ellos están unidos a los huesos en cada uno de sus extremos, moviéndolos al contraerse. (Excepto en casos como el de los músculos oculares y algunos músculos abdominales, los cuales se unen al hueso sólo en un extremo). Los músculos se ligan a los huesos mediante los *tendones*, resistentes bandas de tejido conjuntivo. Los músculos esqueléticos pueden realizar varias clases de movimientos, pero nos referiremos principalmente a dos de éstos: la flexión y la extensión. La contracción de un músculo flexor produce

músculo esquelético Uno de los músculos estriados que se unen a los huesos.

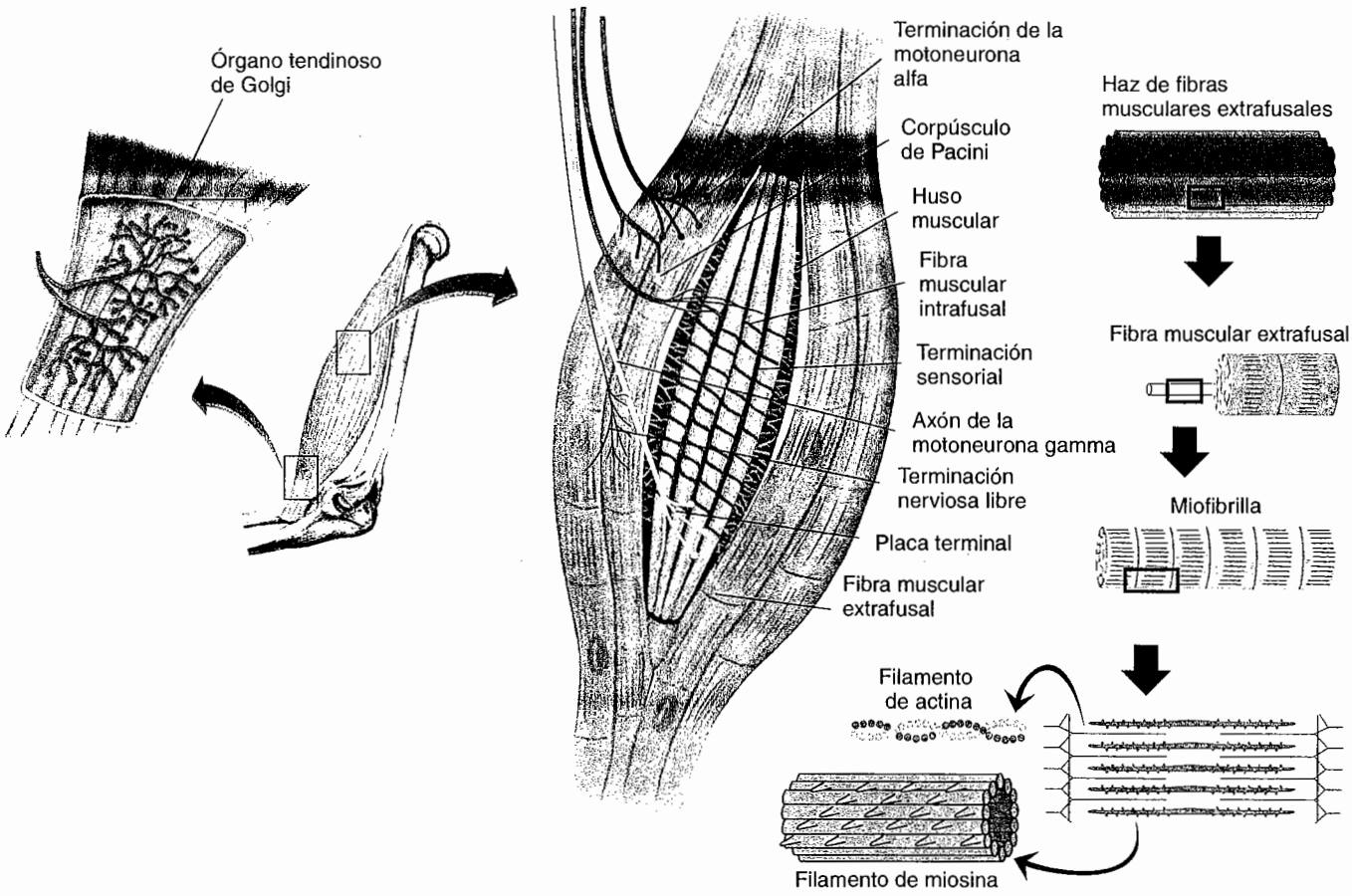


Figura 8.1
Anatomía del músculo esquelético.

una **flexión,** el doblar una extremidad. La **extensión,** que es el movimiento contrario, se produce por contracción de los músculos extensores. Estos son los denominados *músculos antigravitatorios* —los que usamos para mantenemos de pie—. Cuando un animal cuadrúpedo levanta una pata, el movimiento es de flexión. Al apoyarla otra vez sobre el suelo realiza un movimiento de extensión. A veces se dice que «flexionamos» los músculos. Este término no es el adecuado. Los músculos se *contraen;* las extremidades se *flexionan.* Los culturistas exhiben los músculos de sus brazos contrayendo simultáneamente los músculos flexores y extensores de dicha extremidad.

Anatomía

En la figura 8.1 se muestra la estructura detallada de un músculo esquelético. Tal como se puede observar, se compone de dos tipos de fibras musculares. Las **fibras musculares extrafusales** están inervadas por axones de las **motoneuronas alfa.** La contracción de estas fibras le aporta al músculo fuerza motriz. Las **fibras musculares intrafusales** son órganos sensoriales especializados que están inervados por dos axones, uno sensorial y otro motor. A estos órganos también se les llama *husos musculares* debido a su forma. De hecho, la palabra latina *fusus* significa «huso»; de aquí que las fibras musculares *intrafusales* sean las localizadas dentro de los husos y las *extrafusales* las que se hallan fuera de ellos.

La región central (*cápsula)* de la fibra muscular intrafusal contiene terminaciones sensitivas que responden al

flexión Movimiento de una extremidad que tiende a doblar sus articulaciones; lo opuesto a la extensión.

extensión Movimiento de una extremidad que tiende a tensar sus articulaciones; lo opuesto a la flexión.

fibra muscular extrafusal Una de las fibras musculares responsables de la fuerza que ejerce la contracción de un músculo esquelético.

motoneurona alfa Neurona cuyo axón establece sinapsis con las fibras musculares extrafusales de un músculo esquelético; su activación contrae las fibras musculares.

fibra muscular intrafusal Una fibra muscular que funciona como un receptor de estiramiento y se sitúa en paralelo a las fibras musculares extrafusales, detectando así los cambios de longitud del músculo.

estiramiento de la fibra muscular. En realidad, existen dos tipos de fibras musculares intrafusales, pero para simplificar aquí sólo se presenta uno. El axón eferente de las **motoneuronas gamma** hace que la fibra intrafusal se contraiga; no obstante, esta contracción aporta una cantidad insignificante de fuerza. Como se verá más adelante, la función de dicha contracción es modificar la sensibilidad al estiramiento de las terminaciones de la fibra aferente.

Un único axón mielínico de una motoneurona alfa inerva varias fibras musculares extrafusales. En primates, la cantidad de fibras musculares inervadas por un solo axón varía considerablemente, dependiendo de la precisión con que se pueda controlar el músculo. En los músculos que mueven los dedos o los ojos, la proporción puede ser menor de 1/10; en los músculos que mueven las piernas, puede ser de 1/100 o mayor. Una motoneurona alfa, su axón y las fibras musculares extrafusales asociadas constituyen una **unidad motora.**

Una fibra muscular individual consiste en un haz de **miofibrillas,** cada una de las cuales está formada por filamentos superpuestos de **actina y miosina.** Obsérvense los pequeños salientes de las hebras de miosina; estas estructuras *(puentes de entrecruzamiento de miosina)* son los elementos móviles que interactúan con los filamentos de actina, produciendo las contracciones musculares (véase la ***figura* 8.1**). Las regiones donde se superponen los filamentos de actina y los de miosina dan lugar a bandas oscuras, o *estrías,* por lo que a los músculos esqueléticos a menudo se les llama **músculos estriados.**

Bases físicas de la contracción muscular

La sinapsis entre el botón terminal de una neurona eferente y la membrana de una fibra muscular se denomina **unión neuromuscular.** Los botones terminales de las neuronas forman sinapsis en las **placas terminales motoras,** localizadas en las hendiduras que hay a lo largo de la superficie de las fibras musculares. Cuando un axón descarga, los botones terminales liberan acetilcolina y se produce una despolarización de la membrana postsináptica —un **potencial de placa terminal—.** El potencial de placa terminal es mucho más amplio que el potencial excitatorio postsináptico que ocurre en las sinapsis entre neuronas; un potencial de placa terminal *siempre* provoca la activación de la fibra muscular, y el potencial se propaga a lo largo de la fibra. Este potencial de acción induce una contracción, *o sacudida,* de la fibra muscular.

motoneurona gamma Neurona cuyos axones forman sinapsis con las fibras musculares intrafusales.

unidad motora Una neurona motora y sus fibras musculares asociadas.

miofibrilla Un componente de las fibras musculares que está formado por filamentos superpuestos de actina y miosina; responsable de las contracciones musculares.

actina Una de las proteínas (junto con la miosina) que aporta la base fisiológica de la contracción muscular.

miosina Una de las proteínas (junto con la actina) que aporta la base fisiológica de la contracción muscular.

músculo estriado Músculo esquelético; músculo que tiene estrías.

unión neuromuscular Sinapsis entre los botones terminales de un axón y una fibra muscular.

placa terminal motora La membrana postsináptica de una unión neuromuscular.

potencial de placa terminal Potencial postsináptico que tiene lugar en la placa terminal motora en respuesta a la liberación de acetilcolina por parte de los botones terminales.

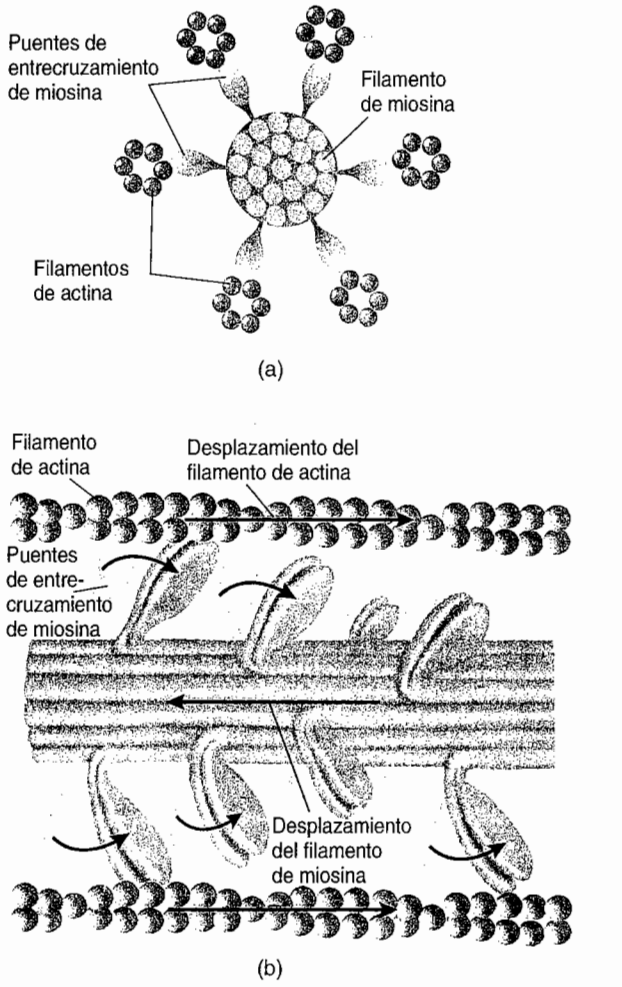


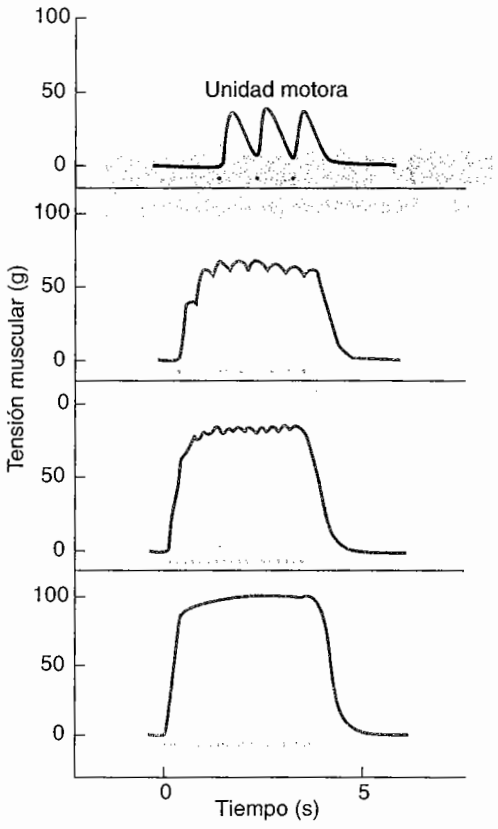
figura 8.2

Mecanismo de contracción del músculo. (a) Sección a través de un filamento de miosina y los filamentos de actina adyacentes. (b) Los puentes de entrecruzamiento de miosina realizan movimientos «de remo»; esto hace que los filamentos de actina y de miosina se desplacen unos respecto a otros. En aras de claridad, sólo se representan dos filamentos de actina.

La despolarización de una fibra muscular promueve la apertura de los canales de calcio controlados por voltaje, permitiendo que los iones de calcio penetren en el citoplasma. Este fenómeno desencadena la contracción. El calcio actúa como un cofactor que permite a las miofibrillas extraer energía del ATP presente en el citoplasma. Los puentes de entrecruzamiento de la miosina se ligan alternativamente a los filamentos de actina, se inclinan en una dirección, se separan, se inclinan hacia atrás y se vuelven a unir a la actina, en un punto más lejano del filamento, y así sucesivamente. Así, los puentes de entrecruzamiento de miosina «reman» a lo largo de los filamentos de actina. En la figura 8.2 se ilustra esta secuencia de remo y se muestra cómo dicha secuencia conduce al acortamiento de la fibra muscular (véase la ***figura 8.2***).

Un único impulso nervioso de una motoneurona produce una única sacudida de una fibra muscular. Los efectos físicos de la sacudida son considerablemente más prolongados que los del potencial de acción, debido a la elasticidad del músculo y al tiempo requerido para librar a la célula del calcio. (Al igual que el sodio, el calcio es extraído activamente de las células mediante una bomba situada en la membrana). En la figura 8.3 se muestra cómo los efectos físicos de una serie de potenciales de acción pueden acumularse, originando una contracción sostenida de la fibra muscular. Una sola unidad motora de un músculo de la pata de un gato puede elevar hasta 100 gramos de peso, lo que prueba la considerable fuerza del mecanismo de contracción (véase la ***figura 8.3***).

Como se sabe por propia experiencia, la contracción muscular no es un fenómeno «todo o nada», como lo son las sacudidas de las fibras musculares que constituyen el músculo. Obviamente, la fuerza de la contracción muscular está determinada por el promedio de frecuencia de descarga de las diversas unidades motoras. Si en un momento dado están descargando muchas unidades motoras, la contracción será enérgica; si están descargando pocas, la contracción será débil.



8.3

Potenciales de acción y contracciones. Una rápida sucesión de potenciales de acción puede provocar que una fibra muscular produzca una contracción continua. En cada casilla se representa un potencial de acción individual. (Adaptado de Devanandan, M- S., Eccles, R. M. y Westerman, R. A. *Journal of Physiology (London)*, 1965, 178, 359-367).

Retroalimentación sensorial desde los músculos

Tal como se ha visto, las fibras musculares intrafusales tienen terminaciones sensitivas que responden al estiramiento. Estas fibras están dispuestas en paralelo respecto a las fibras musculares extrafusales. Por lo tanto, se estiran cuando el músculo se alarga y se relajan cuando éste se acorta. Así pues, pese a que estas neuronas aferentes son *receptores de estiramiento*, sirven como *detectores de longitud muscular*. Esta distinción es importante. Los receptores de estiramiento se localizan también en los tendones, en el **órgano tendinoso de Golgi**. Estos receptores detectan la cantidad total de estiramiento que ejerce el músculo, a través de los tendones, sobre los huesos a los cuales está ligado. Los receptores de estiramiento del órgano tendinoso de Golgi codifican el grado de estiramiento mediante su frecuencia de descarga. No responden a la longitud del músculo sino a la fuerza con que éste es estirado. Por el contrario, los receptores de las fibras musculares intrafusales detectan la longitud del músculo, no su tensión.

La figura 8.4 muestra la respuesta de los axones aferentes de los husos musculares y del órgano tendinoso de Golgi a varios tipos de movimientos. En la figura 8.4(a) se representan los efectos del alargamiento pasivo de los músculos, el tipo de movimiento que cabría observar en el antebrazo si, manteniéndolo totalmente relajado, lo hiciera bajar lentamente otra persona que lo estuviera sosteniendo. La frecuencia de descarga de un tipo de neurona aferente del huso muscular (HM_1) aumenta, mientras que

órgano tendinoso de Golgi Órgano receptor situado en la unión del tendón y el músculo; sensible al estiramiento del músculo.

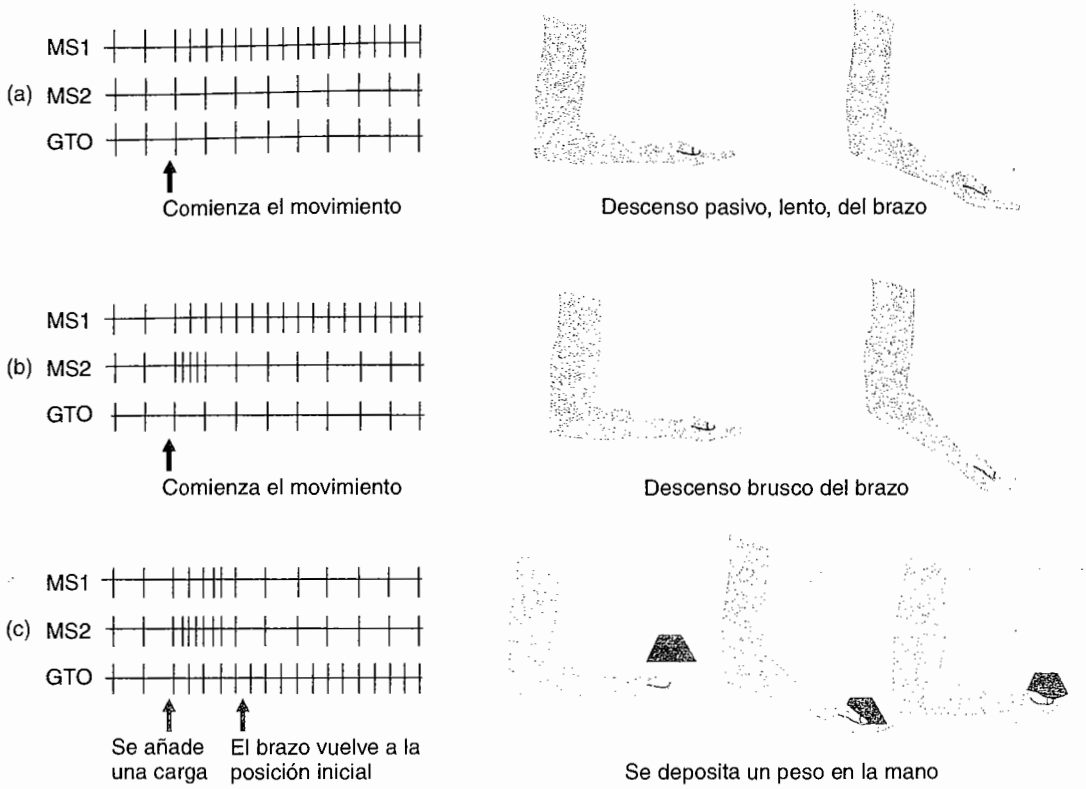


Figura 8.4

Efectos de los movimientos de brazos sobre la frecuencia de descarga de los axones aferentes al músculo y al tendón. (a) Extensión pasiva lenta del brazo. (b) Extensión rápida del brazo. (c) Se añade un peso a un brazo mantenido en posición horizontal. HM_1 y HM_2 son dos tipos de husos musculares; OTG es una fibra aferente que procede del órgano tendinoso de Golgi.

la actividad de las aferencias del órgano tendinoso de Golgi no varía (véase la ***figura 8.4a***). En la figura 8.4(b) se representan los resultados cuando el brazo se deja caer rápidamente; obsérvese que en esta ocasión el segundo tipo de neurona aferente de los husos musculares (HM_2) descarga una rápida salva de impulsos. Esta fibra, por lo tanto, señaliza los cambios rápidos de longitud muscular (véase la ***figura 8.4b).*** En la figura 8.4(c) se ilustra lo que pasaría si se colocara de pronto un peso en la mano mientras el antebrazo se mantiene paralelo al suelo. Las neuronas de HM_1 y HM_2 (especialmente las de HM_2, que responden a cambios rápidos en la longitud del músculo) se activan brevemente, ya que el brazo desciende durante un breve lapso de tiempo y luego retorna a su posición original. El órgano tendinoso de Golgi, que está controlando la fuerza de la contracción, se activa proporcionalmente a la tensión del músculo, de modo que aumenta su frecuencia de descarga en cuanto se coloca el peso en la mano (véase la ***figura 8.4c).***

Músculo liso

En nuestro cuerpo hay dos tipos de **músculo liso**, ambos controlados por el sistema nervioso neurovegetativo. Los *músculos lisos de multiunidades* se hallan en las grandes arterias, alrededor de los folículos pilosos (donde producen la *piloerección,* o erección del vello*),* y en el ojo (donde controlan la acomodación del cristalino y la dilatación de la pupila). Este tipo de músculo liso normalmente está inactivo, pero se contrae en respuesta a la estimulación neural o a la acción de determinadas hormonas. Por lo contrario, los *músculos lisos de una sola unidad* por lo general se contraen de forma rítmica. Algunas de estas células producen espontáneamente *potenciales marcapasos,* que pueden considerarse como potenciales excitatorios postsinápticos que se inician a sí mismos. Estos potenciales lentos inducen potenciales de acción, los cuales se propagan por las fibras musculares lisas adyacentes causando

músculo liso Músculo no estriado inervado por el sistema nervioso neurovegetativo, se localiza en las paredes de los vasos sanguíneos, los conductos del aparato genital, los esfínteres, el interior de los ojos, el aparato digestivo y en torno a los folículos pilosos.

una oleada de contracciones musculares. La inervación eferente (y la acción de varias hormonas) puede modular la frecuencia de descarga rítmica, aumentándola o disminuyéndola. Los músculos lisos de una sola unidad se encuentran principalmente en el aparato gastrointestinal, en el útero y en los pequeños vasos sanguíneos.

Músculo cardíaco

Como su nombre indica, el **músculo cardíaco** se halla en el corazón. Este tipo de músculo tiene un aspecto parecido al de un músculo estriado pero actúa como el músculo liso de una sola unidad. El corazón late con regularidad, incluso si está desnervado. La actividad neural y ciertas hormonas (en especial las catecolaminas) actúan modulando la frecuencia cardíaca. Un grupo de células en el *marcapasos* del corazón se activan rítmicamente e inician las contracciones del músculo cardíaco que constituyen el latido cardíaco.

resumen intermedio

Músculos

Nuestro cuerpo tiene músculos esqueléticos, músculos lisos y el músculo cardíaco. Los músculos esqueléticos están compuestos por fibras musculares extrafusales, las cuales aportan la fuerza de la contracción. Las motoneuronas alfa forman sinapsis con estas fibras y controlan su contracción. Los músculos esqueléticos también están formados por fibras musculares intrafusales, que detectan cambios en la longitud del músculo. La longitud de la fibra muscular intrafusal, y por tanto su sensibilidad a un aumento de la longitud del músculo, está regulada por las motoneuronas gamma. Además de las fibras musculares intrafusales, los músculos tienen receptores de estiramiento en el órgano tendinoso de Golgi, situado en sus extremos.

La fuerza de la contracción muscular la proporcionan largas moléculas proteicas, denominadas actina y miosina, dispuestas en agrupaciones paralelas que se superponen. Cuando un potencial de acción, iniciado mediante una sinapsis en la placa motora terminal, hace que el Ca^{2+} penetre en la fibra muscular, las miofibrillas extraen energía del ATP y provocan una sacudida de la fibra muscular, produciendo un movimiento de «remo» de los puentes de entrecruzamiento de miosina.

Los músculos lisos están regidos por el sistema nervioso neurovegetativo a través de conexiones neurales directas, e indirectamente por el sistema endocrino. Los músculos lisos formados por multiunidades se contraen sólo en respuesta a la estimulación neuronal u hormonal. Por lo contrario, los músculos lisos de una sola unidad se contraen normalmente de forma rítmica, pero su frecuencia de contracción está bajo control del sistema nervioso neurovegetativo. El músculo cardíaco también se contrae espontáneamente, y su frecuencia de contracción está influida asimismo por el sistema nervioso neurovegetativo.

Control reflejo del movimiento

Aunque todo tipo de conducta está controlada por el encéfalo, la médula espinal cuenta con cierto grado de autonomía. Determinados tipos de estímulos somatosensoriales pueden provocar una rápida respuesta a través de conexiones neurales que se localizan en la médula espinal. Estos reflejos constituyen el nivel más simple de integración motora.

Reflejo miotático monosináptico

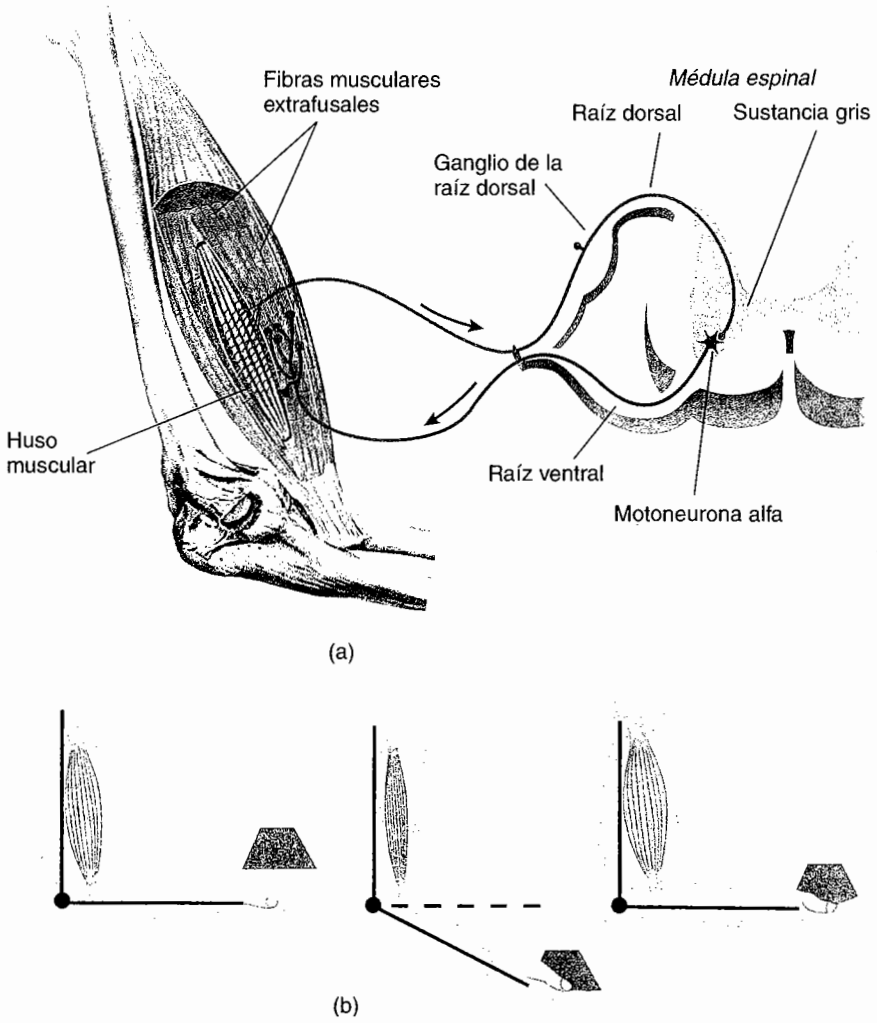
La actividad de la vía neural funcional más sencilla del cuerpo puede demostrarse fácilmente. Supongamos que uno se sienta en una superficie lo suficientemente elevada para que las piernas queden colgando y que se le golpea suavemente en el tendón rotuliano, justo por debajo de la rodilla. El estímulo provoca que el músculo cuádriceps, en la parte superior del muslo, se estire brevemente. El estiramiento hace que el músculo se contraiga, lo que provoca que la pierna dé un puntapié hacia delante. (Seguramente, sólo algunos se tomarán la molestia de hacer esta prueba, ya que la mayoría la conocen; las exploraciones físicas suelen incluir la prueba de este reflejo). El intervalo temporal entre el golpe en el tendón y el inicio de la extensión de la pierna es de unos 50 milisegundos. Dicho intervalo es demasiado corto para que el encéfalo intervenga; el que la información sensorial se enviara al encéfalo y que la información motora fuera transmitida de vuelta llevaría mucho más tiempo. Por ejemplo, supóngase que se le pide a una persona que mueva la pierna tan rápidamente como pueda después de que se le haya *golpeado* la rodilla. Esta respuesta no sería refleja sino que implicaría mecanismos cerebrales sensoriales y motores. En este caso, el intervalo entre el estímulo y la respuesta duraría bastante más que en el caso del reflejo rotuliano.

Obviamente, el reflejo rotuliano no tiene utilidad en sí mismo; a los animales no les otorga una ventaja selectiva el hecho de que una extremidad dé una patada cuando se golpea un tendón. Sin embargo, si se aplica un estímulo más natural, el provecho de este mecanismo resulta evidente. En la figura 8.5 se representan los efectos de colo-

músculo cardíaco Músculo responsable de la contracción del corazón.

Figura 8.5

Reflejo miotático monosináptico. (a) Circuito neural. (b) Una de sus funciones útiles.

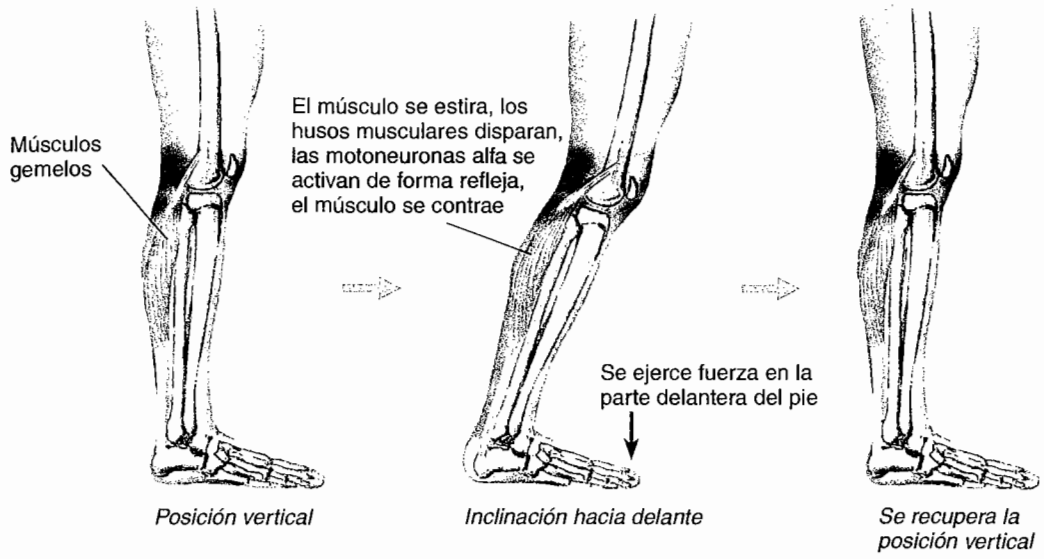


car un peso en la mano de una persona. Esta vez se ha incluido en la figura un segmento de la médula espinal, con sus raíces, para mostrar el circuito neural que compone el **reflejo miotático monosináptico** (o reflejo de extensión monosináptico). En primer lugar, sigamos el circuito: Una vez que se han iniciado en el huso muscular, los impulsos aferentes se conducen hasta botones terminales en la sustancia gris medular. Estos forman sinapsis con una motoneurona alfa, que inerva las fibras musculares extrafusales del mismo músculo. Sólo se encuentra una sinapsis a lo largo del recorrido desde el receptor hasta el efector —de ahí el término *monosináptico*— (véase **la *figura 8.5*).**

Consideremos ahora una de las funciones de utilidad que realiza este reflejo. Si se aumenta el peso que sostiene la persona, el antebrazo empieza a descender. Este movimiento alarga el músculo e incrementa la frecuencia de descarga de las neuronas aferentes del huso, cuyos botones terminales estimulan entonces a las motoneuronas alfa, aumentando su tasa de disparo. Como resultado, la fuerza de la contracción muscular se acrecienta, y el brazo puede sostener el peso en alto (véase la ***figura 8.5***).

Otra importante función que desempeña el reflejo miotático monosináptico es el control de la postura. Para estar de pie hay que mantener el centro de gravedad por encima de los pies; de no ser así uno se caería. Cuando se está de pie, se tiende a oscilar hacia delante y atrás, y de un lado a otro. Los sacos vestibulares y el sistema visual representan un importante papel en el mantenimiento de la postura. No obstante, estos sistemas se benefician del reflejo miotático monosináptico. Por ejemplo, téngase en cuenta lo que sucede cuando alguien empieza a inclinarse hacia delante. Un músculo de gran tamaño de la pantorrilla (el gemelo o *gastrocnemius*) se estira y su alargamiento provoca una contracción muscular compensatoria que empuja los dedos del pie hacia abajo, restaurando la posición erecta (véase la ***figura 8.6***).

reflejo miotático monosináptico Reflejo por el que un músculo se contrae en respuesta a una rápida extensión; en él intervienen una neurona sensorial y una neurona motora, con una sinapsis entre ellas.



8.6
Función del reflejo miotático monosináptico en el control de la postura.

Sistema motor gamma

Los husos musculares son muy sensibles a los cambios de longitud del músculo; su frecuencia de descarga aumenta cuando el músculo se alarga tan sólo un poco. Lo interesante es que este mecanismo de detección puede regularse. Recuérdese que los extremos de las fibras musculares intrafusales pueden contraerse debido a la actividad de los axones eferentes asociados de las motoneuronas gamma: su frecuencia de descarga determina el grado de contracción. Cuando los husos musculares están relajados son relativamente insensibles al estiramiento. Pero cuando las motoneuronas gamma se activan, los husos se acortan y por tanto se vuelven mucho más sensibles a los cambios de longitud del músculo. Esta capacidad de ajustar la sensibilidad simplifica el papel del encéfalo en el control del movimiento. Cuanto mayor es el control que ocurre en la médula espinal, menor es el número de mensajes que han de enviarse al y desde el cerebro.

Ya se vio anteriormente que los axones aferentes de los husos musculares contribuyen a mantener la posición de las extremidades incluso cuando varía el peso que soportan. El control eferente de los husos musculares permite que estos detectores de longitud muscular contribuyan asimismo a los cambios de posición de las extremidades. Consideremos un huso muscular individual. Cuando su axón eferente está completamente inactivo, el huso está completamente relajado y extendido. Cuando la frecuencia de descarga del axón eferente aumenta, el huso se va acortando cada vez más. Si al mismo tiempo el resto de la totalidad del músculo también se acorta, no se estirará la región central que contiene las terminaciones sensitivas y el axón aferente no responderá. Sin embargo, si el huso muscular se contrae más rápidamente que todo el músculo, se producirá una considerable cantidad de actividad aferente.

El sistema motor se vale de este fenómeno del modo siguiente: cuando el cerebro envía una orden para que se mueva una extremidad se activan tanto las motoneuronas alfa como las gamma. Las motoneuronas alfa inician la contracción muscular. Si hay poca resistencia, tanto las fibras musculares extrafusales como las intrafusales se contraerán aproximadamente en el mismo grado y se observará poca actividad en los axones aferentes del huso muscular. Pero si la extremidad encuentra resistencia, las fibras musculares intrafusales se acortarán más que las extrafusales, de modo que los axones sensoriales empezarán a descargar y provocarán que el reflejo miotático monosináptico refuerce la contracción. Así pues, el cerebro se sirve del sistema motor gamma para mover las extremidades. Estableciendo una frecuencia de descarga en el *sistema motor gamma,* el encéfalo controla la longitud de los husos musculares e, indirectamente, la longitud de todo el músculo.

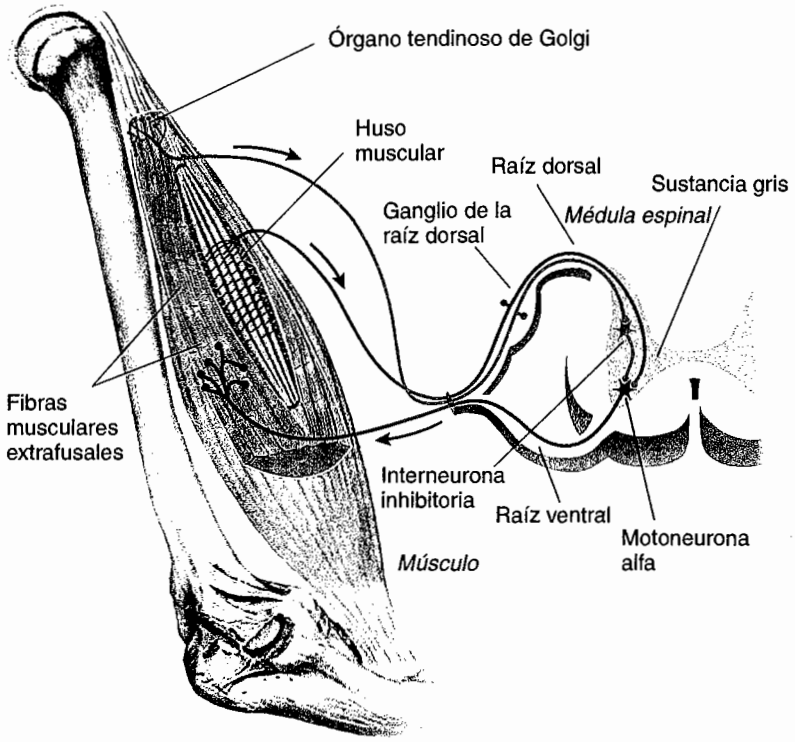
Reflejos polisinápticos

El reflejo miotático monosináptico es el único reflejo medular conocido que implique una única sinapsis. Todos los demás son *polisinápticos.* Se pueden encontrar ejemplos de reflejos polisinápticos relativamente sencillos, como la retirada de la pierna en respuesta a una estimulación nociva; y relativamente complejos, como la eyaculación del semen. Los reflejos medulares no existen de forma aislada: normalmente están controlados por el encéfalo. Por ejemplo, en el capítulo 2 se describió cómo la inhibición procedente del cerebro puede evitar que se deje caer una cacerola caliente aun cuando el estímulo doloroso que reciben los dedos sirva para provocar en ellos un reflejo de extensión. En esta sección se describirán algunos principios generales mediante los cuales operan los reflejos polisinápticos.

Antes de comenzar la discusión, habría que decir que los esquemas de los circuitos simples aquí utilizados (incluido

Figura 8.7

Reflejo inhibitorio polisináptico. Las aferencias procedentes del órgano tendinoso de Golgi pueden producir potenciales inhibitorios postsinápticos en la motoneurona alfa.



el que se acaba de ver en la figura 8.6) son demasiado simples. Los circuitos reflejos se representan generalmente como una única cadena de neuronas, pero en realidad en la mayoría de los reflejos intervienen miles de neuronas. Por lo general, cada axón forma sinapsis con muchas neuronas, y cada neurona recibe sinapsis de muchos axones diferentes.

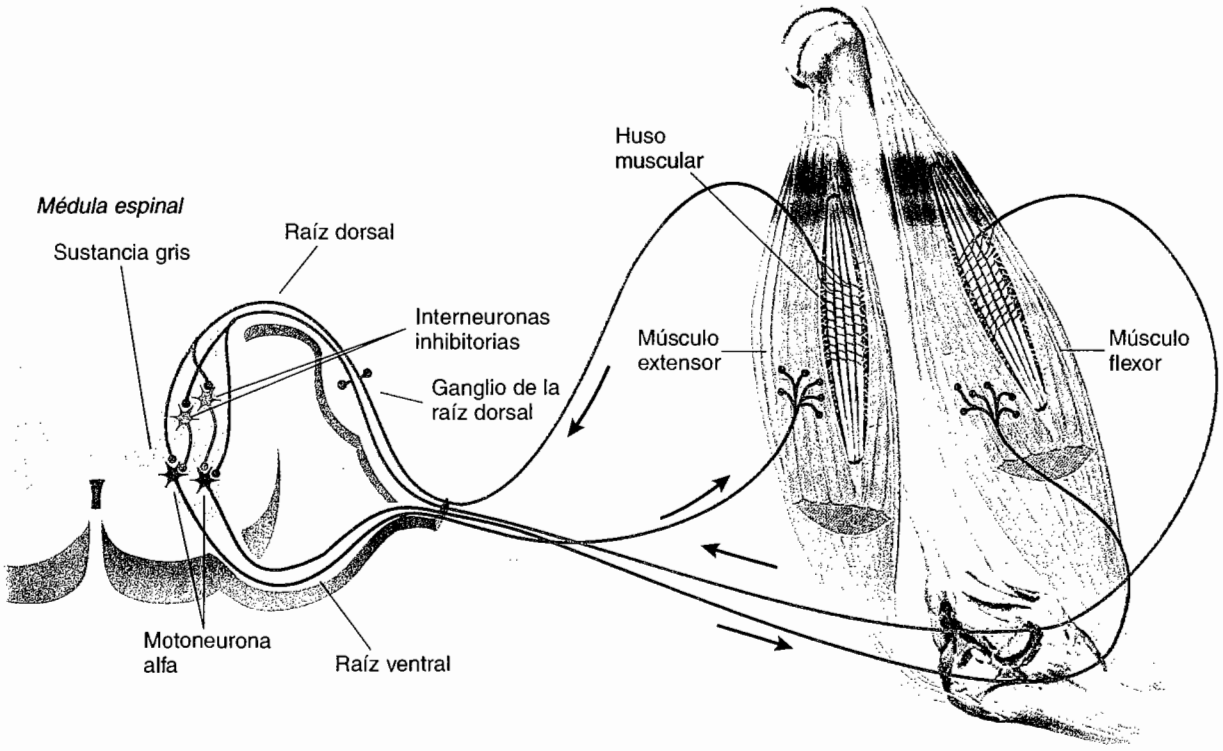
Como se vio antes, los axones aferentes del órgano tendinoso de Golgi actúan como detectores de estiramiento muscular. Existen dos poblaciones de axones aferentes de los órganos tendinosos de Golgi, con una diferente sensibilidad a la extensión. Los axones aferentes más sensibles informan al cerebro de la intensidad con que el músculo se está estirando. Los menos sensibles tienen una función adicional. Sus botones terminales establecen sinapsis con interneuronas de la médula espinal —neuronas que se localizan por completo en la sustancia gris de la médula espinal y que sirven para conectar entre sí a otras neuronas medulares—. Estas interneuronas forman sinapsis con las motoneuronas alfa que inervan al mismo músculo. Sus botones terminales liberan glicina, y así producen potenciales postsinápticos inhibitorios en las motoneuronas (véase la ***figura 8.7***). La función de esta vía refleja es disminuir la fuerza de la contracción muscular cuando hay peligro de que se lesionen los tendones o los huesos a los que están unidos los músculos. Los levantadores de pesos mejoran su rendimiento si se inactivan sus órganos tendinosos de Golgi mediante inyecciones de un anestésico local, pero corren el riesgo de que el tendón se desgarre o incluso de que rompa el hueso.

El descubrimiento del reflejo inhibitorio del órgano tendinoso de Golgi aportó la primera prueba auténtica de inhibición neural, mucho antes de que se conocieran a fondo los mecanismos sinápticos. Un gato **descerebrado,** cuyo tronco del encéfalo se ha seccionado, presenta el fenómeno conocido como **rigidez de descerebración.** El dorso del animal se arquea y sus patas se estiran con rigidez. Esta rigidez proviene de la excitación originada en la zona caudal de la formación reticular, la cual facilita considerablemente todos los reflejos de extensión, especialmente los de los músculos extensores, al incrementar la actividad del sistema motor gamma. Situada rostralmente a dicha sección a nivel troncoencefálico, hay una región inhibitoria de la formación reticular que generalmente contrarresta a la actividad de la excitatoria. La transección suprime la influencia inhibitoria, dejando sólo la excitatoria. Si se intenta flexionar la pata estirada de un gato descerebrado, se encuentra una resistencia creciente la cual desaparece repentinamente, permitiendo la flexión de la pata. Es algo parecido a lo que ocurre cuando se cierra la cuchilla de una navaja —de ahí el término **reflejo de cierre de navaja—**

descerebrado Se refiere a un animal cuyo tronco del encéfalo se ha seccionado.

rigidez de descerebración Contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas; provocada por descerebración o por lesión de la formación reticular.

reflejo de cierre de navaja Reflejo que ocurre cuando se aplica una fuerza para flexionar o extender la extremidad de un animal que presenta rigidez de descerebración; a la resistencia le sigue una repentina relajación.



8.8

Reflejos secundarios. La descarga de los husos musculares provoca la excitación de la motoneurona alfa del músculo agonista y la inhibición de músculo antagonista.

. Por supuesto, la súbita liberación está mediada por la activación del reflejo del órgano tendinoso de Golgi.

El reflejo miotático monosináptico actúa incluso como base de reflejos polisinápticos. Los músculos están organizados en pares opuestos. El **agonista** mueve la extremidad en la dirección que se pretende y, dado que los músculos no pueden retroceder, el **antagonista** mueve la extremidad en la dirección opuesta. Consideremos este dato: cuando se provoca un reflejo de extensión en el músculo agonista, éste se contrae rápidamente, haciendo que el antagonista se alargue. Podría pues parecer que el antagonista ha recibido un estímulo que debería provocar *su* reflejo de extensión. Pero, en lugar de ello, el antagonista se relaja. Veamos por qué.

Los axones aferentes de los husos musculares, además de aportar sus botones terminales a la motoneurona alfa y al encéfalo, también forman sinapsis con interneuronas inhibitorias. Los botones terminales de estas interneuronas establecen sinapsis a su vez con las motoneuronas alfa que inervan el músculo antagonista (véase la ***figura 8.8***). En consecuencia, el reflejo de extensión excita al agonista e *inhibe al antagonista,* de modo que la extremidad puede moverse en la dirección controlada por el músculo estimulado.

agonista Músculo cuya contracción produce o facilita un determinado movimiento.

antagonista Músculo cuya contracción opone resistencia o invierte un determinado movimiento.

resumen intermedio

Control reflejo del movimiento

Los reflejos son circuitos sencillos, formados por neuronas sensoriales, interneuronas (habitualmente) y neuronas eferentes, que controlan respuestas sencillas a estímulos determinados. En el reflejo miotático monosináptico, los botones terminales de los axones que reciben información sensorial de las fibras musculares intrafusales forman sinapsis con motoneuronas alfa que inervan el mismo músculo. Así, el alargamiento súbito del músculo hace que éste se contraiga. Regulando las fibras musculares intrafusales y, por tanto, su sensibilidad al aumento de longitud del músculo, el sistema motor del encéfalo puede controlar la posición de las extremidades. Los cambios en el peso que se está manteniendo que provocan el movimiento de la extremidad, se compensan rápidamente mediante el reflejo miotático monosináptico.

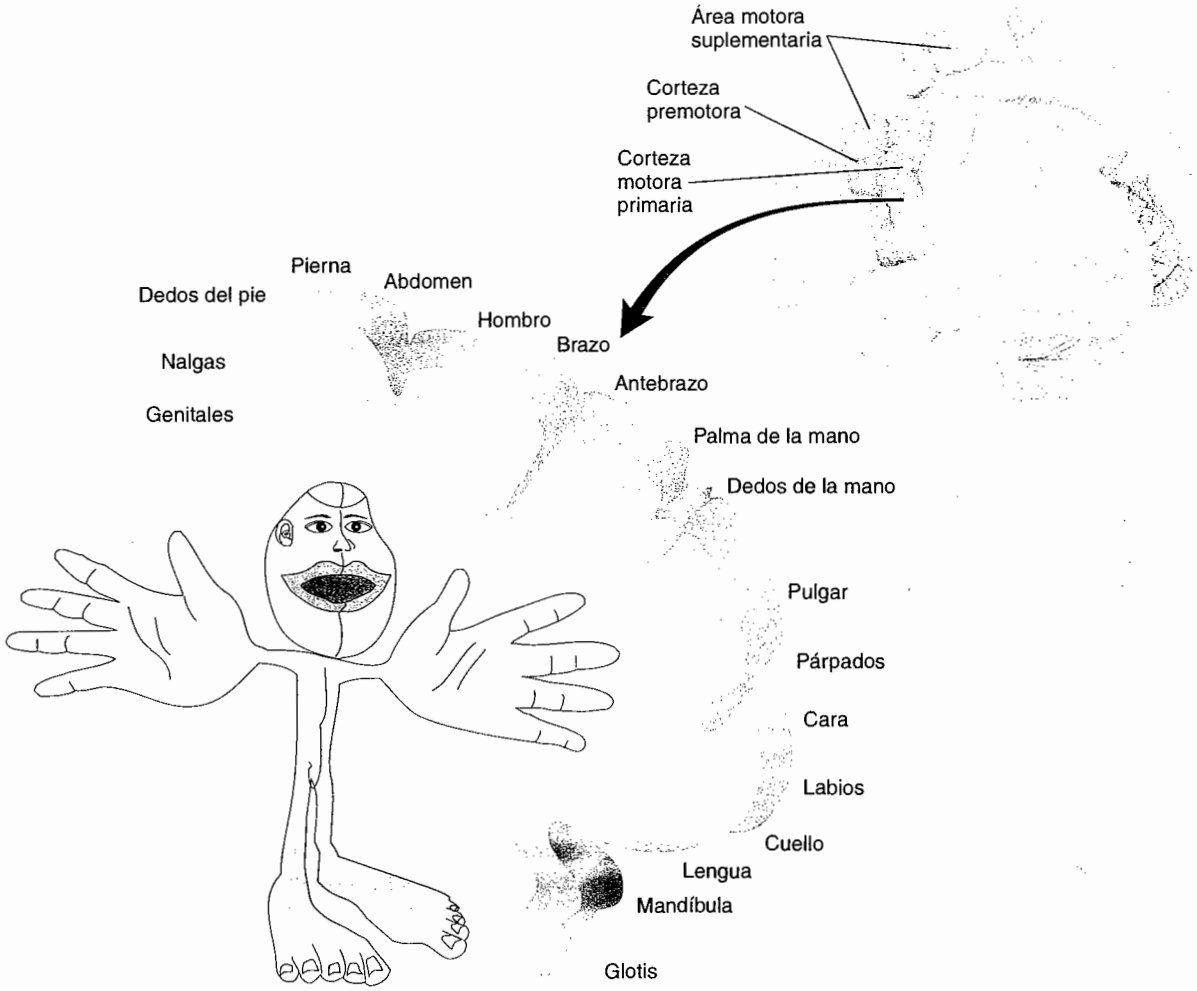
En los reflejos polisinápticos interviene, al menos, una interneurona entre la neurona sensorial y la motoneurona. Por ejemplo, cuando una contracción muscular intensa amenaza con dañar los músculos o las extremidades, el aumento de la

frecuencia de descarga de los axones aferentes del órgano tendinoso de Golgi estimula a interneuronas inhibitorias, las cuales inhiben a las motoneuronas alfa de esos músculos. Y cuando los axones aferentes de las fibras musculares intrafusales se activan, excitan a interneuronas inhibitorias, las cuales disminuyen la tasa de activación de las motoneuronas alfa que inervan a los músculos antagonistas; esto hace que el antagonista se relaje y el agonista se contraiga.

Control cerebral del movimiento

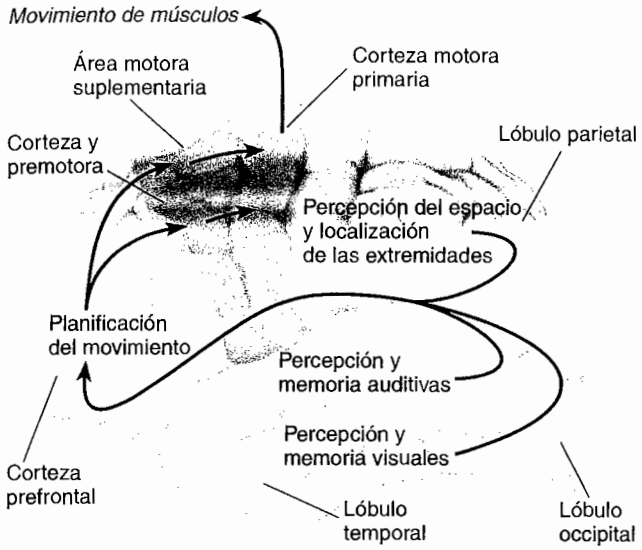
Los movimientos pueden iniciarse de varios modos. Por ejemplo, el estiramiento rápido de un músculo provoca el reflejo miotático monosináptico; un tropezón provoca reflejos que nos mantienen en pie; y cuando un objeto se acerca rápidamente hacia la cara provoca una respuesta de sobresalto, un reflejo complejo consistente en movimientos de varios grupos musculares. Otros estímulos ponen en marcha secuencias de movimientos previamente aprendidos. Por ejemplo, ver comida provoca la conducta de comer, y la vista de una persona querida nos incita a abrazarla y besarla. Puesto que el comportamiento no se debe a una sola causa, no se puede establecer un único punto de partida en la búsqueda de los mecanismos neurales que controlan el movimiento.

En el encéfalo y la médula espinal hay varios sistemas motores diferentes, cada uno de los cuales puede controlar simultáneamente determinados tipos de movimientos. Por ejemplo, una persona puede andar y hablar con un amigo al mismo tiempo. Mientras hace esto, puede también hacer gestos con las manos para resaltar una idea, rascarse, espantar una mosca, secarse el sudor de la frente, etc. Andar, hacer ajustes posturales, hablar, mover los brazos y mover los dedos, implica a diferentes sistemas motores especializados.



8.9

Corteza motora y homúnculo motor. La estimulación de diferentes regiones de la corteza motora primaria induce el movimiento de músculos de diferentes partes del cuerpo.



8.10

Control cortical del movimiento. La corteza de asociación posterior participa en la percepción y en la memoria; la corteza de asociación frontal participa en la planificación del movimiento.

Organización de la corteza motora

La corteza motora primaria se halla en la circunvolución precentral, justo delante del surco central. Los estudios de estimulación (incluyendo los realizados en humanos conscientes) han demostrado que la activación de neuronas en áreas concretas de la corteza motora primaria provoca el movimiento de partes concretas del cuerpo. En otras palabras, la corteza motora primaria presenta una **organización somatotópica** (de *soma,* «cuerpo», *y topos,* «lugar»). En la figura 8.9 se muestra un *homúnculo motor,* basado en las observaciones de Penfield y Rasmussen (1950). Obsérvese que una cantidad desmedida de área cortical está dedicada a los movimientos de los dedos y de los músculos que se utilizan para hablar (véase la ***figura 8.9).***

El principal aporte de información cortical a la corteza motora primaria procede de la corteza frontal de asociación, localizada rostralmente a ella. Dos regiones situadas justo al lado de la corteza motora primaria —el *área motora suplementaria* y la *corteza premotora*— son especialmente relevantes para el control del movimiento. Ambas regiones reciben información sensorial de los lóbulos parietal y temporal, y ambas envían axones eferentes a la corteza motora primaria. El **área motora suplementaria** se localiza en la cara medial del encéfalo, inmediatamente delante de la corteza motora primaria. La **corteza premotora** se sitúa en su mayor parte en la cara lateral, también justo delante de la corteza motora primaria (véase la ***figura 8.9***).

El área motora suplementaria y la corteza premotora participan en la planificación del movimiento y ejecutan dichos planes mediante sus conexiones con la corteza motora primaria. Los estudios de neuroimagen funcional demuestran que, cuando las personas realizan secuencias de movimientos —o incluso cuando las imaginan—, estas regiones se activan (Roth y cols., 1996). (En el capítulo 14 se examinarán más pruebas de las funciones de esta región del lóbulo frontal). El área motora suplementaria y la corteza premotora reciben información de las áreas asociativas de la corteza parietal y la temporal. Como se vio en el capítulo 6, la corteza visual de asociación está organizada en dos corrientes: la dorsal y la ventral. La ventral, que desemboca en la corteza temporal inferior, interviene en la percepción y el reconocimiento de objetos concretos— el aspecto «qué» de la percepción visual—. La corriente dorsal, que termina en la región posterior del lóbulo parietal, participa en la percepción de la localización —el aspecto «dónde» de la percepción visual—. Además, el lóbulo parietal está involucrado en la organización de los movimientos guiados visualmente —el «cómo» de la percepción visual—. Aparte de recibir información visual sobre el espacio, el lóbulo parietal recibe información, procedente de los sistemas somatosensorial y auditivo, sobre la localización espacial e integra dicha información con la información visual. Así pues, las regiones de la corteza frontal implicadas en la planificación del movimiento reciben desde los lóbulos temporal y parietal la información que necesitan sobre qué está sucediendo y dónde está sucediendo. Ya que en el lóbulo parietal hay información espacial, la vía que va desde éste al lóbulo frontal adquiere una importancia especial en el control tanto de la locomoción como del movimiento de brazos

organización somatotópica Mapa, organizado topográficamente, de las partes del cuerpo representadas en una región concreta del encéfalo.

área motora suplementaria Región de la corteza motora de asociación de las zonas dorsal y dorsomedial del lóbulo frontal, rostral a la corteza motora primaria.

corteza premotora Región de la corteza motora de asociación de la zona lateral del lóbulo frontal, rostral a la corteza motora primaria.

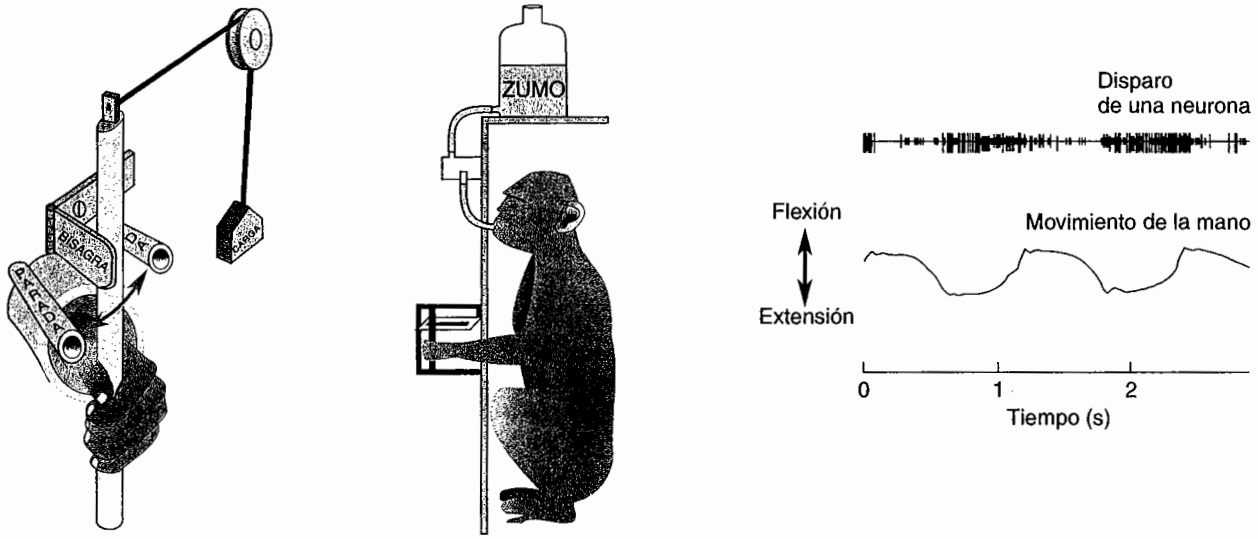


Figura 8.11

Relación entre la descarga de neuronas individuales de la corteza motora y los movimientos de las manos. Los registros de neuronas individuales se han dibujado de nuevo basándose en los datos originales; por ello son sólo una representación aproximada.

(Redrawn from Evarts, E. V. *Journal of Neurophysiology,* 1968, *31,* 14–27).

y manos. Al fin y al cabo, la locomoción intencional requiere saber dónde se está, y los movimientos intencionales de brazos y manos requieren saber en qué parte del espacio se localizan los objetos (véase la ***figura 8.10)***.

La corteza motora primaria recibe también proyecciones de la corteza somatosensorial primaria adyacente, localizada a lo largo del surco central Las conexiones entre estas dos áreas son bastante específicas: las neuronas de la corteza somatosensorial primaria que responden a los estímulos aplicados en una zona específica del cuerpo envían axones a neuronas de la corteza motora primaria que mueven los músculos de la misma parte del cuerpo. Por ejemplo, Asanuma y Rosén (1972) y Rosén y Asanuma (1972) hallaron que las neuronas somatosensoriales que responden al tacto en el dorso del dedo pulgar envían axones a motoneuronas que provocan su extensión, y que las neuronas somatosensoriales que responden al tacto en la yema de ese dedo envían axones a motoneuronas que causan la flexión de éste. Esta organización parece proporcionar una rápida retroalimentación al sistema motor durante la manipulación de objetos.

La prueba que apoya esta idea fue obtenida por Evarts (1974), quien registró en monos la actividad de neuronas individuales de la circunvolución precentral. Los entrenó a mover una palanca adelante y atrás por medio de flexiones y extensiones de la muñeca. Cuando los monos realizaban los movimientos en el tiempo establecido recibían un poco de zumo de uva, bebida que parece gustarles. En la figura 8.11 se pueden ver los utensilios experimentales así como la relación entre el movimiento de la palanca y la descarga de las neuronas corticales. Obsérvese que la frecuencia de descarga de estas neuronas se relaciona estrechamente con el movimiento, aumentando dicha frecuencia durante la flexión (véase la ***figura 8.11)***. Evarts entrenó a los monos para que hicieran un movimiento con la mano en respuesta a un destello de luz o a un estímulo táctil aplicado en la mano. Encontró que las neuronas de la corteza motora empezaban a descargar 100 ms después del estímulo visual, pero respondían tan sólo 25 ms después del estímulo táctil. Estos resultados confirman la conclusión de que los movimientos de la mano y de los dedos están controlados por la retroalimentación somatosensorial recibida por neuronas de la circunvolución postcentral.

Control cortical del movimiento: vías descendentes

Las neuronas de la corteza motora primaria controlan los movimientos a través de dos grupos de vías descendentes, el **grupo lateral** y el **grupo ventromedial,** llamados así por el lugar en la sustancia blanca de la médula espinal donde se localizan. El grupo lateral está

grupo lateral Compuesto por los fascículos corticoespinal, corticobulbar y rubroespinal.

grupo ventromedial Compuesto por los fascículos vestibuloespinal, tectoespinal, reticuloespinal y corticoespinal ventral.

formado por el *fascículo corticoespinal,* el *fascículo corticobulbar y* el *fascículo rubroespinal.* Este sistema participa básicamente en el control de los movimientos independientes de las extremidades, en particular de las manos y los dedos. Los movimientos *independientes* de las extremidades se refieren a que la extremidad derecha y la izquierda realizan movimientos diferentes —o a que una extremidad se mueva mientras la otra permanece quieta—. Estos movimientos contrastan con los movimientos coordinados de las extremidades, como los implicados en la locomoción. El grupo ventromedial está compuesto por el *fascículo vestibuloespinal,* el *fascículo tectoespinal,* el *fascículo reticuloespinal* y el *fascículo corticoespinal ventral.* Estos fascículos controlan movimientos de carácter más automático: movimientos vastos de los músculos del tronco corporal y movimientos coordinados del tronco y las extremidades implicados en la postura y la locomoción.

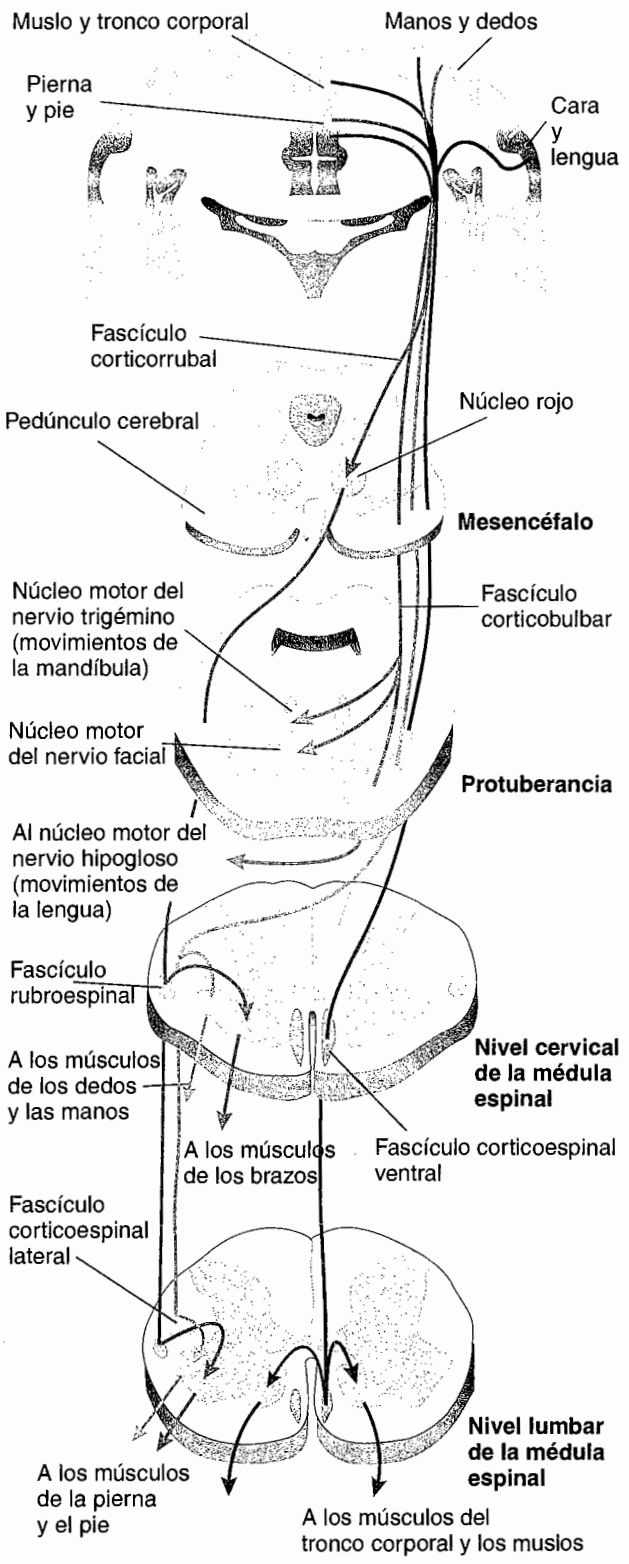
Consideremos en primer lugar el grupo lateral de las vías descendentes. El **fascículo corticoespinal** está integrado por axones de neuronas corticales que terminan en la sustancia gris de la médula espinal. La mayor concentración de cuerpos celulares de estas neuronas se encuentra en la corteza motora primaria, pero las neuronas de los lóbulos parietal y temporal también envían axones a través de la vía corticoespinal. Los axones dejan la corteza y viajan por la sustancia blanca subcortical hasta el mesencéfalo ventral, donde penetran en los pedúnculos cerebrales. Salen de los pedúnculos en el bulbo, formando entonces los **fascículos piramidales**, denominados así por su forma. En el nivel caudal del bulbo, la mayor parte de estas fibras cruzan al otro lado y descienden por la parte contralateral de la médula espinal, formando el **fascículo corticoespinal lateral**. El resto de fibras descienden por la médula espinal ipsilateral, formando el **fascículo corticoespinal ventral.** Dada su localización y su función, el **fascículo corticoespinal ventral** se considera de hecho parte del grupo ventromedial (véanse las líneas en azul claro y oscuro de la ***figura 8.12).***

fascículo corticoespinal Sistema de axones que se origina en la corteza motora y acaba en la zona ventral de la sustancia gris de la médula espinal.

fascículo piramidal La parte del fascículo corticoespinal que se sitúa en la zona ventral del bulbo.

fascículo corticoespinal lateral Sistema de axones que se origina en la corteza motora y acaba en la zona ventral contralateral de la sustancia gris de la médula espinal; controla los movimientos de las extremidades distales.

fascículo corticoespinal ventral Sistema de axones que se origina en la corteza motora y acaba en la zona ventral ipsilateral de la sustancia gris de la médula espinal; controla los movimientos de la parte superior de las extremidades inferiores y los del tronco corporal.



8.12

Grupo lateral de fascículos motores descendentes: el fascículo corticoespinal lateral (líneas en azul claro), fascículo corticobulbar (líneas en verde) y fascículo rubroespinal (líneas en rojo). El fascículo corticoespinal ventral (líneas en azul oscuro) forma parte del grupo ventromedial.

La mayoría de los axones del fascículo corticoespinal se originan en las regiones de la corteza motora primaria y el área motora suplementaria que controlan las partes distales de las extremidades: los brazos, las manos y los dedos, así como la parte inferior de las piernas, los pies y los dedos de los pies. Estos axones establecen sinapsis, directamente o a través de interneuronas, con las motoneuronas de la sustancia gris de la médula espinal —localizadas en la parte lateral del asta ventral—. Dichas motoneuronas controlan los músculos de las extremidades distales, incluidos los que mueven los brazos, las manos y los dedos (véase la línea en azul claro de la ***figura 8.12***).

Los axones del fascículo corticoespinal ventral surgen de las regiones de la corteza motora primaria correspondientes a la parte superior de las piernas y al tronco corporal. Descienden hasta la región correspondiente de la médula espinal y se dividen, enviando botones terminales a ambos lados de la sustancia gris. Controlan las motoneuronas que mueven los músculos de la parte superior de las piernas y el tronco (véase la línea en azul oscuro de la ***figura 8.12***).

Lawrence y Kuypers (1968a) seccionaron en monos ambos fascículos piramidales para evaluar sus funciones motoras. Entre seis y diez horas después de que se recuperaran de la anestesia, los animales fueron capaces de sentarse erguidos, pero sus brazos quedaban como colgando de los hombros. Al cabo de un día podían mantenerse de pie, agarrarse a los barrotes de la jaula con las manos, e incluso trepar un poco. A las seis semanas, los monos podían andar y trepar rápidamente. Así pues, ni la postura ni la locomoción resultaron alteradas. Sin embargo, la destreza manual de los animales era defectuosa. Podían alcanzar objetos y asirlos, pero usaban todos los dedos a la vez, como si llevaran manoplas; no podían mover los dedos por separado para coger pequeños pedazos de comida. Además, una vez que habían cogido la comida con la mano, no podían soltarla. Por lo general, tenían que usar la boca para mirar sus manos abiertas. Por lo contrario, no tenían problemas para soltar las manos de los barrotes de la jaula cuando estaban trepando por ellos.

Estos resultados confirman lo que se hubiera podido predecir basándose en las conexiones anatómicas: la vía corticoespinal controla los movimientos de las manos y los dedos, y es indispensable para mover los dedos por separado con el fin de alcanzar y manipular objetos. Los ajustes posturales del tronco y el uso de las extremidades para alcanzar objetos y para la locomoción no resultan afectados; por lo tanto, estos tipos de movimientos están controlados por otros sistemas. Ya que los monos tenían dificultades para soltar los objetos que habían cogido, pero no tenían problemas para hacerlo al trepar por las paredes de la jaula, se puede concluir que la misma conducta (abrir la mano) está controlada por diferentes mecanismos cerebrales en diferentes contextos.

El segundo componente del grupo lateral de vías descendentes, el **fascículo corticobulbar,** proyecta hacia el bulbo raquídeo. Esta vía es similar a la corticoespinal, salvo en que termina en los núcleos motores de los nervios craneales quinto, séptimo, noveno, décimo, undécimo y duodécimo (los nervios trigémino, facial, glosofaríngeo, vago, espinal accesorio e hipogloso, respectivamente). Estos nervios controlan los movimientos de la cara, del cuello, de la lengua y de parte de los músculos oculares externos (véanse las líneas en verde de la ***figura 8.12***).

El tercer componente del grupo lateral es el **fascículo rubroespinal.** Este fascículo se origina en el núcleo rojo *(nucleus ruber)* del mesencéfalo. Dicho núcleo recibe sus aferencias más importantes de la corteza motora, a través del **fascículo corticorrubral,** y —como se verá más adelante— del cerebelo. Hay axones de los fascículos rubroespinales que terminan en las motoneuronas de la médula espinal que controlan los movimientos de los músculos de las extremidades delanteras o traseras. (No controlan los músculos que mueven los dedos). (Véanse las líneas en rojo de la ***figura 8.12***).

Lawrence y Kuypers (1968b) hicieron una lesión *unilateral* del fascículo rubroespinal en algunos de los animales a los que previamente se les había practicado una lesión bilateral del fascículo piramidal. La lesión del fascículo rubroespinal afectó gravemente el uso del brazo ipsilateral a la lesión. El brazo tendía a colgar pesadamente del hombro, con la mano y los dedos extendidos. Si sólo podían alcanzar la comida con el brazo afectado, hacían un movimiento similar a rascar con todo el brazo, doblando el codo y la muñeca cuando aproximaban la comida a la boca. El movimiento del brazo se acompañaba de movimientos del tronco. Los monos no retenían la comida en la mano, ni siquiera con la prensión «de manopla» que producen las lesiones del fascículo piramidal. Intentaban agarrarse a los barrotes de la jaula con la mano afectada, pero la prensión era débil.

Lawrence y Kuypers concluyeron que el sistema rubroespinal controla los movimientos independientes del antebrazo y las manos— esto es, los movimientos que son independientes de los del tronco—. Dicho control se

fascículo corticobulbar Haz de axones que va desde la corteza motora a los nervios craneales quinto, séptimo, noveno, décimo, undécimo y duodécimo; controla los movimientos de la cara, el cuello, la lengua y parte de los músculos extraoculares.

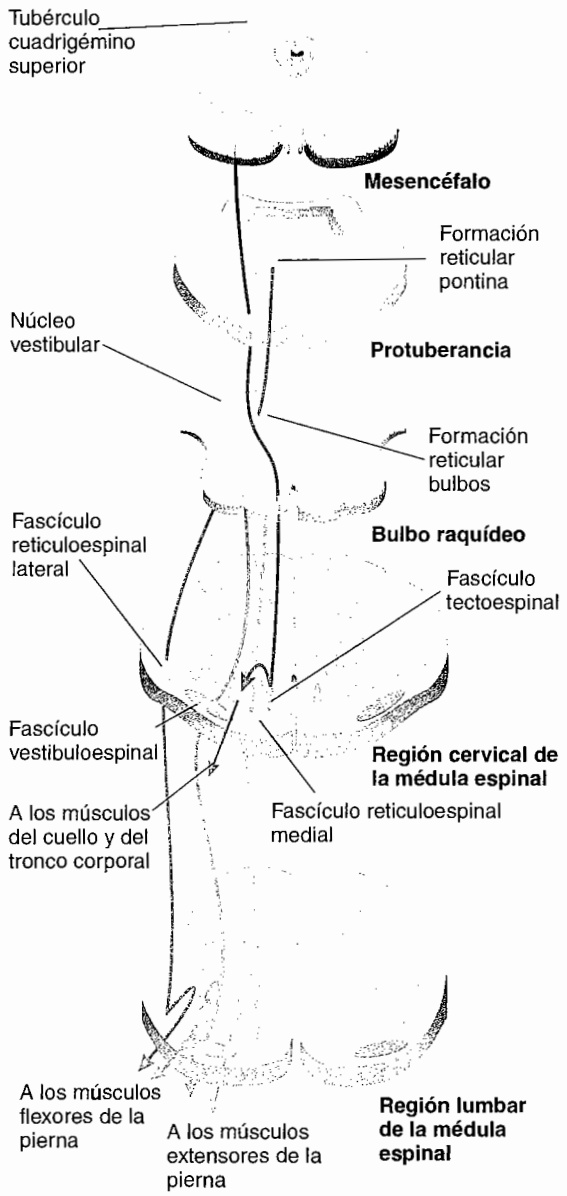
fascículo rubroespinal Sistema de axones que viajan desde el núcleo rojo hasta la médula espinal; controla los movimientos independientes de las extremidades.

fascículo corticorrubral Sistema de axones que viaja desde la corteza motora hasta el núcleo rojo.

superpone con el del sistema piramidal, pero no incluye los movimientos independientes de los dedos.

Consideremos ahora el segundo grupo de vías que se origina en el tronco del encéfalo: el grupo ventromedial. Este incluye a los **fascículos vestibuloespinales,** los **fascículos tectoespinales** y los **fascículos reticuloespinales,** así como al fascículo corticoespinal ventral (ya descrito). Estos fascículos controlan las motoneuronas de la zona ventromedial de la sustancia gris medular. Las neuronas de todos estos fascículos reciben aferencias de las regiones de la corteza motora que controlan los movimientos del tronco y los músculos proximales (es decir, los músculos localizados en las partes de las extremidades próximas al cuerpo). Además, la formación reticular recibe una considerable cantidad de aferencias de la corteza premotora y de varias regiones subcorticales, entre ellas la amígdala, el hipotálamo y los ganglios basales. Los cuerpos celulares de las neuronas de los fascículos vestibuloespinales se localizan en los núcleos vestibulares. Como es de suponer, este sistema desempeña una función en el control de la postura. Los cuerpos celulares de las neuronas de los fascículos tectoespinales se localizan en el tubérculo cuadrigémino superior y están implicados en la coordinación de los movimientos de la cabeza y del tronco con los movimientos oculares. Los cuerpos celulares de las neuronas de los fascículos reticuloespinales se hallan en muchos núcleos del tronco del encéfalo y la formación reticular mesencefálica. Estas neuronas controlan varias funciones automáticas, tales como el tono muscular, la respiración, el toser y el estornudar; pero también intervienen en conductas que están bajo control neocortical directo, como el andar (véase la ***figura 8.13***).

Se recordará que Lawrence y Kuypers (1968a) no observaron ningún déficit en los movimientos posturales tras haber destruido tanto el fascículo piramidal derecho como el izquierdo. Posiblemente, los animales mantuvieron el control de la postura a través de las vías ventromediales. Otro estudio confirmó esta especulación. Lawrence y Kuypers (1968b) seccionaron las fibras ventromediales en algunos de los animales a los que previamente se les había hecho una lesión bilateral de los fascículos piramidales. Estos animales manifestaron una grave alteración del control postural. Tras un largo período de recuperación, finalmente pudieron mantenerse de pie con gran esfuerzo, pero no podían dar más de unos pocos pasos sin caerse. Cuando intentaban alcanzar comida, sus brazos caían al costado. Así pues, se puede concluir que las vías ventromediales controlan los músculos del tronco y las extremidades proximales, con un control suplementario de los músculos del tronco procedente del fascículo corticoespinal ventral.



8.13

Grupo ventromedial de fascículos motores descendentes: el fascículo tectoespinal (líneas azules), el fascículo reticuloespinal lateral (líneas moradas), el fascículo reticuloespinal medial (líneas naranjas) y el fascículo vestibuloespinal (líneas verdes).

fascículo vestibuloespinal Haz de axones que viaja desde los núcleos vestibulares hasta la sustancia gris de la médula espinal; controla los movimientos posturales en respuesta a la información procedente del sistema vestibular.

fascículo tectoespinal Haz de axones que viaja desde el *tectum* hasta la médula espinal; coordina los movimientos de la cabeza y el tronco corporal con los de los ojos.

fascículo reticuloespinal Haz de axones que viaja desde la formación reticular a la sustancia gris de la médula espinal; controla los músculos responsables de los movimientos posturales.

Tabla 8.1

Principales vías motoras

	ORIGEN	TÉRMINO	GRUPO MUSCULAR	FUNCIÓN
Grupo lateral				
Fascículo corticoespinal lateral	Región de la corteza motora que controla los dedos, las manos y los brazos	Médula espinal	Dedos, manos y brazos	Coger y manipular objetos
Fascículo rubroespinal	Núcleo rojo	Médula espinal	Manos (no los dedos), parte inferior de las extremidades superiores, pies y parte inferior de las extremidades inferiores	Movimientos de los antebrazos y manos independientes de los del tronco corporal
Fascículo corticobulbar	Región de la corteza motora que controla cara	Núcleos de los nervios craneales 5,7, 9, 10 , 11 y 12	Cara y lengua	Cara y movimientos de la lengua
Grupo ventromedial				
Fascículo vestibuloespinal	Núcleos vestibulares	Médula espinal	Tronco corporal y piernas	Postura
Fascículo tectoespinal	Tubérculos cuadrigéminos superiores	Médula espinal	Cuello y tronco corporal	Coordinación de los movimientos de los ojos con los del tronco y la cabeza
Fascículo reticuloespinal lateral	Formación reticular bulbar	Médula espinal	Músculos flexores de las piernas	Andar
Fascículo reticuloespinal medial	Formación reticular bulbar	Médula espinal	Músculos extensores de las piernas	Andar
Fascículo corticoespinal ventral	Región de la corteza motora que controla el tronco corporal y la parte superior de las extremidades inferiores	Médula espinal	Manos (no los dedos), parte inferior de las extremidades superiores	Locomoción y postura

En la tabla 8.1 se resumen los nombres de estas vías, su localización y los grupos musculares que controlan (véase la ***tabla 8.1***).

Déficit de los movimientos controlados verbalmente: apraxias

Las lesiones del cuerpo calloso, el lóbulo frontal o el lóbulo parietal del encéfalo humano producen un tipo de déficit denominado **apraxia.** Literalmente, el término significa «sin acción», pero la apraxia es diferente de la parálisis o la debilidad que ocurren cuando estructuras motoras como la circunvolución precentral, los ganglios basales, el tronco del encéfalo o la médula espinal están lesionadas. La apraxia es una «incapacidad para ejecutar correctamente una habilidad motora aprendida» (Heilman, Rothi y Kertesz, 1983, p. 381). El estudio neuropsicológico de las apraxias ha proporcionado información sobre cómo se organizan y se forman estas habilidades.

Hay cuatro tipos principales de apraxia, dos de los cuales se tratarán en este capítulo. La *apraxia de las extremidades* se refiere a dificultades de movimiento de los brazos, manos y dedos; la *apraxia oral,* a dificultades de movimiento de los músculos utilizados para hablar; la *agrafia apráxica,* a un tipo particular de déficit de escritura y la *apraxia construccional, a dificultad* para dibujar o construir. Dada su relación con el lenguaje, la apraxia oral y la agrafia se tratarán en el capítulo 16.

apraxia Dificultad para llevar a cabo movimientos voluntarios sin que exista parálisis o debilidad muscular.

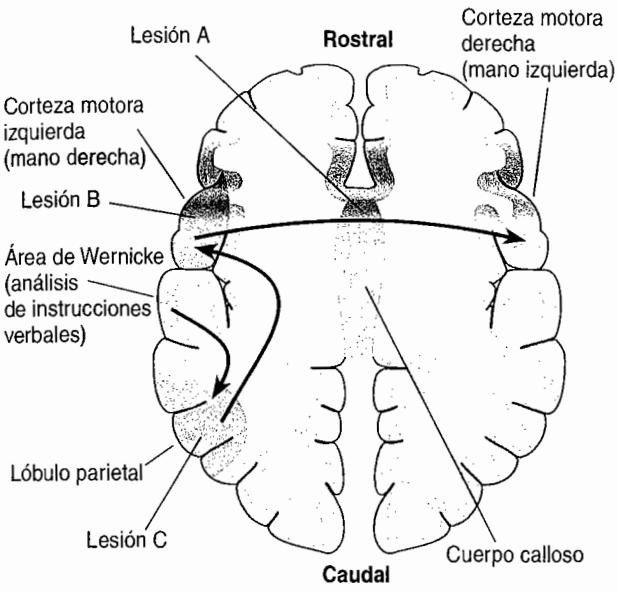


Figura 8.14

Apraxias. La lesión A provoca apraxia callosa de la extremidad izquierda, La lesión B provoca apraxia simpática de la extremidad derecha y la lesión C provoca apraxia parietal izquierda de ambas extremidades.

Apraxia de las extremidades

Este tipo de apraxia se caracteriza por el movimiento de una parte no apropiada de la extremidad, movimientos incorrectos de la parte apropiada, o movimientos correctos pero en una secuencia incorrecta Se evalúa pidiéndole al paciente que realice ciertos movimientos. Los más difíciles son los que implican imitar actos determinados. Por ejemplo, el examinador puede decirle al paciente: «Imagine que tiene una llave en la mano y que abre con ella una puerta». En respuesta, un paciente con apraxia de las extremidades puede mover su muñeca de atrás hacia delante en lugar de rotarla, o rotar primero la muñeca y luego intentar insertar la llave. Si se le pide que simule lavarse los dientes, el paciente puede usar su dedo como si fuera un cepillo de dientes en vez de simular que coge el cepillo con la mano.

Para poder realizar una conducta a partir de órdenes verbales sin tener un objeto real que manipular, se ha de comprender la orden y ser capaz de imaginarse el objeto que no se tiene, así como de realizar los movimientos adecuados; por lo tanto este tipo de requerimientos son los más difíciles de llevar a cabo. Algo más fáciles son las tareas que implican imitar actos que hace el experimentador. A veces, un paciente que no es capaz de simular cómo se usa una llave puede imitar los movimientos de la mano del experimentador. Las tareas más fáciles son aquellas en las que realmente se tienen que utilizar objetos. Por ejemplo, el examinador puede dar al paciente la llave de una puerta y pedirle que demuestre su uso. Si la lesión cerebral le impide al paciente comprender el lenguaje, entonces el examinador no puede evaluar su capacidad para ejecutar una conducta bajo orden verbal. En este caso, sólo puede estimar la capacidad del paciente para imitar movimientos o utilizar objetos reales. (Para revisión, véase Heilman, Rothi y Kertesz, 1983).

La apraxia de las extremidades puede deberse a tres tipos de lesiones. La **apraxia callosa** es una apraxia de la extremidad izquierda, provocada por la lesión de la parte anterior del cuerpo calloso. La explicación de este déficit es la siguiente: cuando una persona oye una petición verbal de que realice un movimiento, el significado del lenguaje es analizado por circuitos localizados en la parte posterior del hemisferio izquierdo (lo que se discute en el capítulo 15). La orden neural de realizar el movimiento se transmite a través de largos axones transcorticales hasta el área prefrontal. Allí, la orden activa circuitos neurales en los que se almacena la memoria de los movimientos que dan forma a dicha conducta. Esta información se transmite a través del cuerpo calloso hasta la corteza prefrontal derecha y de allí a la circunvolución precentral derecha. En esta área hay neuronas que controlan movimientos individuales. La lesión de la parte anterior del cuerpo calloso impide la comunicación entre la corteza motora derecha y la izquierda. Así pues, el brazo derecho puede ejecutar el movimiento requerido, pero el izquierdo no (véase la lesión A en la ***figura 8.14***).

Una forma similar de apraxia de las extremidades es la que produce la lesión de la región anterior del hemisferio izquierdo, a veces llamada **apraxia simpática.** La lesión origina una alteración motora básica del brazo y la mano derechos: parálisis completa o parcial. Como sucede en el caso de lesión del cuerpo calloso anterior, este daño

apraxia callosa Apraxia de la mano izquierda provocada por daño de la zona anterior del cuerpo calloso.

apraxia simpática Trastorno del movimiento de la mano izquierda causado por lesión del lóbulo frontal izquierdo; semejante a la apraxia callosa.

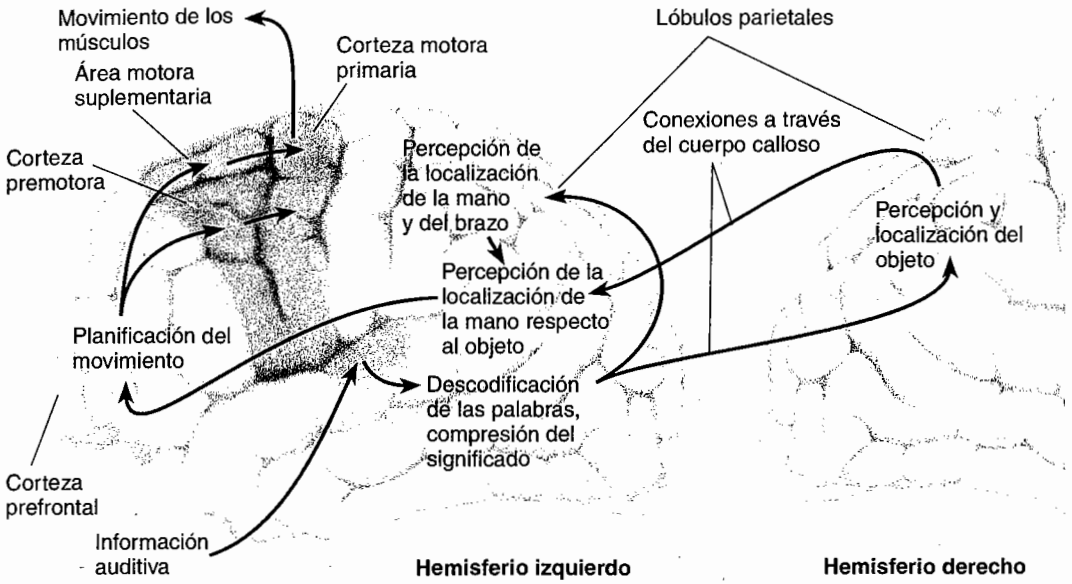


Figura 8.15
El «sistema de control» del lóbulo parietal izquierdo.

provoca asimismo apraxia del brazo izquierdo. El término *simpática* se adoptó en un principio debido a que la torpeza de la mano izquierda parecía ser una respuesta por «empatía» a la parálisis de la derecha (véase la lesión B en la ***figura 8.14***).

Una tercera forma de apraxia de las extremidades es la **apraxia parietal izquierda,** causada por lesiones de la región posterior del hemisferio izquierdo. Estas lesiones afectan a ambas extremidades. En el lóbulo parietal posterior hay áreas de corteza asociativa que reciben información de la corteza de asociación sensorial adyacente de los lóbulos occipital, temporal y zona anterior del parietal (véase la lesión C en la ***figura 8.14***).

Basándose en los efectos de las lesiones del lóbulo parietal en seres humanos y monos, Mountcastle y cols. (1975) sugirieron que esta región contiene una representación sensorial del entorno y averigua la localización de los objetos en el entorno y la localización de las partes del cuerpo respecto a ellos. Dado que el lóbulo parietal derecho interviene decisivamente en la percepción del espacio tridimensional, es probable que aporte información sobre dónde se localizan los objetos externos a la persona. Según Mountcastle y colaboradores, la región parietal izquierda funciona como un «sistema de control para el funcionamiento de las extremidades, las manos y los ojos en el espacio extrapersonal inmediato». Por ejemplo, cuando una persona oye la orden de coger un objeto determinado, la corteza de asociación auditiva izquierda descifra el significado de la orden y la transmite a la corteza de asociación parietal izquierda. Utilizando la información recibida de la corteza de asociación parietal derecha acerca de la localización espacial del objeto, los circuitos neurales de la corteza de asociación parietal izquierda estiman la localización relativa de la mano de la persona y del objeto, enviando información sobre las coordenadas de inicio y finalización a la corteza asociativa frontal izquierda. Allí se organiza la secuencia de contracciones musculares necesarias para realizar el movimiento, y luego ésta se ejecuta a través de la corteza motora primaria y sus conexiones con la médula espinal y los sistemas motores subcorticales (véase la ***figura 8.15***).

apraxia parietal izquierda Apraxia causada por lesión del lóbulo parietal izquierdo; se caracteriza por dificultad para realizar secuencias de movimientos bajo orden verbal o para imitar movimientos hechos por otro.

apraxia construccional Dificultad para hacer dibujos o esquemas o para realizar construcciones geométricas con elementos tales como cubos o piezas; se debe a una lesión del lóbulo parietal derecho.

Apraxia construccional

La **apraxia construccional** se debe a lesiones del hemisferio derecho, en particular en el lóbulo parietal derecho. Quiénes presentan este trastorno no tienen dificultades para realizar la mayoría de los tipos de movimientos de precisión con brazos y manos. No tienen problemas para utilizar adecuadamente los objetos, imitar o fingir su uso. Sin embargo, los tienen para dibujar o para hacer construcciones con piezas básicas, como en los juegos de construcción.

El déficit básico en la apraxia construccional parece afectar a la capacidad para percibir e imaginar relaciones geométricas. Debido a ello, el paciente no puede dibujar, por ejemplo, un cubo, ya que no puede imaginarse cómo las líneas y los ángulos configuran un cubo, pero no porque tenga dificultad en controlar los movimientos del

brazo y la mano (véase la ***figura 8.16***). Además de ser incapaz de dibujar con precisión, una persona con apraxia construccional frecuentemente tiene problemas con otro tipo de tareas que requieren percepción espacial, como por ejemplo leer un mapa.

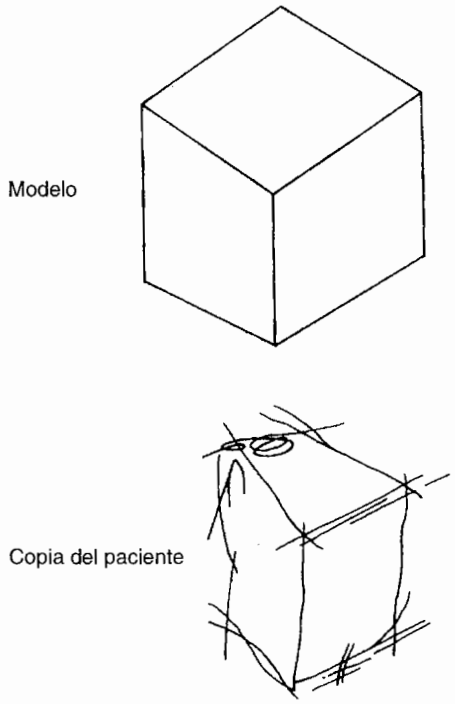
Ganglios basales

Anatomía y función

Los ganglios basales representan una parte importante del sistema motor. Se sabe que son importantes porque su lesión, por enfermedad o por daño, provoca graves déficits motores. Los núcleos motores de los ganglios basales incluyen al núcleo caudado, el putamen y el globo pálido (*globus pallidus*). Los ganglios basales reciben la mayor parte de sus aferencias de todas las regiones de la corteza cerebral (pero especialmente de la corteza motora primaria y la somatosensorial primaria) así como de la sustancia negra. Tiene dos eferencias principales: una a la corteza motora primaria, el área motora suplementaria y la corteza premotora (a través del tálamo); y otra a los núcleos motores del tronco del encéfalo que contribuyen a las vías ventromediales. Mediante dichas conexiones, los ganglios basales influyen en los movimientos controlados por la corteza motora primaria y ejercen cierto control directo sobre el sistema ventromedial.

En la figura 8.17(a) se representan los componentes de los ganglios basales: el **núcleo caudado,** el **putamen** y el **globo pálido**. También se muestran algunos núcleos relacionados con los ganglios basales: el núcleo **ventral-anterior** y el **núcleo ventrolateral** del tálamo, y la sustancia negra del mesencéfalo ventral (véase la ***figura 8.17a***).

La figura 8.17(b) muestra algunas de las conexiones más importantes de los ganglios basales y ayuda a entender la función que desempeñan dichas estructuras en el control del movimiento. Por motivos de claridad, en esta figura se han omitido muchas conexiones, entre ellas las aferencias a la sustancia negra procedentes de los ganglios basales y otras estructuras. En primer lugar, echemos un rápido vistazo al circuito cerrado que forman la corteza y los ganglios basales. La corteza frontal, la parietal y la temporal envían axones al núcleo caudado y al putamen, que a su vez conectan con el globo pálido. Éste envía la información de vuelta a la corteza motora a través de los núcleos ventral anterior y ventrolateral del tálamo, cerrando así el circuito. De este modo, los ganglios basales pueden controlar la información somatosensorial y están informados de los movimientos que están siendo programados y ejecutados por la corteza motora. Utilizando esta información (junto con otro tipo de información que reciben de otras partes del encéfalo), los ganglios basales pueden influir en los movimientos controlados por la corteza motora. A lo largo de todo este circuito la información está representada de forma somatotópica. Es decir, las proyecciones de las neuronas de la corteza motora que producen el movimiento de zonas concretas del cuerpo proyectan a zonas concretas del putamen, y esta separación de las fibras se mantiene a lo largo de todo el trayecto de retorno hasta la corteza motora (véase la ***figura 8.17b***).



8.16

Intento de copiar un cubo por parte de un paciente con apraxia construccional, causada por una lesión del lóbulo parietal derecho.

(De *Fundamentals of Human Neuropsychology,* por B. Kolb e I. Q. Whishaw. W. H. Freeman and Company, Copyright © 1980).

núcleo caudado Núcleo telencefálico; uno los núcleos de entrada de información a los ganglios basales; participa en el control del movimiento voluntario.

putamen Núcleo telencefálico; uno de los núcleos de entrada de información a los ganglios basales; participa en el control del movimiento voluntario.

globo pálido Núcleo telencefálico; el principal núcleo de salida de información de los ganglios basales; participa en el control del movimiento voluntario.

núcleo ventral anterior (del tálamo) Núcleo talámico que recibe proyecciones desde los ganglios basales y envía proyecciones a la corteza motora.

núcleo ventrolateral (del tálamo) Núcleo talámico que recibe proyecciones desde los ganglios basales y envía proyecciones a la corteza motora.

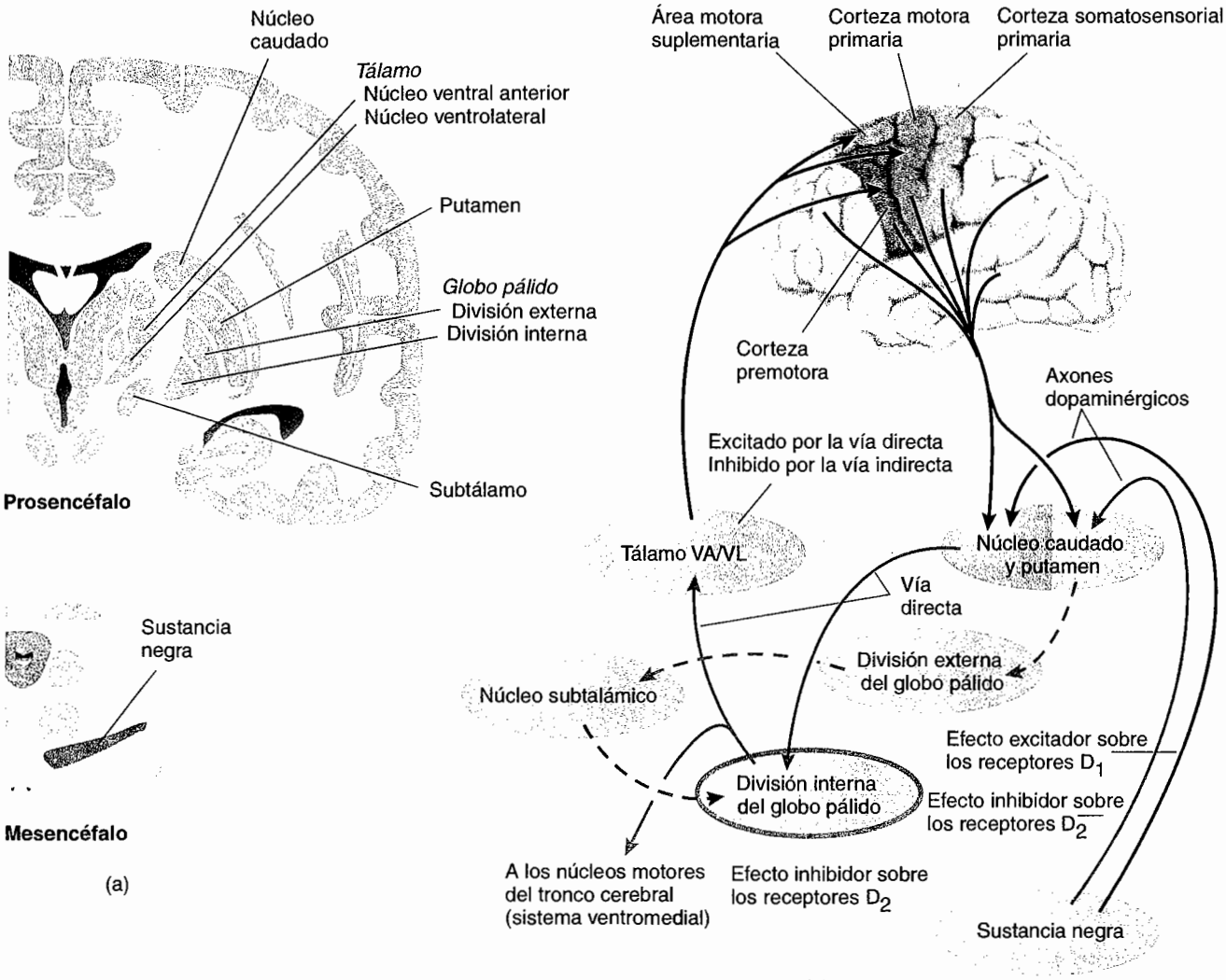


Figura 8.17

Ganglios basales. (a) Localización de las partes constituyentes de los ganglios basales y estructuras asociadas. (b) Principales conexiones de los ganglios basales y estructuras asociadas. Las conexiones excitatorias se representan mediante líneas negras; las inhibitorias mediante líneas rojas. La vía indirecta se señala con flechas discontinuas. Para mayor claridad, se han omitido muchas conexiones, entre ellas las aferencias a la sustancia negra. La división interna del globo pálido, de donde procede el principal flujo de los ganglios basales, y el objetivo de la cirugía estereotáxica en caso de enfermedad de Parkinson, se resaltan en gris.

Otra importante aferencia de los ganglios basales proviene de la sustancia negra mesencefálica. En el capítulo 4 ya se vio que la degeneración del fascículo nigroestriatal, la vía dopaminérgica que va desde la sustancia negra hasta el núcleo caudado y el putamen (el *neoestriado)* provoca la enfermedad de Parkinson. (Más adelante se tratará este trastorno más a fondo). (Véase la *figura* ***8.17b)***.

Ahora consideremos algunas de las particularidades del bucle corteza-ganglios basales. Las conexiones en el bucle se establecen mediante neuronas tanto excitatorias (glutamatérgicas) como inhibitorias (GABAérgicas). El núcleo caudado y el putamen reciben aferencias excitatorias de la corteza cerebral. Envían axones inhibitorios a las divisiones interna y externa del globo pálido (GP_i y Gp_e, respectivamente). La vía que incluye a GP_i se denomina **vía directa** (flechas con líneas continuas). Las neuronas de GP_i envían axones inhibitorios a los núcleos

vía directa (de los ganglios basales) Vía que incluye al núcleo caudado y el putamen, la división interna del globo pálido y los núcleos talámicos ventral anterior/ventrolateral; ejerce un efecto excitatorio sobre el movimiento.

talámicos ventral anterior y ventrolateral (VA/VL del tálamo), los cuales mandan proyecciones excitatorias a la corteza motora. En suma, el efecto resultante de la actividad del circuito es excitatorio, ya que contiene dos conexiones inhibitorias. Cada conexión inhibitoria (flechas rojas) invierte el signo de la aferencia a dicha conexión. De esta manera, las aferencias excitatorias al putamen y al núcleo caudado hacen que estas estructuras *inhiban* a las neuronas de GP_i. Dicha inhibición *suprime* el efecto inhibitorio de las conexiones entre GP_i y los núcleos VA/VL del tálamo; en otras palabras, las neuronas de los núcleos VA/VL se activan más. Esta excitación se transmite a la corteza motora (véase ***figura 8.17b)***.

La vía que incluye a GP_e se conoce como **vía indirecta** (flechas discontinuas). Las neuronas de GP_e envían aferencias inhibitorias al núcleo subtalámico, el cual envía aferencias excitatorias a GP_i. De ahí en adelante, el circuito es idéntico al que se acaba de examinar, salvo en que el efecto final de este circuito en el tálamo y la corteza frontal es *inhibitorio*. Y ya que estamos en ello, obsérvese también que el globo pálido envía axones a diversos núcleos motores del tronco del encéfalo que contribuyen al sistema ventromedial. Adviértase asimismo que el núcleo subtalámico manda aferencias excitatorias de vuelta al GP_e. (véase la ***figura 8.17b)***.

Enfermedad de Parkinson

Ahora que ya se conoce el bucle corteza-ganglios basales, se pueden comprender mejor los síntomas y el tratamiento de dos importantes trastornos neurológicos: la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. Los principales síntomas de la enfermedad de Parkinson son rigidez muscular, lentitud de movimientos, temblores en estado de reposo e inestabilidad de la postura. Por ejemplo, cuando una persona con enfermedad de Parkinson está sentada le cuesta mucho levantarse. O cuando empieza a andar, tiene dificultades para detenerse. Así pues, una persona con enfermedad de Parkinson no puede pasear con facilidad de un lado a otro de la habitación. Pueden alcanzar un objeto con bastante precisión, pero por lo general tardan considerablemente en iniciar el movimiento y los componentes de los movimientos (una serie de movimientos del tronco, brazos mano y dedos) están mal coordinados (Pozner y cols., 2000). Su escritura es lenta y laboriosa y, a medida que escriben, las letras se hacen cada vez más pequeñas. Los movimientos posturales están afectados. Si se empuja a una persona normal que está de pie, se moverá rápidamente para recuperar el equilibrio —por ejemplo, dando un paso en la dirección hacia donde va a caerse o alargando los brazos para sujetarse en un mueble—. En cambio, una persona con enfermedad de Parkinson no logra hacerlo y, sencillamente, se cae. Incluso es poco probable que un paciente con este trastorno extienda los brazos para frenar la caída.

La enfermedad de Parkinson también provoca temblores en estado de reposo —movimientos vibratorios de brazos y manos que disminuyen algo cuando el sujeto realiza movimientos dirigidos a un fin—. El temblor se acompaña de rigidez: las articulaciones parecen agarrotadas. No obstante, el temblor y la rigidez no son la causa de la lentitud de movimientos. De hecho, algunos de estos pacientes muestran una marcada lentitud de movimientos, pero poco o ningún temblor.

Veamos de nuevo la figura 8.17(b) para advertir porqué la lesión del fascículo nigroestriatal causa lentitud de movimientos y altera el ajuste de la postura. Los movimientos normales requieren un equilibrio apropiado entre las vías directa (excitatoria) e indirecta (inhibitoria). El núcleo caudado y el putamen constan de dos zonas diferentes, cada una de las cuales recibe información de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Una de estas zonas tiene receptores tipo D_1, que producen efectos excitatorios. Las neuronas de dicha zona envían sus axones al GP_i. Las neuronas de la otra zona tienen receptores D_2, que producen efectos inhibitorios. Éstas proyectan sus axones al GP_e (véase la ***figura 8.17b)***. El primero de estos circuitos, señalado con la flecha negra que surge de la sustancia negra, pasa por dos sinapsis inhibitorias (flechas rojas) antes de alcanzar los núcleos VA/VL del tálamo; así, dicho circuito ejerce un efecto excitatorio sobre la conducta. El segundo de estos circuitos se inicia con una aferencia inhibitoria al núcleo caudado y al putamen, pero en la vía siguiente pasa por *cuatro* sinapsis inhibitorias: sustancia negra _ caudado/putamen_ GP_e _ núcleo subtalámico_ Gp_i _ VA/VL del tálamo. Así pues, el efecto de esta vía es asimismo excitatorio. Por lo tanto, las aferencias dopaminérgicas al núcleo caudado y al putamen facilitan el movimiento. Y adviértase que Gp_i también envía axones al sistema ventromedial. Probablemente sea la disminución de este flujo inhibitorio lo que provoca la rigidez muscular y el deficiente control de la postura característico de la enfermedad de Parkinson (véase la ***figura 8.17b)***.

Como se describió en el capítulo 4, el tratamiento habitual de la enfermedad de Parkinson es administrar L-dopa, el precursor de la dopamina. Cuando aumenta la cantidad de L-dopa, las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales restantes en un paciente con enfermedad de Parkinson producen y liberan más dopamina. Pero esta compensación a menudo produce *discinesias* y *distonías* —movimientos y posturas involuntarios, posiblemente causados por una estimulación excesiva de los receptores

vía indirecta (de los ganglios basales) Vía que incluye al núcleo caudado y al putamen, la división externa del globo pálido, el núcleo subtalámico, la división interna del globo pálido y los núcleos talámicos ventral anterior/ventrolateral; ejerce un efecto inhibitorio sobre el movimiento.

dopaminérgicos de los ganglios basales—. Por otra parte, la L-dopa no obra indefinidamente; finalmente, la cantidad de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales desciende a un nivel tan bajo que los síntomas empeoran. Algunos pacientes —en especial aquellos cuyos síntomas empezaron cuando eran relativamente jóvenes—, acaban postrados en cama, sin poder apenas moverse.

Los neurocirujanos han estado desarrollado tres procedimientos estereotáxicos enfocados a aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson que dejan de responder al tratamiento con L-dopa El primero de ellos, trasplantes de tejido embrionario, pretende restablecer la secreción de dopamina en el neoestriado. El tejido se obtiene de la sustancia negra de fetos humanos abortados y se implanta en el núcleo caudado y el putamen mediante una cánula guiada estereotáxicamente. Aunque el procedimiento está aún en fase experimental, ya se han obtenido algunos resultados satisfactorios. Como se vio en el capítulo 5, las imágenes de TEP han revelado que las células embrionarias dopaminérgicas pueden desarrollarse en su nuevo anfitrión y segregar dopamina, reduciendo los síntomas del paciente. En un estudio de 32 pacientes con trasplantes de tejido embrionario, Freed y cols. (2002) encontraron que aquellos cuyos síntomas habían respondido previamente a la L-dopa tenían más posibilidades de beneficiarse de la cirugía. Es posible que estos pacientes tuvieran en los ganglios basales una cantidad suficiente de neuronas con receptores que pudieran ser estimulados por la dopamina segregada, ya sea gracias a la medicación o por el tejido trasplantado.

Debido a motivos éticos y prácticos, los investigadores han continuado buscando otras fuentes de neuronas secretoras de dopamina. Las células dopaminérgicas embrionarias son difíciles de obtener, y aproximadamente un 90 por ciento de ellas mueren por apoptosis después de haber sido trasplantadas al interior del encéfalo humano. (La *apoptosis*, muerte celular programada, se describió en el capítulo 3). Una posible fuente de neuronas podría ser el cultivo de hemocitoblastos (células madre) fetales —células indiferenciadas que tienen la capacidad, si se las estimula adecuadamente, de convertirse en diversos tipos de células, incluyendo neuronas dopaminérgicas (Freed, 2002)—. Una ventaja significativa de los hemocitoblastos humanos es que pueden trasplantarse una gran cantidad de células, lo que aumenta el número de células supervivientes en el encéfalo de los pacientes.

Recientes investigaciones sugieren que otra fuente de neuronas que segregan dopamina puede resultar incluso más eficaz que las células obtenidas de la sustancia negra. El cuerpo carotídeo es un pequeño órgano de las arterias carótidas, localizadas a cada lado del cuello. En este órgano hay células receptoras que miden cuánto oxígeno contiene la sangre; puede aumentar la frecuencia respiratoria de un individuo si este nivel baja. Algunas de las neuronas del cuerpo carotídeo —las *células glómicas*— segregan dopamina. Luquin y cols. (1999) destruyeron en monos las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal inyectándoles MPTP, una neurotoxina (el MPTP se analiza más adelante en este subapartado). La destrucción de estas neuronas produjo los síntomas de la enfermedad de Parkinson. A continuación, los investigadores extrajeron neuronas de los cuerpos carotídeos de los animales y las trasplantaron al putamen. Los injertos sobrevivieron, segregando dopamina, y los síntomas de los animales mejoraron. Un estudio posterior de Toledo-Aral y cols. (2002) obtuvo resultados similares.

El segundo procedimiento estereotáxico para tratar la enfermedad de Parkinson tiene una larga historia, pero ha sido hace relativamente poco tiempo cuando los avances tecnológicos en métodos de neuroimagen y en técnicas electrofisiológicas han aumentado su popularidad. Como se vio en la figura 8.17(b), el principal flujo de eferencias de los ganglios basales surge de la división interna del globo pálido (GP_i). Estas eferencias, que se dirigen hacia la corteza cerebral a través de los núcleos VA/VL del tálamo y a componentes del sistema ventromedial en el tronco del encéfalo, son inhibitorias. Como se vio, un descenso de actividad de las aferencias dopaminérgicas al neoestriado provoca un *aumento* de la actividad de GP_i Así, sería de esperar que la lesión de GP_i mejorase los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

En los años cincuenta, Leksell y colaboradores practicaron palidotomías (destrucción quirúrgica de la división interna del globo pálido) en pacientes con enfermedad de Parkinson grave (Svennilson y cols., 1960; Laitinen, Bergenheim y Hariz, 1992). La intervención frecuentemente reducía la rigidez y aumentaba la capacidad de los pacientes para moverse. Desafortunadamente, a veces provocaba un empeoramiento de los síntomas y en algunos casos produjo ceguera parcial (el tracto óptico se localiza cerca del GP_i).

Al desarrollarse el tratamiento con L-dopa a finales de los años sesenta, se abandonó la práctica de palidotomías. Pero con el tiempo se hizo evidente que la L-dopa era eficaz durante un tiempo limitado y que los síntomas de la enfermedad finalmente reaparecían. Por esta razón, en la década de los noventa, los neurocirujanos comenzaron de nuevo a experimentar con palidotomías, primero en animales de laboratorio y luego en seres humanos (Graybiel, 1996). Esta vez utilizaron imágenes de RM para localizar GP_i y luego insertaron un electrodo en la región elegida como objetivo. Entonces pudieron hacer pasar a través del electrodo una corriente de baja intensidad y alta frecuencia, provocando así una disfunción temporal de la región en torno a la punta del electrodo. En caso de que la rigidez del paciente desapareciera (obviamente, el paciente estaba consciente durante la intervención), el electrodo estaba en el lugar correcto. Para realizar la lesión, el cirujano aplicaba una corriente de radiofrecuencias con la intensidad suficiente para calentar y destruir el tejido

cerebral. Los resultados de este procedimiento han sido tan prometedores que varios equipos de neurólogos han comenzado a promocionarlo para tratar a pacientes relativamente jóvenes cuyos síntomas ya no responden a la L-dopa. Los estudios con TEP han observado que tras la palidotomía la actividad metabólica de la corteza premotora y el área motora suplementaria, normalmente deprimida en pacientes con Parkinson, retorna a sus niveles normales (Grafton y cols., 1995), lo cual indica que las lesiones del GP_i liberan en efecto a la corteza motora de la inhibición.

Los neurocirujanos también han elegido como objetivo el núcleo subtalámico en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, especialmente en aquellos que presentan temblores discapacitantes. Como se representa en la figura 8.17(b), el núcleo subtalámico ejerce un efecto excitatorio sobre GP_i; así pues, el daño del núcleo subtalámico disminuye la actividad de dicha región y suprime parte de la inhibición sobre el flujo motor (véase la ***figura 8.17b***). En condiciones normales, la lesión del núcleo subtalámico provoca discinesias. Sin embargo, en pacientes con Parkinson el daño de esta región hace que la actividad motora, que por lo general está deprimida, recobre sus valores normales (Guridi y Obeso, 2001).

Parkel y Ferris (2000) sugieren que los temblores que a menudo acompañan a la enfermedad de Parkinson pueden deberse a una actividad anómala de las conexiones recíprocas entre el núcleo subtalámico y el GP_e. Observaron que los cultivos de neuronas tomadas de los ganglios basales, el núcleo subtalámico y la corteza presentaban descargas rítmicas con una frecuencia similar a la de los temblores parkinsonianos. Estas oscilaciones se abolieron al cortar las conexiones entre el núcleo subtalámico y el GP_e, pero no las que existen entre la corteza y el caudado/putamen o el caudado/putamen y el GP_e (Plenz y Kitai, 1999). Estos resultados pueden explicar porqué las lesiones subtalámicas son tan eficaces para aliviar los temblores.

El tercer procedimiento estereotáxico orientado a aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson conlleva la implantación de electrodos en el núcleo subtalámico, uniéndolos a un dispositivo que permite al paciente estimular eléctricamente su cerebro a través de los electrodos. (véase la ***figura 8.18***). Según ciertos estudios, la estimulación cerebral profunda es tan eficaz como el método de lesión cerebral para suprimir los temblores y tiene escasos efectos secundarios adversos (Simuni y cols., 2002; Speelman y cols., 2002). El hecho de que bien las lesiones o bien la estimulación alivien los temblores sugiere que la estimulación tiene un efecto inhibitorio sobre las neuronas subtalámicas, pero esta hipótesis todavía no se ha confirmado.

¿Qué causa la enfermedad de Parkinson? Las investigaciones sugieren que la enfermedad de Parkinson puede estar causada por toxinas —ambientales, originadas por un metabolismo defectuoso o por trastornos infecciosos desconocidos—. Como se vio en el capítulo 4, varios jóvenes presentaron síntomas de la enfermedad de Parkinson tras haber ingerido drogas contaminadas con MPTP, el cual destruye las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (Langston y cols., 1983). Este episodio, y el hecho de que la exposición a pesticidas y herbicidas parece incrementar la incidencia de Parkinson (Di Monte, Lavasani y Manning-Bog, 2002; Petrovich y cols., 2002) apunta que las toxinas ambientales pueden intervenir en la evolución de este trastorno. Irónicamente, parece ser que el tabaco y el café tienen un débil efecto *protector* (Hernan y cols., 2002).

Aunque la mayoría de los casos de enfermedad de Parkinson no parecen tener una base genética, se ha descubierto la causa de una extraña forma genética de la enfermedad —*parkinsonismo juvenil recesivo autosómico*—. Kitada y cols. (1998) descubrieron que la mutación de un gen llamado *parkin* es la causante de dicho trastorno. En



Figura 8.18

Estimulación cerebral profunda. Se implantan los electrodos en el encéfalo del paciente y se deslizan los cables bajo la piel hasta los dispositivos implantados cerca de la clavícula.
(Imagen reproducida con autorización de Medtronic, Inc).

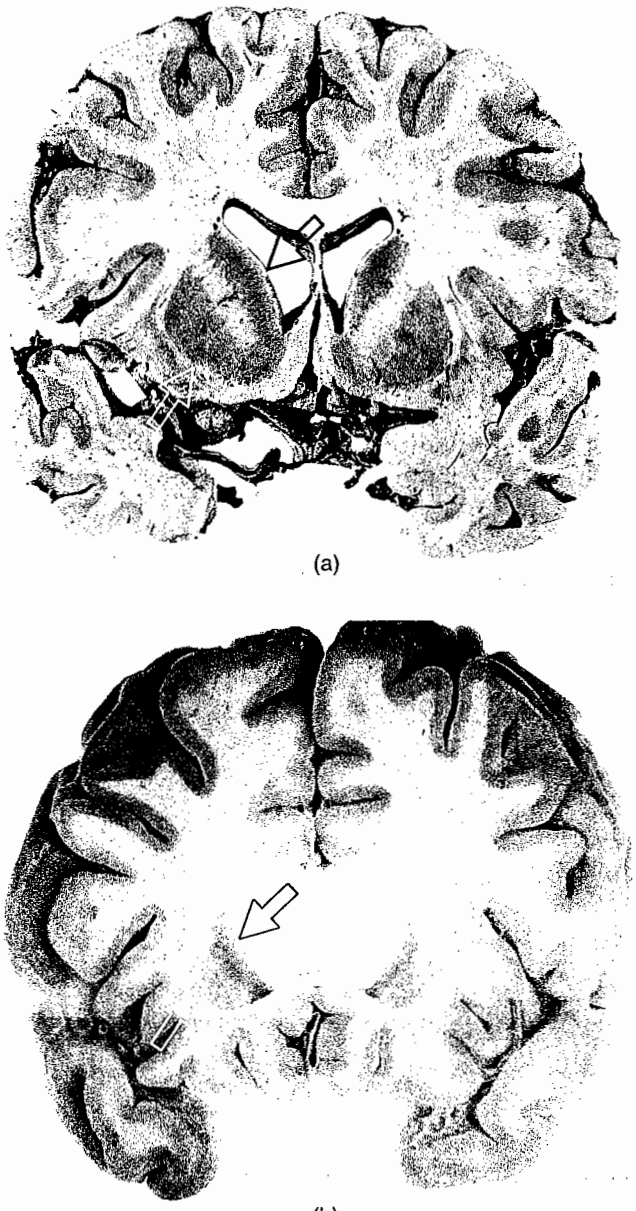
condiciones normales, el gen parkin es muy activo en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. La proteína que produce parece desempeñar una función transportando proteínas defectuosas o degradadas a los *proteosomas* —orgánulos que se ocupan de destruir estas proteínas (Fishman y Oyler, 2002)—. Luego, tal vez la enfermedad permite que se acumule en estas células un nivel tóxico de proteínas en dichas células. No se sabe aún si este mecanismo está relacionado con el proceso neurotóxico que ocurre en la forma más característica de la enfermedad de Parkinson.

Enfermedad de Huntington

Otra enfermedad de los ganglios basales, la **enfermedad de Huntington (EH),** se debe a la degeneración del núcleo caudado y el putamen, especialmente de las neuronas GABAérgicas y colinérgicas (véase la ***figura 8.19***). Mientras que la enfermedad de Parkinson produce escasez de movimientos, la enfermedad de Huntington, antes llamada *corea de Huntington*, provoca movimientos incontrolables, especialmente temblor de las extremidades. (*Corea* deriva del griego *khoros*, que significa «baile»). Los movimientos de la enfermedad de Huntington semejan fragmentos de movimientos dirigidos a un fin, pero ocurren de forma involuntaria. Esta es una enfermedad progresiva y, finalmente, causa la muerte.

Los síntomas de la enfermedad de Huntington suelen manifestarse en torno a los treinta o cuarenta años, pero a veces aparecen al principio de la década de los veinte. Los primeros signos de degeneración neural se dan en el núcleo caudado y el putamen —en concreto, en las neuronas espinocerebelosas inhibitorias de tamaño medio cuyos axones viajan hasta la división externa del globo pálido—. La pérdida de la inhibición que aportan estas neuronas GABAérgicas incrementa la actividad del GP_e, el cual inhibe entonces al núcleo subtalámico. Como resultado, el nivel de actividad del GP_i desciende y se produce una cantidad excesiva de movimientos (véase de nuevo la ***figura 8.17b***). Conforme progresa la enfermedad, el núcleo caudado y el putamen van degenerando hasta que desaparecen casi por completo la totalidad de sus neuronas. El paciente muere debido a las complicaciones que conlleva la inmovilidad.

La enfermedad de Huntington es un trastorno hereditario, provocado por un gen dominante en el cromosoma 4. De hecho, este gen se ha localizado, y su anomalía se ha descrito como una repetición de la secuencia de bases que codifican el aminoácido glutamina (*Collaborative Research Group*, 1993). Esta secuencia repetida hace que el producto del gen —una proteína denominada *huntingtina*— contenga una prolongada cadena de glutamina. Las cadenas de glu-



8.19

Enfermedad de Huntington (a) Sección frontal de un encéfalo humano normal en el que se ve el aspecto habitual del núcleo caudado (puntas de flechas) y los ventrículos laterales. (b) Sección frontal del encéfalo de una persona con enfermedad de Huntington. Las puntas de flecha indican la localizacion del núcleo caudado, que ha degenerado marcadamente. Como resultado de la degeneración, los ventrículos laterales (espacios huecos en el medio de la sección) se han dilatado.

(Cortesía de la Harvard Medical School/Betty G. Martindale and Anthony D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon).

enfermedad de Huntington Trastorno hereditario letal que provoca degeneración del núcleo caudado y el putamen; se caracteriza por sacudidas musculares incontrolables, movimientos de contorsión y demencia.

tamina más largas de lo normal se asocian con una edad más temprana de aparición de los síntomas, lo que vivamente sugiere que este fragmento anómalo de la molécula de huntingtina es la causa de la enfermedad.

En investigaciones posteriores se descubrió que otras proteínas interactúan con la prolongación de la cadena de glutamina. Burke y cols. (1996) encontraron que la GADPH, una enzima que desempeña una función esencial en el metabolismo de la glucosa, interactúa con la huntingtina. Pudiera ser que la anomalía de la huntingtina interfiera de algún modo en la acción de la GADPH y provoque la muerte de ciertas células. Investigadores de otro laboratorio (Li y cols., 1995) descubrieron que la huntingtina se asocia con otra proteína, que sólo se halla en el encéfalo y se denomina HAP1 (siglas inglesas de proteína 1 asociada a la huntingtina). Este equipo observó asimismo que la HAP1 se encuentra en neuronas que contienen monóxido de nitrógeno-sintasa, la enzima responsable de la producción de monóxido de nitrógeno (también conocido como óxido nítrico) (Li y cols., 1996). Como señalaron, el monóxido de nitrógeno es extremadamente tóxico y la liberación de esta sustancia química puede provocar la destrucción de las neuronas adyacentes.

La huntingtina normal se encuentra en el citoplasma, donde al parecer interviene en la producción de ciertos orgánulos (Hilditch-Maguire y cols., 2000). En las células de ratones EH genéticamente alterados que presentan largas cadenas de huntingtina y llegan a padecer un trastorno que se parece mucho a la enfermedad de Huntington, se empiezan a acumular fragmentos de huntingtina en el núcleo, lo que aparentemente desencadena la producción de *caspasa*, una «enzima mortífera» que participa en la apoptosis. (Li y cols. (2000) observaron que los ratones EH vivían más tiempo si se les administraba un inhibidor de la caspasa que suprime la apoptosis. Investigaciones futuras esclarecerán, sin duda, la función de la proteína huntingtina defectuosa en la neuropatología de la enfermedad de Huntington. Desafortunadamente, hasta el momento no existe un tratamiento para el trastorno.

Cerebelo

El cerebelo es una parte importante del sistema motor. Contiene unos 500 millones de neuronas, en comparación con los 220 millones de neuronas estimados de la corteza cerebral (Robinson, 1995). Sus eferencias proyectan a cada una de las estructuras motoras del encéfalo. Cuando se lesiona, los movimientos de las personas se vuelven convulsivos, erráticos y descoordinados. El cerebelo consta de dos hemisferios, los cuales contienen varios núcleos profundos situados bajo su plegada y arrugada corteza cerebelosa. Así, el cerebelo parece un cerebro en miniatura. Su parte medial es filogenéticamente más antigua que su parte lateral, e interviene en el control del sistema ventromedial. El **lóbulo floculonodular,** localizado en el extremo caudal del cerebelo, recibe aferencias del sistema vestibular y proyecta axones hacia los núcleos vestibulares. No nos extrañe que este sistema esté implicado en el control de los reflejos posturales (véanse las líneas verdes de la ***figura 8.20).*** El **vermis** («gusano»), localizado en la línea media, recibe información auditiva y visual procedente del *tectum*, e información cutánea y cinestésica de la médula espinal. Envía sus eferencias al **núcleo fastigial** (uno de los núcleos cerebelosos profundos). Las neuronas de éste núcleo remiten los axones al núcleo vestibular y a los núcleos motores de la formación reticular. Así, dichas neuronas influyen en la conducta a través de los fascículos vestibuloespinal y reticuloespinal, dos de las tres vías ventromediales (véanse las líneas azules de la ***figura 8.20).***

El resto de la corteza cerebelosa recibe la mayor parte de sus aferencias de la corteza cerebral, entre ellas la corteza motora primaria y la corteza de asociación. Estas aferencias se reenvían a la corteza del cerebelo a través del núcleo reticular tegmental pontino. La zona intermedia de la corteza cerebelosa proyecta a los **núcleos interpuestos**, los cuales a su vez envían proyecciones al núcleo rojo. Por lo tanto, la zona intermedia influye en el control del sistema rubroespinal sobre los movimientos de los brazos y las piernas. Los núcleos interpuestos también envían eferencias al núcleo ventrolateral del tálamo, el cual proyecta a la corteza motora (véanse las líneas rojas de la ***figura 8.20).***

La zona lateral del cerebelo está involucrada en el control de los movimientos independientes de las extremidades, en especial de los rápidos movimientos de precisión. Tales movimientos los inician neuronas de la corteza frontal de asociación, la cual controla a las neuronas de la corteza motora primaria. Pero aunque la corteza frontal puede planificar e iniciar los movimientos, no dispone de los circuitos neurales necesarios para automatizar las complejas y exactamente programadas secuencias de contracciones musculares que se requieren para realizar los rápidos movimientos de precisión. Esta función la asume la zona lateral del cerebelo.

lóbulo floculonodular Región del cerebelo; interviene en el control de los reflejos posturales.

vermis Parte del cerebelo localizada en la línea media; recibe información somatosensorial y participa en el control de los fascículos vestibuloespinal y reticuloespinal mediante sus conexiones con el núcleo fastigial.

núcleo fastigial Núcleo cerebeloso profundo; interviene el control del movimiento mediante los fascículos reticuloespinal y vestibuloespinal.

núcleos interpuestos Conjunto de núcleos cerebelosos profundos; implicados en el control del sistema rubroespinal.

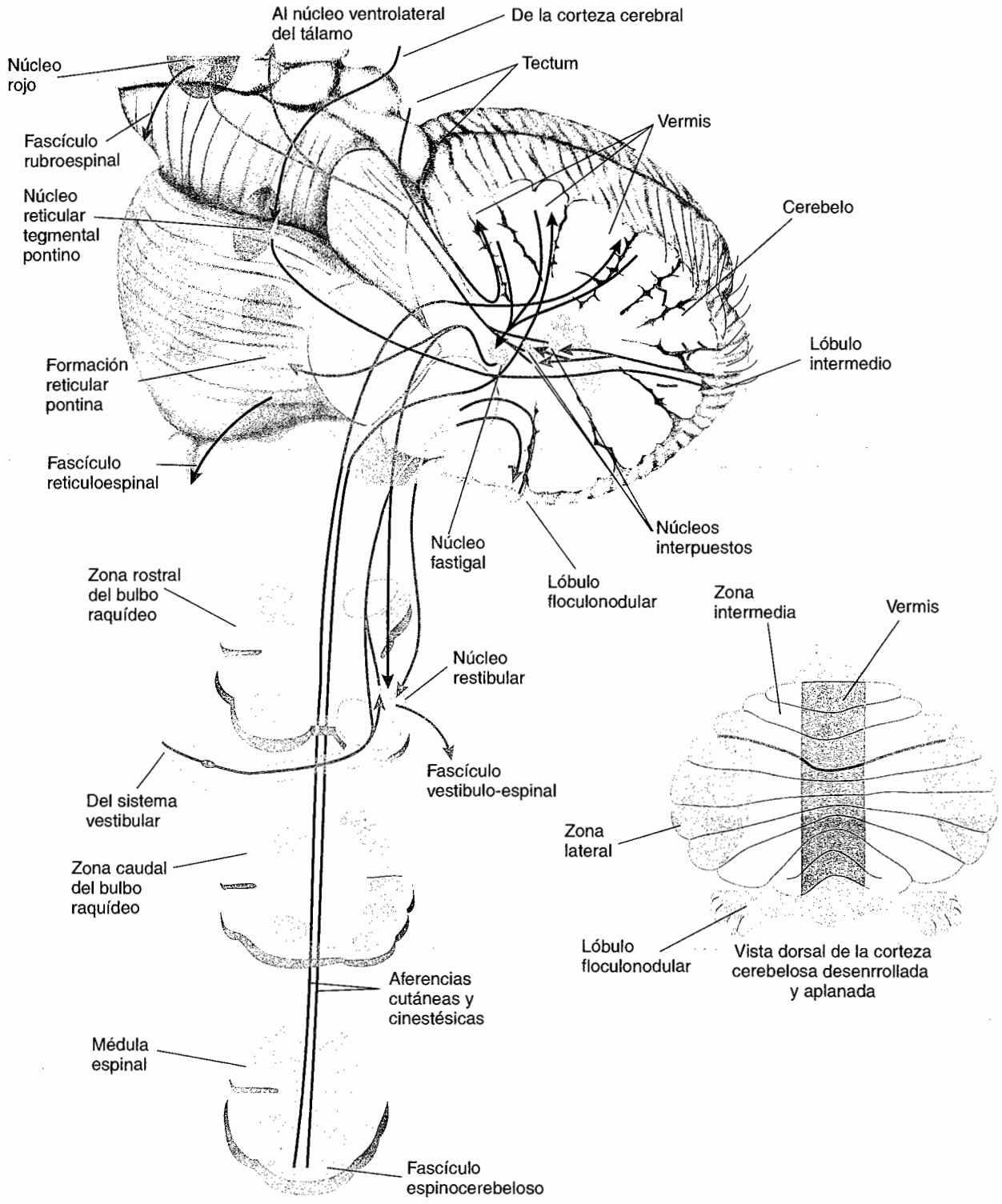


Figura 8.20

Aferencias y eferencias de los tres sistemas del cerebelo: lóbulo floculonodular (líneas verdes), vermis (líneas azules) y zona intermedia de la corteza cerebelosa (líneas rojas).

Tanto la corteza frontal de asociación como la corteza motora primaria envían información, a través del **núcleo pontino**, acerca de los movimientos destinados a un fin a la zona lateral del cerebelo. La zona lateral recibe asi-

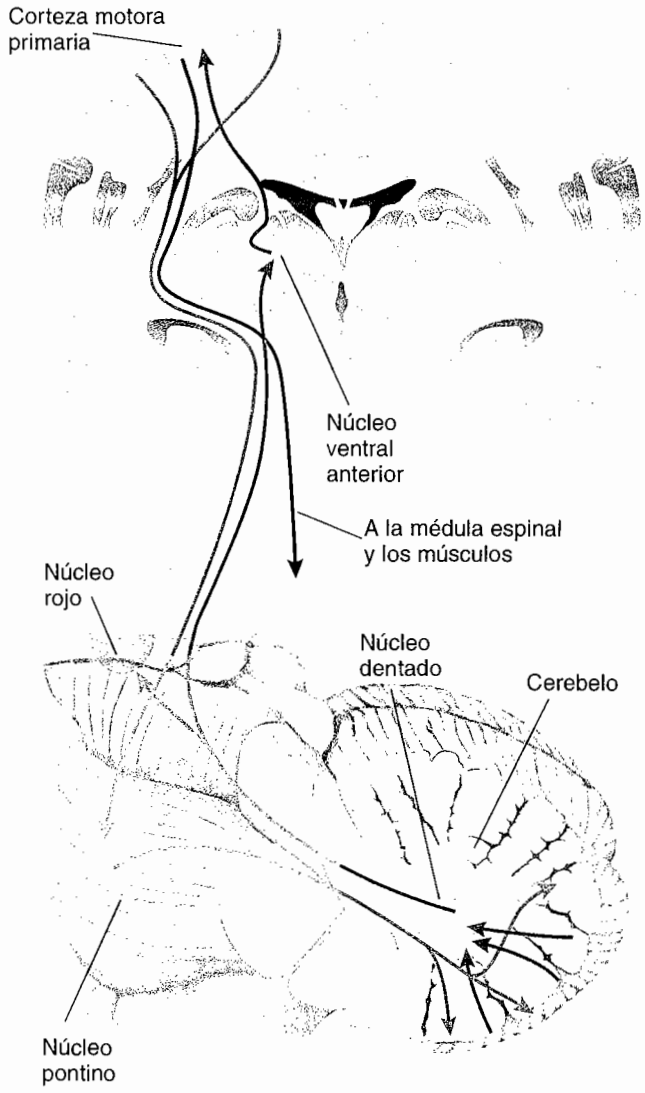
núcleo pontino Gran núcleo localizado en la protuberancia, que constituye una importante fuente de aferencias al cerebelo.

mismo información procedente del sistema somatosensorial, el cual le informa de la posición actual y la frecuencia de movimientos de las extremidades —información necesaria para analizar los detalles de un movimiento—. Cuando el cerebelo recibe información de que la corteza motora ha empezado a iniciar un movimiento, calcula cuál ha de ser la contribución de diversos músculos para que se pueda realizar dicho movimiento. Los resultados de este cálculo se envían al **núcleo dentado**, otro de los núcleos cerebelosos profundos. Las neuronas del núcleo dentado transmiten la información al tálamo ventrolateral, el cual la proyecta a la corteza motora primaria. La proyección del tálamo ventrolateral a la corteza motora primaria permite al cerebelo modificar el movimiento en curso iniciado por la corteza frontal. La zona lateral del cerebelo también envía eferencias al núcleo rojo (de nuevo, pasando por el núcleo dentado); así contribuye a controlar los movimientos independientes de las extremidades a través asimismo de este sistema (véase la ***figura 8.21***).

En seres humanos, las lesiones de diferentes regiones del cerebelo producen síntomas diferentes. La lesión del lóbulo floculonodular o del vermis provoca alteraciones en el control de la postura y el equilibrio. El daño de la zona intermedia produce déficits de los movimientos controlados por el sistema rubroespinal; el síntoma principal de este daño es rigidez de las extremidades. La lesión de la zona lateral provoca debilidad *y descomposición del movimiento*. Por ejemplo, una persona que intente llevarse la mano a la boca hará movimientos independientes de las articulaciones del hombro, codo y muñeca, en vez de hacer suaves movimientos simultáneos.

Parece ser que las lesiones de la zona lateral de la corteza cerebelosa también alteran la secuencia temporal de los movimientos *balísticos* rápidos. Los movimientos balísticos (literalmente, «de lanzamiento») son demasiado rápidos para que puedan ser modificados por circuitos de retroalimentación. La secuencia de movimientos musculares, por tanto, ha de programarse con anterioridad, y cada uno de los músculos ha de activarse en el momento oportuno. El lector podría intentar hacer esta prueba neurológica habitual: pídale a un amigo que ponga el dedo delante de su cara, aproximadamente a una distancia de tres cuartas partes de la longitud de un brazo. Mientras su amigo mueve lentamente el dedo en círculos, para que sirva de objetivo móvil, toque alternativamente su propia nariz y el dedo de su amigo tan rápidamente como pueda. Si su cerebelo funciona con normalidad, podrá tocar su nariz y el dedo de su amigo sin demasiados problemas. Las personas con lesión en la zona lateral del cerebelo tienen graves dificultades; tienden a perder la mano del examinador y a meterse el dedo en el propio ojo. (A veces el autor se pregunta por qué los neurólogos no utilizan una prueba menos peligrosa).

Al hacer movimientos rápidos y dirigidos a un fin, no se puede confiar en la retroalimentación para detenerlos al alcanzar el objetivo. Cuando se percibe que el dedo ha alcanzado el lugar apropiado, ya es demasiado tarde para frenar el movimiento, y se sobrepasaría el objetivo si se intentara hacerlo entonces. El movimiento, más que depender del sistema de retroalimentación, parece estar programado temporalmente. Estimamos la distancia entre nuestra mano y el objetivo, y el cerebelo calcula la cantidad de tiempo que los músculos han de estar activos. Transcurrido el tiempo



8.21

Aferencias y eferencias de la zona lateral de la corteza cerebelosa. Esta zona recibe información de los lóbulos frontales acerca de los movimientos inminentes y contribuye a modular e integrar los movimientos mediante sus conexiones con la corteza motora primaria y el núcleo rojo a través del núcleo dentado y el tálamo ventral.

núcleo dentado Núcleo cerebeloso profundo; involucrado en el control de movimientos rápidos de precisión a través de los sistemas corticoespinal y rubroespinal.

necesario, el cerebelo activa brevemente los músculos antagonistas para detener el movimiento. De hecho, Kornhuber (1974) sugirió que una de las funciones principales del cerebelo es programar la duración de los movimientos rápidos. Obviamente, el aprendizaje ha de desempeñar una función en el control de tales movimientos.

Timmann, Watts y Hore (1999) refirieron un interesante ejemplo del papel que desempeña el cerebelo en la programación de secuencias de contracciones musculares. Cuando una persona lanza un balón a un objetivo por encima de la cabeza, levanta la mano más arriba del hombro, hace girar el brazo hacia delante y suelta el balón, extendiendo los dedos —separándolos—. El momento en el que se lanza el balón resulta decisivo: demasiado pronto, y el balón va muy arriba; demasiado tarde, y va muy abajo. Los investigadores hallaron que los sujetos normales lanzaban el balón en una ventana de tiempo de 11 ms el 95 por ciento de las veces. Los pacientes con lesiones cerebelosas lo hicieron cinco veces peor: su ventana era de 55 ms de duración.

Asimismo, el cerebelo parece integrar *secuencias* sucesivas de movimientos que han de ejecutarse uno después del otro. Pongamos por caso, Holmes (1939) comunicó que uno de sus pacientes relataba: «Los movimientos de mi brazo izquierdo se dan de manera no consciente, pero tengo que pensar cada movimiento de mi brazo derecho (el afectado). Llego a un punto muerto y tengo que pensar para poder empezar a moverme de nuevo». Thach (1978) obtuvo datos experimentales a favor de esta función del cerebelo. Observó que muchas neuronas del núcleo dentado (el cual recibe aferencias de la zona lateral de la corteza cerebelosa) presentaban pautas de respuesta que predecían mejor el *próximo* movimiento de la secuencia que el que estaba teniendo lugar en el momento. Cabe suponer que el cerebelo estaba planificando dichos movimientos.

El Dr. S., profesor de Neurología en la Facultad de Medicina, subió al estrado del Auditorio y presentó un caso a un grupo de médicos y estudiantes. Expuso los síntomas y posibles causas de degeneración troncoencefálica-cerebelosa. «Ahora quisiera presentar al Sr. P.», dijo cuando aparecieron una serie de imágenes en la pantalla. «Como pueden ver, el cerebelo del Sr. P. evidencia una degeneración importante, pero no se pueden apreciar signos de daño alguno en el tronco del encéfalo».

El Dr. S. abandonó el escenario y regresó, empujando al Sr. P. sentado en una silla de ruedas.

«Sr. P. ¿Cómo se siente hoy?»

«Estoy bien», respondió éste. «Por supuesto, me sentiría mejor si hubiera podido llegar hasta aquí por mí mismo».

«Claro».

El Dr. S. charló con el Sr. P. durante unos minutos, permitiéndole hablar lo suficiente como para que pudiéramos ver que su estado mental era lúcido y que no tenía problemas evidentes de lenguaje ni de memoria.

«Muy bien Sr. P., me gustaría que hiciera algunos movimientos». Se puso enfrente suyo y le dijo: «Por favor, extienda sus manos y manténgalas como yo hago». El Dr. S. levantó de repente los brazos de los costados y los mantuvo derechos enfrente suyo, con las palmas hacia abajo y los dedos apuntando hacia delante.

El Sr. P. tardó en reaccionar. Parecía como si estuviera reflexionando sobre lo que iba a hacer. De pronto, sus brazos se enderezaron, levantándose de los reposabrazos de la silla. En lugar de detenerse cuando estaban extendidos hacia el frente, continuaron subiendo hacia arriba. El Sr. P. dio un gruñido y sus brazos empezaron a agitarse —hacia arriba, abajo, derecha e izquierda— hasta que finalmente consiguió mantenerlos extendidos enfrente suyo. Jadeaba debido al esfuerzo de mantenerlos en ese punto.

«Gracias, Sr. P. Baje, por favor, otra vez los brazos». «Ahora intente hacer esto». El Dr. S. levantó lentamente los brazos de los costados hasta que estuvieron extendidos hacia el frente. El Sr. P. hizo lo mismo, y esta vez no se pasó del límite.

Tras unas cuantas demostraciones más, el Dr. S. dio las gracias al Sr. P. y le condujo fuera del escenario. Al volver, analizó lo que habíamos visto.

«Cuando el Sr. P. intentó levantar rápidamente los brazos hacia delante, su corteza motora envió mensajes a los músculos pertinentes y sus brazos se extendieron hacia delante y comenzaron a elevarse. En condiciones normales, el cerebelo es informado acerca de los movimientos, y a través de sus conexiones retroactivas con la corteza motora hace que se empiecen a contraer los músculos antagonistas en el momento adecuado, llevando a los brazos en reposo a la posición que se pretende. El Sr. P. logró iniciar el movimiento bastante bien, pero su lesión cerebelosa suprimió la ayuda que dicha estructura proporciona a los movimientos rápidos y no pudo detener los brazos en su momento. Cuando intentó moverlos lentamente, pudo servirse de la retroalimentación visual y cinestésica sobre la posición de sus brazos para controlar el movimiento. El cerebelo no es, ni mucho menos, tan importante para el control de los movimientos sencillos y lentos. Para eso se necesitan los ganglios basales; pero eso es otra historia».

Formación reticular

La formación reticular está formada por una gran cantidad de núcleos situados en la parte central del bulbo, la protuberancia y el mesencéfalo. La formación reticular controla la actividad del sistema motor gamma, y de ahí que regule el tono muscular. Por otra parte, en la protuberancia y el bulbo se hallan varios núcleos con funciones motoras específicas. Por ejemplo, diferentes zonas del bulbo controlan respuestas automáticas o semiautomáticas como respirar, estornudar, toser o vomitar. Tal como se vio, las vías ventromediales se originan en los tubércu-

los cuadrigéminos superiores, los núcleos vestibulares y la formación reticular. Por lo tanto, la formación reticular participa en el control de la postura.

La formación reticular interviene también en el control de la marcha. La estimulación de la **región locomotora mesencefálica,** situada en la zona ventral al tubérculo cuadrigémino inferior, provoca que el gato haga movimientos de marcar el paso (Shik y Orlovsky, 1976). La región locomotora mesencefálica no envía fibras directamente a la médula espinal, sino que al parecer controla la actividad de las neuronas del fascículo reticuloespinal.

También se están descubriendo otras funciones motoras de la formación reticular. Siegel y McGinty (1977) registraron la actividad de 35 neuronas individuales de la formación reticular en gatos no anestesiados y con libertad de movimiento. Treinta y dos de estas neuronas respondieron durante movimientos *específicos* de la cabeza, lengua, músculos faciales, orejas, patas delanteras u hombros. El carácter específico de dicha relación sugiere que esas neuronas desempeñan algún papel en el control del movimiento. Por ejemplo, una neurona respondía cuando el gato sacaba la lengua y la movía hacia la izquierda. Todavía no se sabe cuál es la función de estas neuronas y el rango de movimientos que controlan.

resumen intermedio

Control cerebral del movimiento

El sistema motor del encéfalo es complejo. (Habiendo leído esta sección no es necesario que se diga por qué). Una manera adecuada de revisar los sistemas es poner un ejemplo. Mientras sigue la exposición, quizá el lector quiera revisar la tabla 8.1 y las figuras 8.12 y 8.13. Supóngase que se ve por el rabillo del ojo que algo se está moviendo. Rápidamente, se gira la cabeza y se dirige la mirada hacia la fuente del movimiento, descubriendo que alguien ha dado un golpe a un jarrón de flores y que está a punto de caerse de la mesa. Ágilmente, se extiende el brazo, se agarra el jarrón y se intenta volverlo a situar en alto, en una posición estable. (Para simplificar, asumiremos que se trata de un sujeto diestro).

El rápido movimiento de la cabeza y los ojos está controlado por mecanismos que implican a los tubérculos cuadrigéminos superiores y algunos núcleos cercanos. El movimiento de la cabeza y el movimiento correspondiente del tronco están mediados por el fascículo tectoespinal. Gracias a la actividad de las neuronas de la corteza visual de asociación, se percibe cómo el jarrón se inclina. Esta misma región también aporta información referente a profundidad al lóbulo parietal derecho, cuya corteza de asociación determina a su vez la localización espacial exacta del jarrón. El lóbulo parietal izquierdo utiliza la información espacial, junto con su propio registro de la localización de la mano, para determinar y calcular el recorrido que ésta ha de realizar a fin de impedir que se caiga el jarrón. La información se transmite al lóbulo frontal izquierdo, donde la corteza motora asociativa inicia el movimiento. Puesto que éste ha de ser de tipo balístico, el cerebelo controla su desarrollo cronológico, basándose en la información que recibe de la corteza asociativa del lóbulo frontal y el parietal. La mano se detiene justo al tocar el jarrón, y las conexiones entre la corteza somatosensorial y la corteza motora primaria desencadenan un reflejo que cierra la mano alrededor del jarrón.

El movimiento de la mano se controla gracias a la cooperación entre las vías corticoespinales, rubroespinales y ventromediales. Incluso antes de que se mueva la mano, el fascículo ventral corticoespinal y las vías ventromediales (sistemas vestibuloespinal y reticuloespinal, influidos en gran medida por los ganglios basales) comienzan a ajustar la postura para evitar caerse hacia delante al inclinarse repentinamente hacia delante. Dependiendo de cuánto haya que inclinarse, el fascículo reticuloespinal puede incluso hacer que se adelante una pierna para mantener el equilibrio. El fascículo rubroespinal controla los músculos de la parte superior del brazo, y el fascículo corticoespinal lateral controla el movimiento de los dedos y la mano. Puede que se diga triunfalmente «¡lo conseguí!». La vía corticobulbar, bajo el control de los mecanismos del habla del hemisferio izquierdo, hace que los músculos del aparato vocal pronuncie estas palabras.

Una persona con apraxia tendrá dificultades para realizar movimientos controlados de las extremidades como respuesta a una orden verbal. La mayoría de los casos de apraxia se producen por lesiones del lóbulo parietal izquierdo, el cual envía información sobre los movimientos requeridos a la corteza de asociación frontal izquierda. Esta región controla directamente el movimiento de la extremidad derecha, activando neuronas de la corteza motora primaria izquierda, e indirectamente controla el movimiento de la extremidad izquierda, enviando información a la corteza de asociación frontal derecha. La lesión de la corteza asociativa frontal izquierda o de sus conexiones con el hemisferio derecho también produce apraxia.

Los ganglios basales forman parte de un circuito que incluye a la corteza cerebral, el núcleo subtalámico, los núcleos motores del tálamo y la sustancia negra. Este sistema está implicado en la coordinación y programación de movimientos más lentos que los controlados por el cerebelo. La enfermedad de Parkinson se debe a una degeneración de neuronas de la sustancia negra que segregan dopamina, la cual envía axones a los ganglios basales. Puede tratarse con L-dopa, mediante una lesión de la división interna del globo pálido o del núcleo subtalámico, estimulación del núcleo

región locomotora mesencefálica Región de la formación reticular del mesencefalo cuya estimulación causa los movimientos de alternación que normalmente se observan durante la marcha.

subtalámico o injertos de neuronas dopaminérgicas embrionarias en el núcleo caudado y el putamen. La enfermedad de Huntington, una enfermedad letal debida a una mutación que origina la producción de una proteína de huntingtina anómala, causa la degeneración del núcleo caudado y el putamen. Aunque la identificación de la proteína defectuosa aporta esperanzas de conocer la causa de la degeneración neural, aún no se dispone de tratamiento para este trastorno.

Lecturas recomendadas

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., y Jessell, T. M.: *Principles of Neural Science* (4ª ed).. Nueva York: Mc Graw and Hill, 2000.

Kolb, B. y Whishaw, I. Q.: *Fundamentals of Human Neuropsychology* (4.ª ed).. Nueva York: W. H. Freeman, 1996.

Nicholls, J. G., Martin, A. R., Wallace, B. G. y Kuffler, S. W.: *From Neuron to Brain* (3ª ed).. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1992.

Direcciones de internet recomendadas

Brain, Nerve, and Muscle Disorders (Cerebro, nervios y trastornos musculares)

http://cpmcnet.columbia.edu/texts/guide/toc/toc 26.html

En esta página Web se puede encontrar un tratamiento exhaustivo de los trastornos musculares.

Dana Brainweb Page (Página Dana del cerebro)

http.//www.dana.org/brainweb/

La página Dana Web contiene una serie de enlaces con páginas sobre estados patológicos y Neurociencia en general.

Neuromuscular Disease Site: (Página Web sobre enfermedades neuromusculares)

http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/

Esta página Web aporta una revisión exhaustiva de la evaluación de las enfermedades neuromusculares e incluye una serie de imágenes y diagramas del sistema motor.

Motor Cortex Animation (Figuras animadas de la corteza motora)

http://www.fmrib.ox.ac.uk/~stuart/image_gallery/Pmanim.html

Esta página Web proporciona figuras animadas de una imagen RMf de la corteza motora.

Lecture Notes on the Motor System (Apuntes del sistema motor)

http://www.nyu.edu/classes/azmitia/lectures/lecture09/index.html

Esta página Web proporciona a los estudiantes y profesores un resumen de notas sobre el sistema motor; además contiene cuatro imágenes en color relacionadas con la función y la estructura de las fibras musculares.

9 Sueño y ritmos biológicos



Roberto Matta-Echaurren, No title. © Artists Rights Society (ARS), New York/ADAGP, Paris. © Camerapholo Arte, Venice/Art Resource, NY.

resumen

Descripción fisiológica y comportamental del sueño
Fases del sueño
Actividad mental durante el sueño
Resumen intermedio

Trastornos del sueño
Insomnio
Narcolepsia
Trastorno de conducta durante sueño REM
Problemas asociados con el sueño de ondas lentas
Resumen intermedio

¿Por qué dormimos?
Funciones de sueño de ondas lentas
Funciones del sueño REM
Resumen intermedio

Mecanismos fisiológicos del sueño y la vigilia
Control químico del sueño
Control neural del nivel de activación
Control neural del sueño de ondas lentas
Control neural del sueño REM
Resumen intermedio

Relojes biológicos
Ritmos circadianos y sincronizadores
El núcleo supraquiasmático
Control de los ritmos estacionales: la glándula pineal y la melatonina
Cambios en los ritmos circadianos: turnos de trabajo y desfase horario
Resumen intermedio

Últimamente, M. casi tenía miedo de irse a la cama debido a las desagradables experiencias que estaba teniendo. Parecía que sus ensueños se habían vuelto más intensos, con un tono más bien desagradable. Varias veces en los últimos meses se había sentido como si estuviera paralizado cuando estaba tumbado en la cama, esperando que le llegara el sueño. Era una sensación extraña: ¿estaba realmente paralizado o se trataba sólo de que no intentaba con la suficiente intensidad moverse? Siempre se quedaba dormido antes de poder darse una respuesta. Un par de veces se despertó justo antes de que sonara el despertador y se sintió incapaz de moverse. Luego sonó la alarma y la apagó rápidamente. Esto significaba que en realidad no estaba paralizado, ¿no? ¿Se estaba volviendo loco?

La última noche tuvo la peor experiencia de todas. Cuando se estaba quedando dormido, volvió a sentirse como paralizado. Luego vio que su antiguo compañero de habitación entraba al dormitorio. ¡Pero, no era posible! Desde que se graduó había vivido solo y siempre cerraba la puerta. Trató de decir algo, pero no pudo. Su compañero de cuarto estaba sosteniendo un martillo. Se acercó a la cama, se abalanzó sobre M. y de repente levantó el arma como si fuera a estrellarla en su frente. Cuando se despertó por la mañana, se estremeció al recordarlo. ¡Había parecido tan real! Tenía que haber sido un sueño, pero no creía que estuviera dormido. Estaba en la cama. ¿Puede realmente alguien soñar que está acostado en la cama, sin estar aún dormido?

Aquel día tuvo problemas en la oficina para concentrarse en su trabajo. Se obligó a sí mismo a revisar sus notas, ya que tenía que presentar los pormenores del nuevo proyecto al equipo directivo. Era su gran oportunidad: si se aceptaba el proyecto seguramente se le elegiría para dirigirlo y eso significaría un ascenso y un aumento considerable. Naturalmente, con tanto en juego, estaba nervioso cuando entró en la sala de reuniones. Su jefe le presentó y le pidió que empezara. Echó un vistazo a sus notas y se dispuso a hablar. De repente, sintió que se le doblaban las rodillas. Parecía que sus fuerzas se venían abajo. Cayó pesadamente al suelo. Pudo oír a los demás correr a su lado y preguntarle qué le había pasado. No pudo mover más que los ojos. Su jefe se arrodilló, le miró a la cara y le preguntó: «¿M., está usted bien?» M. miró a su jefe y trató de contestar, pero no pudo decir nada. Unos cuantos segundos después, sintió que recuperaba las fuerzas. Abrió la boca y dijo: «Estoy bien». Se apoyó en las rodillas y luego se sentó en una silla, sintiéndose débil y asustado.

«Sin lugar a dudas, usted padece una enfermedad que se llama narcolepsia», le dijo el doctor al que consultó. «Es un problema relativo a cómo su cerebro controla el sueño. Va usted a pasar una noche en el laboratorio de sueño para que le hagan unos registros con el fin de confirmar mi diagnóstico, pero estoy seguro de que resultará ser correcto. Me ha dicho que últimamente había estado durmiendo cortas siestas durante el día. ¿Cómo eran esas siestas? ¿Sentía una súbita necesidad de dormir?» M. asintió con la cabeza. «Sólo tenía que recostar la cabeza en la mesa, aunque temía que mi jefe pudiera verme. Pero no creo que durmiera más de unos cinco minutos». «¿Se sentía aún somnoliento cuando se despertaba?» «No», contestó. «Me sentía bien de nuevo». El doctor asintió. «Todos los síntomas que ha relatado —las crisis de sueño, la parálisis que sentía antes de dormirse y al despertarse, el desvanecimiento que ha tenido hoy— concuerdan. Afortunadamente, por lo general podemos controlar la narcolepsia con medicamentos. De hecho, disponemos de uno nuevo que da un resultado excelente. Estoy seguro de que vamos a lograr que se reponga, y no hay razón por la que no pueda seguir con su trabajo. Si usted quiere, puedo hablar con su jefe y tranquilizarle a él también».

¿Por qué dormimos? ¿Por qué pasamos al menos una tercera parte de nuestra vida haciendo algo que a la mayoría de nosotros tan sólo nos proporciona unos cuantos recuerdos fugaces? Se intentará responder a esta pregunta en diversos sentidos. En las dos primeras partes de este capítulo se expondrá lo que se sabe acerca del fenómeno del sueño y sus trastornos: ¿Cuánto hemos dormir? ¿Qué hacemos mientras dormimos? ¿Son eficaces los medicamentos para dormir? ¿Qué sabemos sobre la narcolepsia, el sonambulismo y otros trastornos relacionados con el sueño? En la tercera parte se revisarán los estudios referentes a la finalidad del sueño: ¿Qué sucede si no dormimos lo suficiente? ¿Ejerce el sueño una función reparadora? En la cuarta sección del capítulo se describirán las investigaciones sobre las sustancias químicas y los circuitos neurales que controlan el sueño y la vigilia. En la sección final del capítulo se tratará el reloj biológico, el mecanismo que controla los ritmos diarios de sueño y actividad.

Descripción fisiológica y comportamental del sueño

El sueño es una conducta. Esta afirmación podría sorprender, ya que solemos concebir las conductas como actividades que implican movimientos, tales como andar o hablar. Salvo por los movimientos oculares rápidos que

acompañan a una fase concreta, el sueño no se distingue por un movimiento. Lo característico del sueño es que la necesidad imperiosa de dormir nos obliga a buscar un lugar tranquilo y confortable, acostarnos y permanecer allí durante varias horas. Puesto que recordamos muy poco de lo que sucede mientras dormimos, tendemos a pensar en el sueño como un estado de consciencia más que como una conducta. El cambio en la consciencia es innegable, pero no debería impedirnos darnos cuenta de los cambios comportamentales.

Fases del sueño

El mejor estudio del sueño humano es el que se realiza en un laboratorio de sueño. Un laboratorio de sueño, por lo general ubicado en una universidad o en un centro médico, consta de uno o varios pequeños dormitorios adyacentes a un cuarto de observación, donde el experimentador pasa la noche (intentando permanecer despierto). El experimentador prepara a la persona que va a dormir para obtener las medidas electrofisiológicas, colocándole electrodos sobre el cuero cabelludo para registrar el electroencefalograma (EEG) y sobre la barbilla para detectar la actividad muscular mediante el **electromiograma** (**EMG**). Unos electrodos situados en el canto externo de los ojos registran los movimientos oculares en un **electroculograma** (**EOG**). Además pueden utilizarse otros electrodos y dispositivos de transducción para registrar medidas neurovegetativas tales como la frecuencia cardíaca, la respiración y la conductancia de la piel. Los cables de los electrodos se unen formando una «cola de caballo», que se conecta a una caja de conexión situada en la cabecera de la cama (véase la ***figura 9.1***).



figura 9.1

Sujeto preparado para pasar una noche en el Laboratorio de sueño.

(Philippe Platilly/Science Photo Library/Photo Researchers Inc).

Durante la vigilia, el EEG de una persona normal muestra dos patrones básicos de actividad: *alfa* y *beta*. La **actividad alfa** consiste en ondas regulares de frecuencia media (8-12 Hz). Esta actividad se da en el encéfalo cuando la persona está descansando tranquilamente, sin estar activada o excitada sobremanera y sin dedicarse a una actividad mental ardua (como resolver un problema). Aunque en ocasiones las ondas alfa aparecen cuando una persona tiene los ojos abiertos, son mucho más frecuentes cuando los ojos están cerrados. El otro tipo de patrón EEG de vigilia, la **actividad beta,** consiste en ondas irregulares de 13 a 30 Hz, en su mayoría de baja amplitud. Esta actividad ocurre cuando la persona está alerta y atenta a lo que sucede en el entorno o cuando está pensando intensamente (véase la ***figura 9.2***).

Consideremos el sueño nocturno típico de una estudiante en su tercera noche en un laboratorio de sueño. (Claro está que obtendríamos resultados similares en un varón, con una excepción que se señala más adelante). El experimentador conecta los electrodos, apaga la luz y cierra la puerta. Nuestro sujeto empieza a adormecerse y pronto entra en la fase 1 del sueño, como lo indica la aparición de cierta **actividad theta** (3,5-7,5 Hz). Esta fase es en realidad una transición entre el sueño y la vigilia; si observamos los párpados de nuestra voluntaria, veremos que de vez en cuando se abren y se cierran lentamente, y sus ojos se mueven hacia arriba y hacia abajo (véase *la **figura 9.2***). Al cabo de unos 10 minutos entra en la fase 2 del sueño. Durante esta fase, el EEG es en general irregular pero incluye períodos de actividad theta, *spindles* (o husos del

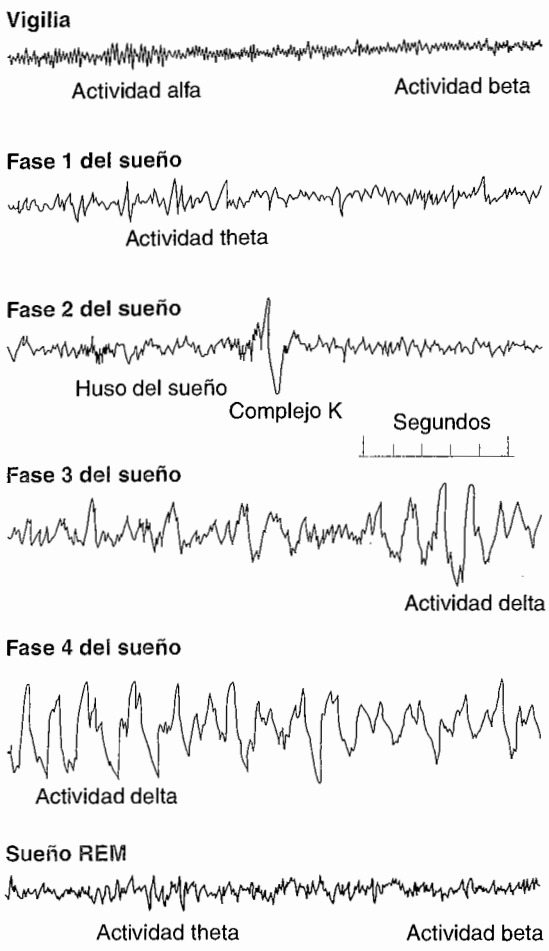
electromiograma (EMG) Potencial eléctrico registrado con un electrodo colocado sobre o dentro de un músculo.

electroculograma (EOG) Potencial eléctrico procedente de los ojos, registrado mediante electrodos situados sobre la piel en el canto de los ojos; detecta los movimientos oculares.

actividad alfa Actividad eléctrica moderada de 8 a 12 Hz que se registra en el encéfalo; por lo general se asocia con un estado de relajación.

actividad beta Actividad eléctrica irregular de 13 a 30 Hz que se registra en el encéfalo; por lo general se asocia con un estado de activación cortical.

actividad theta Actividad EEG de 3,5 a 7,5 Hz que ocurre intermitentemente durante las primeras fases del sueño lento y en sueño REM.



9.2

Registro EEG de las fases del sueño.

(De Horne, J. A. *Why We Sleep: The Functions of Sleep in Humans and Other Mammals.* Oxford, England: Oxford University Press, 1988).

sueño), *y complejos K.* Los *spindles* son breves salvas de ondas de 12 a 14 Hz, que ocurren de dos a cinco veces por minuto durante las fases 1 a 4 del sueño. Algunos investigadores creen que representan la actividad de un mecanismo implicado en mantener a la persona dormida (Bowersox, Kaitin y Dement, 1985; Steriade, 1992; Nicolas y cols., 2001). En los ancianos, el sueño tiene menos *spindles* y se acompaña generalmente de más despertares durante la noche. Los complejos K son ondas agudas, repentinas, que a diferencia de los *spindles*, suelen verse sólo durante la fase 2 del sueño. Ocurren espontáneamente, con una frecuencia aproximada de uno por minuto, pero a menudo pueden ser provocados por los ruidos —especialmente, los inesperados—. Según De Gennaro, Ferrara y Bertini (2000), parecen ser los precursores de las ondas delta, las cuales aparecen en los estadios más profundos del sueño (véase la ***figura 9.2***).

El sujeto está ahora profundamente dormido; pero si se le despierta, es posible que diga que no lo estaba. Las enfermeras cuentan a menudo esto: que cuando en la primera parte de la noche despiertan a un paciente que está roncando ruidosamente (probablemente para darle alguna píldora para dormir) se encuentran con que el paciente insiste en que había estado despierto todo el tiempo. Unos 15 minutos después el sujeto entra en la fase 3 del sueño, como lo señala la aparición de **actividad delta** (con menos de 3,5 Hz) de alta amplitud (véase la ***figura 9.2***). Las fases 3 y 4 no están bien delimitadas; en la fase 3 hay entre un 20 por ciento y un 50 por ciento de actividad delta, y en la fase 4 más de un 50 por ciento (véase la ***figura 9.2***).

Aproximadamente 90 minutos después del comienzo del sueño (y unos 45 minutos después de que haya empezado la fase 4) notamos un repentino cambio en una serie de las medidas fisiológicas de nuestro sujeto que estamos registrando. El EEG, súbitamente, se vuelve desincronizado en su mayor parte, con algunas ondas theta diseminadas, muy parecidas a las registradas durante la fase 1 (véase la ***figura 9.2***). Observamos también que sus ojos se mueven rápidamente de un lado a otro tras sus párpados cerrados. Podemos distinguir esta actividad en el EOG, registrado mediante los electrodos pegados a la piel en torno a los ojos, o podemos observar directamente los movimientos oculares —la córnea produce un abombamiento en los párpados cerrados, lo que permite notar que los ojos se mueven—. También vemos que la señal del EMG se vuelve plana; hay una marcada pérdida del tono muscular. De hecho, los estudios fisiológicos han puesto de manifiesto que, aparte de algunas mioclonías ocasionales (*twitching*), durante el sueño REM los sujetos están, de hecho, paralizados.

Esta singular fase del sueño es bastante diferente del sueño tranquilo, visto antes. Se le suele llamar **sueño REM** (en alusión a la abreviatura inglesa de ***r**apid **e**ye **m**ovements*, «movimientos oculares rápidos», que lo caracterizan). También se le ha denominado *sueño paradójico* debido a la presencia de actividad beta, la cual se observa habitualmente durante la vigilia o la fase 1 del sueño. El término *paradójico* refleja simplemente la sorpresa al observar un fenómeno inesperado, pero los años que han transcurrido desde su descubrimiento inicial (descrito por Aserinsky y Kleitman en 1953) han hecho que mengüe la intensidad de la sorpresa.

En este punto, se han de introducir algunos términos. Las fases 1 a 4 se denominan habitualmente **sueño no REM.**

actividad delta Actividad eléctrica sincronizada, regular, de menos de 4 Hz que se registra en el encéfalo; se da durante las fases más profundas del sueño lento.

sueño REM Período de actividad EEG desincronizada durante el sueño, en el que se dan ensueños, movimientos oculares rápidos y atonía muscular; también se le conoce como *sueño paradójico*.

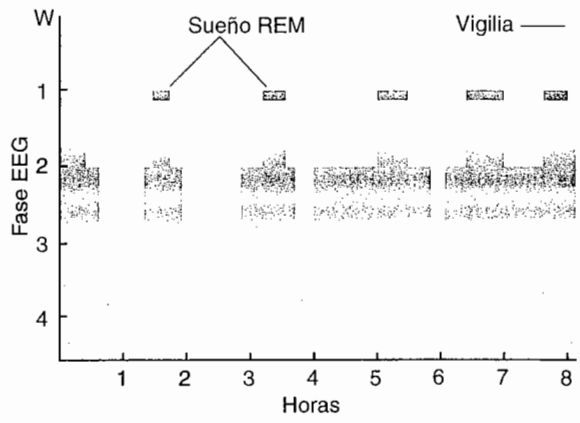
sueño no REM Todas las fases del sueño excepto el sueño REM.

Las fases 3 y 4 se conocen como **sueño de ondas lentas,** dada la presencia de actividad delta. Como se verá, la investigación se ha centrado en las funciones del sueño REM y del sueño de ondas lentas; la mayoría de los investigadores opinan que las demás fases del sueño No REM, las fases 1 y 2, son menos importantes. (Como se verá, cuando las personas han tenido privación de sueño, recuperan la mayor parte del sueño de ondas lentas y del sueño REM, pero no de las fases 1 y 2). Según ciertos criterios, la fase 4 es la más profunda del sueño; sólo los sonidos fuertes harán que una persona se despierte, y al despertarse ésta se muestra aturdida y confusa. Durante el sueño REM una persona puede no reaccionar a los ruidos, pero puede alertarse fácilmente ante un estímulo significativo, como por ejemplo oír su nombre. Además, cuando el despertar se da durante sueño REM, el individuo parece estar alerta y atento.

Si alertamos durante el sueño REM a nuestra voluntaria y le preguntamos por lo que estaba pasando, con bastante probabilidad nos dirá que había estado soñando. Los ensueños (*dreams*) que tienen lugar durante el sueño REM suelen tener una estructura narrativa: los acontecimientos se desarrollan de modo parecido al de una historia. Si la despertamos durante el sueño de ondas lentas y le preguntamos: «¿Estabas soñando?», probablemente responderá: «No». Sin embargo, si le interrogamos más minuciosamente, puede relatar algún pensamiento, imagen o emoción.

Durante el resto de la noche, en el sueño de nuestra voluntaria se alternan períodos de sueño REM y períodos de sueño no REM. Cada ciclo dura aproximadamente 90 minutos, e incluye un episodio de sueño REM de unos 20 a 30 minutos. Por lo tanto, en un sueño de 8 horas se darán cuatro o cinco períodos de sueño REM. La *figura* 9.3 muestra una gráfica típica del sueño nocturno. El eje X indica la actividad EEG que se está registrando; por lo que el sueño REM y la fase 1 del sueño se han situado en la misma línea, dada la semejanza de los patrones de actividad EEG que ocurre en ambas fases. Obsérvese que la mayor parte del sueño de ondas lentas (las fases 3 y 4) tiene lugar durante la primera mitad de la noche. En los episodios siguientes de sueño no REM cada vez hay más cantidad de fase 2, y los episodios de sueño REM (señalados por las barras horizontales) se hacen más prolongados (véase la ***figura 9.3)***.

El hecho de que el sueño REM ocurra regularmente cada 90 minutos sugiere que un mecanismo cerebral da lugar alternativamente al sueño REM y al sueño de ondas lentas. En condiciones normales, un período de sueño no REM ha de preceder al sueño REM. Además, parece haber un período refractario después de cada episodio de sueño REM, durante el cual éste no puede volver a darse. De hecho, el carácter cíclico del sueño REM parece estar controlado por un «reloj» cerebral que también regula un ciclo de actividad que continúa dándose durante la vigilia. La primera indicación de que a lo largo del día sucede un



9.3

Patrón de sueño típico de las fases del sueño durante una noche. El sombreado azul intenso indica sueño REM.

ciclo de actividad de 90 minutos procede de la observación de que los bebés que eran alimentados cuando ellos lo reclamaban manifestaban pautas de alimentación regulares (Kleitman, 1961). Estudios posteriores encontraron ciclos de 90 minutos de reposo y actividad que atañen a actividades tales como comer, beber, fumar, la frecuencia cardíaca, el consumo de oxígeno, los movimientos del estómago, la producción de orina y el rendimiento en varias tareas que requieren la capacidad de prestar atención. Kleitman denominó a este fenómeno **ciclo básico de reposo-actividad** (BRAC) (Kleitman, 1982). Un «reloj» interno, cuya localización aún no se sabe con seguridad, parece producir cambios regulares en la actividad y el nivel de alerta durante el día y controla los períodos de sueño de ondas lentas y de sueño REM durante la noche.

Como se ha visto, durante el sueño REM nos quedamos paralizados; la mayoría de nuestras neuronas motoras espinales y craneales son inhibidas intensamente. (Es obvio que las que controlan la respiración y los movimientos de los ojos quedan preservadas). Al mismo tiempo, el encéfalo está muy activo. El flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno se incrementan. Además, se produce una erección, al menos parcial, del pene en el hombre y un aumento de las secreciones vaginales en la mujer. Sin embargo, Fisher, Gross y Zuch (1965)

sueño de ondas lentas Sueño no REM, caracterizado por actividad EEG sincronizada durante sus fases más profundas.

ciclo básico reposo-actividad Un ciclo de 90 minutos (en seres humanos) de incremento y descenso del alerta, controlado por un reloj biológico situado (probablemente) en la zona caudal del tronco del encéfalo; controla los ciclos de sueño REM y sueño lento [ciclo REM-no REM].

encontraron que en los varones los cambios en la activación genital no significan que estén teniendo un ensueño de contenido sexual. (Por descontado, las personas pueden tener sueños de contenido manifiestamente sexual. En los varones, algunos sueños culminan con una eyaculación —las llamadas emisiones nocturnas, o «sueños húmedos»—. También las mujeres experimentan a veces orgasmos durante el sueño).

El hecho de que, independientemente de la excitación sexual, durante el sueño REM ocurran erecciones del pene se ha utilizado en el campo clínico para evaluar las causas de la impotencia (Karacan, Salis y Williams, 1978; Singer y Weiner, 1996). El sujeto duerme en el laboratorio con un dispositivo colocado en el pene para medir su perímetro. Si durante el sueño REM se produce una dilatación del pene, entonces su incapacidad para lograr una erección cuando tiene relaciones sexuales no se debe a problemas fisiológicos tales como la lesión de un nervio o un trastorno circulatorio. (Un neurólogo nos contó que hay un modo más sencillo de obtener los mismos datos. El paciente consigue una tira de sellos de correo, la humedece y se la coloca alrededor del pene antes de irse a dormir. Por la mañana, la examina para ver si las líneas de puntos entre los sellos se han roto).

Las diferencias más importantes entre el sueño REM y el sueño de ondas lentas se enumeran en la ***tabla 9.1.***

Actividad mental durante el sueño

Aunque el sueño es un estado durante el cual no respondemos demasiado a nuestro entorno, es inexacto referirse a él como un estado de inconsciencia. Indudablemente, la consciencia durante el sueño es diferente a la consciencia durante la vigilia, pero en ese estado *estamos* conscientes. Por la mañana, habitualmente nos olvidamos de lo que hemos experimentado mientras dormíamos, así que retrospectivamente concluimos que no eramos conscientes. Sin embargo, cuando los investigadores despiertan a sujetos que duermen, los relatos que éstos hacen dejan claro que eran conscientes.

Madsen y cols (1991) hallaron que el índice de flujo sanguíneo cerebral en el encéfalo humano durante sueño REM era alto en la corteza visual de asociación, pero bajo en la corteza frontal inferior. Como se verá en el capítulo 14, la corteza frontal inferior está implicada en elaborar planes y mantenerse al tanto de cómo se organizan los acontecimientos en el tiempo. Como señalaron Madsen y sus colaboradores, los ensueños se caracterizan por buenas imágenes visuales (lo que indudablemente implica a la corteza visual de asociación), pero están poco organizados en lo referente al tiempo; por ejemplo, pasado, presente y futuro a menudo se entremezclan (Hobson, 1998). Y como apuntó Melges (1982): «a menudo el durmiente no tiene sensación de esforzarse para conseguir un objetivo a largo plazo, sino que más bien es arrastrado en el tiempo por circunstancias que surgen de modo imprevisible». Esta cita podría asimismo estar describiendo la vida cotidiana de una persona con lesión en la corteza frontal inferior.

Varios investigadores han sugerido que los movimientos de ojos que se hacen durante el sueño REM están relacionados con las imágenes visuales que ocurren mientras se sueña. Roffwarg y cols. (1962) registraron los movimientos oculares de sujetos durante sueño REM, momento en el que les despertaron y les pidieron que describieran lo que estaba ocurriendo en sus ensueños. Descubrieron que los movimientos de ojos eran similares a lo que hubiera sido de esperar si los sujetos hubieran estado en realidad observando tales acontecimientos. Miyauchi, Takino y Azakami (1990) registraron el EEG de sujetos dormidos y hallaron que un tipo particular de onda acompañaba los movimientos oculares durante el sueño REM. Esta onda se observaba asimismo cuando sujetos despiertos examinaban una escena, pero *no* cuando sólo hacían movimientos oculares en una habitación oscura. Por lo tanto, no son los movimientos oculares en sí mismos los que producen la onda EEG, sino que ésta en realidad podría estar indicando que los sujetos han estado examinando una imagen visual durante un ensueño.

Los datos indican que los mecanismos cerebrales concretos que se activan durante un ensueño son los mismos que se activarían si los acontecimientos del ensueño estuvieran ocurriendo en realidad. Por ejemplo, los mecanismos motores corticales y subcorticales se activan durante un sueño en el que hay movimiento —como si la persona estuviera realmente moviéndose— (McCarley y Hobson, 1979). Igualmente, si el sueño implica hablar y escuchar, sobre todo se activan las regiones cerebrales del durmiente que están implicadas en hablar y escuchar (Hong y cols., 1996). (Los mecanismos cerebrales de la comunicación verbal se examinan en el capítulo 15).

Aunque durante el sueño REM se dan ensueños narrativos, similares a historias, durante el sueño de ondas len-

9.1

Principales Características del Sueño REM y del Sueño no REM

SUEÑO REM	SUEÑO NO REM
EEG desincronizado (ondas rápidas, irregulares)	EEG sincronizado (ondas lentas)
Ausencia de tono muscular	Tono muscular moderado
Movimientos oculares rápidos	Movimientos oculares lentos o ausentes
Erecciones del pene o secreción vaginal	Ausencia de actividad genital
Ensueños	



AHORA 9.4

La pesadilla, 1781, por Henry Fuseli, Suiza, 1741-1825. (Donación de Mr. y Mrs. Bert L. Smokler y Mr. y Mrs. Lawrence A. Fleischman, Acc. N° 55.5. Cortesía del *Detroit Institute of Arts*).

tas también puede darse actividad mental. Algunos de los ensueños más terroríficos ocurren durante el sueño de ondas lentas, especialmente en la fase 4 (Fisher y cols., 1970). En francés, la palabra para referirse a pesadilla es *cauchemar,* o «diablo que oprime». En la figura 9.4 se ve una víctima de una pesadilla[1] (sin duda, en medio de una fase 4 del sueño de ondas lentas) que está siendo aplastada por un *íncubo* (del latín *incubare,* «yacer encima») (véase la ***figura 9.4***).

resumen intermedio

Descripción fisiológica y comportamental del sueño

Generalmente el sueño es considerado como un estado, pero sin embargo es una conducta. Las fases del sueño no REM, de la 1 a la 4, se definen por la actividad EEG. El sueño de ondas lentas (fases 3 y 4) incluye las dos fases más profundas. El estado de alerta consiste en actividad beta (13-30 Hz) desincronizada; la relajación y el adormecimiento consisten en actividad alfa (8-12 Hz). La fase 1 del sueño consiste en períodos alternativos de actividad alfa, actividad rápida irregular y actividad theta (3,5-7,5 Hz); en el EEG de la fase 2 del sueño no se observa actividad alfa, pero hay *spindles* (breves salvas de actividad de 12-14 Hz) y, ocasionalmente, complejos K; la fase 3 consiste en un 20-50 por ciento de actividad delta (de menos de 3,5 Hz); y la fase 4 en más del 50 por ciento de actividad delta. Unos 90 minutos después de haber empezado el sueño, las personas entran en sueño REM. El sueño REM y el sueño de ondas lentas se alternan entre sí, formando ciclos que duran alrededor de 90 minutos.

El sueño REM consiste en movimientos oculares rápidos, un EEG desincronizado, sensibilidad a los estímulos externos, atonía muscular, activación del aparato genital y ensueños. La actividad mental puede, asimismo, acompañar al sueño de ondas lentas, pero la mayoría de los ensueños de carácter narrativo ocurren durante el sueño REM.

Trastornos del sueño

Dado que pasamos aproximadamente un tercio de nuestra vida durmiendo, los trastornos del sueño pueden tener una repercusión importante en nuestra calidad de vida. También pueden afectar a cómo nos sentimos cuando estamos despiertos.

Insomnio

Se dice que el insomnio es un problema que afecta ocasionalmente a un 25 por ciento de la población, y de manera regular al 9 por ciento. (Ancoli-Israel y Roth, 1999). Pero hemos de definir con precisión el *insomnio.* En primer lugar, no hay una única definición del insomnio que pueda aplicarse en todos los casos. La cantidad de sueño que requiere cada individuo es bastante variable. Un corto durmiente puede sentirse bien durmiendo 5 horas, mientras que un largo durmiente puede seguir sintiéndose cansado tras 10 horas de sueño. El insomnio ha de definirse en relación a la necesidad de sueño de una persona determinada. Algunos cortos durmientes han buscado asistencia médica porque, aun sintiéndose bien, pensaban que se suponía debían dormir más. A estas personas se les debe tranquilizar diciéndoles que cualquier cantidad de sueño *es* suficiente si ésta resulta suficiente.

Irónicamente, una de las causas principales de insomnio parece ser tomar medicación para dormir. El insomnio no es un trastorno que se pueda tratar con un medicamento, como es el caso de la diabetes, que tratarse con insulina. El insomnio es un síntoma. Si está causado por dolor o molestias, se debe tratar la dolencia física que ocasiona la pérdida de sueño. Si es secundario a problemas personales o trastornos psicológicos, hay que ocuparse directamente de dichos problemas. Los pacientes que toman medicación para dormir desarrollan tolerancia al fármaco y sufren síntomas de rebote si dejan de tomarlo

[1] Conviene diferenciar entre las pesadillas, que ocurren en sueño REM, y los terrores nocturnos, que ocurren durante la fase IV del sueño de ondas lentas. La sensación de opresión en el pecho se atribuye a las dificultades respiratorias que acompañan al terror nocturno. (Nota de la T).

(Weitzman, 1981). Es decir, el fármaco pierde su eficacia, por lo que el paciente le pide al médico una dosis más alta. Si el paciente intenta dormir sin la medicación de costumbre o incluso si una noche toma una dosis menor, es probable que experimente un efecto de abstinencia: una seria alteración del sueño. El paciente llega a estar convencido de que su insomnio es todavía peor que antes y recurre a tomar más medicación para aliviarlo. Este frecuente síndrome se llama **insomnio por dependencia de fármacos**. Kales y cols. (1979) observaron que la retirada de ciertos somníferos produce insomnio de rebote, incluso tras haberse utilizado los fármacos durante un período tan corto como tres noches.

Lo segundo que hay que considerar al definir el insomnio es la falta de fiabilidad de los autoinformes. La mayoría de los pacientes a los que se prescribe un somnífero lo reciben en función de su propia descripción de los síntomas; esto es, dicen a su médico que duermen muy poco durante la noche, y se les prescribe el fármaco basándose en este testimonio. A muy pocos pacientes se les hace un estudio del sueño nocturno en un laboratorio de sueño; de esta forma, el insomnio es uno de los pocos problemas en medicina que el médico trata sin tener una prueba directa de su existencia. Pero los estudios sobre el sueño de los sujetos que se quejan de insomnio muestran que la mayoría de ellos subestiman considerablemente la cantidad de tiempo que duermen en realidad. Rosa y Bonnet (2000) evaluaron el sueño de personas que se quejaban de insomnio y el de personas que no habían necesitado ir a un laboratorio de sueño, y no encontraron diferencias entre los dos grupos Sin embargo, *encontraron* diferencias de personalidad, las cuales podrían ser la razón de dichas quejas.

En un estudio del *US Institute of Medicine* (1979) se halló que la mayoría de los pacientes con insomnio, incluso sin tomar medicación para el sueño, se quedaron dormidos en menos de 30 minutos y durmieron al menos 6 horas. *Con* somníferos, el tiempo que tardaron en dormirse se redujo menos de 15 minutos, y la duración del sueño aumentó sólo unos 30 minutos. Teniendo en cuenta los adversos efectos secundarios, no parece que los somníferos sean muy recomendables, excepto tal vez a corto plazo.

El objetivo de la medicación para dormir ha sido durante muchos años ayudar a las personas a quedarse dormidas, y cuando los laboratorios farmaceúticos evaluaban posibles medicamentos se centraban en esta propiedad. No obstante, si pensamos en el objetivo final de los somníferos, éste es que la persona se sienta más despejada al día siguiente. Si una medicación hace que la persona se duerma rápidamente pero produce una resaca de aturdimiento y dificultades de concentración al día siguiente, es peor el remedio que la enfermedad. De hecho, muchos de los fármacos que se vienen utilizando tradicionalmente para tratar el insomnio tienen precisamente este efecto. En los últimos años los investigadores han admitido que la evaluación realista de un somnífero ha de realizarse durante la vigilia del día siguiente (American Psychiatric Association, 1994), y los fármacos que finalmente se están desarrollando son los que no producen resaca (Hajak y cols.,1995).

Una forma particular de insomnio se debe a la incapacidad de dormir y de respirar al mismo tiempo. Los pacientes con este trastorno, llamado **apnea del sueño,** se duermen y dejan entonces de respirar. (Casi todas las personas, especialmente las que roncan, tienen algunas apneas durante el sueño, pero no hasta el punto interferir con el sueño). Durante un período de apnea del sueño, el nivel de dióxido de carbono en sangre estimula a los quimiorreceptores (neuronas que detectan la presencia de determinadas sustancias químicas), y la persona se despierta, jadeando para poder respirar. El nivel de oxígeno en sangre recobra los valores normales, la persona se duerme y todo el ciclo se vuelve a repetir. Afortunadamente, muchos casos de apnea del sueño se deben a una obstrucción de las vías respiratorias que puede corregirse mediante procedimientos quirúrgicos o aliviarse mediante un dispositivo que se coloca en la cara del durmiente y proporciona aire a presión que mantiene abiertas las vías respiratorias (Sher, 1990; Piccirillo, Duntley y Schotland, 2000).

Narcolepsia

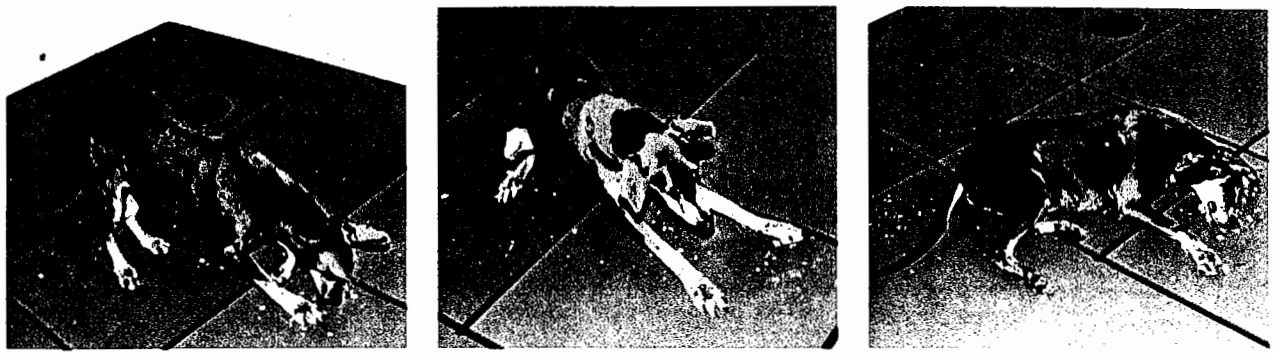
La **narcolepsia** *(narke* significa «parálisis» *y lepsis,* «crisis») es un trastorno neurológico caracterizado por que el sueño (o algunos de sus componentes) se manifiesta en momentos inapropiados. Los síntomas pueden describirse haciendo referencia a lo que se sabe sobre el fenómeno del sueño. El principal síntoma de la narcolepsia es la **crisis de sueño**. La crisis de sueño narcoléptica consiste en una necesidad irresistible de dormir, lo cual puede ocurrir en cualquier momento pero suele suceder en circunstancias monótonas y de aburrimiento. El sueño (que parece ser del todo normal) habitualmente dura entre 2 y 5 minutos. La persona por lo general se despierta despejada.

insomnio por dependencia de fármacos Insomnio causado por los efectos secundarios de dosis crecientes de somníferos.

apnea del sueño Cese de la respiración durante el sueño.

narcolepsia Trastorno del sueño caracterizado por períodos de sueño irresistible, crisis de cataplejia, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas.

crisis de sueño Uno de los síntomas de narcolepsia: necesidad irresistible de dormir durante el día, tras lo cual la persona despierta sintiéndose despejada.



(a) (b) (c)

Figura 9.5

Perro sufriendo una crisis catapléjica, desencadenada por la excitación al encontrar algo de comida en el suelo. (a) Oliendo la comida. (b) Los músculos empiezan a relajarse. (c) El perro queda paralizado temporalmente, como si estuviera en sueño REM. (Fotos por cortesía de *Sleep Disorders Foundation*, Universidad de Stanford).

Otro síntoma de narcolepsia —de hecho, el más sorprendente— es la **cataplejia** (de *kata,* «caída», *y plexis* «pasmar»). Durante un ataque catapléjico la persona se debilita de repente y cae al suelo como un fardo. Yace, *plenamente consciente,* durante unos cuantos segundos o varios minutos. Al parecer, lo que ocurre es que uno de los fenómenos del sueño REM —la atonía muscular— se produce en un momento inapropiado. Como se vio, esta pérdida del tono muscular está provocada por una inhibición masiva de las neuronas motoras de la médula espinal. Cuando esto sucede durante la vigilia, la víctima del ataque catapléjico cae tan repentinamente como si se hubiera cerrado un interruptor.

La cataplejia es completamente diferente de una crisis de sueño narcoléptica; por lo general es provocada por una intensa emoción o por un brusco esfuerzo físico, en especial si coge al paciente desprevenido. La risa, la ira o un intento de atrapar un objeto lanzado repentinamente pueden desencadenar un ataque de cataplejia. De hecho, como señalaron Guilleminault, Wilson y Dement (1974), incluso las personas que no padecen cataplejia a veces pierden la fuerza muscular después de un episodio de intensa risa. (Quizás por esto se dice que una persona se «debilita con la risa»). Situaciones corrientes que llevan a la cataplejia son intentar conseguir que un niño obedezca o hacer el amor (¡un momento poco propicio para quedarse paralizado!). M., el hombre cuyo caso se describió al principio de este capítulo, tuvo su primer ataque de cataplejia cuando estaba presentando su proyecto al equipo directivo de la compañía para la que trabajaba.

La parálisis del sueño REM a veces se infiltra en la vigilia, pero en un momento en que no representa un peligro físico —justo antes o después del sueño normal, cuando el individuo ya está tumbado—. Este síntoma de la narcolepsia recibe el nombre de **parálisis del sueño**, una incapacidad para moverse justo antes de que comience el sueño o al despertarse por la mañana. Una persona puede reaccionar y superar la parálisis del sueño si se la toca o escucha a alguien que la llama por su nombre. Algunas veces, la parálisis del sueño se asocia con la actividad mental que acompaña al sueño REM; es decir, la persona tiene ensueños mientras yace despierta, paralizada. Estos episodios, llamados **alucinaciones hipnagógicas**, a menudo llegan a alarmar o incluso aterrar al paciente. (El término *hipnagógico* procede de las palabras griegas *hupnos,* «sueño», *y agogos,* «conducir»).

La narcolepsia se debe a una anomalía cerebral que altera los mecanismos neurales que controlan diversos aspectos del sueño y del nivel de activación (*arousal).* Como se ha visto, los pacientes con narcolepsia tienen dificultades para permanecer despiertos, y ciertos fenómenos del sueño REM irrumpen en el estado de vigilia. Además, generalmente su sueño prescinde del sueño de ondas lentas que normalmente inicia el sueño de una noche; en lugar de ello, pasan directamente de vigilia a sueño REM. Por último, su sueño suele estar interrumpido por numerosos períodos de vigilia.

cataplejia Uno de los síntomas de narcolepsia: parálisis total que ocurre durante la vigilia.

parálisis del sueño Uno de los síntomas de narcolepsia: parálisis que ocurre inmediatamente antes de que una persona se quede dormida.

alucinaciones hipnagógicas Uno de los síntomas de narcolepsia: ensueños vívidos que ocurren inmediatamente antes de que una persona se quede dormida; se acompañan de parálisis del sueño.

La narcolepsia en seres humanos es un trastorno genético que está influido por factores ambientales desconocidos (Mignot, 1998). Hace años, los investigadores iniciaron un programa para criar camadas de perros afectados de narcolepsia con la esperanza de que descubrir las causas de la narcolepsia canina haría progresar nuestro conocimiento de las causas de la narcolepsia humana (véase la ***figura 9.5***). Estas investigaciones finalmente han merecido la pena. Lin y cols. (1999) descubrieron que la narcolepsia canina se debe a la mutación de un gen específico. El producto de este gen es un receptor de un neurotransmisor peptídico descubierto recientemente y que se ha denominado **hipocretina** (algunos investigadores también lo llaman *orexina).* El nombre «hipocretina» se debe al hecho de que el *hipo*tálamo lateral contiene los cuerpos celulares de todas las neuronas que se*cretan* dicho péptido. El nombre «orexina» procede de la función que este péptido desempeña en el control de la ingesta de alimentos y el metabolismo, lo que se estudia en el capítulo 12. (Orexis en griego significa «apetito»). Hay dos receptores de hipocretina. Lin y colaboradores descubrieron que la mutación responsable de la narcolepsia canina implica al receptor de la hipocretina 2.

Chemelli y cols. (1999) prepararon en ratones una mutación dirigida contra el gen de la hipocretina y encontraron que los animales manifestaban síntomas de narcolepsia. Al igual que los pacientes humanos con narcolepsia, pasaban directamente de vigilia al sueño REM y presentaban períodos de cataplejia mientras estaban despiertos.(En la ***Animación 9.1*** se presentan vídeos de perros, ratones y personas con narcolepsia). Hara y cols. (2001) crearon una cepa de ratones con una mutación genética que finalmente causaba la muerte de neuronas hipocretinérgicas. Los ratones habían nacido con dichas neuronas, pero estas degeneraron más tarde, momento en el que los ratones mostraron síntomas de narcolepsia: paralización comportamental, comienzo adelantado del sueño REM y sueño REM fragmentado. Geraschchenko y cols., 2001) prepararon una toxina que afectaba a las neuronas hipocretinérgicas, la cual administraron a ratas. La destrucción del sistema de hipocretinas produjo síntomas de narcolepsia.

Para más información sobre este tema, véase el CD interactivo.

Anomalías en el sistema hipocretinérgico parecen ser asimismo la causa de la narcolepsia en seres humanos. Nishino y cols. (2000) analizaron el líquido cefalorraquídeo de sujetos normales y de pacientes con narcolepsia. En siete de los nueve pacientes con narcolepsia no se encontró ningún indicio de hipocretina. Plantearon la hipótesis de que la causa de la narcolepsia en estos siete pacientes era un trastorno hereditario que hacía que el sistema inmune atacara y destruyera las neuronas que segregan hipocretina. La mayoría de los pacientes con narcolepsia han nacido con neuronas hipocretinérgicas, pero durante la adolescencia el sistema inmune ataca a dichas neuronas y comienzan a manifestarse los síntomas de narcolepsia. La narcolepsia observada en dos pacientes con niveles altos de hipocretina pudo haber sido causada por la mutación de un gen responsable de la producción de receptores de la hipocretina 2. Peyron y cols. (2000) informaron del caso de un niño (véase la ***Animación 9.1***) con una mutación del gen responsable de la producción de hipocretina. Scammell y cols. (2001) relataron el caso de otro paciente que presentó narcolepsia después de un accidente cerebrovascular que le afectó el hipotálamo. Un análisis del líquido cefalorraquídeo del paciente reveló un nivel muy bajo de hipocretina; al parecer, la apoplejía le había dañado las neuronas hipocretinérgicas.

Los síntomas de la narcolepsia pueden tratarse satisfactoriamente con fármacos. La cantidad de crisis de sueño puede reducirse con estimulantes como el metilfenidato (Ritalin), un agonista de las catecolaminas (Vgontzas y Kales, 1999). Los fenómenos relacionados con el sueño REM (cataplejia, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas) pueden aliviarse mediante fármacos antidepresivos, que favorecen tanto la actividad serotoninérgica como la noradrenérgica (Mitler, 1994; Hublin, 1996). Desde hace un tiempo se viene utilizando como tratamiento de la narcolepsia el modafinilo, un fármaco estimulante cuyo lugar de acción exacto aún no se conoce (Fry, 1998). (M., el hombre del que se habló al comienzo de este capítulo, está tomando actualmente este fármaco). Un estudio de Scammell y cols. (2000) ha sugerido que el modafinilo actúa, directa o indirectamente, sobre neuronas hipocretinérgicas. Los investigadores encontraron que la administración de modafinilo aumentaba la expresión de la proteína Fos en neuronas hipocretinérgicas, lo cual indica que las neuronas habían sido activadas. Como se verá en el capítulo 16, en individuos que padecen depresión se observan alteraciones en el patrón de sueño REM. El hecho de que los fármacos que alivian la depresión asimismo supriman los fenómenos del sueño REM probablemente no sea una mera coincidencia.

Más adelante en este capítulo se examinarán las conexiones entre las neuronas hipocretinérgicas y otras regiones del encéfalo.

Trastorno de conducta durante sueño REM

Hace algunos años, Schenck y cols. (1986) informaron de la existencia de un interesante trastorno: el **trastorno de conducta durante sueño REM**. Como el lector

hipocretina Un péptido, también conocido como *orexina*, que producen neuronas cuyos cuerpos celulares se localizan en el hipotálamo; la lesión de éstas provoca narcolepsia.

trastorno de conducta durante sueño REM Enfermedad neurológica en la que el paciente no llega a tener atonía muscular durante el sueño REM y puede así representar sus ensueños.

sabe ahora, el sueño REM se acompaña de parálisis. Aunque la corteza motora y los sistemas motores subcorticales están sumamente activados (McCarley y Hobson, 1979), no podemos movernos en dicho período.

El hecho de que estemos paralizados mientras estamos soñando sugiere la posibilidad de que, si no fuera por la parálisis, representaríamos nuestros sueños. Y en realidad, lo haríamos. La conducta de los sujetos que manifiestan el trastorno de conducta durante sueño REM se corresponde con el contenido de sus ensueños. Veamos el siguiente caso:

> Yo era un halfback que jugaba al fútbol americano, y después de que el quarterback recibiera la pelota del center me la envió lateralmente y me imaginé que yo iba dando rodeos hacia el extremo y que acortaba por encima del tackle, y —esto parecía muy real—, en el momento en que creí haberlo evitado, apareció de nuevo, con sus 127 kg, esperándome; así que, siguiendo las reglas del juego, le golpeé con el hombro y le quité del medio ... Al despertarme, me encontré de pie delante de nuestra cómoda, y vi que había golpeado [saltando de la cama y corriendo alrededor] lámparas, espejos y todo lo que había sobre la cómoda; me había golpeado la cabeza contra la pared y la rodilla contra la cómoda. (Schenck y cols., 1986, p. 294).

Al igual que la narcolepsia, el trastorno de conducta durante sueño REM parece ser un trastorno neurodegenerativo con, al menos, cierto componente genético (Schenck y cols., 1996). A menudo se asocia con otros trastornos neurodegenerativos mejor conocidos, tales como la enfermedad de Parkinson y la atrofia multiorgánica (Boeve y cols., 2001). Estos trastornos se denominan *sinucleinopatías*, ya que implican la inclusión de una proteína a-sinucleína en las neuronas en degeneración. Además, el trastorno de conducta durante sueño REM puede estar causado por un daño cerebral —en algunos casos, de los circuitos neurales troncoencefálicos que controlan los fenómenos del sueño REM— (Culebras y Moore, 1989). Los síntomas del trastorno de conducta durante sueño REM son opuestos a los de la cataplejia; es decir, en lugar de manifestar parálisis fuera del sueño REM, los pacientes con trastorno de conducta durante sueño REM *dejan* de presentar parálisis *durante* este tipo de sueño. Como es de suponer, los fármacos utilizados para tratar los síntomas de la cataplejia agravarán los síntomas del trastorno de conducta durante sueño REM (Schenck y Mahowald, 1992). Dicho trastorno suele tratarse con clonacepam, una benzodiacepina (Schenck, Hurwitz y Mahowald, 1996).

Problemas asociados con el sueño de ondas lentas

Ciertas conductas inadaptadas tienen lugar durante el sueño de ondas lentas, especialmente en su fase más profunda, la fase 4. Estas conductas incluyen mojar la cama (*enuresis nocturna*), andar dormido (*sonambulismo*) y los *terrores nocturnos*. Los tres tipos de percances se dan con más frecuencia en niños. La enuresis nocturna a menudo puede tratarse con métodos de entrenamiento, tales como el basado en un circuito electrónico especial que hace sonar un timbre cuando detecta las primeras gotas de orina en la sábana (por lo general, unas cuantas gotas de orina preceden el flujo más profuso de orina). Los terrores nocturnos se manifiestan por gritos angustiosos, temblores, pulso acelerado y, normalmente, ningún recuerdo acerca de lo que ha provocado el terror. Los terrores nocturnos y el sonambulismo suelen desaparecer espontáneamente a medida que el niño madura. Ninguno de estos fenómenos está relacionado con el sueño REM; una persona que camina dormida *no* está representando un ensueño. Muchos especialistas aconsejan firmemente que el mejor tratamiento para estos dos trastornos es no aplicar ningún tratamiento. No hay pruebas de que estén asociados (al menos en la infancia) con trastornos mentales o variables de personalidad.

resumen intermedio

Trastornos del sueño

Aunque muchas personas creen que tienen insomnio —no logran dormir tanto como quisieran—, el insomnio (en sí mismo) no es un trastorno. Puede deberse a depresión, dolor, enfermedad o incluso a ansiedad anticipatoria frente a un acontecimiento desagradable. Demasiadas personas toman medicación para dormir, lo que a menudo lleva a una enfermedad llamada insomnio por dependencia de fármacos. En ocasiones, el insomnio está provocado por la apnea del sueño, que en la mayoría de los casos puede corregirse quirúrgicamente o tratarse mediante una máscara que suministra al paciente aire presurizado.

La narcolepsia se caracteriza por cuatro síntomas. Las crisis de sueño consisten en una incontenible necesidad de dormir, que dura unos cuantos minutos. La *cataplejia* es una pérdida repentina del tono muscular, episodio durante el cual la persona permanece consciente. La *parálisis* del sueño es similar a la cataplejia, pero ocurre justo antes de dormir o al despertar. Las *alucinaciones hipnagógicas* son sueños que tienen lugar durante períodos de parálisis de sueño, justo antes del sueño nocturno. Las crisis de sueño se tratan con estimulantes como la anfetamina, y los otros síntomas con agonistas serotoninérgicos. Los estudios con perros y con seres humanos que padecen narcolepsia indican que este trastorno está provocado por alteraciones de un sistema de neuronas que segregan un neuropéptido conocido como hipocretina (también llamado orexina). Otro trastorno asociado al sueño REM, el trastorno de conducta durante sueño REM, es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a los mecanismos cerebrales que producen la atonía muscular durante el sueño REM.

Durante el sueño de ondas lentas, especialmente durante la fase 4, algunas personas llegan a orinarse en la cama (enuresis nocturna), o a andar dormidos (sonambulismo) o a padecer terrores nocturnos. Estos problemas son más frecuentes en los niños, que generalmente los superan cuando crecen. Sólo cuando ocurren en adultos sugieren la existencia de un trastorno físico o psicológico.

¿Por qué dormimos?

Todos sabemos cuán apremiante puede ser la necesidad de dormir y lo fatigados que nos sentimos cuando tenemos que resistirnos a ella y permanecer despiertos. Exceptuando los efectos del dolor intenso y la necesidad de respirar, la somnolencia probablemente sea la motivación más apremiante. Las personas pueden suicidarse negándose a comer o beber, pero incluso los individuos más estoicos no pueden enfrentarse indefinidamente a la necesidad de dormir. El sueño llegará, más pronto o más tarde, no importa lo que se esfuerce la persona para intentar permanecer despierta. Aunque la cuestión no se ha resuelto, la mayoría de los investigadores creen que la principal función del sueño de ondas lentas es permitirle descansar al cerebro. Al parecer, el sueño REM favorece el desarrollo cerebral y el aprendizaje, pero todavía no se sabe cómo.

Funciones del sueño de ondas lentas

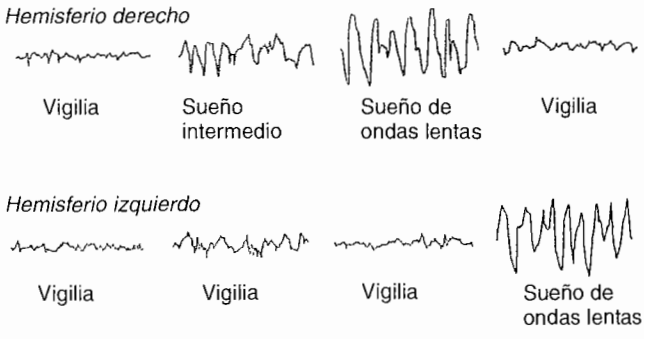
El sueño es un fenómeno universal entre los vertebrados. Hasta donde sabemos, todos los mamíferos y las aves duermen (Durie, 1981). Los reptiles también duermen, y los peces y los anfibios entran en períodos de inactividad que probablemente pueden denominarse sueño. Sin embargo, sólo los vertebrados de sangre caliente (mamíferos y aves) manifiestan un verdadero sueño REM, con atonía muscular, signos EEG de desincronización cortical y movimientos oculares rápidos. Obviamente, las aves como los flamencos, que duermen sobre una sola pata, no pierden el tono muscular que utilizan para mantenerse en pie. Asimismo, animales como el topo, que mueven los ojos muy poco cuando están despiertos, muestran escasos signos de movimientos oculares mientras duermen. Las funciones del sueño REM se examinarán aparte, en una sección posterior.

Parece ser que el sueño es imprescindible para sobrevivir. Esta afirmación se basa en el hecho de que el sueño se da en algunas especies de mamíferos que aparentemente estarían mejor sin él. Por ejemplo, el delfín del Indo *(Platanista indi)* vive en las turbias aguas del golfo del Indo, en Pakistán (Pilleri, 1979). A lo largo de los años se ha vuelto ciego, posiblemente porque la visión no resulta útil en el entorno del animal. (Tiene un excelente sistema de sonar que utiliza para orientarse al nadar y localizar sus presas). Sin embargo, pese a los riesgos que provoca el dormir, el sueño no ha desaparecido en esta especie. El delfín del Indo nunca deja de nadar; lo que podría acarrear lesiones debido a las peligrosas corrientes y a las grandes cantidades de detritos trasportadas por el río durante la estación monzónica. Pilleri capturó dos delfines y estudió sus hábitos. Descubrió que dormían un total de 7 horas al día, en breves siestas de 4-60 segundos cada uno. Si el sueño fuera sólo una respuesta adaptativa, ¿por qué no se suprimió (como sucedió con la visión) a lo largo del proceso de selección natural?

Algunas otras especies de mamíferos marinos han desarrollado un patrón sorprendente de sueño: los hemisferios cerebrales duermen por turnos, probablemente porque esta estrategia permite que siempre al menos uno de los hemisferios esté alerta. El delfín de morro de botella *(Tursiops truncatus)* y la marsopa *(Phocoena phocoena)* presentan este tipo de sueño (Mukhametow, 1984). La figura 9.6 muestra registros EEG de los dos hemisferios; obsérvese que el sueño de ondas lentas tiene lugar en el hemisferio izquierdo y en el derecho de manera independiente (véase la ***figura 9.6***).

Efectos de la privación de sueño

Cuando nos vemos obligados a perder una noche de sueño nos sentimos muy somnolientos. El hecho de que la somnolencia sea una motivación tan poderosa sugiere que el sueño se necesita para vivir. Si es así, debería ser posible privar de sueño a las personas o a los animales de laboratorio y advertir qué capacidades resultan afectadas. Entonces podríamos deducir la función que tiene el sueño. Sin embargo, los resultados de los estudios de privación de sueño no han sido tan reveladores como los investigadores habían supuesto en un principio.



9.6

Sueño en el delfín. Los dos hemisferios duermen por separado, se supone que con el fin de que el animal permanezca comportamentalmente alerta.

(Adaptado de Mukhametov, L. M., in *Sleep Mechanisms,* edited by A. A. Borbély and J. L. Valatx. Munich: Springer-Verlag, 1984).

Estudios con seres humanos. Los estudios de privación del sueño en seres humanos no han obtenido pruebas convincentes de que el sueño sea necesario para mantener el funcionamiento normal del cuerpo. Horne (1978) revisó más de cincuenta experimentos en los que se había privado a sujetos de sueño. Informó que en la mayor parte de ellos se había encontrado que la privación de sueño no interfería con la capacidad de los individuos para realizar ejercicio físico. Además, los estudios no hallaron signos de una respuesta de estrés fisiológico a la privación de sueño. Por lo tanto, la función primordial del sueño no parece ser que el cuerpo descanse y se recupere. Sin embargo, las capacidades cognitivas de los sujetos estaban afectadas; algunas personas referían distorsiones perceptivas, o incluso alucinaciones, y tenían dificultades para concentrarse en tareas mentales. Tal vez el sueño brinda el momento para que el cerebro descanse.

¿Qué les ocurre a los sujetos privados de sueño cuando se les deja volver a dormir? La mayoría de ellos duermen más durante la primera o las dos primeras noches, pero nunca recuperan todo el sueño perdido. En un caso digno de mención, un muchacho de 17 años permaneció despierto durante 264 horas de forma que pudo obtener un lugar en el *Libro Guinness de los récords mundiales* (Gulevich, Dement y Johnson, 1966). Después de esta proeza, el muchacho durmió durante algo menos de 15 horas y se despertó sintiéndose bien. La segunda noche durmió algo más de 10 horas, y la tercera un poco menos de 9 horas. Unas 67 horas no llegaron a recuperarse. Sin embargo, el porcentaje de recuperación no fue equivalente para todas las fases de sueño. Sólo se recuperó el 7 por ciento de las fases 1 y 2, mientras que se recuperó el 68 por ciento de la fase 4 del sueño de ondas lentas y el 53 por ciento. del sueño REM. Otros estudios (entre ellos, el de Kales y cols., 1970) obtuvieron resultados similares, lo cual sugiere que la fase 4 del sueño y el sueño REM son más importantes que las otras fases.

Como ya se dijo, el sueño REM se tratará más adelante. Pero ¿qué sabemos acerca de las posibles funciones del sueño de ondas lentas? ¿Qué pasa entonces que sea tan importante? Tanto la tasa metabólica como el flujo sanguíneo del cerebro decaen durante el sueño de ondas lentas, disminuyendo durante la fase 4 hasta un 75 por ciento respecto al nivel de vigilia (Sakai y cols., 1979; Buchsbaum y cols., 1989; Maquet, 1995). En concreto, las regiones con los niveles más altos de actividad durante vigilia presentan los niveles más altos de ondas delta —y los niveles más bajos de actividad— durante el sueño de ondas lentas. Así pues, la presencia de actividad delta en una determinada región del encéfalo parece indicar que esta región está descansando. Como se sabe gracias a las observaciones comportamentales, durante el sueño de ondas lentas las personas no reaccionan a ningún estímulo, salvo a los intensos; y, si se les despierta, actúan de modo torpe y están confusas, como si la corteza cerebral se hubiera desconectado y todavía no hubiera reanudado su funcionamiento. Además, varios estudios han demostrado que el perder una sola noche de sueño afecta a la capacidad cognitiva de las personas; posiblemente, el cerebro necesita el sueño para alcanzar su máximo rendimiento (Harrison y Horne, 1998; 1999). Estas observaciones sugieren que durante la fase 4 de sueño el cerebro, en efecto, está descansando.

Un trastorno neurológico hereditario llamado **insomnio familiar letal** ocasiona lesiones en regiones del tálamo (Sforza y cols., 1995; Gallassi y cols., 1996). Los síntomas de este trastorno incluyen déficits de atención y memoria, a lo que sigue un estado de confusión semejante a un ensueño; pérdida de control del sistema nervioso neurovegetativo y del sistema endocrino, e insomnio. Los primeros signos de alteración del sueño son disminución de los *spindles* y de los complejos K. A medida que el trastorno evoluciona el sueño de ondas lentas llega a desaparecer por completo y tan sólo persisten breves episodios de sueño REM (sin la atonía muscular asociada). Como su nombre indica, el trastorno es mortal. No se sabe si el insomnio, producido por el daño cerebral, contribuye a los demás síntomas y a la muerte del paciente. En cualquier caso, como se verá en la próxima sección, cuando se mantiene despiertos indefinidamente a los animales de laboratorio éstos también mueren.

Estudios con animales de laboratorio. Hasta hace poco, los estudios de privación de sueño con animales no han contribuido demasiado a nuestro conocimiento de la función del sueño. Ya que no se puede «persuadir» a los animales de que permanezcan despiertos, es especialmente difícil separar los efectos de la privación de sueño de los que se deben al método utilizado para mantenerles despiertos. Podemos pedir a un voluntario humano que intente mantenerse despierto y esperar que colabore algo. El voluntario podrá decir: «Me estoy durmiendo —ayudadme a permanecer despierto—». Sin embargo, los animales sólo están interesados en dormir y se les ha de estimular constantemente —y por consiguiente se estresan—. El equipo de Rechtschaffen (Rechtschaffen y cols., 1983, 1989; Rechtschaffen y Bergmann, 1995, 2002) ideó un procedimiento para controlar los efectos del ejercicio forzoso que se necesita para evitar que un animal se duerma. Construyeron una plataforma circular en la que se hallaban dos ratas, cada una de ellas encerrada en su propia jaula de plástico. Cuando se hacía girar la plataforma mediante un motor eléctrico, los animales se veían obligados a moverse para no caer a una pileta de agua (véase la ***figura 9.7***).

insomnio familiar letal Trastorno heredado letal caracterizado por insomnio progresivo.

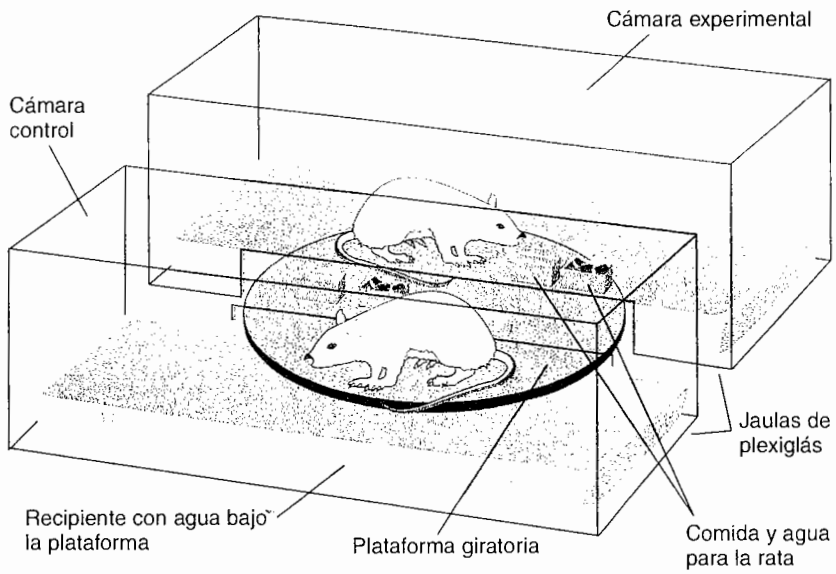


Figura 9.7
Instrumental utilizado para privar de sueño a las ratas. Cuando una de las dos ratas en las cámaras experimentales se duerme, la plataforma giratoria rota hasta que el animal se despierta durante 6 segundos. (Reproducido de Rechtschaffen, A., Gilliland, M. A., Bergmann, B. M. y Winter, J. B. *Science*, 1983, 221, 182-184).

Los investigadores emplearon un procedimiento de *control acoplado* para privar de sueño a una de las ratas pero forzar a los dos miembros de la pareja a hacer ejercicio durante una misma cantidad de tiempo. (El término se utiliza en cualquier experimento en el que dos animales reciben el mismo tratamiento al mismo tiempo, como dos bueyes unidos con un yugo). Se utilizó un ordenador para registrar los EEGs y los EMGs de ambas ratas y detectar tanto el sueño de ondas lentas como el sueño REM. Una de las ratas sirvió de animal experimental (privado de sueño) y a la otra se la utilizó como control acoplado. En cuanto el registro EEG indicaba que el animal experimental se estaba quedando dormido, el ordenador activaba el motor que hacía girar el disco, obligando a ambos animales a moverse. Como la plataforma giraba siempre que el animal experimental empezaba a dormirse, el procedimiento redujo el tiempo total de su sueño en un 87 por ciento. Sin embargo, el tiempo de sueño de la rata de control acoplado sólo se redujo en un 31 por ciento.

Los efectos de la privación de sueño fueron graves. Los animales de control se mantuvieron en perfecto estado de salud. Sin embargo, los experimentales parecían enfermos y dejaron de mostrar la conducta de acicalarse la piel. Se debilitaron, perdieron la coordinación y la capacidad de regular su temperatura corporal. Aunque empezaron a comer mucho más de lo normal, su índice metabólico aumentó tanto que siguieron perdiendo peso. Finalmente, las ratas murieron. La causa de la muerte no está aún clara. Los encéfalos de las ratas parecían normales, y no había signos obvios de inflamación o daño en otros órganos internos. Los niveles de hormonas relacionadas con el estrés que presentaban los animales no eran inusualmente altos, por lo que las muertes no podían atribuirse al mero estrés. Si se les había dado una dieta hipercalórica para compensar el aumento de su índice metabólico, las ratas vivían más tiempo, pero acababan falleciendo (Everson y Wehr, 1993).

En el subapartado anterior se describió el trastorno neurodegenerativo llamado insomnio familiar letal, el cual, como puede apreciarse, recuerda los efectos de la privación de sueño extrema en ratas. Budka y cols. (1998) señalaron otra semejanza. Los investigadores estudiaron a cinco pacientes con insomnio familiar letal quienes, junto con insomnio, pérdida de memoria y disfunción del sistema neurovegetativo, presentaban una considerable pérdida de peso.

Efectos del ejercicio sobre el sueño

Los estudios de privación de sueño con sujetos humanos sugieren que el cerebro puede necesitar sueño de ondas lentas para recuperarse de las actividades del día, pero el resto del organismo no lo necesita. Otra forma de determinar si el sueño es necesario para que se restablezca el funcionamiento fisiológico es examinar los efectos de la actividad del día sobre el sueño nocturno. Si la función del sueño consiste en compensar los efectos de la actividad desarrollada en las horas de vigilia, entonces deberíamos esperar que el sueño y el ejercicio estuvieran relacionados. Esto es, deberíamos dormir más después de un día de intenso ejercicio que después de un día pasado tranquilamente ante una mesa de oficina.

Sin embargo, los datos sobre la relación que existe entre el sueño y el ejercicio no son muy concluyentes. Por ejemplo, Ryback y Lewis (1971) no observaron cambios en el sueño de ondas lentas ni en el sueño REM de sujetos sanos que estuvieron seis semanas descansando en la cama. Si el sueño repone el desgaste, podríamos esperar que estas personas hubieran dormido menos. Adey, Bors y Porter (1968) estudiaron el sueño de personas tetrapléjicas y parapléjicas *totalmente* inmóviles y sólo observaron

una pequeña disminución del sueño de ondas lentas en comparación con personas no lesionadas. Así pues, aunque el sueño sin duda proporciona descanso al organismo, su función básica parece ser otra.

Efectos de la actividad mental sobre el sueno

Si la principal función del sueño de ondas lentas es la de permitir que el cerebro descanse y se recupere de la actividad del día, entonces podemos esperar que una persona pase más tiempo en sueño de ondas lentas después de un día de intensa actividad cerebral. En primer lugar, las tareas que requieren un estado de alerta y actividad mental *aumentan* el metabolismo de glucosa en el encéfalo, tal como revela una TEP (Roland, 1984). Los aumentos más significativos se observan en los lóbulos frontales, donde la actividad delta es más intensa durante el sueño de ondas lentas. En un experimento que apoya esta interpretación, Kattler, Dijk y Borbély (1994) estimularon la mano de una persona con un vibrador, lo cual activó la corteza somatosensorial contralateral. La noche siguiente, el registro EEG del sujeto mostró una cantidad mayor de actividad delta en dicha región cerebral. Supuestamente, el aumento de actividad de las neuronas corticales hizo necesario que descansaran más durante el sueño de la noche siguiente.

En un perspicaz estudio, Horne y Minard (1985) hallaron una forma de aumentar la actividad mental sin afectar a la actividad física y sin provocar estrés. Estos investigadores pidieron a sujetos que se presentaran a un experimento en el que se suponía que debían pasar unas pruebas diseñadas para evaluar habilidades de lectura. Cuando se presentaron los sujetos, se les dijo en cambio que los planes habían cambiado. Se les invitó a pasar un día fuera a cargo de los experimentadores. (No es de sorprender que los sujetos aceptaran de buen grado). Pasaron el día visitando una exposición de arte, un centro comercial, un museo, un parque de atracciones, un zoo y una interesante mansión. Después de un pintoresco paseo en coche por el campo vieron una película en un cine local. Se les llevó en coche de un lugar a otro y, desde luego, su temperatura corporal no aumentó debido al ejercicio. Después de la película volvieron al laboratorio de sueño. Dijeron que estaban cansados, y se durmieron pronto. La duración de su sueño fue normal, y se despertaron sintiéndose repuestos. Sin embargo, su sueño de ondas lentas —en particular, de la fase 4 de sueño— aumentó. Después de todo este ejercicio mental, parece ser que el cerebro necesitaba más descanso de lo normal.

Funciones del sueño REM

Está claro que el sueño REM es un período de intensa actividad fisiológica. Los ojos se mueven rápidamente, la frecuencia cardíaca muestra aceleraciones y desaceleraciones repentinas, la respiración se vuelve irregular y el cerebro aumenta su actividad. No sería razonable esperar que el sueño REM tuviera las mismas funciones que el sueño de ondas lentas. En uno de los primeros estudios sobre los efectos de la privación de sueño REM (Dement, 1960) se observó que a medida que la privación avanzaba, los sujetos tenían que ser despertados de esta fase del sueño con mayor frecuencia; es decir, se acrecentaba la «presión» para entrar en sueño REM. Además, tras varios días de privación de sueño REM, los sujetos mostraban un **efecto de rebote** cuando se les permitía dormir normalmente; presentaron un porcentaje mucho mayor de lo normal del sueño de la noche de recuperación en sueño REM. Dicho rebote sugiere que se necesita una cierta cantidad de sueño REM —en otras palabras, que el sueño REM está controlado por un mecanismo regulador—. Si la privación selectiva produce una falta de sueño REM, esta falta se compensa más tarde, cuando se permite un sueño sin interrupciones.

Durante mucho tiempo a los investigadores les ha extrañado que la proporción más alta de sueño REM se dé durante la fase más activa del desarrollo cerebral. Pudiera ser entonces que el sueño REM desempeñe una función en este proceso (Roffwarg, Muzio y Dement, 1966). La relación podría darse en ambos sentidos: el desarrollo cerebral provocaría sueño REM (quizá para poner orden tras las aceleraciones de crecimiento neural), o el sueño REM establecería el marco para que se produzca el desarrollo cerebral. A favor de la hipótesis evolutiva está el hecho de que las crías de animales que nacen con un encéfalo bastante desarrollado (como los cobayas) pasan proporcionalmente menos tiempo en sueño REM que los animales que nacen con un encéfalo menos desarrollado (como las ratas, los gatos o los seres humanos). Los estudios con fetos y bebés humanos nacidos prematuramente indican que el sueño REM comienza a manifestarse 30 semanas después de la concepción y alcanza su valor máximo en torno a las 40 semanas (Roffwarg, Muzio y Dement, 1966; Petre-Quadens y De Lee, 1974; Inoue y cols., 1986). Alrededor del 70 por ciento del sueño de un niño recién nacido consiste en sueño REM. A los seis meses de edad, esta proporción ha descendido a un 30 por ciento. A los ocho años, se ha reducido a un 22 por ciento, y al final de la vida adulta es menor del 15 por ciento.

Pero si la función del sueño REM es promover el desarrollo del cerebro, ¿por qué los adultos tienen sueño REM? Una posibilidad es que el sueño REM favorezca los cambios cerebrales masivos que ocurren durante el desarrollo,

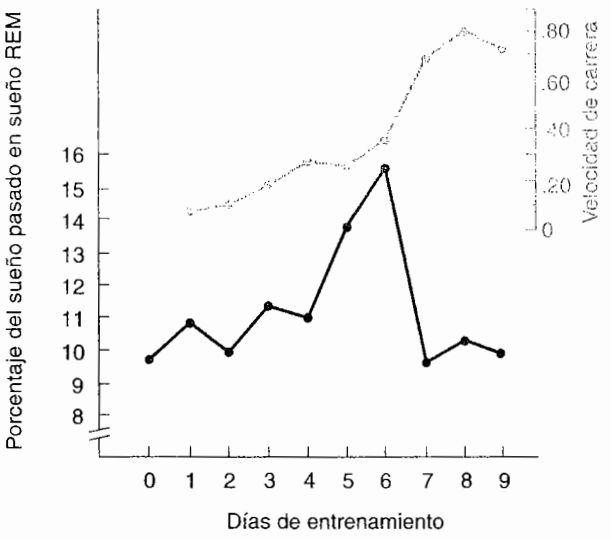
efecto de rebote Aumento de frecuencia o intensidad de un fenómeno después de que se haya suprimido temporalmente; por ejemplo, el aumento de sueño REM que se observa después de un período de privación de sueño REM.

pero también aquellos cambios más modestos responsables del aprendizaje que se producen posteriormente a lo largo de la vida. Algunos investigadores han sugerido que los recuerdos de sucesos del día anterior —en especial los que tienen que ver con información relatada emocionalmente— se consolidan e integran con los recuerdos existentes (Greenberg y Pearlman, 1974); otros han propuesto que este tiempo se utiliza para llevar a cabo la función contraria: borrar de la memoria información inútil, con el fin de impedir que se almacene una mezcolanza de datos inservible (Crick y Mitchison, 1983, 1995).

Los estudios con animales de laboratorio sugieren que el sueño REM lleva a cabo funciones que facilitan el aprendizaje. Los investigadores han llevado a cabo dos tipos de experimentos. En el primero, se entrena a los animales en una tarea de aprendizaje y luego se les priva de sueño REM durante un cierto período de tiempo. Si el sueño REM facilita el aprendizaje —quizás promoviendo cambios cerebrales que sirven para almacenar la información que se acaba de adquirir—, entonces, los animales a los que se priva de la oportunidad de entrar en sueño REM tras la sesión de entrenamiento no deberían aprender tan bien como los sujetos controles. En el segundo tipo de experimentos, se entrena a los animales en una tarea de aprendizaje y luego se registra su sueño durante varias horas. Un aumento de sueño REM sugiere que el aprendizaje aumenta la necesidad de esta fase del sueño.

Se han obtenido resultados positivos con experimentos de ambos tipos. Por ejemplo, cuando se priva de sueño REM a los animales después de que hayan participado en una sesión de entrenamiento, aprenden la tarea más lentamente; así pues, la privación de sueño REM retrasa la formación de la huella de memoria (Smith, 1996). Analizando un ejemplo del segundo tipo de experimentos, Bloch, Hennevin y Leconte (1977) entrenaron diariamente a ratas en un laberinto complejo. Hallaron que la experiencia provocaba un aumento del sueño REM posterior. Por otra parte, el rendimiento diario en la tarea estaba relacionado con la cantidad de sueño REM posterior. La curva inferior de la figura 9.8 muestra el porcentaje de sueño REM dentro de la cantidad total de sueño. La curva superior ilustra el rendimiento de los animales en el laberinto. Se puede ver que los mayores aumentos en la velocidad de carrera (que posiblemente representen los aumentos más pronunciados de aprendizaje) se acompañaron de las cantidades más altas de sueño REM. Obsérvese también que una vez aprendida la tarea (a partir del 6.° día), el sueño REM descendió a los valores de la línea de base (véase la ***figura 9.8***).

A diferencia de los estudios con animales de laboratorio, los realizados con sujetos humanos muestran que la privación de sueño REM sólo afecta levemente a la capacidad de una persona para aprender o recordar lo que ha aprendido previamente. Pero en varios estudios se ha encontrado que el aprendizaje puede afectar a la cantidad



9.8

Porcentaje de tiempo de sueño pasado en sueño REM (*curva inferior*) en función del rendimiento en el aprendizaje de un laberinto (*curva superior*).
(De Bloch, V. Hennevin, E. y Leconte, P., en *Neurobiology of Sleep and Memory*, editado por R. R. Drucker Colín y J. L. McGaugh, Nueva York: Academic Press, 1978).

de sueño REM que alcanza una persona. Por ejemplo, en una serie de estudios se ha hallado que los niños con retraso mental pasan menos tiempo en sueño REM que los niños normales, y que los niños superdotados pasan más (Dujardin, Guerrien y Leconte, 1990). Además, Smith y Lapp (1991) observaron un aumento del sueño REM en estudiantes universitarios durante la época de exámenes, cuando supuestamente dedicaban más tiempo a aprender nueva información.

resumen intermedio

¿Por qué dormimos?

Las dos principales explicaciones del sueño son que cumple una función adaptativa o que proporciona un período de restauración. El hecho de que todos los vertebrados duerman, incluidos algunos que parece que estarían mejor sin hacerlo, sugiere que el sueño es algo más que una respuesta adaptativa.

En los seres humanos, los efectos de varios días de privación de sueño incluyen distorsiones perceptivas y (en ocasiones) leves alucinaciones y dificultad para realizar tareas que requieren una concentración prolongada. Estos efectos sugieren que la privación de sueño perjudica el funcionamiento cerebral. El sueño profundo de ondas lentas parece ser la fase más importante, y quizá su función sea permitirle al cerebro que se recupere. Los animales a los que se priva

de sueño acaban por morir: Sus síntomas incluyen un aumento de la temperatura corporal y de la tasa metabólica, hambre voraz y pérdida de peso, pero no signos claros de una respuesta de estrés. El insomnio familiar fatal es un trastorno hereditario que provoca degeneración de partes del tálamo, déficits de atención y memoria, un estado similar al ensueño, pérdida de control del sistema nervioso neurovegetativo y del sistema endocrino, insomnio y muerte.

La función básica del sueño no parece ser proporcionar al organismo una oportunidad para que se reponga del desgaste que ha tenido durante las horas de vigilia. Los cambios en la cantidad de ejercicio físico que realiza una persona no alteran significativamente la cantidad de sueño que ésta necesita en la noche siguiente. En cambio, la función más importante del sueño de ondas lentas parece ser disminuir el metabolismo cerebral y permitir que el cerebro descanse. En apoyo de esta hipótesis, hay investigaciones que han demostrado que el sueño de ondas lentas reduce, en efecto, la actividad metabólica y que un aumento de actividad mental (el experimento de la invitación sorpresa) puede ocasionar un aumento del sueño de ondas lentas en la noche siguiente.

Las funciones del sueño REM se conocen aún menos que las del sueño de ondas lentas. Puede favorecer el desarrollo cerebral y el aprendizaje. Hasta el momento, los datos no son concluyentes, aunque en varios estudios se ha encontrado una moderada relación entre sueño REM y aprendizaje.

Mecanismos fisiológicos del sueño y la vigilia

Hasta ahora se ha analizado la naturaleza del sueño, los problemas a él asociados y sus funciones. Ahora es el momento de examinar lo que han descubierto los investigadores sobre los mecanismos fisiológicos responsables de la conducta de dormir y de su contrapartida, la vigilia con alerta. Pero antes hay que subrayar que el sueño no ocurre simplemente porque las neuronas se cansan y empiezan a descargar más lentamente. Al igual que otras conductas, el sueño ocurre cuando se *activan* determinados circuitos neurales.

Control químico del sueño

Como se ha visto, el sueño es un proceso *regulado;* es decir, si a un organismo se le priva de sueño de ondas lentas o de sueño REM, cuando se le permita dormir recuperará al menos una parte del sueño perdido. Además, la cantidad de sueño de ondas lentas que alcanza una persona durante una siesta diurna se descuenta de la cantidad de este tipo de sueño que tendrá durante la noche siguiente (Karacan y cols., 1970). Estos hechos sugieren que algún mecanismo fisiológico controla la cantidad de sueño que consigue un organismo. ¿Cuál puede ser este mecanismo?

La explicación más obvia sería que el organismo produce *sustancias que inducen el sueño* durante la vigilia o *sustancias que inducen la vigilia* durante el sueño. Por ejemplo, una sustancia que induzca el sueño podría acumularse durante la vigilia y eliminarse durante el sueño. Cuanto más tiempo permanezca alguien despierto, más tiempo deberá dormir para eliminar esa sustancia. Y dado que la privación de sueño REM produce una «deuda» de sueño independiente[o] debe haber dos sustancias, una para cada tipo de sueño. Por supuesto, lo contrario también puede ser cierto: el sueño podría estar regulado por una sustancia *que induzca la vigilia.* Esta sustancia podría consumirse durante la vigilia y fabricarse únicamente durante el sueño. Una *disminución* en el nivel de esta sustancia provocaría somnolencia (véase la ***figura 9.9).***

¿Dónde podrían hallarse estas sustancias? No parecen estar en la circulación general del organismo. Como se vio anteriormente, los hemisferios cerebrales del delfín «morro de botella» duermen en momentos diferentes (Mukhametov, 1984). Si el sueño estuviera controlado por sustancias químicas *que fluyen por la sangre,* ambos hemisferios dormirían al mismo tiempo. Esta observación sugiere que si el sueño está controlado por sustancias químicas, éstas se producen en el interior del cerebro y actúan allí. Oleksenko y cols. (1992) obtuvieron pruebas indicativas de que cada hemisferio cerebral contrae su propia deuda de sueño. Los investigadores privaron de sueño a un delfín de morro de botella sólo en un hemisferio. Cuando permitieron al animal dormir normalmente, observaron un rebote del sueño de ondas lentas sólo en el hemisferio que había sido privado de sueño.

¿Qué sustancia (o sustancias) química podría estar implicada en el control del sueño? Una categoría importante de fármacos, las benzodiacepinas, inducen el sueño. De hecho, son muy utilizadas para tratar el insomnio. Como se vio en el capítulo 4, estos fármacos actúan sobre el lugar de unión de las benzodiacepinas situado en el receptor $GABA_A$. La existencia de un receptor especial sugiere que, al menos, ha de existir un ligando endógeno para este receptor, y dicho ligando podría estar implicado en el control del sueño. Sin embargo, todavía no se ha descubierto una sustancia similar a las benzodiacepinas cuya concentración en el encéfalo varíe en función de la somnolencia.

Benington, Kedali y Heller (1995) sugirieron que un neurotransmisor de tipo nucleósido, la *adenosina,* podría desempeñar una función trascendental en el control del sueño. Observaron que el principal nutriente del cerebro es la glucosa, que le llega a través de la sangre. Por lo general, el riego sanguíneo libera una cantidad suficiente de glucosa, pero si algunas regiones del cerebro llegan a estar especialmente activas, las células allí localizadas consumen la glucosa más deprisa de lo que puede ser suministrada. En tal caso, los astrocitos aportan nutrientes adicionales

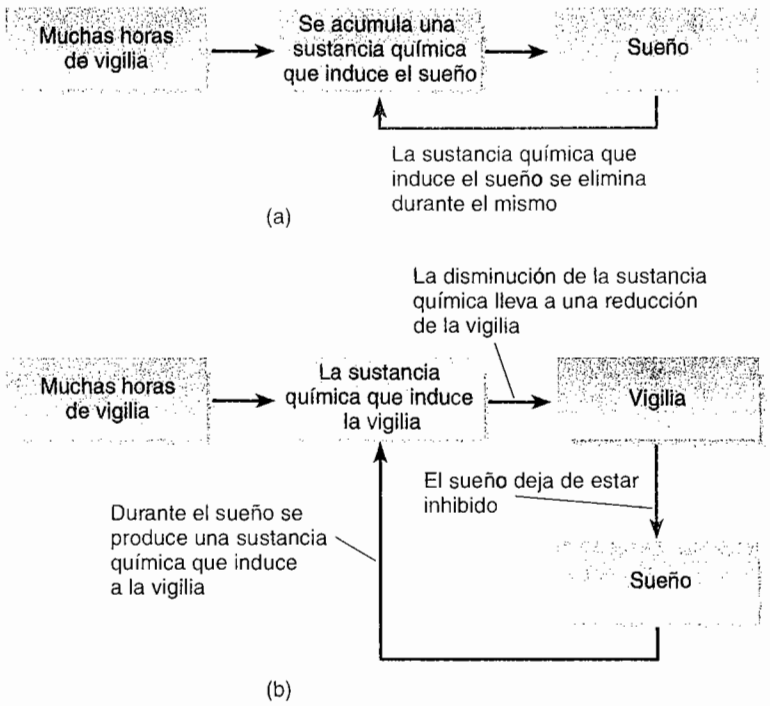


Figura 9.9
Posible función de ciertas sustancias químicas en el sueño. (a) Una sustancia química que induce el sueño se acumula durante la vigilia y se elimina durante el sueño. (b) Una sustancia química que induce la vigilia disminuye durante la vigilia y se produce durante el sueño.

(Swanson, 1992; Swanson y Choi, 1993). Como se vio en el capítulo 2, los astrocitos mantienen una pequeña reserva de nutrientes en forma de glucógeno, un hidrato de carbono insoluble que también se almacena en el hígado y los músculos. El metabolismo del glucógeno ocasiona un aumento de los niveles de adenosina, sustancia química con efectos inhibidores. Benington y sus colegas sugirieron que esta acumulación de adenosina produce un aumento de la cantidad de actividad delta durante el sueño de la noche siguiente. Las células de esta región descansan, y los astrocitos renuevan sus existencias de glucógeno. Si la vigilia se prolonga se acumula todavía más adenosina, provocando los efectos cognitivos y emocionales que se observan durante la privación de sueño. A favor de esta hipótesis, los investigadores hallaron que, al administrar un fármaco que estimula directamente a los receptores de adenosina, se daba un aumento de la actividad delta durante el sueño de ondas lentas en los animales.

Hay pruebas más recientes que apoyan la hipótesis de que la adenosina interviene en la regulación del sueño y sugieren que actúa sobre determinados mecanismos neurales implicados en el sueño y la vigilia. La hipótesis de la adenosina se examina más adelante en el capítulo, en la sección dedicada al control neural del sueño.

Control neural del nivel de activación

Como hemos visto, el sueño no es un estado unitario, sino que se compone de varias fases diferentes con características muy distintas. El estado de vigilia, asimismo, tampoco es uniforme; algunas veces estamos alerta y atentos, mientras que otras apenas nos damos cuenta de lo que ocurre a nuestro alrededor. Por descontado, la somnolencia afecta a la vigilia; si estamos tratando de mantenernos despiertos, el esfuerzo puede disminuir nuestra capacidad para concentramos en otras cosas. Pero las observaciones de la vida diaria sugieren que incluso cuando no estamos somnolientos, nuestro nivel de alerta puede variar. Por ejemplo, cuando vemos algo muy interesante (o aterrador, o simplemente sorprendente) sentimos que nos activamos y somos más conscientes de lo que nos rodea.

Circuitos de neuronas que segregan al menos cinco neurotransmisores diferentes intervienen en algún aspecto del nivel de alerta y vigilia de un animal (lo que frecuentemente se denomina nivel de activación o *arousal*): acetilcolina, noradrenalina, serotonina, histamina e hipocretinas (Wada y cols., 1991; McCorwick, 1992; Marrocco, Witte y Davidson, 1994; Hungs y Mignot, 2001).

Acetilcolina

Uno de los principales neurotransmisores implicados en el nivel de activación (especialmente, de la corteza cerebral) es la acetilcolina. Dos grupos de neuronas colinérgicas, uno localizado en la protuberancia y otro en el prosencéfalo basal, producen activación y desincronización cortical cuando son estimulados (Jones, 1990; Steriade, 1996).(Un tercer grupo de neuronas, situado en el septum medial, controla la actividad del hipocampo. Dada la importancia del hipocampo en el aprendizaje, esta estructura se describe más adelante, en los capítulos 13 y 14).

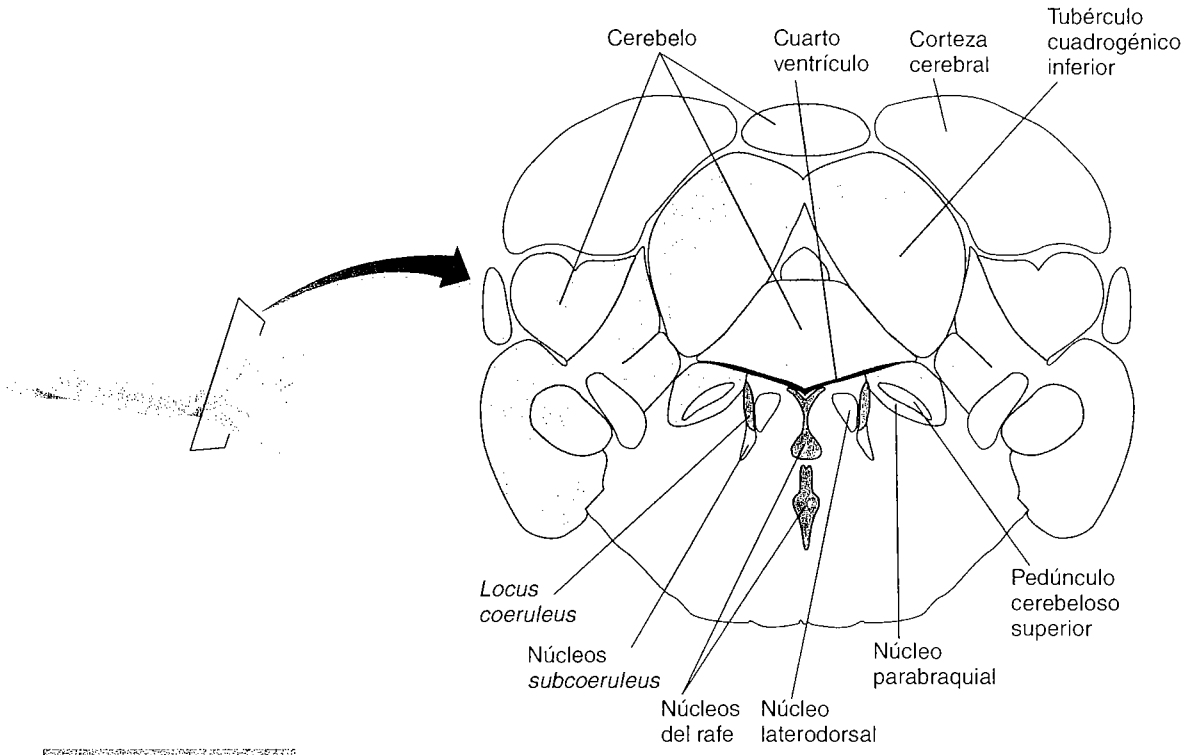


Figura 9.10

Sección a través de la protuberancia de una rata, mostrando la localización del *locus coeruleus*, el cual contiene los cuerpos celulares de la mayor parte de las neuronas noradrenérgicas del encéfalo. También se muestran algunas estructuras que intervienen en el sueño REM, tema que se tratará más adelante.

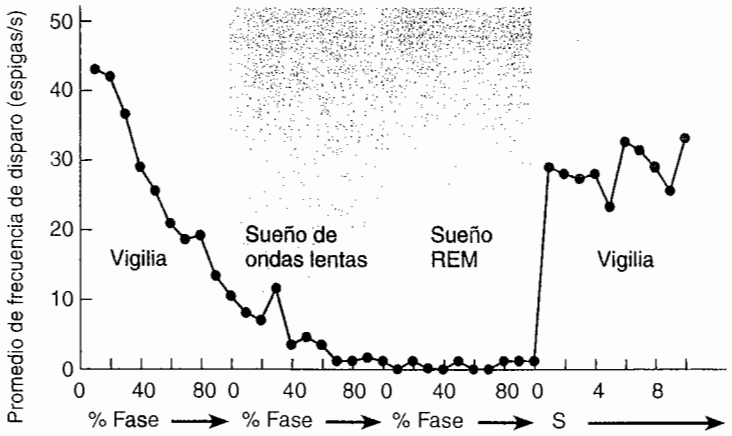
(Adaptado de Paxinos, G., and Watson, C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* Sydney: Academic Press, 1982. Redrawn with permission).

Desde hace tiempo los investigadores saben que los antagonistas colinérgicos disminuyen los signos EEG de activación cortical, y que los agonistas colinérgicos los aumentan (Vanderwolf, 1992). Day, Damsma y Fibiger (1991) utilizaron sondas de microdiálisis para medir la liberación de acetilcolina en el estriado, el hipocampo y la corteza frontal —tres regiones cuya actividad está estrechamente relacionada con el nivel de alerta y de activación comportamental de un animal—. Encontraron que los niveles de ACh en estas regiones se relacionaban estrechamente con el nivel de actividad del animal. Además, Rasmusson, Clow y Szerb (1994) estimularon eléctricamente una región de protuberancia dorsal, hallando que la estimulación activaba la corteza cerebral y aumentaba la liberación de acetilcolina en esa región en un 350 por ciento (medido mediante sondas de diálisis). Un grupo de neuronas colinérgicas localizadas en el prosencéfalo basal constituye una parte esencial de la vía responsable de este efecto. Los efectos activadores de la estimulación pontina se abolían si se inactivaban estas neuronas mediante una infusión de fármacos que bloquean la transmisión axónica.

Noradrenalina

Es algo sabido por los investigadores desde hace tiempo que los agonistas catecolaminérgicos, como la anfetamina, producen activación y falta de sueño. Estos efectos parecen estar mediados principalmente por el sistema noradrenérgico del ***locus coeruleus***, localizado en la protuberancia dorsal. Las neuronas del *locus coeruleus* originan axones que se ramifican copiosamente, liberando noradrenalina (desde las varicosidades axónicas) por toda la neocorteza, el hipocampo, el tálamo, la corteza del cerebelo, la protuberancia y el bulbo raquídeo; por lo tanto, posiblemente afecten a amplias e importantes regiones del encéfalo (véase la ***figura 9.10***).

locus coeruleus Grupo de cuerpos celulares noradrenérgicos de coloración oscura localizados en la protuberancia, cerca del extremo rostral del techo del cuarto ventrículo; implicado en la activación cortical y el estado de vigilia.



9.11

Actividad de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* de ratas con libertad de movimientos durante varias fases del sueño y la vigilia.

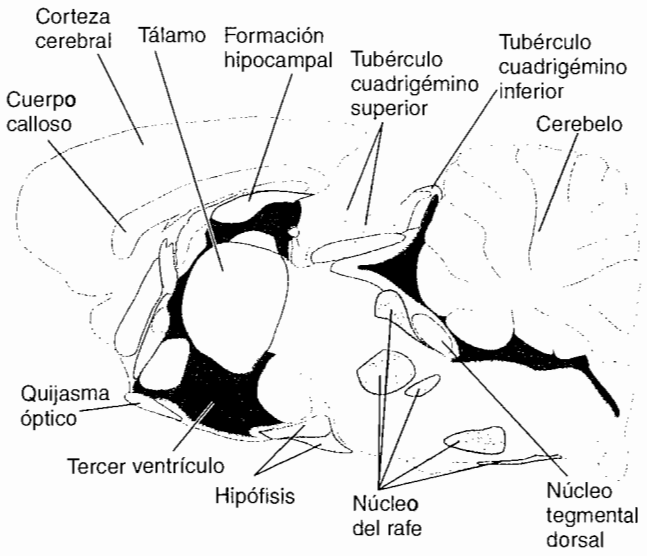
(De Aston-Jones, G. y Bloom, F. E. The *Journal of Neuroscienece*, 1981, 1, 876-886. Copyright, 1981, The Society for Neuroscience).

Aston-Jones y Bloom (1981a) registraron neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* (LC) a lo largo del ciclo de vigilia-sueño en ratas no inmovilizadas. Como muestra la figura 9.11, estas neuronas manifestaban una estrecha relación con la activación comportamental. Obsérvese el descenso de la frecuencia de descarga antes y durante el sueño, y el brusco aumento de ésta cuando el animal despierta. La frecuencia de descarga de las neuronas del LC cae prácticamente a cero durante el sueño REM y aumenta espectacularmente cuando el animal se despierta. Como se verá más adelante en este capítulo, estos datos sugieren que dichas neuronas (junto con neuronas serotoninérgicas) intervienen en el control del sueño REM (véase la ***figura 9.11***).

La mayoría de los investigadores opinan que la actividad de las neuronas noradrenérgicas del LC aumenta la vigilancia de un animal —su capacidad de prestar atención a los estímulos del entorno—. Por ejemplo, Aston Jones y cols. (1994) registraron la actividad eléctrica de neuronas noradrenérgicas del LC en monos mientras éstos realizaban una tarea que les exigía estar atentos a la aparición de un estímulo determinado en una pantalla. Los investigadores observaron que los monos obtenían el mejor rendimiento cuando la frecuencia de descarga de las neuronas del LC era alta. Después de que los monos hubieran trabajado durante largo tiempo en la tarea, la frecuencia de descarga de las neuronas disminuía, e igual sucedía con el rendimiento de los animales. Estos resultados apoyan la conclusión de que la activación de las neuronas del LC (y de su liberación de noradrenalina) aumenta la vigilancia.

Serotonina

Un tercer neurotransmisor, la serotonina (5-HT), también parece estar implicado en la activación de la conducta. Casi todas las neuronas serotoninérgicas del encéfalo se encuentran en los **núcleos del rafe,** que se localizan en las región bulbar y pontina de la formación reticular (véase la ***figura 9.12).*** Los axones de estas neuronas proyectan a muchas zonas del encéfalo, entre ellas el tálamo, el hipotálamo, los ganglios basales, el hipocampo y la neocorteza. La estimulación de los núcleos del rafe produce actividad locomotora y activación cortical (medido mediante el EEG); mientras que la PCPA, una sustancia química que impide la síntesis de serotonina, reduce la activación cortical (Peck y Vanderwolf, 1991). A diferencia de las neu-



9.12

Los núcleos del rafe, sede de los cuerpos celulares de la mayoría de las neuronas serotoninérgicas del encéfalo.

(Adaptado de Paxinos, G. y Watson, C. *The Brain in Stereotaxic Coordinates.* Sydney; Academic Press, 1982. Reproducido con permiso).

núcleos del rafe Grupo de núcleos localizado en la formación reticular del bulbo raquídeo, protuberancia y mesencéfalo, situado a lo largo de la línea media; contiene neuronas serotoninérgicas.

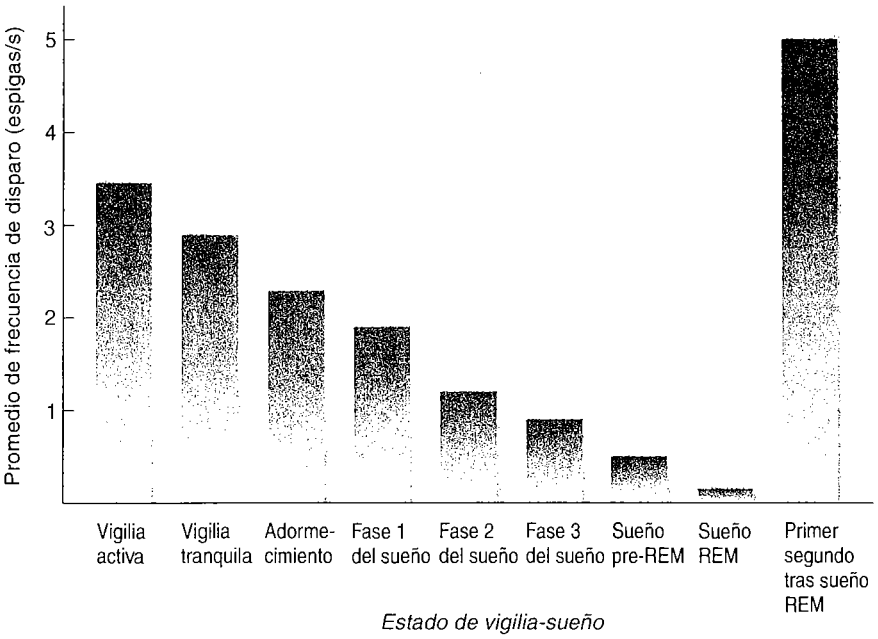


Figura 9.13

Actividad de neuronas serotoninérgicas (que segregan 5-HT) de los núcleos dorsales del rafe de gatos con libertad de movimientos durante varias fases del sueño y la vigilia.

(Adaptado de Trulson, M. E. y Jacobs, B. L. *Brain Research*, 1979, 163, 135-150. Reproducido con permiso).

ronas noradrenérgicas, que aumentan su frecuencia de descarga durante las situaciones estresantes, las neuronas serotoninérgicas no responden a los estímulos externos que producen dolor o inducen una respuesta de estrés (Jacobs, Wilkinson y Fornal, 1990).

Jacobs y Fornal (1999) sugirieron que una contribución específica de las neuronas serotoninérgicas a la activación es la de facilitar los movimientos automáticos y continuos, como caminar, masticar y la conducta de acicalamiento. Por otra parte, cuando los animales están dando respuestas de orientación hacia estímulos novedosos, la actividad de las neuronas serotoninérgicas se reduce. Quizás las neuronas serotoninérgicas intervengan en posibilitar las actividades que se están llevando a cabo y en suprimir el procesamiento de información sensorial, impidiendo reacciones que podrían interrumpir dichas actividades.

La figura 9.13 muestra la actividad de neuronas serotoninérgicas, registrada por Trulson y Jacobs (1979). Como se puede ver, estas neuronas, al igual que las neuronas noradrenérgicas estudiadas por Aston-Jones y Bloom (1981a), estaban más activas durante la vigilia. Su frecuencia de descarga disminuyó durante el sueño de ondas lentas y se redujo prácticamente a cero durante el sueño REM. No obstante, una vez finalizado el período de sueño REM, las neuronas volvieron a activarse marcadamente durante un cierto tiempo (véase la ***figura 9.13***).

Histamina

El cuarto neurotransmisor implicado en el control de la vigilia y la activación es la histamina, compuesto sintetizado a partir de la histidina, un aminoácido. Los somas de las neuronas histaminérgicas se localizan en el **núcleo tuberomamilar** del hipotálamo, localizado en la base del encéfalo justo en la zona rostral a los cuerpos mamilares. Los axones de estas neuronas se proyectan principalmente a la corteza cerebral, el tálamo, los ganglios basales, el prosencéfalo basal y el hipotálamo. Las proyecciones a la corteza cerebral aumentan directamente la activación cortical y el *nivel de activación*, y las proyecciones a las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal y la protuberancia dorsal lo hacen indirectamente, aumentando la liberación de acetilcolina en la corteza cerebral (Khateb y cols., 1995; Brown, Stevens y Haas, 2001). Inyecciones de fármacos que impiden la síntesis de histamina o bloquean los receptores de histamina H_1 disminuyen la vigilia y reducen el sueño (Lin, Sakai y Jouvet, 1988). Asimismo, la actividad de las neuronas histaminérgicas es alta durante la vigilia pero baja durante el sueño de ondas lentas y el sueño REM (Steininger y cols., 1996).

Sin duda el lector ya sabe que los antihistamínicos, utilizados para tratar alergias, pueden provocar somnolencia —al bloquear los receptores de histamina H_1—. Los antihistamínicos más modernos no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, de modo que no provocan somnolencia.

Hipocretinas

Como se vio en el apartado sobre los trastornos del sueño, investigaciones recientes han descubierto que la

núcleo tuberomamilar Núcleo de la región ventral posterior del hipotálamo en la zona inmediatamente rostral a los cuerpos mamilares; contiene neuronas histaminérgicas implicadas en la activación cortical y comportamental.

causa de la narcolepsia es la degeneración de neuronas hipocretinérgicas en seres humanos y la carencia, hereditaria, de receptores de hipocretina-2 en perros. Los cuerpos celulares de las neuronas que segregan hipocretina (como se vio, también llamada orexina) se localizan en el hipotálamo lateral. Los axones de esas neuronas acaban en varias regiones implicadas en la activación, entre ellas el LC, los núcleos del rafe, el núcleo tuberomamilar, las neuronas colinérgicas de la protuberancia dorsal y el prosencéfalo basal, y la corteza cerebral (Saper, Chou y Scammel, 2001). Las hipocretinas ejercen un efecto excitatorio, que induce la vigilia, en todas estas regiones.

Estabrooke y cols. (2001) encontraron que las neuronas hipocretinérgicas están activas (medido por la producción de proteína Fos) durante la vigilia[2] e inactivas durante el sueño. Se ha observado que durante la vigilia normal o a lo largo de la vigilia forzosa, producida por inyecciones de metanfetamina o por un golpeteo de las jaulas de las ratas cuando se adormecían, las neuronas hipocretinérgicas presentaban un alto nivel de actividad.

Control neural del sueño de ondas lentas

Aunque el sueño es una conducta que implica a la mayor parte del encéfalo, existe una región que parece ser particularmente importante: el **área preóptica ventrolateral (APVL).** El área preóptica se localiza justo rostralmente al hipotálamo. Nauta (1946) encontró que la destrucción de esta área provocaba insomnio total en las ratas. Posteriormente, los animales entraban en coma y morían; el tiempo medio de supervivencia era tan sólo tres días. McGinty y Sterman (1968) observaron que los gatos reaccionaban de una manera algo distinta; los animales no manifestaban falta de sueño hasta varios días después de que se les hubiera realizado la lesión. Dos de los gatos, cuyo sueño había sido abolido por completo, murieron al cabo de diez días.

Los efectos obtenidos en estos experimentos de lesión han sido corroborados por los obtenidos mediante estimulación eléctrica del área preóptica. Sterman y Clemente (1962a, 1962b) observaron que la estimulación eléctrica de esta región producía signos comportamentales y electroencefalográficos de sopor en gatos no anestesiados y con libertad de movimientos. El período medio de latencia entre la estimulación y los cambios registrados en el EEG fue de 30 segundos, pero en algunas ocasiones el efecto fue inmediato. Los animales a menudo se quedaban dormidos después.

Varios estudios que han utilizado técnicas de registro confirman los efectos de los estudios de lesión y de estimulación. Por ejemplo, Sherin y cols. (1996) hallaron un aumento en los niveles de proteína Fos durante el sueño en un grupo de neuronas del área preóptica ventrolateral. Lu y cols. (2000) descubrieron que las lesiones excitotóxicas de este grupo de neuronas del APVL abolía el sueño. Szymusiak y cols. (1998) observaron que la actividad de neuronas individuales en el APVL se incrementaba durante el sueño. Cuando se mantuvo despiertos a los animales durante 12-14 horas y luego se les permitió dormir, las neuronas del APVL presentaron una frecuencia de descarga especialmente elevada, como si la tendencia a dormir fuera particularmente intensa.

Estudios anatómicos e histoquímicos indican que en el APVL hay neuronas inhibitorias que segregan GABA y que éstas envían sus axones al núcleo tuberomamilar, la protuberancia dorsal, los núcleos del rafe y el LC (Sherin y cols., 1998). Como se vio en el subapartado anterior, la actividad de las neuronas de estas regiones produce activación cortical y activación comportamental. El hecho de que la estimulación del APVL inhiba estas regiones coincide con otros datos que señalan que la activación del APVL induce el sueño.

El APVL recibe aferencias inhibitorias de muchas de las mismas regiones que inhibe, incluyendo el núcleo tuberomamilar, los núcleos del rafe y el LC (Chou y cols. (2002). Como Saper y cols. (2001) sugirieron, esta inhibición mutua puede aportar las bases para el establecimiento del sueño y la vigilia. Observaron que la inhibición recíproca también caracteriza a un circuito electrónico, conocido como un oscilador («*flip-flop*»). Un oscilador puede estar en uno de dos estados, lo que habitualmente se denomina encendido o apagado, o 0 ó 1 en los programas de ordenador. Así pues, o bien el APVL está activa e inhibe a las regiones que inducen la vigilia o bien las regiones que inducen la vigilia están activas e inhiben al APVL. Dado que estas regiones se inhiben mutuamente, es imposible que las neuronas de ambas regiones estén activas al mismo tiempo (véase la ***figura 9.14***).

Un mecanismo oscilador tiene una importante ventaja. Cuando cambia de un estado a otro lo hace muy rápidamente. Está claro que es más provechoso estar ya sea dormido, o ya sea despierto; un estado que tenga características tanto de sueño como de vigilia podría no ser adaptativo. Sin embargo, hay un problema con los osciladores: pueden ser inestables. De hecho, las personas que padecen narcolepsia y los animales con lesión en el sistema de neuronas hipocretinérgicas presentan precisamente esta característica. Tienen serios problemas para

área preóptica ventrolateral (APVL) Grupo de neuronas GABAérgicas localizadas en el área preóptica cuya actividad suprime el alerta y la activación comportamental e induce el sueño.

[2] Errata en el original (sleep) (N. de la T)..

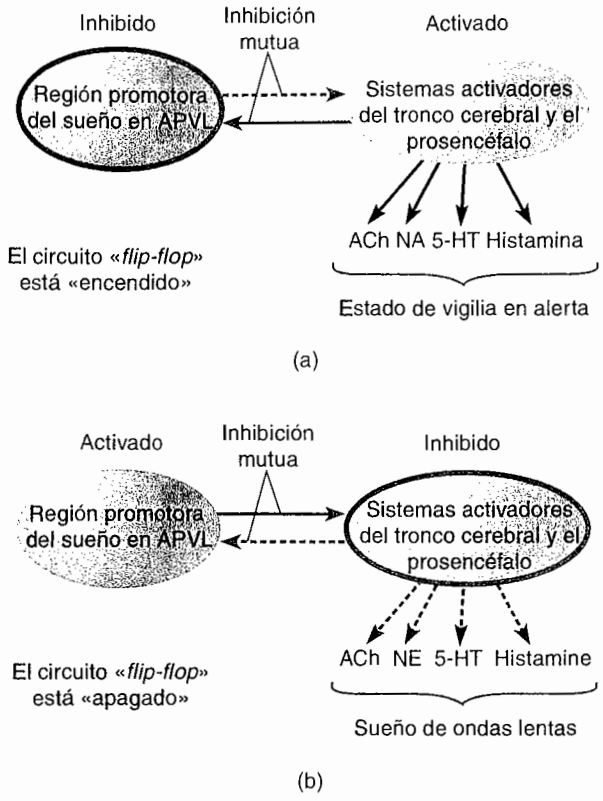


Figura 9.14

Diagrama esquemático del mecanismo oscilador (*flip-flop*) sueño/vigilia propuesto por Saper y cols (2001). La principal región que induce el sueño (la región APVL) y las principales regiones que inducen la vigilia (el prosencéfalo basal y las regiones peribraquiales, que contienen neuronas colinérgicas; el *locus coeruleus*, que contiene neuronas noradrenérgicas, los núcleos del rafe, que contienen neuronas serotoninérgicas; y el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, que contiene neuronas histaminérgicas) están conectadas entre sí por neuronas GABAérgicas inhibitorias. Cuando el oscilador está «encendido», los sistemas de *arousal* están activados y la APVL está inhibida, y el animal está despierto. Cuando el oscilador está «apagado», la APVL está inhibida, y el animal está dormido.

permanecer despiertas cuando no está sucediendo algo interesante y les cuesta permanecer dormidas durante un período prolongado de tiempo. (También presentan intrusiones de los fenómenos característicos del sueño REM en momentos inapropiados. Este cuadro se expondrá en el siguiente apartado).

Saper y cols. (2001) sugirieron que una función importante de las neuronas hipocretinérgicas es ayudar a estabilizar el oscilador. La actividad de estas neuronas induce la vigilia e inhibe el sueño. Hasta donde se sabe, las neuronas hipocretinérgicas no reciben aferencias inhibitorias de cada parte del oscilador, de modo que la activación de cada parte no les afecta. Como se vio en el subapartado previo, Estabrooke y cols. (2001) encontraron que la vigilia forzada aumentaba la actividad de las neuronas hipocretinérgicas. Quizá pues, los acontecimientos que mantienen despierto a un animal lo hacen activando estas neuronas. Tal vez el que el lector consiga permanecer despierto en una aburrida conferencia depende de que mantenga una alta frecuencia de descarga de sus neuronas hipocretinérgicas. Este hecho mantendría al oscilador en posición de encendido (vigilia). Ya que se sabe muy poco acerca de las aferencias de las neuronas hipocretinérgicas, todavía no se puede decir cómo nos las arreglamos para controlar la descarga de estas neuronas (véase la ***figura 9.15***).

Los datos revisados hasta aquí en este apartado atañen a los mecanismos cerebrales responsables de la vigilia y el sueño. Pero como todos sabemos, la somnolencia está controlada por dos factores: el momento del día y la cantidad de tiempo que nuestros cerebros han estado despiertos y activos. Como se verá en el apartado final de este capítulo, un reloj interno, localizado en el hipotálamo, controla el ritmo diario del sueño. Pero ¿qué es lo que provoca la somnolencia que se acumula como consecuencia de la actividad mental?

Como se vio anteriormente en este capítulo, se produce adenosina cuando las neuronas se vuelven especialmente activas, y la adenosina acumulada puede ser al menos una de las sustancias químicas que estimulan la somnolencia y el sueño. En una revisión de la literatura, Dunwiddie y Masino (2001) concluyeron que el aumento del nivel de consumo de energía del cerebro provoca una acumulación de adenosina, la cual actúa como un neuromodulador inhibitorio. (Se recordará que la cafeína, que tanta gente utiliza para mantenerse despierta, es un anta-

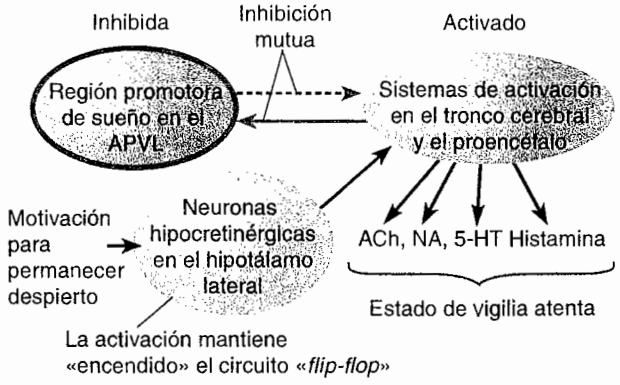


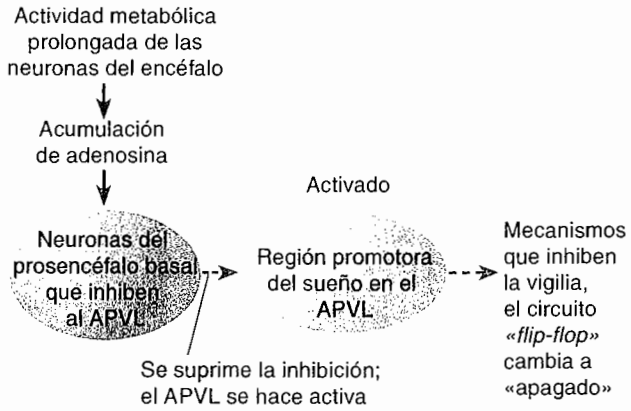
Figura 9.15

Diagrama esquemático del efecto de la activación del sistema de neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral sobre el mecanismo oscilador que controla el ciclo sueño/vigilia. La motivación para permanecer despierto o los acontecimientos que alteran el sueño activan a las neuronas hipocretinérgicas.

gonista de la adenosina). Los datos sugieren que la adenosina ejerce un efecto contrario a la vigilia en el prosencéfalo basal. Porkka-Heiskanen, Strecker y McCarley (2000) utilizaron microdiálisis para medir los niveles de adenosina en varias regiones del encéfalo. Encontraron que el nivel de adenosina aumentaba durante la vigilia y disminuía lentamente durante el sueño, en especial en la región del prosencéfalo basal que contiene neuronas colinérgicas. Además, la infusión de un agonista de la adenosina en dicha región inhibía las neuronas colinérgicas y aumentaba el sueño (Strecker y cols., 2000).

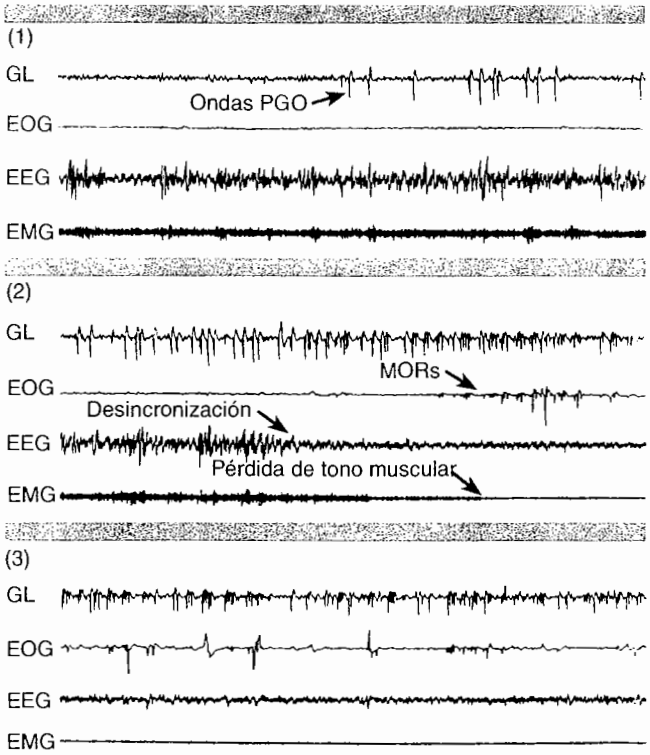
Como se acaba de ver, el APVL parece ser una región cerebral crítica para que se genere el sueño. Así, si la acumulación de adenosina es uno de los factores que nos hace estar somnolientos, se podría esperar que esta sustancia química activara al APVL. Hasta donde se sabe, la activación de los receptores de adenosina tiene un efecto inhibitorio, lo que significa que cualquier acción excitatoria que ejerza esta sustancia sobre el APVL ha de ser indirecta. Scammell y cols. (2001) hallaron que una infusión de un agonista de la adenosina en el espacio subaracnoideo adyacente al APVL activaba las neuronas allí localizadas (medido por los niveles de proteína Fos), disminuía la actividad de las neuronas histaminérgicas el núcleo tuberomamilar e incrementaba el sueño de ondas lentas. Los investigadores plantearon la hipótesis de que la adenosina podría favorecer el sueño inhibiendo neuronas que habitualmente inhiben a las neuronas del APVL. La liberación de la inhibición activaría a estas neuronas (véase la ***figura 9.16***).

Un estudio de Thakkar, Winston y McCarley (2002) sugiere otra posibilidad. Estos investigadores advirtieron que las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral contienen receptores de adenosina A1. Los autores sugieren que la inhibición de estas neuronas debida a la acumulación de adenosina durante vigilia puede ser una de las señales que induce el sueño.



9.16

Función de la adenosina en el sueño y la vigilia. Una actividad neural prolongada hace que la adenosina se acumule, lo que desinhibe a las neuronas de la APVL que inducen el sueño.



9.17

Comienzo del sueño REM en el gato. Las flechas indican la aparición de las ondas PGO, la desincronización del EEG, la pérdida del tono muscular y los movimientos oculares rápidos. GL = núcleo geniculado lateral; EOG = electroculograma (movimientos oculares).
(Adaptado de Steriade, M., Paré, D., Bouhassira, D., Deschênes, M. y Oakson, G. *Journal of Neuroscience*, 1989, 9, 2215-2229. Reproducido con permiso).

Control neural del sueño REM

Como se vio anteriormente en este capítulo, el sueño REM consiste en una actividad EEG desincronizada, atonía muscular, movimientos rápidos de los ojos y (al menos en humanos) aumento de la actividad genital. La actividad metabólica cerebral es tan alta como en vigilia (Maquet y cols., 1990) y, si no fuera por el estado de parálisis, el nivel de actividad *física* también sería elevado. En animales de laboratorio el sueño REM también incluye *ondas PGO*. Las **ondas PGO** (llamadas así por su proce-

onda PGO Salvas de actividad eléctrica fásica que se originan en la protuberancia y se siguen de actividad en el núcleo geniculado lateral y en la corteza visual; una de las características del sueño REM.

dencia: **p**rotuberancia, **g**eniculado y **o**ccipital) son el primer signo de sueño REM. Son breves salvas fásicas de actividad eléctrica que se originan en la protuberancia y se propagan a los núcleos geniculados laterales y de ahí a la corteza visual (occipital) primaria. Sólo se pueden ver cuando los electrodos se colocan en el interior del encéfalo, por lo que no se han registrado en humanos. Sin embargo, es probable que también se den en nuestra especie. La figura 9.17 muestra el inicio típico del sueño REM, registrado en un gato. El primer signo de la inminencia de un episodio de sueño REM es la aparición de ondas PGO —en este caso, registradas mediante electrodos implantados en el núcleo geniculado lateral—. A continuación, el EEG se desincroniza, y luego cesa la actividad muscular y comienzan los movimientos oculares rápidos (véase la ***figura 9.17***).

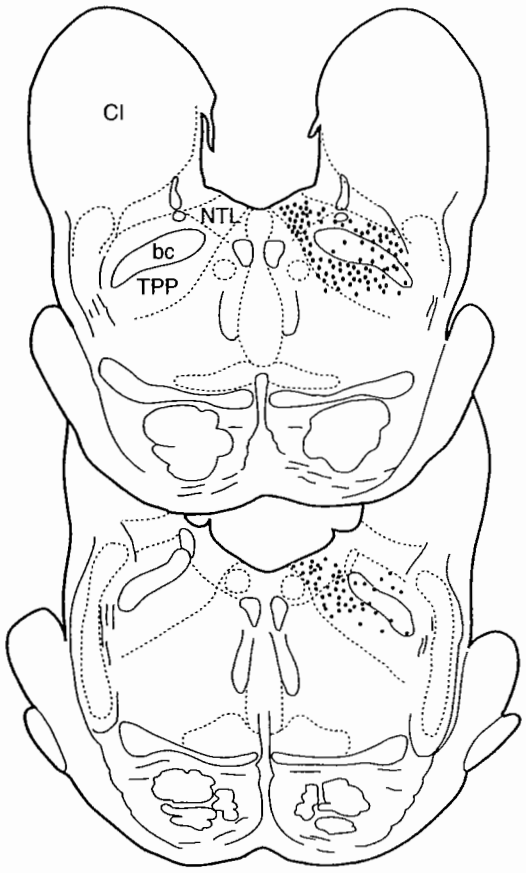


Figura 9.18

Neuronas colinérgicas (círculos coloreados) del área peribraquial del gato, puestas de manifiesto por una tinción de colinacetiltransferasa. TLD = núcleo tegmental laterodorsal; TPP núcleo tegmental pedúnculopontino; bc = *brachium conjuctivum;* CI = tubérculo cuadrigémino inferior.

(Adaptado de Jones, B. E. y Beaudet, A. *Journal of Comparative Neurology*, 1987, 261, 15-32. Reproducido con permiso).

Como veremos, el sueño REM está controlado por mecanismos que se localizan en la protuberancia. El mecanismo ejecutivo (es decir, aquel cuya actividad desencadena los diversos componentes del sueño REM) está formado por un grupo de neuronas de la protuberancia dorsal que segregan acetilcolina. Durante la vigilia y el sueño de ondas lentas, el sueño REM es inhibido por las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe y las noradrenérgicas del *locus coeruleus.*

Mecanismo ejecutivo

Los investigadores saben desde hace tiempo que los agonistas colinérgicos facilitan el sueño REM. Stoyva y Metcalf (1968) descubrieron que las personas que habían estado expuestas a insecticidas del tipo de los organofosfatos, los cuales actúan como agonistas colinérgicos, pasan más tiempo en sueño REM. En un experimento realizado con sujetos humanos, Sitaram, Moore y Gillin (1978) hallaron que un agonista colinérgico (la arecolina) acortaba el intervalo entre los períodos de sueño REM, y que un antagonista colinérgico (la escopolamina) los alargaba.

Jasper y Tessier (1969) analizaron en gatos los niveles de acetilcolina liberada por los botones terminales en la corteza cerebral. Observaron que los niveles más elevados de ACh se alcanzaban durante vigilia y sueño REM y los más bajos durante el sueño de ondas lentas. Utilizando una autorradiografía de 2-DG en gatos, Lydic y cols. (1991) encontraron que el metabolismo de glucosa era alto en las regiones del encéfalo que contienen neuronas que segregan ACh o que reciben aferencias de los axones de dichas neuronas. Como se vio antes en este capítulo, las neuronas colinérgicas desempeñan una importante función en la activación cerebral durante la vigilia con alerta. Los datos que se acaban de citar sugieren que estas neuronas son también las que causan la activación cerebral observada durante el sueño REM.

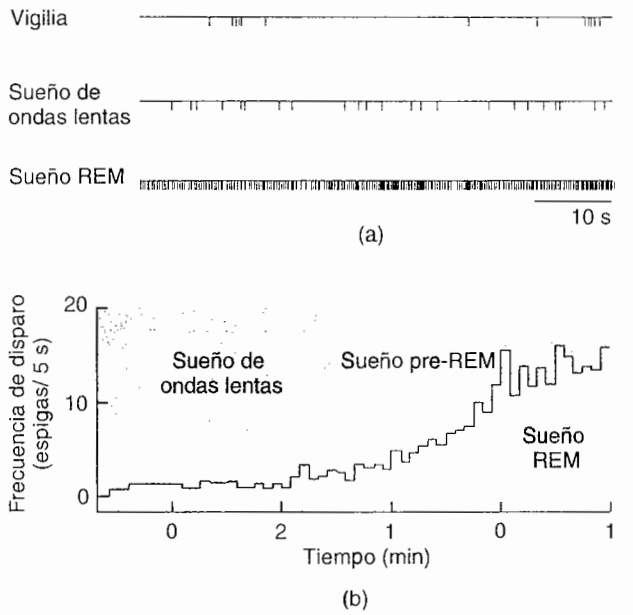
El encéfalo contiene varios grupos de neuronas colinérgicas. Los que intervienen más directamente en el desencadenamiento del sueño REM se encuentran en la protuberancia dorsolateral, en particular en el *núcleo tegmental pedúnculopontino* (TPP) y el *núcleo tegmental laterodorsal* (TLD) (Jones y Beaudet, 1987). Muchos investigadores llaman ahora a esta región **área peribraquial,** debido a que se localiza en la región del *brachium conjunctivum.* La figura 9.18 incluye los esquemas de dos secciones transversales del tronco del encéfalo de un gato, preparadas por Jones y Beaudet (1987). La localización de los cuerpos celulares colinérgicos (identificados mediante tinción de la coli-

área peribraquial Región que rodea al *brachium conjuctivum.* localizada en la zona dorsolateral de la protuberancia; contiene neuronas colinérgicas implicadas en el inicio del sueño REM.

nacetiltransferasa) se indica con círculos oscuros. Puede verse que dichas neuronas rodean el *brachium conjunctivum* (bc) (véase la ***figura 9.18***).

Varios estudios (por ejemplo, los de El Mansari, Sakai y Jouvet, 1989; Steriade y cols., 1990; Kayama, Ohta y Jodo, 1992) han demostrado que la actividad de neuronas individuales del área peribraquial se relaciona con el ciclo de sueño. La mayor parte de estas neuronas muestran una frecuencia de descarga elevada durante sueño REM o tanto durante sueño REM como en vigilia activa. En la figura 9.19 se muestra la actividad de las llamadas células *REM-ON*, las cuales presentan una elevada frecuencia de descarga sólo durante sueño REM. Como puede verse, la actividad de estas neuronas aumentó aproximadamente 80 s antes del comienzo del sueño REM. El aumento de actividad de estas células colinérgicas podría ser el acontecimiento que iniciase un episodio de sueño REM (véase la ***figura 9.19***).

Webster y Jones (1988) lesionaron el área peribraquial mediante una infusión de ácido caínico en dicha región. Vieron que se daba una drástica reducción del sueño REM. La cantidad de sueño REM que se mantuvo estaba en relación directa con el número de neuronas colinérgicas que no habían sido dañadas.



9.19

Pauta de descarga de una célula colinérgica REM-ON del área peribraquial de la protuberancia. (a) Potenciales de acción durante intervalos de 60 minutos en vigilia, sueño de ondas lentas y sueño REM. (b). Frecuencia de descarga inmediatamente antes y después del paso del sueño de ondas lentas al sueño REM. El aumento de actividad comienza aproximadamente 80 segundos antes del comienzo del sueño REM.

(Adaptado de El Mansari, M., Sakai, K. y Jouvet, M. *Experimental Brain Research*, 1989, 76, 519-529).

¿Dónde ejercen sus efectos las neuronas colinérgicas del área peribraquial? Los axones de estas neuronas proyectan a la formación reticular pontina medial; a varias regiones del prosencéfalo, entre ellas el tálamo, los ganglios basales, el área preóptica, el hipocampo, el hipotálamo y la corteza cingulada; y a varias regiones del tronco del encéfalo que intervienen en el control de los movimientos oculares (Cornwall, Cooper y Phillipson, 1990; Bolton, Cornwall y Phillipson, 1993).

Examinemos la función de estas conexiones. Si se administra una pequeña cantidad de una infusión de **carbacol**, un fármaco que estimula los receptores colinérgicos, en la **formación reticular pontina medial (FRPM)**, una región de la protuberancia ventral al *locus coeruleus*, el animal manifestará alguno o todos los componentes del sueño REM (Katayama y cols., 1986; Callaway y cols., 1987). El carbacol es efectivo cuando es infundido en la FRPM porque estimula a los receptores colinérgicos postsinápticos de neuronas que reciben proyecciones de las células ACh del área peribraquial (Quattrochi y cols., 1989). Por esta razón, dicha área a menudo se denomina región *colinoceptiva* de la FRPM (ya que es *receptiva* a la ACh). Como se puede suponer, en estudios de microdiálisis se ha observado un aumento en los niveles de acetilcolina en esta región durante el sueño REM (Kodama, Takahashi y Honda, 1990). Además, las lesiones de la FRPM, al igual que las del área peribraquial, reducen o suprimen el sueño REM (Siegel, 1989) (véase la ***figura 9.20***).

Si las neuronas colinérgicas del área peribraquial de la protuberancia son responsables del comienzo del sueño REM, ¿cómo controlan cada uno de sus componentes: la activación cortical, las ondas PGO, los movimientos oculares rápidos, la actividad genital y la atonía muscular? Estas neuronas envían axones directamente a regiones del tálamo implicadas en el control de la activación cortical. Por otra parte, envían axones a las neuronas glutamatérgicas de la formación reticular mesopontina; las cuales, a su vez, envían axones a las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal. La activación de estas neuronas prosencefálicas produce activación y desincronización cortical. Parece ser que las ondas PGO están controladas por conexiones directas entre el área peribraquial y el núcleo geniculado lateral (Sakai y Jouvet, 1980; Steriade, Paré, Datta, Oakson y Curró Dossi, 1990). El control de los movimientos oculares rápidos parece llevarse a cabo mediante proyecciones desde el área peribraquial al *tectum* (Webster y Jones, 1988).

carbacol Fármaco que estimula los receptores de acetilcolina.

formación reticular pontina medial (FRPM) Región que contiene neuronas implicadas en el inicio del sueño REM; es activada por neuronas colinérgicas del área peribraquial.

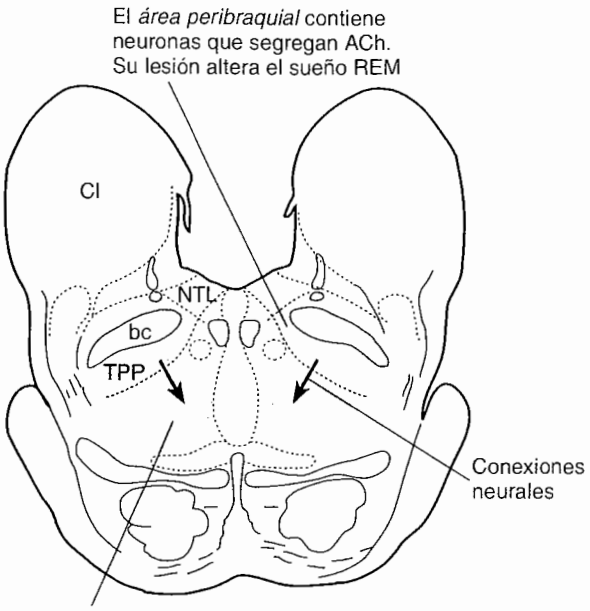


FIGURA 9.20

Sección transversal de la protuberancia del gato, mostrando la localización del área peribraquial y la formación reticular pontina medial (FRPM), regiones implicadas en el control del sueño REM.

Poco se sabe acerca de la función de la actividad genital que sucede durante sueño REM o acerca de los mecanismos neurales responsables. En un estudio de Schmidt y cols (2000) se encontró que las lesiones excitotóxicas del área preóptica lateral en ratas suprimían las erecciones del pene durante sueño REM, pero no afectaban a las erecciones durante vigilia. Se necesitarán más investigaciones para estudiar las posibles conexiones entre las regiones del tronco del encéfalo responsables del sueño REM y el área preóptica lateral.

El último de los fenómenos relacionados con el sueño REM, la atonía muscular, es especialmente interesante. Como se vio anteriormente, los pacientes con trastorno de conducta durante sueño REM no llegan a perder el tono muscular durante el sueño REM y, por lo tanto, representan sus ensueños. Lo mismo sucede —esto es, suponiendo que los gatos sueñen—cuando una lesión se sitúa en la zona inmediatamente caudal al área peribraquial de la protuberancia. Jouvet (1972) describió este fenómeno:

> Para un observador sin experiencia, el gato, que está de pie, parece despierto, ya que puede atacar a enemigos desconocidos, jugar con un ratón ausente, o manifestar conductas de huida. Se producen movimientos de orientación de la cabeza y los ojos hacia estímulos imaginarios, aunque el animal no responde a los estímulos auditivos o visuales. Estos sorprendentes episodios ... son una buena prueba de que en el gato se dan «ensueños» entonces (durante el sueño REM). (Jouvet, 1972, pp. 236-237).

Las lesiones que hizo Jouvet destruían un grupo de neuronas responsables de la atonía muscular que ocurre durante el sueño REM. Estas neuronas se localizan en la zona inmediatamente ventral al *locus coeruleus* —la región subcoerúlea—. Sus axones discurren caudalmente al **núcleo magnocelular,** situado en la región medial del bulbo raquídeo (Sakai, 1980). Las neuronas del núcleo magnocelular envían axones a la médula espinal, donde establecen sinapsis inhibitorias con neuronas motoras (Morales, Boxer y Chase, 1987).

Existen sólidas pruebas de que esta vía es la que causa la atonía muscular que acompaña al sueño REM. Shouse y Siegel (1992) hallaron que las lesiones de la región subcoerúlea no afectaban al sueño REM en sí, pero abolían la atonía que lo acompaña. Kanamori, Sakai y Jouvet (1980) registraron la actividad de neuronas individuales del núcleo magnocelular en gatos no inmovilizados, observando que se activaban durante sueño REM. Sakai (1980) descubrió que la estimulación eléctrica de este núcleo provocaba parálisis en gatos despiertos; a su vez, Schenkel y Siegel (1989) encontraron que las lesiones del núcleo magnocelular producían sueño REM sin la correspondiente atonía. Fort y cols. (1990) comprobaron que el núcleo magnocelular contiene neuronas que segregan glicina, y este neurotransmisor inhibidor es sin duda el responsable de la inhibición de las neuronas motoras que se localizan en la médula espinal.

El hecho de que nuestros encéfalos contengan un elaborado mecanismo cuya única función sea la de mantenemos paralizados mientras soñamos —esto es, impedir que representemos nuestras ensoñaciones— sugiere que los componentes motores de los sueños son tan importantes como los sensoriales. Pudiera ser que la práctica que llega a obtener nuestro sistema motor durante el sueño REM contribuya a mejorar la ejecución de las conductas que hemos aprendido durante el día. La inhibición de las motoneuronas de la médula espinal impide que los movimientos que se están practicando ocurran realmente, con la excepción de unas pocas contracciones no peligrosas de las manos y los pies.

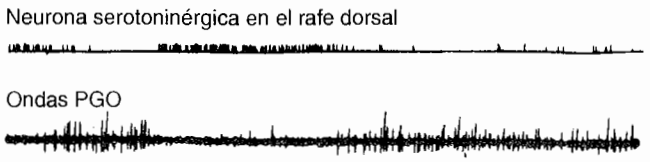
En la figura 9.21 se resumen los datos que se han revisado en este subapartado. Parece ser que lo primero que sucede inmediatamente antes de una fase de sueño REM es la activación de neuronas colinérgicas del área peribraquial de la protuberancia dorsolateral. Estas neuronas activan directamente los mecanismos troncoencefálicos

núcleo magnocelular Núcleo del bulbo raquídeo; está implicado en la atonía muscular que acompaña al sueño REM.

responsables de los movimientos oculares rápidos y desencadenan las ondas PGO por medio de sus conexiones con el núcleo geniculado lateral del tálamo. También activan las neuronas del área subcoerúlea que, a través de sus conexiones con el núcleo magnocelular del bulbo, producen atonía. Es posible que también activen neuronas del área preóptica lateral, la cual controla las erecciones del pene (y tal vez las secreciones vaginales en las mujeres). Finalmente, estas neuronas provocan activación cortical mediante conexiones con el tálamo, la formación reticular pontina medial y las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal (véase la ***figura 9.21***).

Serotonina y Noradrenalina

Como se vio antes (en las figuras 9.11 y 9.13), el nivel de actividad de las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe y de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* se halla en niveles bajos durante el sueño y en sus niveles más bajos durante sueño REM. Los datos sugieren que la actividad de las neuronas del *locus coeruleus* y del núcleo dorsal del rafe normalmente inhiben el sueño REM, y que la reducción de la frecuencia de descarga de estas neuronas puede ser lo que dé paso a un episodio de sueño REM. Por ejemplo, la figura 9.22 muestra la estrecha relación que existe entre la actividad de una neurona individual del núcleo dorsal del rafe y la aparición de ondas PGO, la primera manifestación de sueño REM (Lydic, McCarley y Hobson, 1983). Obsérvese que las ondas PGO sólo se manifiestan cuando la neurona serotoninérgica no responde (véase la ***figura 9.22***).

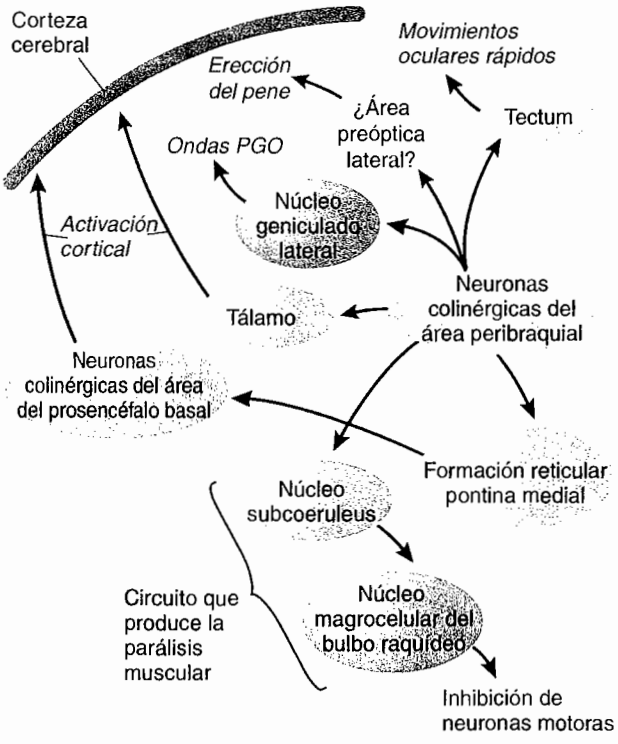


9.22

Actividad de una neurona del núcleo dorsal del rafe. Obsérvese que la actividad se relaciona *inversamente* con la aparición de ondas PGO, primer signo de sueño REM. (Adaptado de Lydic, R.. McCarley, R. W. y Hobson, J, A. *Brain Research*, 1983, 274, 365-370. Reproducido con permiso).

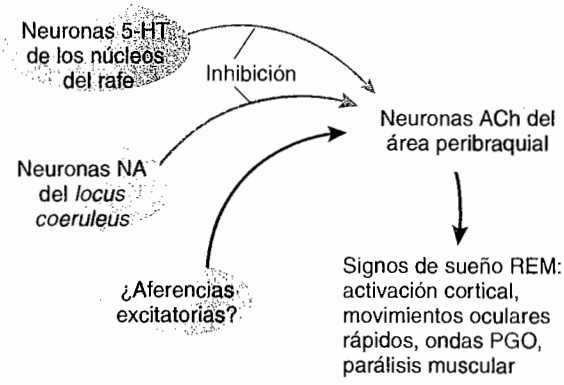
Los estudios anatómicos y farmacológicos aportan más pruebas de que la serotonina y la noradrenalina inhiben el sueño REM. Las neuronas colinérgicas del área peribraquial reciben aferencias tanto serotoninérgicas como noradrenérgicas (Honda y Semba, 1994; Leonard y cols., 1995). Además, la región colinoceptiva de la FRPM también recibe aferencias serotoninérgicas y noradrenérgicas (Semba, 1993). Lo mismo sucede con la región colinoceptiva de la FRPM (Semba, 1993). Portas y cols. (1996) infundieron en el núcleo dorsal del rafe un fármaco que inhibe la liberación de serotonina. Consecuentemente, los animales tuvieron el triple de sueño REM Bier y McCarley (1994) encontraron que las infusiones de un antagonista noradrenérgico en la FRPM también origina un aumento del sueño REM.

Se necesitan más investigaciones para poder responder a cuestiones no resueltas. Como se vio en un apartado previo, neuronas de la región del APVL que inducen el sueño inhiben a las regiones del prosencéfalo y la protuberancia



9.21

Resumen de los circuitos neurales que se piensa son los que controlan los fenómenos que componen el sueño REM.



9.23

Interacciones entre neuronas serotoninérgicas, noradrenérgicas y colinérgicas en el control del sueño REM.

que inducen la vigilia, lo que explica que la actividad de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas disminuya durante el sueño. Pero ¿qué provoca que se vuelvan a inhibir estas neuronas durante sueño REM? ¿Existe alguna aferencia excitatoria al área peribraquial, además de las inhibitorias, que *aumente* su actividad cuando comienza el sueño REM? ¿Dónde está el marcapasos que controla los ciclos regulares de sueño REM y de sueño de ondas lentas, y cómo se conecta con los mecanismos de sueño REM localizados en la protuberancia? (véase la ***figura 9.23***).

resumen intermedio

Mecanismos fisiológicos del sueño y la vigilia

El hecho de que la cantidad de sueño esté regulada sugiere que podrían existir sustancias inductoras de sueño (producidas durante la vigilia) o inductoras de vigilia (producidas durante el sueño). El patrón de sueño del encéfalo de los delfines sugiere que tales sustancias no se acumulan en sangre. Los datos sugieren que la adenosina, liberada cuando las neuronas se ven obligadas a utilizar el suministro de glucógeno almacenado en los astrocitos, sirve de lazo de unión entre el aumento del metabolismo cerebral y la necesidad de sueño.

Parece haber cinco sistemas de neuronas importantes para la vigilia activa, con alerta: el sistema colinérgico del área peribraquial de la protuberancia y el prosencéfalo basal, implicado en la activación cortical; el sistema noradrenérgico del *locus coeruleus*, implicado en la vigilancia; el sistema serotoninérgico de los núcleos del rafe, implicado en la activación de conductas automáticas tales como la locomoción y el acicalamiento; las neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar, implicadas en la activación cortical, tal como los sistemas colinérgicos, y el sistema de hipocretinas del hipotálamo lateral, implicado en mantener la vigilia.

El sueño de ondas lentas ocurre cuando se activan las neuronas del área preóptica ventrolateral (APVL). Estas neuronas inhiben a las neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar, las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus*, y las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe. A su vez, el APVL es inhibido por las regiones cerebrales que inducen la vigilia, formando una especie de mecanismo oscilador (*flip-flop*) que nos mantiene despiertos o dormidos. Asimismo, la acumulación de adenosina también puede inducir el sueño, inhibiendo a las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal y activando a las neuronas del APVL. La actividad de las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral puede hacer que el oscilador que controla el sueño y la vigilia permanezca en estado «encendido», manteniendo así la vigilia.

El sueño REM se da cuando aumenta la actividad de las neuronas colinérgicas del área peribraquial. Estas neuronas promueven las ondas PGO y la activación cortical a través de sus conexiones con el tálamo, y activan a neuronas de la FRPM, que a su vez activan a neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal. Las neuronas peribraquiales también producen los movimientos oculares rápidos mediante sus conexiones con neuronas motoras del *tectum*. Las erecciones del pene durante sueño REM (pero no así durante vigilia) son suprimidas por lesiones del área preóptica lateral. La atonía muscular que impide que representemos nuestros ensueños se debe a la actividad de un grupo de neuronas colinérgicas, localizadas en el núcleo subcoerúleus, que activan a otras neuronas, situadas en el núcleo magnocelular del bulbo, lo que a su vez produce la inhibición de las neuronas motoras de la médula espinal. El sueño REM también está relacionado con la temperatura; por lo general sólo sucede después de que la temperatura cerebral haya descendido debido a un período de sueño de ondas lentas.

Las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* y las serotoninérgicas de los núcleos del rafe ejercen efectos inhibidores sobre las neuronas pontinas responsables del sueño REM. Los episodios de sueño REM comienzan sólo después de que haya cesado la actividad de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas; todavía no se sabe si éste es el único hecho que desencadena el sueño REM o si también se producen excitaciones directas de las neuronas colinérgicas.

Relojes biológicos

Gran parte de nuestras conductas siguen ritmos regulares. Por ejemplo, como se ha visto las fases del sueño se organizan formando un ciclo de 90 minutos, compuesto por sueño REM y sueño de ondas lentas. Este mismo ritmo continúa manifestándose durante el día como el ciclo básico de descanso-actividad. Y está claro que nuestro patrón diario de sueño y vigilia sigue un ciclo de 24 horas. Por último, muchos animales manifiestan ritmos reproductores estacionales, en los que las conductas reproductoras y los niveles hormonales presentan fluctuaciones anuales. En los últimos años, los investigadores han averiguado mucho acerca de los mecanismos neurales que controlan estos ritmos.

Ritmos circadianos y sincronizadores

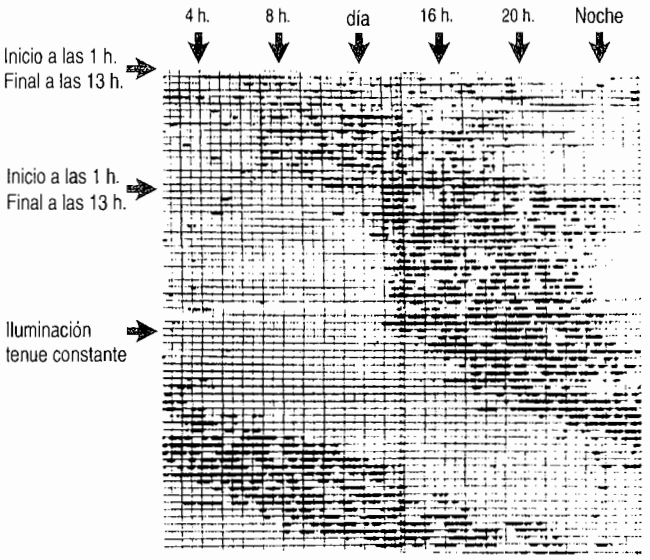
En todo el mundo vegetal y animal se observan ritmos diarios en la conducta y en los procesos fisiológicos. Estos ciclos suelen denominarse **ritmos circadianos.**

ritmo circadiano Cambio rítmico diario en la conducta o en un proceso fisiológico.

Figura 9.24

Rendimiento de una rata en una rueda de actividad. Obsérvese que la actividad del animal ocurre por la «noche» (es decir, durante las 12 horas en que la luz está apagada) y que el período activo se vuelve a reinicializar cuando se cambia el período de luz. Cuando se mantiene al animal en condiciones de iluminación tenue constante, éste manifiesta una actividad de curso libre que dura aproximadamente 25 horas.

(De Groblewsky, T. A., Nuñez, A. y Gold, R. M. Trabajo presentado en la reunión de la *Eastern Psychological Association*, Abril de 1980).



(*Circa* significa «alrededor de», *y dies* «día»; por lo tanto, un ritmo circadiano es aquel que tiene un ciclo de aproximadamente 24 horas). Algunos de estos ritmos son respuestas pasivas a los cambios de iluminación. No obstante, otros están controlados por mecanismos internos del organismo —los «relojes internos»—. Por ejemplo, la figura 9.24 muestra la actividad de una rata durante diversas condiciones de iluminación. Cada línea horizontal representa 24 horas. Las marcas verticales representan la actividad desarrollada por el animal en una rueda de actividad. En la parte superior de la figura se señala la actividad de la rata durante un ciclo normal día-noche, con períodos de 12 horas de luz y oscuridad que se van alternando. Obsérvese que el animal está activo durante la noche, lo cual es normal en una rata (véase la ***figura 9.24).***

Después, el ciclo oscuridad-luz se adelantó 6 horas; el ciclo de actividad del animal se adaptó rápidamente al cambio (véase la ***figura 9.24)***. Por último, se mantuvo constante una iluminación débil. El patrón cíclico de actividad de la rata se conservó. Ya que en el entorno del animal no había ciclos de luz y oscuridad, el origen de la ritmicidad debía estar en el propio animal; es decir, éste debía de tener un reloj biológico, interno. Se puede observar que el reloj de la rata no estaba sintonizado de forma precisa con un ciclo de 24 horas; cuando la iluminación se mantuvo constante, el reloj marchó un poco más despacio. El animal iniciaba su fase de actividad aproximadamente 1 hora más tarde cada día (véase la ***figura 9.24).***

El fenómeno que se ilustra en la figura 9.24 es característico de los ritmos circadianos observados en muchas especies. Un reloj de libre funcionamiento, con un ciclo un poco más largo de 24 horas, controla algunas funciones biológicas —en este caso, la actividad motora—. Las variaciones diarias regulares en el nivel de iluminación (es decir, la luz del sol y la oscuridad) normalmente mantienen el reloj sintonizado con las 24 horas. La luz actúa como un **sincronizador** (*Zeitgeber*, palabra alemana que significa «marcador de tiempo»); éste sincroniza el ritmo endógeno. Los estudios realizados en muchas especies de animales han demostrado que si se les mantiene en una oscuridad constante (o en una iluminación débil constante), basta un breve período de luz brillante para reajustar su reloj interno, adelantándolo o retrasándolo según el momento en que se produzca el destello de luz (Aschoff, 1979). Por ejemplo, si se expone a un animal a la luz brillante del sol después del anochecer, su reloj biológico vuelve a situarse en una hora anterior —como si el anochecer todavía no hubiera llegado—. Por otra parte, si se le expone a la luz cuando ya ha avanzado la noche, el reloj biológico se adelanta una hora —como si ya hubiera amanecido—.

Al igual que otros animales, los seres humanos manifiestan ritmos circadianos. Nuestro período normal de inactividad comienza varias horas después de que empiece la etapa de oscuridad del ciclo día-noche, y persiste durante un tiempo variable de la etapa de luz. Sin los beneficios de la civilización moderna, probablemente nos iríamos a dormir más pronto y nos levantaríamos antes de lo que acostumbramos; utilizamos la luz artificial para retrasar el momento de acostarnos y oscurecemos las ventanas para prolongar nuestro tiempo de sueño. Bajo iluminación constante, nuestros relojes biológicos funcionarían libremente, adelantándose o atrasándose de forma parecida a como lo haría un reloj que va demasiado deprisa o demasiado despacio. Diferentes personas tienen distintas duraciones del ciclo, pero en dicha situación la mayoría

sincronizador (Zeitgeber) Estímulo (habitualmente, la luz del amanecer) que reinicializa el reloj biológico responsable de los ritmos circadianos.

empezarían a vivir un «día» de unas 25 horas de duración. Esto funciona bastante bien, ya que la luz del día, actuando como un sincronizador, simplemente reajusta el reloj.

El núcleo supraquiasmático

Función en los ritmos circadianos

Investigadores que trabajaban independientemente en dos laboratorios (Moore y Eichler, 1972; Stephan y Zucker, 1972) descubrieron que el principal reloj biológico de la rata se localiza en el **núcleo supraquiasmático (NSQ)** del hipotálamo; encontraron que su lesión altera los ritmos circadianos de actividad desarrollada en la rueda de actividad, de bebida y de secreción hormonal. El NSQ también aporta el control básico de la distribución temporal de los ciclos de sueño. Las ratas son animales nocturnos; duermen durante el día, mientras que se abastecen de comida y se alimentan durante la noche. Las lesiones del NSQ suprimen esta pauta de conducta: el sueño se da en episodios que se distribuyen al azar a lo largo del día y de la noche (Ibuka y Kawamura, 1975; Stephan y Nuñez, 1977). No obstante, las ratas con lesiones del NSQ consiguen dormir la misma cantidad de tiempo que los animales normales. Las lesiones alteran la pauta circadiana, pero no afectan a la cantidad total de sueño.

La figura 9.25 muestra los núcleos supraquiasmáticos en una sección coronal del hipotálamo de un ratón; se ven como dos grupos de neuronas teñidas en oscuro en la base del encéfalo, justo por encima del quiasma óptico (véase la ***figura 9.25***). Los núcleos supraquiasmáticos de la rata están formados por unas diez mil pequeñas neuronas, en un compacto concentrado de unos 0,1 a 0,3 mm^3 (Meijer y Rietveld, 1989). Las dendritas de estas neuronas establecen sinapsis entre ellas —algo que sólo se observa en esta parte del hipotálamo y que probablemente se relacione con la destacada función de estos núcleos—. En torno a los capilares que irrigan al NSQ se agrupan algunas neuronas. Estas contienen una gran cantidad de retículo endoplásmico rugoso, lo cual sugiere que podrían ser células neurosecretoras (Card, Riley y Moore, 1980; Moore, Card y Riley, 1980). Así pues, parte del control que el NSQ ejerce sobre otras zonas del encéfalo podría efectuarse mediante la secreción de neuromoduladores.

Puesto que la luz es el principal sincronizador de la mayoría de los ciclos de actividad de los mamíferos, cabría esperar que el NSQ recibiera fibras del sistema visual. Y efectivamente, los estudios anatómicos han puesto de manifiesto que hay fibras que se proyectan directamente desde la retina hasta el NSQ: la *vía retinohipotalámica* (Hendrickson, Wagoner y Cowan, 1972; Aronson y cols., 1993). Si se observa con detención la figura 9.25 se podrán ver pequeños puntos oscuros en el quiasma óptico, en la zona inmediatamente ventral y medial a la base del NSQ: son cuerpos celulares de oligodendrocitos que aportan axones que penetran en el NSQ, llevándole información desde la retina (véase la ***figura 9.25***).

Los fotorreceptores de la retina que aportan información luminosa al NSQ no son bastones ni conos — las células que nos proporcionan la información que utilizamos en la percepción visual—. De hecho, Freedman y cols. (1999) observaron que mutaciones dirigidas contra genes necesarios para la producción tanto de bastones como de conos no alteraban los efectos sincronizadores de la luz. Sin embargo, cuando extirparon los ojos de los ratones, dichos efectos sí *se alteraron*. Estos resultados sugieren que existe un fotorreceptor especial encargado de sincronizar los ritmos diarios. Provencio y cols. (2000) hallaron la sustancia fotoquímica responsable de estos efectos, a la que llamaron **melanopsina.**

A diferencia de otros fotopigmentos retinianos, que se encuentran en los bastones y los conos, la melanopsina se halla en las células ganglionares —las neuronas cuyos axones transmiten información desde los ojos al resto del

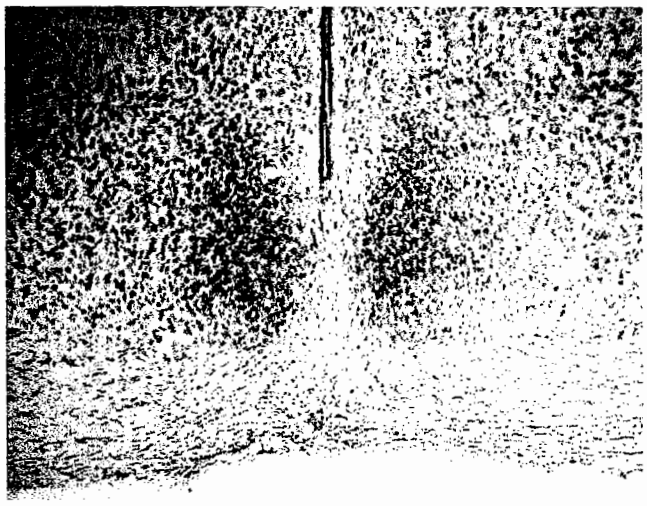
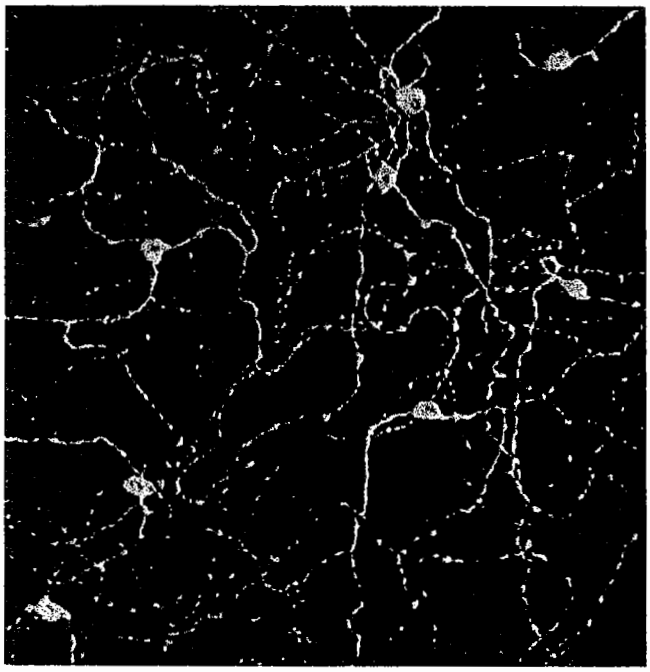


Figura 9.25

Sección coronal de un encéfalo de rata mostrando la localización y el aspecto de los núcleos supraquiasmáticos. Tinción de violeta de cresilo.
(Cortesía de Geert DeVries, Universidad de Massachusetts).

núcleo supraquiasmático (NSQ) Núcleo situado por encima del quiasma óptico. Contiene un reloj biológico que es responsable de la organización de muchos de los ritmos circadianos del organismo.

melanopsina Fotopigmento que se encuentra en las células ganglionares de la retina cuyos axones transmiten información al SNC, el tálamo y los núcleos olivares pretectales.



9.26

Células ganglionares de la retina que contienen melanopsina, cuyos axones forman el tracto retinohipotalámico. Estas neuronas detectan la luz del comienzo del día que reinicializan el reloj biológico en el NSQ.
(De Hattar, S., Liao, H.-W., Takao, M., Berson, D. M., y Yau, K.-W. *Science*, 2002, *295*, 1065-1070).

encéfalo—. Las células ganglionares que contienen melanopsina son sensibles a la luz, y sus axones terminan en el NSQ, el tálamo y los núcleos olivares pretectales (Berson, Dunn y Takao, 2002; Hattar y cols., 20002). Los núcleos pretectales participan en el control de la respuesta de la pupila a la luz. Como ya es sabido, nuestras pupilas se dilatan cuando la iluminación es tenue y se contraen cuando hay una luz brillante. Al parecer, las células ganglionares que contienen melanopsina, y no así los bastones y los conos, están implicadas en esta respuesta (véase la ***figura 9.26***).

Los pulsos de luz que reinicializan los ritmos circadianos de un animal también desencadenan la producción de proteína Fos en el NSQ, lo cual indica que la luz promueve un período de actividad neural en este núcleo (Rusak y cols., 1990, 1992). Las conexiones sinápticas entre la retina y el NSQ parecen ser glutamatérgicas; los fármacos que bloquean los receptores de glutamato impiden que un período de luz brillante estimule la producción de proteína Fos y reinicialice los ritmos circadianos (Abe, Rusak y Robertson, 1991; Vindlacheruvu y cols., 1992).

Además de recibir información visual directamente de la retina a través de la vía retinohipotalámica, el NSQ también recibe tal información de forma indirecta, desde la **lámina intergeniculada** (LIG), una parte del núcleo geniculado lateral (Aronson y cols., 1993; Moore y Card. 1994). (Recuérdese que en capítulo 6 se vio que el núcleo geniculado lateral *dorsal* envía información visual a la corteza estriada). La LIG recibe información luminosa desde las células ganglionares de la retina que contienen melanopsina; de hecho, los axones de la vía retinohipotalámica se dividen cerca del quiasma óptico y envían una colateral al NSQ y otra a la LIG. Las conexiones entre la LIG y el NSQ (la *vía geniculohipotalámica*) parece desempeñar cierta función en la reinicialización de los ritmos circadianos; la estimulación eléctrica de la LIG cambia el desarrollo cronológico de los ritmos circadianos (Albers y Ferris, 1984; Rusak, Meijer y Harrington, 1989). La lesión de la vía geniculohipotalámica reduce, pero no suprime, los efectos de los cambios en el ciclo luz-oscuridad de los ritmos circadianos del animal (Harrington y Rusak, 1986). Así, tanto la vía directa desde la retina al NSQ como la vía indirecta a través del tálamo median los efectos de la luz en tanto que sincronizador.

Los datos sugieren que la LIG interviene especialmente en mediar los efectos de otros sincronizadores aparte de la luz. Aunque ésta es el estímulo con más fuerza para reinicializar los ritmos circadianos, otros estímulos ambientales, como los ruidos fuertes o los cambios repentinos de temperatura, también pueden hacerlo. Asimismo, la propia actividad del animal puede afectar a su ritmo circadiano. Por ejemplo, si de pronto se le permite a un hámster acceder a una rueda de actividad, su estallido de actividad en la rueda avanzará o retrasará, dependiendo del momento del día en que esto ocurra, el ritmo circadiano del animal (Reebs y Mrosovsky, 1989; Wickland y Turek, 1991). Wickland y Turek (1994) encontraron que las lesiones de la LIG suprimen este efecto. Así, el tracto geniculohipotalámico que conecta la LIG con el NSQ parece ser la única vía para, al menos, un sincronizador.

¿Cómo controla el NSQ la ingesta de bebida y de comida, los ciclos del sueño y la secreción de hormonas? Las neuronas del NSQ envían proyecciones en sentido caudal al mesencéfalo y a otros núcleos hipotalámicos, en sentido dorsal a otras regiones diencefálicas, y en sentido rostral a otros núcleos hipotalámicos y al área septal. Lu y cols. (2001) encontraron que las lesiones excitotóxicas de la región ventral de la *zona subparaventricular* (ZSP) —una región justo por encima del NSQ— alteraban los ritmos circadianos de sueño y vigilia. La lesión de la parte dorsal de la ZSP afectaba al ritmo circadiano de la temperatura corporal. Las neuronas de la ZSP envían pro-

lámina intergeniculada (LIG) Parte del núcleo geniculado lateral que recibe información de células ganglionares retinianas que contienen melanopsina y proyectan al NSQ.

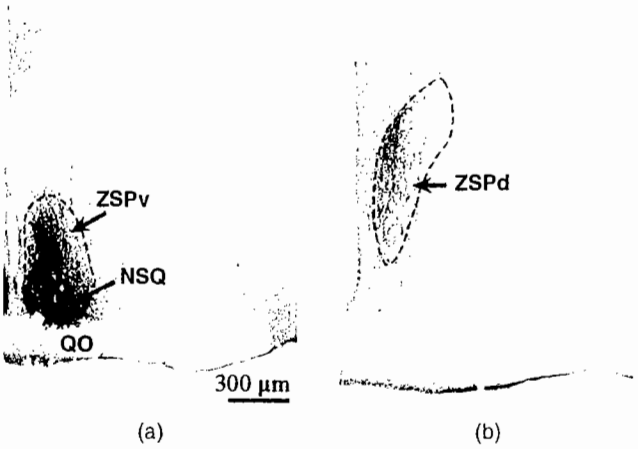


Figura 9.27

Regiones cerebrales que desempeñan una función importante en el control de los ritmos circadianos de sueño y vigilia (ZSPv) y de temperatura corporal (ZSPd). ZSPv = parte ventral de la zona subparaventricular; ZSPd = parte dorsal de la zona subparaventricular; NSQ = núcleo supraquiasmático; QO = quiasma óptico.

(De Lu, J., Zhang, Y.-H., Chou, T. C., Gaus, S. E., Elmquist, J. K., Shiromani, P., y Saper, C. B. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 4864-4874).

yecciones al APVL que, como se vio, desempeña una función fundamental en el sueño. También envían proyecciones al área preóptica medial, la cual está implicada en el control de la temperatura corporal. Por lo tanto, la conexión entre el reloj circadiano del NSQ y los mecanismos cerebrales que controlan el sueño y la temperatura corporal puede que se lleve a cabo a través de la ZSP (véase la ***figura 9.27***).

Aunque las neuronas del NSQ establecen conexiones sinápticas, y aunque la ZSP parece desempeñar una función esencial en la comunicación entre el NSQ y los mecanismos cerebrales del sueño y la vigilia, varios experimentos sugieren que el NSQ puede controlar los ritmos circadianos mediante la secreción de sustancias químicas. Lehman y cols. (1987) destruyeron el NSQ y trasplantaron en su lugar un nuevo grupo de núcleos supraquiasmáticos, obtenidos de animales donantes. Con los injertos se logró restablecer los ritmos circadianos, aunque se observaron escasas conexiones sinápticas entre el injerto y el cerebro receptor.

La prueba más convincente de que existe una comunicación química entre el NSQ y otras partes del encéfalo procede de un estudio de trasplante realizado por Silver y cols. (1996). Silver y su equipo primero destruyeron el NSQ en un grupo de hámsteres, suprimiendo sus ritmos circadianos. Luego, unas cuantas semanas más tarde, extrajeron tejido del NSQ de animales donantes, colocándolo en pequeñas cápsulas semipermeables que implantaron en el tercer ventrículo de los animales. Los nutrientes y otras sustancias químicas pudieron atravesar el sello de las cápsulas y así mantener vivo el tejido del NSQ, pero las neuronas del interior de las cápsulas no pudieron establecer conexiones sinápticas con el tejido circundante. No obstante, los trasplantes restablecieron los ritmos circadianos en los animales receptores. Aún no se sabe cuál es la señal química. EL estudio de Lu y cols. (2001) sugiere que las sustancias químicas segregadas por las neuronas del NSQ pueden unirse con receptores de las neuronas de la ZSP.

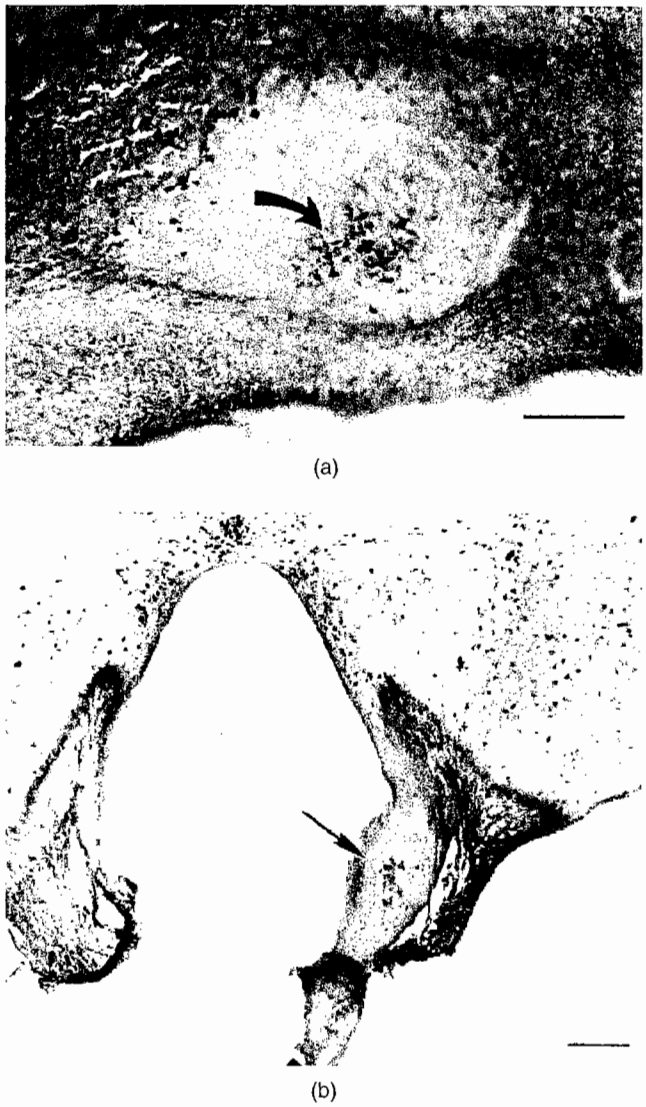


Figura 9.28

Grupo de neuronas en el NSQ encargadas de los ritmos circadianos de actividad. (a) Microfotografía de neuronas del NSQ teñidas para detectar la calbindina $_{28K}$ (b) Microfotografía de tejido del NSQ transplantado a una rata cuyo NSQ había sido previamente lesionado. El injerto, que contiene un pequeño número de neuronas con calbindina $_{28K}$ (flecha), restableció los ciclos de actividad circadiana en el animal receptor.

(De Le Sauter, J. y Silver, R. *Journal of Neuroscience,* 1999, 19, 5574-5585).

LeSauter y Silver (1999) descubrieron que una subregión del NSQ, compuesta por neuronas que contienen una proteína determinada que se une al calcio (calbindina D_{28K}), es fundamental para los ritmos circadianos que controlan los ciclos circadianos de actividad. Las neuronas de dicha región reciben aferencias directas de la retina, y la mayoría de ellas aumentan su producción de proteína Fos cuando se expone el animal a la luz (Bryant y cols. 2000). Las lesiones del NSQ que respetan esta región no afectan a los ciclos circadianos de actividad, pero sí las que la destruyen. Además, los trasplantes de tejido del NSQ reinstauran los ciclos circadianos de actividad en los animales receptores con lesiones del NSQ sólo si los injertos contienen neuronas de esa subregión. Estos resultados sugieren que el reloj circadiano podría hallarse en dichas neuronas; todavía no se sabe cuáles son las funciones que realiza el resto del NSQ (véase la ***figura 9.28***).

La naturaleza del reloj

Todos los relojes han de basarse en el tiempo. Los relojes mecánicos usan engranajes o péndulos; los electrónicos utilizan cristales de cuarzo. El NSQ, asimismo, ha de contener un mecanismo fisiológico que fraccione el tiempo en unidades. Tras muchos años de estudios, por fin los investigadores están empezando a descubrir la naturaleza del reloj biológico del NSQ.

En primer lugar, examinemos algunas pruebas de que el NSQ contiene en realidad un reloj. Como se ha visto hasta aquí, los sincronizadores actúan a través de sus conexiones con el NSQ. También se ha visto que para que se den los ritmos circadianos se requiere que el animal tenga un NSQ intacto o un trasplante ubicado dentro o cerca de los ventrículos laterales o el tercer ventrículo. Sin embargo, todavía no se han descrito los datos que prueban que allí se localiza el reloj circadiano; el reloj podría localizarse en otra parte pero no funcionar a menos que estuviera expuesto a sustancias químicas secretadas por el NSQ.

Varios estudios han demostrado que se dan ritmos diarios de actividad en el núcleo supraquiasmático, lo cual indica que el reloj circadiano se localiza allí. Un estudio de Schwartz y Gainer (1977) demostró cumplidamente la existencia de fluctuaciones día-noche en la actividad del NSQ. Los investigadores inyectaron 2-DG radioactiva a unas ratas durante el día y a otras por la noche. Luego se sacrificó a los animales y se prepararon autorradiografías de secciones coronales del encéfalo. (La autorradiografía con 2-DG se describió en el capítulo 5). La figura 9.29 muestra fotografías de dos de estas secciones coronales. Adviértase que la radioactividad (y por tanto una elevada actividad metabólica) es evidente en el NSQ del encéfalo en el que la inyección se realizó durante el día *(izquierda)* (véase la ***figura 9.29***).

Schwartz y su equipo (Schwartz y cols., 1983) encontraron un pauta de actividad similar en el NSQ de monos ardilla, los cuales son animales diurnos (están activos durante el día). Estos resultados sugieren que no existen diferencias en el NSQ que determinen que un animal sea nocturno o diurno, sino que las diferencias se hallan en otra parte del encéfalo. El NSQ permanece activo día y noche, pero determinar cuando el animal ha de estar despierto o dormido corresponde a mecanismos localizados en otra parte.

El mecanismo de «tictac» del reloj biológico en el interior del NSQ podría implicar interacciones entre circuitos neuronales, o podría ser intrínseco a las propias neuronas individuales. Los datos señalan esto último —que cada neurona contiene un reloj—. Varios estudios han logrado mantener vivas a neuronas individuales del NSQ en un medio de cultivo. Por ejemplo, Welsh y cols. (1995) extrajeron tejido del NSQ de la rata y disolvieron las conexiones entre las células con papaína, una enzima que a veces se utiliza para ablandar la carne. Las células se situaron en la parte superior de un conjunto de microelectrodos, de manera que pudiera medirse su actividad eléctrica. Aunque estas neuronas restablecieron sus conexiones sinápticas entre ellas, presentaron ritmos circadianos individuales, independientes. En la figura 9.30 se muestran los ciclos de actividad de cuatro neuronas. Como se puede observar, todas manifestaron ritmos circadianos, pero sus períodos de máxima actividad se dieron en diferentes momentos del día. Por supuesto, en el NSQ intacto, sus ritmos estaban sincronizados (véase **la *figura 9.30***).

¿Qué es lo que produce el tictac intracelular? Durante muchos años, los investigadores han pensado que los ritmos circadianos se debían a una proteína que, al alcanzar cierto nivel en la célula, inhibía su propia producción. Como resultado, los niveles de la proteína empezarían a descender, lo que suprimiría la inhibición; y el ciclo de producción se iniciaría de nuevo (véase la ***figura 9.31***).

Un mecanismo semejante se descubrió en la *Drosophila melanogaster,* la mosca común de la fruta. Investiga-



FIGURA 9.29

Autorradiografías de secciones coronales de encéfalos de rata a las que se les ha inyectado 2-desoxiglucosa marcada con carbono 14 durante el día (*izquierda*) y la noche (*derecha*). La región oscura en la base del encéfalo (*flechas*) indica un aumento de la actividad metabólica en los núcleos supraquiasmáticos.

(De Schwartz, W. J. y Gainer, H. *Science*, 1977, 197, 1089-1091. Reproducido con permiso).

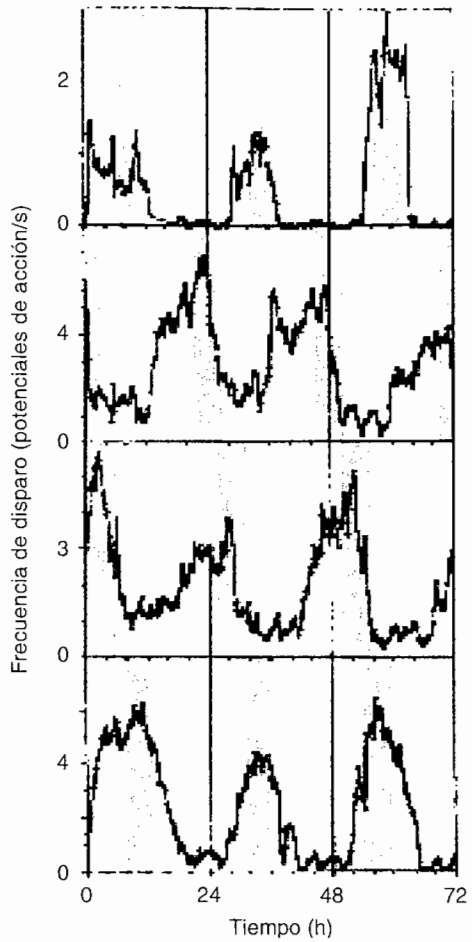


Figura 9.30

Frecuencia de descarga de neuronas individuales del NSQ en un cultivo de tejido. Se han añadido barras de color para resaltar los valores máximos diarios. Obsérvese que, aunque cada una de las neuronas tiene un período de 1 día aproximadamente, sus ciclos de actividad no están sincronizados.

(De Welsh, D. K., Logothetis, D. E., Meister, M. y Reppert, S. M. *Neuron*, 1995, 14, 697-706).

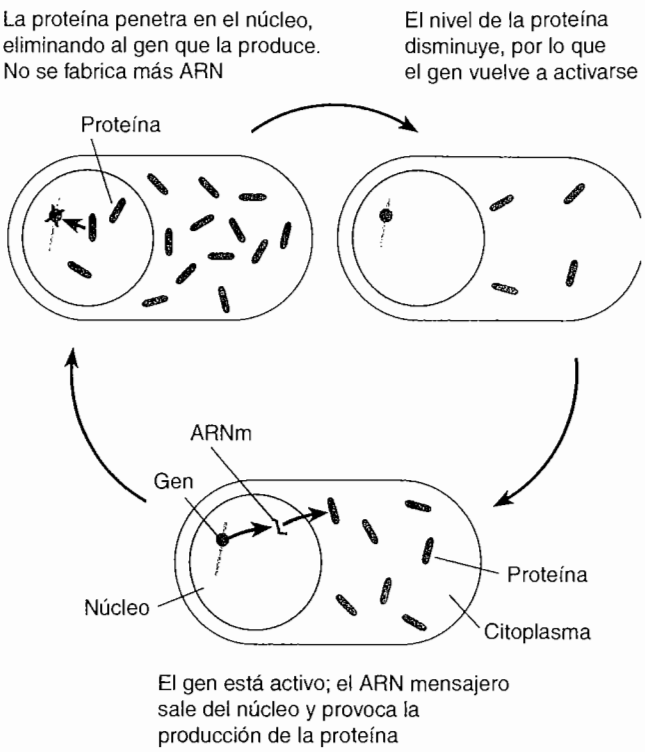


Figura 9.31

Una explicación esquemática, simplificada, del control molecular del «tictac» de las neuronas del NSQ.

ciones posteriores con mamíferos descubrieron un sistema similar (Shearman y cols., 2000; Reppert y Weaver, 2001). El sistema implica al menos siete genes y sus proteínas y dos bucles de retroalimentación entrelazados. Cuando una de las proteínas producida por el primer bucle alcanza un nivel suficiente, comienza la actividad del segundo, lo que finalmente inhibe la producción de proteínas en el primer bucle; y el ciclo comienza de nuevo. Así, el tictac intracelular está regulado por el tiempo que lleva producir y degradar un conjunto de proteínas.

Parece ser que el reloj circadiano en el encéfalo humano funciona de la misma manrea que en otros mamíferos. Un estudio de Toh y cols. (2001) encontró que una mutación en el cromosoma 2 de un gen para una de las proteínas implicadas en los bucles de retroalimentación mencionados en el párrafo anterior (*per2*) es responsable del **síndrome familiar de avance de fase del sueño**. Este síndrome provoca un avance de 4 horas en los ritmos del ciclo de sueño y de temperatura. Las personas que padecen este síndrome se duermen alrededor de las 7.30 de la tarde y se despiertan hacia las 4.3 de la mañana. Parece ser que la mutación cambia la relación entre el sincronizador de la luz matutina y la fase del reloj circadiano que opera en las células del NSQ.

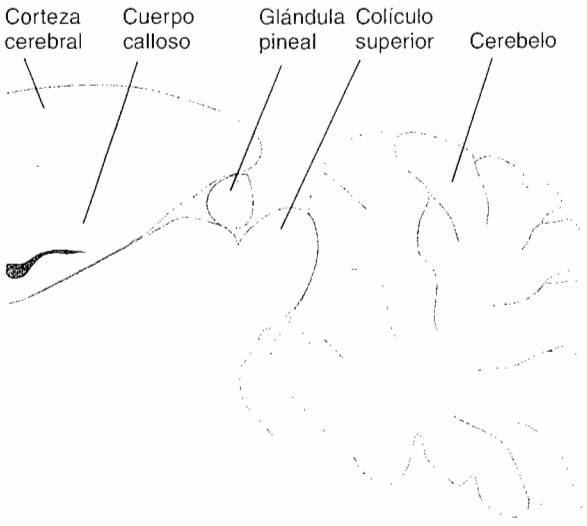
Control de los ritmos estacionales: la glándula pineal y la melatonina

Aunque el NSQ tiene un ritmo intrínseco de aproximadamente 24 horas, interviene en ritmos mucho más largos. (Se podría decir que actúa como un calendario biológico

síndrome familiar de avance de fase del sueño Avance de 4 horas de los ritmos de sueño y temperatura, causado por la mutación de un gen implicado en la ritmicidad de las neuronas del NSQ.

además de como un reloj biológico). Los hámsteres machos presentan ritmos anuales de secreción de testosterona, los cuales parecen basarse en la cantidad de luz que hay durante el día. Su época de reproducción empieza cuando aumenta la duración del día y termina cuando ésta disminuye. Las lesiones del NSQ suprimen estos ciclos anuales de reproducción; en tal caso, los testículos de los animales segregan testosterona todo el año (Rusak y Morin, 1976). Es posible que las lesiones perturben estos ciclos anuales debido a que destruyen el reloj de 24 horas mediante el cual se mide el período de luz diario para determinar la estación del año. Es decir, si el período de luz es considerablemente más corto de 12 horas, es invierno; si es considerablemente más largo de 12 horas, es verano.

Hay otra parte del cerebro implicada en el control de los ritmos estacionales: la **glándula pineal** (Bartness y cols., 1993; Moore, 1995). Esta estructura se sitúa por encima del mesencéfalo, justo delante del cerebelo (véase la ***figura 9.32***). La glándula pineal segrega una hormona denominada **melatonina** porque en algunos animales (principalmente peces, reptiles y anfibios) puede oscurecer temporalmente la piel. (La coloración oscura se debe a una sustancia química llamada *melanina).* En mamíferos, la melatonina controla los ritmos estacionales. Las neuronas del NSQ establecen conexiones sinápticas con neuronas del *núcleo paraventricular del hipotálamo* (el NPV). Los axones de estas neuronas recorren todo el camino hasta la médula espinal, donde forman sinapsis con neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático. Las neuronas postganglionares inervan la glándula pineal y controlan la secreción de melatonina.



9.32

La glándula pineal, localizada en la superficie dorsal del mesencéfalo.

(Adaptado de Paxinos, G. y Watson, C. *The Brain in Stereotaxic Coordinates.* Sydney; Academic Press, 1982. Reproducido con permiso).

En respuesta a las aferencias del NSQ, la glándula pineal segrega melatonina durante la noche. Esta melatonina actúa retroactivamente sobre varias estructuras del cerebro (incluido el NSQ, cuyas células contienen receptores de melatonina) y controla hormonas, procesos fisiológicos y conductas que presentan variaciones estacionales; durante las noches largas se segrega una gran cantidad de melatonina, y los animales entran en la fase de invierno de su ciclo. Las lesiones del NSQ, el núcleo paraventricular (NPV) o la glándula pineal perturban los ritmos estacionales controlados por la duración del día —al igual que las secciones con cuchilla que cortan las conexiones neurales entre el NSQ y el NPV, lo cual indica que ésta es una función del NSQ que está mediada por sus conexiones neurales con otra estructura—. Asimismo, aunque los trasplantes de núcleos supraquiasmáticos fetales llegan a reinstaurar los ritmos circadianos, no reinstauran los ritmos estacionales, ya que el tejido trasplantado no establece conexiones neurales con el NPV (Ralph y Lehman, 1991).

Cambios en los ritmos circadianos: turnos de trabajo y desfase horario

Cuando las personas cambian bruscamente sus ritmos diarios de actividad, sus ritmos circadianos internos, controlados por el NSQ, se desincronizan de los del mundo externo. Por ejemplo, si una persona que normalmente trabaja durante el día empieza a trabajar en un turno de noche, o si alguien viaja hacia el Este o el Oeste atravesando varias zonas horarias, su NSQ indicará al resto del cerebro durante el turno de noche (o en mitad del día, en el caso del viaje en avión) que es hora de dormir. Esta discrepancia entre los ritmos internos y las señales ambientales lleva a alteraciones del sueño y cambios del estado de ánimo, y asimismo limita la capacidad de funcionar adecuadamente durante las horas de vigilia.

El desfase horario (*jet-lag*) es un fenómeno temporal; al cabo de varios días, a las personas que han cruzado varias zonas horarias les resulta más fácil dormirse en el momento adecuado y su nivel de alerta durante el día mejora. El cambio de turno de trabajo puede representar un problema más persistente cuando las personas tienen que cambiar de turno con frecuencia. Obviamente, la solución al desfase horario y a los problemas que origina

glándula pineal Glándula unida al tectum dorsal; produce melatonina e interviene en el control de los ritmos circadianos y estacionales.

melatonina Hormona segregada durante la noche por el cuerpo pineal; interviene en el control de los ritmos circadianos y estacionales.

el trabajo a turnos rotatorios es conseguir que el reloj interno se sincronice con las señales ambientales lo más pronto posible. La mejor manera de empezar a hacerlo es procurar que haya fuertes sincronizadores en el momento adecuado. Si alguien se expone a una luz intensa antes de que el ritmo circadiano de temperatura corporal esté en su punto más bajo (lo cual ocurre una o dos horas antes del momento habitual del despertar), su ritmo circadiano se retrasa. Si la exposición a la luz intensa se da después del punto más bajo, el ritmo circadiano se adelanta (Dijk y cols., 1995). De hecho, varios estudios han demostrado que la exposición a una luz intensa en el momento apropiado hace más fácil la transición (Boulos y cols., 1995). De igual manera, la gente se adapta antes a los cambios de turno si en el lugar de trabajo la luz artificial se mantiene en niveles intensos y el dormitorio se mantiene lo más oscuro posible (Horowitz y cols., 2001).

Como se ha visto en los apartados anteriores, la función de la melatonina en el control de los ritmos estacionales está bien establecida. Los estudios de los últimos años sugieren que esta hormona también puede participar en los ritmos circadianos. Como se ha visto, la melatonina se segrega durante la noche, que, para los mamíferos diurnos como somos nosotros, es el período durante el que se duerme. Pero aunque nuestra especie carece de ritmos estacionales pronunciados, el ritmo diario de secreción de melatonina persiste. Así pues, la melatonina ha de tener otras funciones aparte de la de regular los ritmos estacionales.

En estudios recientes se ha descubierto que la melatonina, al actuar sobre receptores del NSQ, puede afectar a la sensibilidad que presentan sus neuronas a los sincronizadores, y puede alterar por sí misma los ritmos circadianos (Gillette y McArthur, 1995; Starkey y cols., 1995). Los investigadores todavía no saben exactamente qué función desempeña la melatonina en el control de los ritmos circadianos, pero ya han descubierto algunas aplicaciones. La secreción de melatonina habitualmente alcanza su nivel más alto al principio de la noche, hacia la hora de acostarse. Los investigadores han comprobado que la administración de melatonina en el momento adecuado (en la mayoría de los casos, justo antes de acostarse) reduce significativamente los efectos adversos tanto del desfase horario como de los cambios de turno de trabajo (Arendt y cols., 1995; Deacon y Arendt, 1996). La toma de melatonina en el momento de acostarse ha ayudado incluso a sincronizar los ritmos circadianos y ha mejorado el sueño de las personas ciegas, a quienes la luz no les puede servir de sincronizador (Skene, Lockley y Arendt, 1999).

resumen intermedio

Relojes biológicos

Nuestra vida diaria se caracteriza por ciclos en la actividad física, el sueño, la temperatura corporal, la secreción de hormonas y muchos otros cambios fisiológicos. Los ritmos circadianos —los que tienen un período aproximado de un día— están controlados por relojes biológicos, localizados en el encéfalo. Parece ser que el principal reloj biológico se halla en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo; la lesión de este núcleo altera la mayoría de los ritmos circadianos, y la actividad de las neuronas que se localizan en él correlaciona con el ciclo día-noche. La luz, que es detectada por células ganglionares retinianas especiales que contienen un fotopigmento llamado melanopsina, sirve de sincronizador para la mayoría de los ritmos circadianos. En otras palabras, los relojes biológicos tienden a retrasarse un poco, adquiriendo un período de aproximadamente 25 horas. El estímulo que produce la luz del día por la mañana es enviado desde la retina hasta el NSQ —por una vía directa y a través de la LIG del núcleo geniculado lateral—. El efecto que provoca la luz es reinicializar el reloj para que comience un nuevo ciclo.

Neuronas individuales, más que circuitos de neuronas, son responsables del «tictac». Cada «tic», que dura aproximadamente 24 horas, consiste en la producción y degradación de una serie de proteínas que actúan retroactivamente sobre los genes encargados de su producción.

El NSQ y la glándula pineal controlan los ritmos anuales. Durante la noche, el NSQ envía señales a la glándula pineal para que segregue melatonina. La secreción prolongada de melatonina, lo cual ocurre durante el invierno, hace que el animal entre en la fase de invierno de su ciclo anual. La melatonina parece estar implicada también en la sincronización de los ritmos circadianos: esta hormona puede ayudar a las personas a adaptarse a los efectos de los cambios de turno de trabajo o del desfase horario, e incluso puede sincronizar los ritmos diarios de las personas ciegas para quienes la luz no puede servir de sincronizador.

Lecturas recomendadas

Hastings, J. W., Rusak, B. y Boulos, Z. Circadian rhythms: The physiology of biological timing. En *Neural and Integrative Animal Physiology.* Editado por C. L. Prosser, Nueva York: Wiley-Liss, 1991.

Horne, J. *Why We Sleep: The Functions of Sleep in Humans and Other Mammals.* Oxford, Inglaterra: University Press, 1988.

Kryger, M. H., Roth, T. y Dement, W. C. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* Filadelfia: Saunders, 1994.

Mancia, M. y Marini, G. *The Diencephalon and Sleep.* Nueva York: Raven Press, 1990.

Moorcroft, W. H. *Sleep, Dreaming, and Sleep Disorders: An Introduction.* Lanham, MD: University Press of America, 1993.

Schwartz, W. J. *Sleep Science: Integrating Basic Research and Clinical Practice.* Basel: Karger, 1997.

Webb, *W. Sleep: The Gentle Tyrant,* 2.ª ed. Bolton, MA: Anker, 1992.

Direcciones de internet recomendadas

The Sleep Well (El buen dormir)

http://www.stanford.edu/~dement/alphaindex.html

El tema de este sitio es el sueño. The Sleep Well proporciona una serie de enlaces con investigaciones básicas sobre el sueño y con sitios que se ocupan de los trastornos del sueño.

SleepNet (Sueño en la red)

http://www.sleepnet.com/

SleepNet *contiene un foro sobre cuestiones referentes al sueño, una serie de enlaces con páginas Web de laboratorios y sobre trastornos del sueño. Incluye además un artículo escrito por un científico especialista en el tema, el doctor William Dement.*

Basics of Sleep Behavior (Aspectos básicos de la conducta del sueño)

http:/bisleep.medsch.ucla.edu/sleepsyllabus/

Este sitio ofrece cobertura respecto a una serie de temas del sueño, incluyendo el sueño NO REM y el REM, el control químico y neural del sueño y sus funciones.

National Centers on Sleep Disorders Research (Centros Nacionales de Investigación sobre los Trastornos del Sueño)

http://www.nhlbi.nih.gov/about/ncsdr/

Esta página del NIH *proporciona un cuestionario interactivo sobre el sueño, y contiene una serie de notas informativas y material educativo sobre el sueño y sus trastornos.*

Capítulo 10

Conducta reproductora



Andre Masson, *Níobe*, 1946–1947. © Artists Rights Society (ARS), New York/ADAGP, Paris. ©CNAC/MNAM/Dist. Réunion des Musées Nationaux/Art Resource, NY.

resumen

Desarrollo sexual

Producción de gametos y fertilización

Desarrollo de los órganos sexuales

Maduración sexual

Resumen intermedio

Control hormonal de la conducta sexual

Control hormonal de los ciclos reproductores femeninos

Control hormonal de la conducta sexual de animales de laboratorio

Efectos organizadores de los andrógenos sobre la conducta: masculinización y desfeminización

Efectos de las feromonas

Conducta sexual humana

Orientación sexual

Resumen intermedio

Control neural de la conducta sexual

Machos

Hembras

Resumen intermedio

Conducta parental

Conducta materna de los roedores

Control hormonal de la conducta materna

Control neural de la conducta materna

Control neural de la conducta paterna

Resumen intermedio

Un trágico accidente quirúrgico sugirió, inicialmente, que la identidad sexual de las personas y su orientación sexual no estaban estrictamente controladas por factores biológicos y que estas características podían ser modeladas por el modo en el que se criaba al niño (Money y Ehrhardt, 1972). Dos gemelos idénticos fueron criados como de costumbre hasta los siete meses, edad en la que el pene de uno de los niños se extirpó accidentalmente durante la circuncisión. El cauterizador (un instrumento que corta tejido mediante corriente eléctrica) se había ajustado demasiado alto y, en vez de cortar el prepucio, la corriente quemó todo el pene. Después de un período de agónica indecisión, los padres decidieron criar al niño como una niña. Juan se convirtió en Juana.

Los padres de Juana comenzaron a vestirla como a una niña y a tratarla como tal. Los cirujanos realizaron una operación de cambio de sexo, eliminando los testículos y creando una vagina. Al principio, los psicólogos que estudiaron a Juana dijeron que era una niña feliz y normal y concluyeron que era el modo en que se educaba el que determinaba la identidad sexual del niño o de la niña. Muchos autores vieron en este caso un triunfo de la socialización sobre la biología.

Desgraciadamente, esta conclusión fue prematura (Diamond y Sigmundson, 1997). Ocurrió que, aunque Juana no sabía que había nacido siendo chico, era infeliz como niña. Se sentía como si realmente fuera un chico e incluso intentaba orinar de pie. Siendo una adolescente infeliz, intentó suicidarse, y entonces su familia y los médicos estuvieron de acuerdo con un cambio de sexo. Se interrumpió el tratamiento con estrógenos que había venido recibiendo y comenzó a tomar andrógenos, se le practicó una mastectomía, y los cirujanos le crearon un pene. Juana volvió a ser Juan de nuevo. Finalmente, su padre le dijo que había nacido siendo chico, revelación que Juan recibió con gran alivio. En la actualidad, Juan está felizmente casado y ha adoptado a los hijos de su mujer.

Ahora sabemos los verdaderos nombres de esta persona —en realidad, Bruce se convirtió en Brenda, quien eligió el nombre de David cuando decidió volver a ser chico otra vez—. Un libro ha narrado su historia (Colapinto, 2000), y en un documental de televisión en el 2002 («Nova, sexo: desconocido») se recogieron entrevistas con David, su madre, el Dr. Viamonte y otras personas implicadas en este desafortunado caso.

Las conductas reproductoras constituyen la categoría más importante de conductas sociales porque, sin ellas, la mayoría de las especies no sobrevivirían. Estas conductas —que incluyen el cortejo, el apareamiento, la conducta parental y la mayor parte de las conductas agresivas— constituyen las formas más destacables de **conductas sexualmente dimórficas,** es decir, conductas que difieren en machos y hembras (*di+morphous*, «dos formas»). Como veremos, las hormonas presentes tanto antes como después del nacimiento juegan un papel muy especial en el desarrollo y control de las conductas sexualmente dimórficas.

En este capítulo se describe el desarrollo sexual masculino y femenino y se aborda el control neural y hormonal de las dos conductas sexualmente dimórficas más importantes para la reproducción: la conducta sexual y la conducta parental.

Desarrollo sexual

El sexo cromosómico de una persona se determina en el momento de la fertilización. Sin embargo, este acontecimiento no es más que el primero de una serie de pasos que culminan en el desarrollo de un varón o una mujer. En esta sección se plantean las principales características del desarrollo sexual.

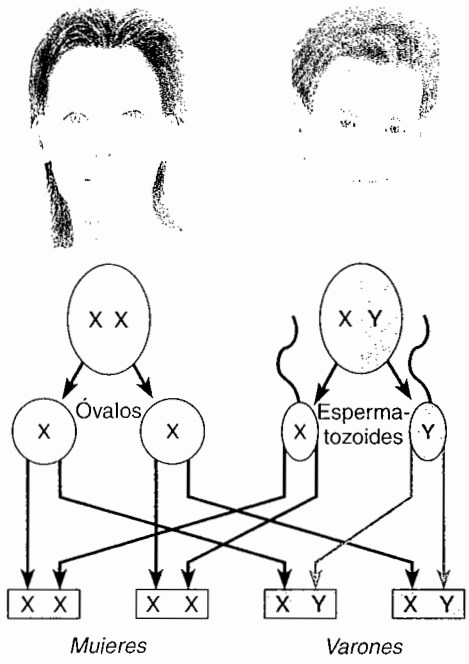
Producción de gametos y fertilización

Todas las células del cuerpo humano (excepto los espermatozoides y los óvulos) contienen veintitrés pares de cromosomas. La información genética que programa el desarrollo de un ser humano está contenida en el ADN que constituye estos cromosomas. Nos sentimos orgullosos de nuestra capacidad para miniaturizar circuitos computarizados sobre chips de sílice, pero este logro resulta primitivo si consideramos que el anteproyecto de un ser humano es demasiado pequeño para poder percibirse a simple vista.

La producción de **gametos** (óvulos y espermatozoides; *gamein* significa «casarse») tiene lugar mediante una forma especial de división celular. Este proceso da lugar a células que contienen un miembro de cada uno de los veintitrés pares de cromosomas. El desarrollo del ser humano se inicia en el momento de la fertilización, con la unión de un único espermatozoide con un óvulo, que

conducta sexualmente dimórfica Una conducta que presenta formas diferentes o que tiene diferentes probabilidades de producirse, o que ocurre en circunstancias distintas en los machos y en las hembras.

gameto Célula reproductora madura; un espermatozoide o un óvulo.



10.1

Determinación del sexo. El sexo de los hijos depende de que el espermatozoide que fertiliza al óvulo sea portador de un cromosoma X o Y.

pasan a compartir sus veintitrés cromosomas individuales para reconstituir los veintitrés pares de cromosomas.

El sexo genético de una persona viene determinado en el momento de la fertilización por el espermatozoide del padre. Veintidós de los veintitrés pares de cromosomas determinan el desarrollo físico del organismo independientemente de su sexo. El último par consiste en dos **cromosomas sexuales** que determinan si la descendencia será niño o niña.

Hay dos tipos de cromosomas sexuales: cromosomas X y cromosomas Y. Las hembras tienen dos cromosomas X (XX); por tanto, todos los óvulos de una mujer contienen un cromosoma X. Los varones tienen un cromosoma X y un Y (XY). Cuando los cromosomas sexuales de un varón se separan, la mitad de los espermatozoides contiene un cromosoma X y la otra mitad contiene un cromosoma Y. Un espermatozoide con el cromosoma Y da lugar a un óvulo fertilizado XY, y por tanto, a un varón. Un espermatozoide con el cromosoma X da lugar a un óvulo fertilizado XX y, por consiguiente, a una hembra (véase la ***figura 10.1***).

Desarrollo de los órganos sexuales

Los varones y las mujeres difieren en muchos aspectos: sus cuerpos son distintos, partes de sus cerebros son distintas y sus conductas reproductoras son distintas. ¿Están todas estas diferencias codificadas en el minúsculo cromosoma Y, la única pieza de material genético que distingue a los varones de las hembras? La respuesta es no. El cromosoma X y los veintidós cromosomas asexuados que se encuentran en las células tanto de varones como de hembras, contienen toda la información necesaria para el desarrollo de los cuerpos de cualquier sexo. La exposición a hormonas sexuales, tanto antes como después del nacimiento, es la responsable de nuestro dimorfismo sexual. Lo que controla el cromosoma Y es el desarrollo de las glándulas que producen las hormonas sexuales masculinas.

Las gónadas

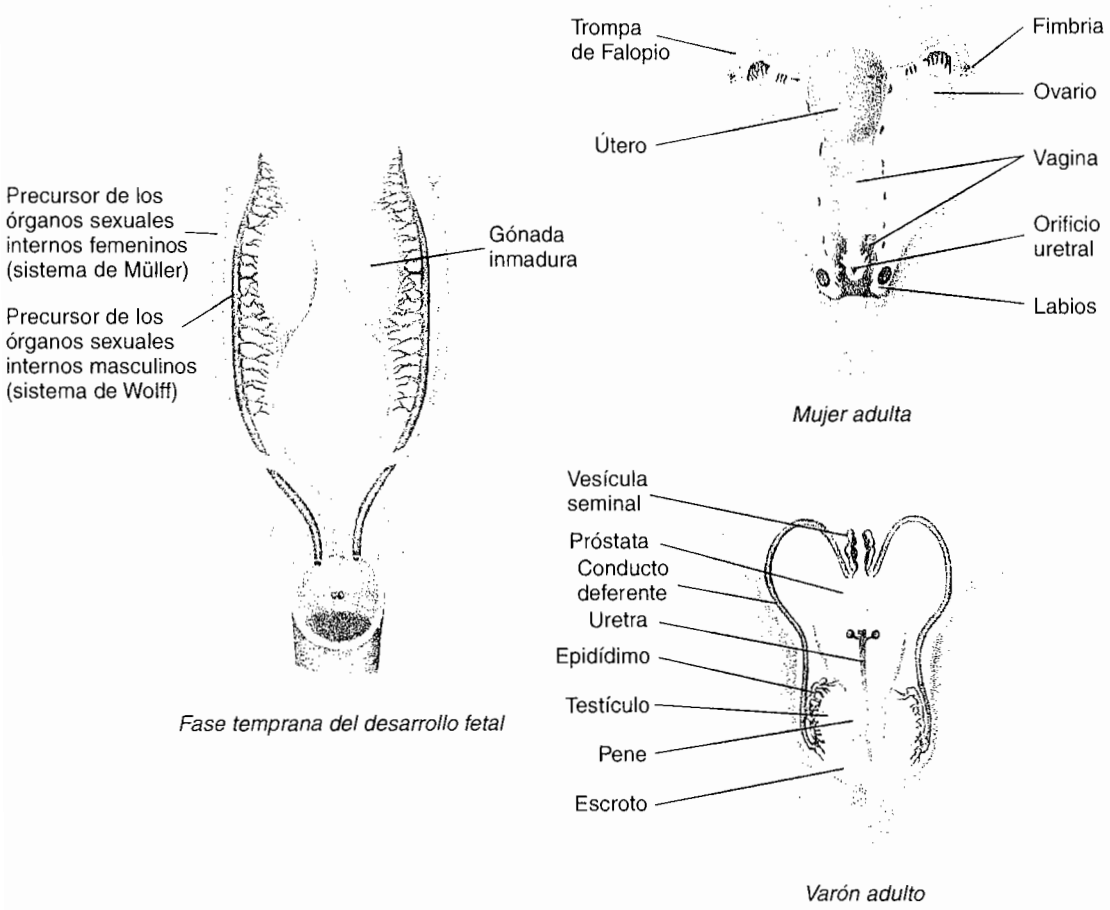
Existen tres categorías generales de órganos sexuales: las gónadas, los órganos sexuales internos, y los genitales externos. Las **gónadas** —testículos u ovarios— son las primeras que se desarrollan. Las gónadas (del griego *gonos*, «procreación») tienen una doble función: producen óvulos o espermatozoides y segregan hormonas. Hacia la sexta semana de desarrollo prenatal, los fetos de varón y hembra son idénticos. Ambos sexos presentan un par de gónadas indiferenciadas idénticas, que tienen la posibilidad de desarrollarse en testículos o en ovarios. El factor que controla su desarrollo parece ser un único gen del cromosoma Y denominado *Sry*. Este gen produce la proteína denominada *factor determinante de los testículos* que se une al ADN de las células de las gónadas indiferenciadas y hace que se conviertan en testículos. (Créase o no las palabras testículos y «testificar» tienen la misma raíz, que quiere decir «ser testigo»). La leyenda cuenta que un anciano romano colocó su mano derecha sobre sus testículos mientras juraba que ellos dirían la verdad en el juicio). Si el gen *Sry* no está, entonces las gónadas indiferenciadas se convierten en ovarios (Sinclair et al., 1990; Smith, 1994; Koopman, 2001). De hecho, se han mencionado muy pocos casos de varones XX. Esta anomalía puede ocurrir cuando el gen *Sry* se desplaza desde el cromosoma Y al cromosoma X durante la producción de espermatozoides (Warne y Zajac, 1998).

Una vez que las gónadas se han desarrollado, se ponen en marcha una serie de acontecimientos que determinan el género de un individuo. Estos acontecimientos están dirigidos por hormonas, las cuales afectan al desarrollo sexual de dos maneras. Durante el desarrollo prenatal estas hormonas ejercen **efectos organizadores** que influ-

cromosoma sexual Los cromosomas X e Y, que determinan el género de un organismo. Normalmente, los individuos XX son hembras y los XY son machos.

gónada Un ovario o un testículo.

Efecto organizador (de una hormona) Efecto de una hormona sobre la diferenciación y el desarrollo tisular.



10.2

Desarrollo de los órganos sexuales internos.

yen en el desarrollo de los órganos sexuales de una persona y de su cerebro. Estos efectos son permanentes; una vez iniciada una determinada vía en el curso del desarrollo, ya no hay vuelta atrás. El segundo papel de estas hormonas es su **efecto activador**. Estos efectos aparecen más tarde, una vez que los órganos sexuales se han desarrollado. Por ejemplo, las hormonas activan la producción de los espermatozoides, posibilitando la erección y la eyaculación, e inducen la ovulación. Dado que los cuerpos adultos de varones y mujeres se han organizado de manera diferente, las hormonas sexuales tendrán efectos activadores distintos en los dos sexos.

Los órganos sexuales internos

Al principio del desarrollo embrionario, los órganos sexuales internos son *bisexuales*; es decir, todos los embriones contienen los precursores de los órganos sexuales tanto de la hembra como del varón. Sin embargo durante el tercer mes de gestación, se desarrolla sólo uno de estos precursores; el otro desaparece. El precursor de los órganos sexuales femeninos internos, que se transforman en las *fimbrias* y las *trompas de Falopio*, el *útero*, y los dos *tercios internos de la vagina*, se llaman **sistema de Müller**. El precursor de los órganos sexuales internos masculinos, que se transforma en el *epidídimo*, el *conducto deferente*, las *vesículas seminales* y la *próstata*, se llaman **sistema de Wolff**. (Estos sistemas reciben el nombre de sus descubridores, Müller y Wolff (véase la ***figura 10.2***).

El género de los órganos sexuales internos de un feto viene determinado por la presencia o ausencia de las hor-

Efecto activador (de una hormona) Efecto de una hormona que se produce en el organismo totalmente desarrollado; puede depender de la exposición previa de dicho organismo a los efectos organizadores de las hormonas.

Sistema de Müller Precursor embrionario de los órganos sexuales internos femeninos.

sistema de Wolff Precursor embrionario de los órganos sexuales internos masculinos.

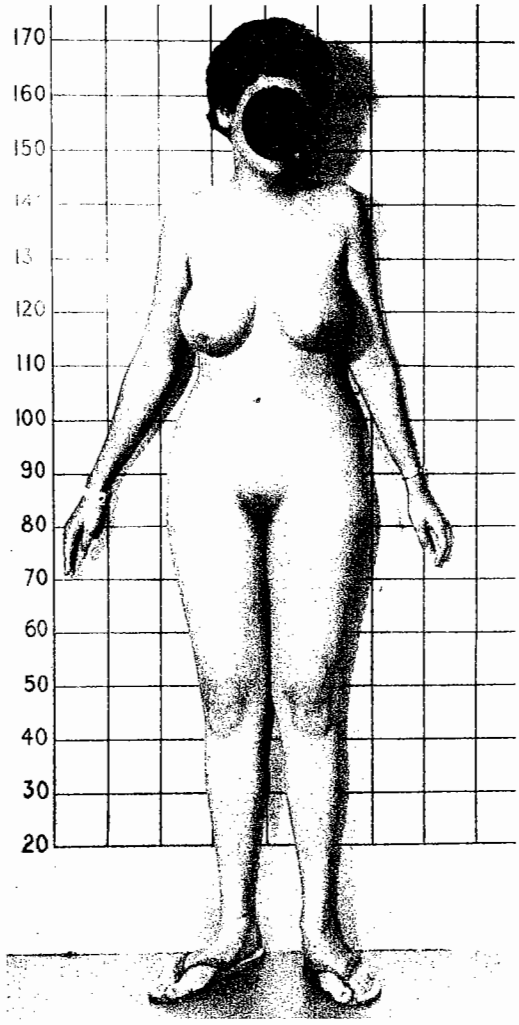


FIGURA 10.3

Una mujer XY con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos.

(De Money, J., y Ehrhardt, A. A. *Man & Woman, Boy & Girl.* Copyright 1973 by The Johns Hopkins University Press, Baltimore, Maryland. By permission).

monas segregadas por los testículos. Si estas hormonas están presentes, se desarrolla el sistema de Wolff. Si no, se desarrolla el sistema de Müller. Este último (el sistema femenino) no necesita ningún estímulo hormonal de las gónadas para desarrollarse; simplemente lo hace. Por el contrario, las células del sistema de Wolff (el sistema masculino) no se desarrollan a menos que sean estimuladas para ello por una hormona. Así, los testículos segregan dos tipos de hormonas. El primer tipo, una hormona peptídica denominada **hormona antimülleriana**, hace exactamente lo que indica su nombre: impide el desarrollo del sistema de Müller (femenino). Por consiguiente, tiene un **efecto desfeminizante**. El segundo tipo, un grupo de hormonas esteroides llamadas **andrógenos**, estimulan el desarrollo del sistema de Wolff. (Este tipo de hormonas también tiene un nombre muy apropiado: *andros* significa «hombre» y *gennan* significa «producir»). Los andrógenos tienen un **efecto masculinizante**.

Dos andrógenos distintos son responsables de la masculinización. El primero, la **testosterona**, es segregada por los testículos y recibe su nombre de estas glándulas. Una enzima, denominada, *5-alfa-reductasa* convierte parte de la testosterona en otro andrógeno conocido como **dihidrotestosterona**.

Como se recordará del capítulo 2, las hormonas ejercen sus efectos sobre las células dianas estimulando los receptores hormonales apropiados. Así, el precursor de los órganos sexuales internos masculinos —el sistema de Wolff— contiene receptores de andrógenos que están acoplados a los mecanismos celulares que promueven el crecimiento y la división. Cuando las moléculas de andrógenos se unen a estos receptores, el epidídimo, el conducto deferente, y las vesículas seminales se desarrollan y crecen. En cambio, las células del sistema de Müller contienen receptores para la hormona que *impiden* el crecimiento y la división. De este modo, la hormona antimülleriana impide el desarrollo de los órganos sexuales internos femeninos.

El hecho de que los órganos sexuales internos del embrión humano sean bisexuales y puedan potencialmente desarrollarse bien como varón o bien como hembra queda ejemplificado dramáticamente por dos trastornos genéticos: el *síndrome de insensibilidad a los andrógenos* y el *síndrome del conducto mülleriano persistente.* Algunas personas son insensibles a los andrógenos; presentan el **síndrome de insensibilidad a los andrógenos,** uno de los trastornos con un nombre muy adecuado (Money

hormona antimülleriana Péptido segregado por los testículos del feto, que inhibe el desarrollo del sistema mülleriano, el cual, sin su efecto, se convertiría en los órganos sexuales internos femenino.

efecto desfeminizante Efecto de una hormona, presente en etapas tempranas del desarrollo, que reduce o impide el desarrollo posterior de características anatómicas o comportamentales típicas de las hembras.

andrógeno Una hormona esteroide sexual masculina. La testosterona es el andrógeno más importante en los mamíferos.

efecto masculinizante Efecto de una hormona, presente en etapas tempranas del desarrollo, que promueve el desarrollo posterior de características anatómicas o comportamentales típicas de los machos.

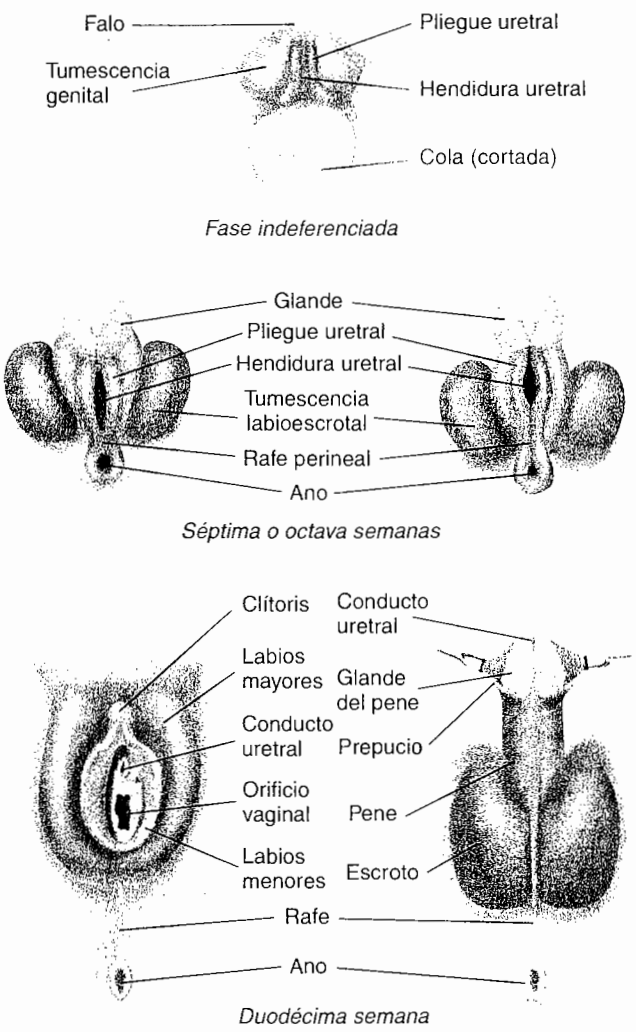
testosterona El principal andrógeno en los machos.

dihidrotestosterona Andrógeno que se produce a partir de la testosterona mediante la acción de la enzima 5-alfa-reductasa.

síndrome de insensibilidad a los andrógenos Alteración causada por la ausencia congénita de receptores funcionales de andrógenos; en una persona con los cromosomas sexuales XY provoca el desarrollo de una hembra con testículos pero sin órganos sexuales internos.

y Ehrhardt, 1972; McLean, Warne y Zajac, 1995). La causa del síndrome de insensibilidad a los andrógenos es una mutación genética que impide la formación de receptores para los andrógenos funcionales. (El gen para los receptores de andrógenos se localiza en el cromosoma X). Las gónadas primordiales de feto genético varón con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos se convierten en testículos y segregan tanto la hormona antimülleriana como andrógenos. La falta de receptores de andrógenos impide que los andrógenos ejerzan su efecto masculinizante; por ello el epidídimo, los conductos deferentes, las vesículas seminales y la próstata no pueden desarrollarse. Sin embargo la hormona antimülleriana sigue teniendo su efecto desfeminizante, impidiendo el desarrollo de los órganos sexuales internos femeninos. El útero, la fimbria y las trompas Falopio no pueden desarrollarse y la vagina es menor. Sus genitales externos son femeninos y en la pubertad desarrollan un cuerpo de mujer. Por supuesto, al carecer de útero y ovarios, estas personas no pueden tener hijos (véase la ***figura 10.3***).

El segundo trastorno genético, el **síndrome del conducto mülleriano persistente**, tiene dos causas: la incapacidad para producir la hormona antimülleriana o la ausencia de receptores para esta hormona (Warne y Zajac, 1998). Cuando este síndrome aparece en varones genéticos, los andrógenos ejercen su efecto masculinizante pero no se produce la desfeminización. De este modo, la persona nace con los *dos* conjuntos de órganos sexuales internos, varón y hembra. La presencia de órganos sexuales femeninos adicionales normalmente interfiere con el funcionamiento normal de los órganos sexuales masculinos. Hasta ahora, hemos hablado sólo acerca de las hormonas sexuales masculinas. ¿Que ocurre en el desarrollo sexual prenatal de las mujeres? Una anomalía cromosómica indica que los órganos sexuales femeninos no son necesarios para el desarrollo del sistema de Müller. Este hecho ha dado lugar al dicho: «la tendencia de la Naturaleza es crear hembras». Las personas con el **síndrome de Turner** sólo tienen un cromosoma sexual: un cromosoma X (por tanto, en lugar de tener células XX tienen células X0 -0 indica la ausencia de un cromosoma sexual). En la mayoría de los casos el cromosoma X existente proviene de la madre, lo que significa que la causa del trastorno radica en un espermatozoide defectuoso (Knebelmann y cols., 1991). Debido a la ausencia de cromosoma Y, los testículos no se desarrollan. Además debido a que se necesitan dos cromosomas X para producir ovarios, tampoco estas glándulas se desarrollan. Pero a pesar de que no tienen gónadas, las personas con síndrome de Turner se desarrollan como mujeres, con órganos sexuales internos femeninos normales y genitales externos, lo que prueba que los fetos no necesitan los ovarios o las hormonas que ellos producen para desarrollarse como hembras. Por supuesto, no pueden tener hijos, porque sin ovarios no pueden producir óvulos.



10.4

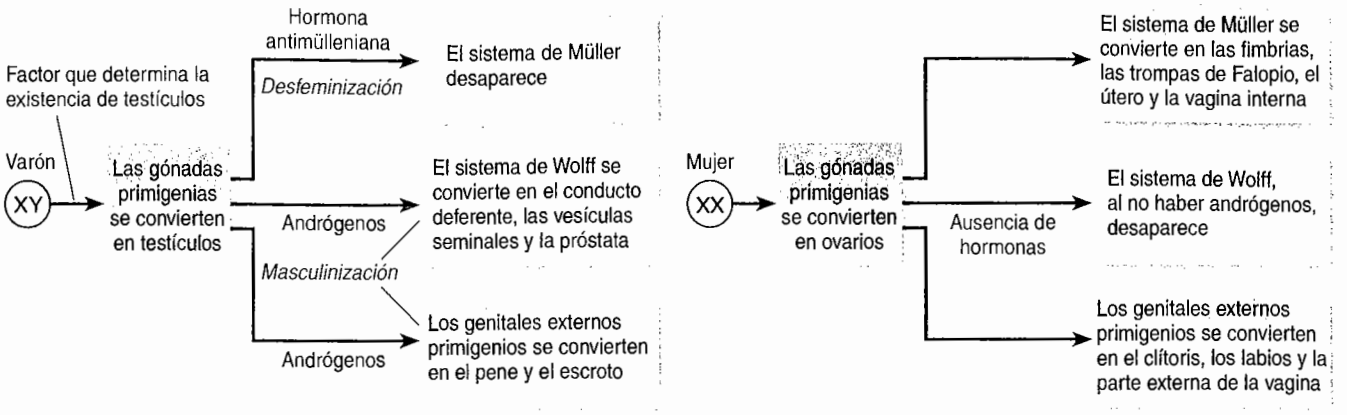
Desarrollo de los genitales externos.
(Adaptado de Spaulding, M. H., in *Contributions to Embryology*, Vol. 13. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington, 1921).

Genitales externos

Los genitales externos son los órganos sexuales visibles, incluyendo el pene y el escroto en los varones y los labios, el clítoris, y la parte externa de la vagina de las mujeres (véase la ***figura 10.4***). Como acabamos de ver, los

síndrome del conducto mülleriano persistente Alteración causada por la ausencia congénita de hormona antimülleriana o de receptores para esta hormona; en los machos provoca el desarrollo de órganos sexuales internos tanto masculinos como femeninos.

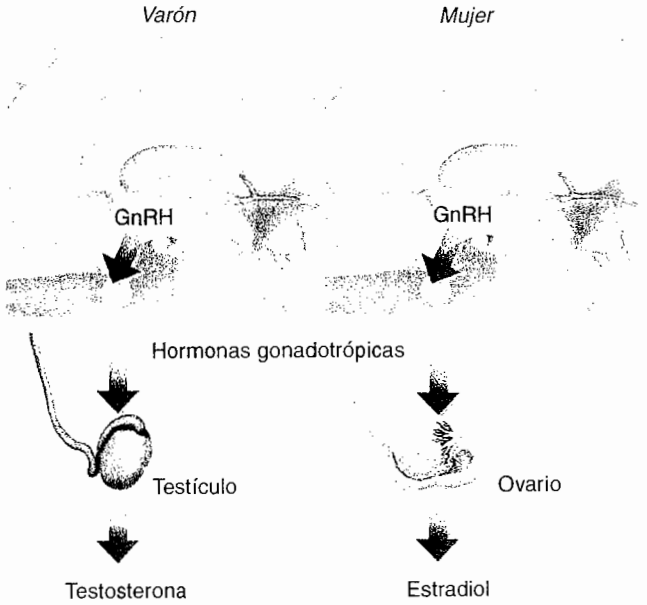
síndrome de Turner Presencia de un único cromosoma sexual (un cromosoma X); se caracteriza por la ausencia de ovarios aunque, por lo demás, los órganos sexuales y los genitales femeninos son normales.



10.5

Control hormonal del desarrollo de los órganos sexuales internos.

genitales externos no necesitan la estimulación de las hormonas sexuales femeninas para convertirse en femeninos; se desarrollan así de manera natural. En presencia de la dihidrotestosterona los genitales externos se convierten en masculinos. Así, el género de los genitales externos de una persona viene determinado, por la presencia o ausencia de andrógenos, lo que explica que las personas con síndrome de Turner tengan genitales externos femeninos a pesar de carecer de ovarios. Las personas con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos tienen también genitales externos femeninos, porque sin receptores de andrógenos, sus células no pueden responder a los andrógenos producidos por sus testículos. La figura 10.5 resume los factores que controlan el desarrollo de las gónadas, los órganos sexuales internos y los genitales (véase la ***figura 10.5***).



Las hormonas liberadoras de gonadotropinas van desde el hipotálamo hasta el lóbulo anterior de la hipófisis

10.6

Maduración sexual. La pubertad se inicia cuando el hipotálamo segrega las hormonas liberadoras de gonadotropinas.

Maduración sexual

Los caracteres sexuales *primarios* incluyen las gónadas, los órganos sexuales internos, y los genitales externos. Estos órganos están presentes en el momento del nacimiento. Los caracteres sexuales *secundarios*, tales como el crecimiento de los pechos y el ensanchamiento de caderas o la barba y la voz grave, no aparecen hasta la pubertad. Sin ver sus genitales, debemos adivinar el sexo de un preadolescente por su corte de pelo o su manera de vestir; los cuerpos de los niños y las niñas son bastante similares. Sin embargo, durante la pubertad, las gónadas son estimuladas para producir sus hormonas, y estas hormonas provocan que la persona madure sexualmente. El inicio de la pubertad tiene lugar cuando las células del hipotálamo segregan **gonadoliberinas (GnRH)** (u hormonas liberadoras de gonadotropinas), que estimulan en la adenohipófisis la producción y liberación de dos hormonas gonadotrópicas. Las **hormonas gonadotrópicas** («dirigidas hacia las gónadas») estimulan a las gónadas para que produzcan *sus* hormonas, que son las responsables, en último término, de la maduración sexual. (véase la ***figura 10.6***).

hormona liberadora de gonadotropinas Hormona hipotalámica que estimula a la adenohipófisis para que secrete hormonas gonadotrópicas.

hormona gonadotrópica Hormona segregada por la adenohipófisis, que tiene un efecto estimulante sobre las células de las gónadas.

10.1

Clasificación de las hormonas sexuales esteroides

CATEGORÍA	PRINCIPAL HORMONA EN HUMANOS (LUGAR DONDE SE PRODUCE)	ALGUNOS EFECTOS
Andrógenos	Testosterona (testículos)	Desarrollo del sistema de Wolff; producción de espermatozoides, crecimiento del vello facial, púbico y axilar; desarrollo muscular; agrandamiento de la laringe; inhibición del crecimiento óseo; impulso sexual en hombres (¿y en mujeres?)
	Dihidrotestosterona (producida a partir de la testosterona por la acción de la 5-alfa-reductasa)	Maduración de los genitales masculinos externos
	Androstenediona (glándula suprarrenal)	En mujeres, crecimiento del vello púbico y axilar; menos importantes que la testosterona y la dihidrotestosterona en varones
Estrógenos	Estradiol (ovarios)	Maduración de los genitales femeninos; crecimiento de las mamas, alteraciones en los depósitos adiposos; crecimiento de la mucosa uterina; inhibición del crecimiento óseo; impulso sexual en mujeres (?)
Gestágenos	Progesterona (ovarios)	Mantenimiento de la mucosa uterina
Hormonas hipotalámicas	Hormona liberadora de gonadotropinas (hipotálamo)	Secreción de gonadotropinas
Gonadotropinas	Hormona folículo-estimulante (adenohipófisis)	Desarrollo del folículo ovárico
	Hormona luteinizante (adenohipófisis)	Ovulación; desarrollo del cuerpo lúteo
Otras hormonas	Prolactina (adenohipófisis)	Producción de leche; período refractario masculino (?)
	Oxyitocina (neurohipófisis)	Excrección de leche; orgasmo

Las dos hormonas gonadotrópicas son la **hormona folículo estimulante** (**HFE**) y la **hormona luteinizante** (**HL**), denominadas así por los efectos que producen en las hembras (la producción de un *folículo* y su posterior *luteinización* que se describirán en la siguiente sección de este capítulo). Sin embargo, las mismas hormonas se producen también en los varones, estimulando los testículos para que produzcan espermatozoides y segreguen testosterona. Si se intercambian las glándulas hipofisarias en ratas machos y hembras, los ovarios y los testículos responden perfectamente a las hormonas segregadas por las nuevas glándulas (Harris y Jacobsohn, 1951-1952).

Durante más de un siglo, en los países desarrollados, la edad a la que los niños (especialmente las niñas) alcanzan la pubertad ha ido disminuyendo, seguramente debido a la mejor nutrición (Foster y Nagatani, 1999). Las chicas que se quedan extremadamente delgadas debido al ejercicio físico o la dieta, suelen alcanzar la pubertad más tarde de lo normal, mientras que las chicas obesas suelen alcanzar la pubertad antes (Frisch, 1990). Como veremos en el capítulo 12, la *leptina*, una hormona peptídica segregada por las células grasas y bien nutridas, proporciona al cerebro una importante señal relativa a la cantidad de tejido graso del cuerpo. Si la grasa corporal aumenta, el nivel de leptina en sangre aumenta e indica al cerebro que suprima el apetito. Esta hormona también parece jugar un papel en la determinación del inicio de la pubertad en las hembras. Chehab y cols. (1997) inyectaron diariamente leptina a ratones hembras jóvenes. Aunque los efectos supresores del apetito causados por las inyecciones pro-

hormona folículo-estimulante (HFE) Hormona segregada por la adenohipófisis, que provoca el desarrollo de un folículo ovárico y la maduración de un óvulo.

hormona luteinizante (LH) Hormona segregada por adenohipófisis, que provoca la ovulación y la transformación del folículo ovárico en el cuerpo lúteo.

vocaban la disminución del peso corporal del animal, éstas no obstante llegaron a la pubertad antes que los ratones a los que se les administraró inyecciones de placebo. Así pues, una hormona que normalmente indica un aumento de la grasa corporal, acelera el inicio de la madurez sexual, al menos en las hembras.

En respuesta a las hormonas gonadotrópicas (que suelen llamarse *gonadotropinas*), las gónadas segregan hormonas sexuales esteroides. Los ovarios producen **estradiol**, un tipo de hormona conocida como **estrógenos**. Como veremos, los testículos producen testosterona, un andrógeno. Ambos tipos de glándulas también producen una pequeña cantidad de hormonas del otro sexo. Los esteroides gonadales tienen efectos sobre muchas partes del cuerpo. Tanto el estradiol como los andrógenos inician el cierre de las zonas de crecimiento de los huesos y detienen así el crecimiento esquelético. El estradiol provoca también el desarrollo del pecho, el crecimiento de la mucosa uterina, cambios en los depósitos de grasa corporal y la maduración de los genitales femeninos. Los andrógenos estimulan el crecimiento del vello facial, el de las axilas y el púbico; agrava la voz, altera la línea capilar de la cabeza (causando a menudo calvicie en edades posteriores de la vida); estimula el desarrollo muscular; y provoca el crecimiento genital. Esta descripción omite dos características secundarias femeninas: el vello de las axilas y el púbico. Estas características no se deben al estradiol sino a los andrógenos segregados por la corteza de las glándulas suprarrenales. Incluso un varón castrado antes de la pubertad (al que se le han extirpado los testículos) tendrá vello en las axilas y en el pubis, estimulado por sus propios andrógenos suprarrenales. En la tabla 10.1 se presenta una lista de las principales hormonas sexuales y ejemplos de sus efectos. Algunos de estos efectos serán tratados posteriormente en este capítulo (véase la ***tabla 10.1***).

La bipotencialidad de algunos de los caracteres sexuales secundarios se mantiene a lo largo de toda la vida. Si un hombre recibe tratamiento con estrógenos (por ejemplo, para controlar tumor dependiente de andrógenos) le crecerán pechos y su vello facial se volverá más fino y suave. Sin embargo su voz seguirá siendo grave porque el alargamiento de la laringe es permanente. Por el contrario, una mujer que reciba altos niveles de andrógenos (generalmente debido a un tumor que genere andrógenos) desarrollará barba y su voz se volverá más grave.

resumen intermedio

Desarrollo sexual

El género viene determinado por los cromosomas sexuales: el par XX produce una mujer, y el par XY produce un varón. Los varones son resultado de la acción del gen *Sry* del cromosoma Y que contiene el código para la producción de la proteína determinante de los testículos, que a su vez provoca la transformación de las gónadas primordiales en testículos. Los testículos segregan dos tipos de hormonas que provocan el desarrollo de un varón. La testosterona (un andrógeno) estimula el desarrollo del sistema de Wolff (masculinización) y la hormona antimülleriana suprime el desarrollo del sistema de Müller (desfeminización). El síndrome de insensibilidad a los andrógenos se debe a un defecto hereditario en los receptores de andrógenos, y el síndrome del conducto mülleriano persistente se debe a un defecto hereditario en los receptores de la hormona antimülleriana.

Por defecto, el cuerpo es femenino («la tendencia de la naturaleza...»); sólo mediante la actuación de hormonas testiculares se convierte en un varón. La masculinización y la desfeminización se denominan efectos *organizadores* de las hormonas; los efectos *activadores* aparecen posteriormente cuando el desarrollo es completo. La persona con el síndrome de Turner (XO) no puede desarrollar las gónadas pero no obstante, desarrolla los órganos sexuales internos femeninos y los genitales externos. Los genitales externos se desarrollan a partir de precursores comunes. En ausencia de hormonas gonadales, los precursores se desarrollan con la forma femenina; en presencia de andrógenos (principalmente en la dihidrotestosterona, que proviene de la testosterona por la acción de la 5-alfa-reductasa), se desarrollan con la forma masculina (masculinización).

La madurez sexual se produce cuando el hipotálamo comienza a segregar la hormona liberadora de gonadotropinas, que estimula en la adenohipófisis la secreción de la hormona folículo estimulante y la hormona luteinizante. Estas hormonas estimulan las gónadas que segregan sus hormonas causando de este modo la maduración de los genitales y el desarrollo corporal de los caracteres sexuales secundarios (efectos activadores). La leptina, una hormona segregada por el tejido graso bien nutrido, parece ser una de las señales que estimula el inicio de la pubertad, al menos en las hembras.

Control hormonal de la conducta sexual

Hemos visto que las hormonas son las responsables del dimorfismo sexual en la estructura corporal y sus órganos. Las hormonas tienen efectos organizadores y activadores sobre los órganos sexuales internos, los genitales, y los caracteres sexuales secundarios. Naturalmente, todos estos

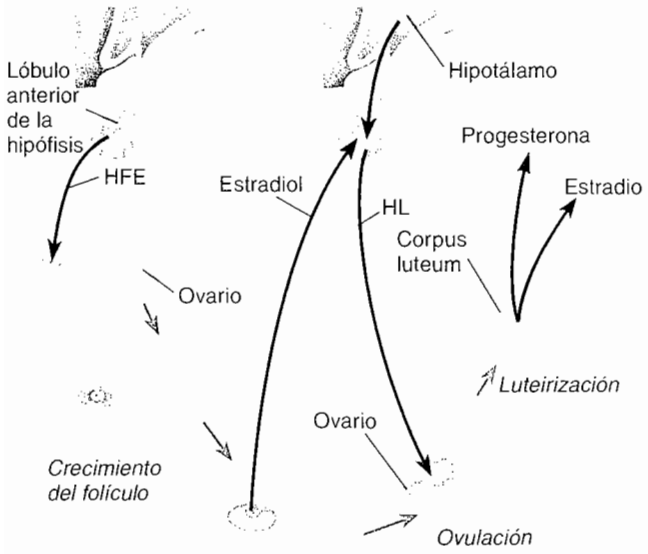
estradiol Principal estrógeno en muchos mamíferos, incluidos los humanos.

estrógeno Un tipo de hormonas sexuales que provoca la maduración de los genitales femeninos, el crecimiento del tejido de las mamas y el desarrollo de otros rasgos físicos característicos de las hembras.

efectos influyen en la conducta de una persona. El simple hecho de tener el físico y los genitales de un hombre o de una mujer ejerce un poderoso efecto. Pero las hormonas nos proporcionan algo más que cuerpos femeninos o masculinos; también afectan a nuestra conducta interactuando directamente con el sistema nervioso. Los andrógenos presentes durante el desarrollo prenatal afectan al desarrollo del sistema nervioso. Además, tanto las hormonas sexuales masculinas como las femeninas tienen un efecto activador sobre el sistema nervioso adulto que influye tanto en los procesos fisiológicos como la conducta. En esta sección se estudian algunos de estos efectos hormonales.

Control hormonal de los ciclos reproductores femeninos

El ciclo reproductor de los primates hembras se denomina **ciclo menstrual** (de *mensis*, que significa «mes»). Las hembras de otras especies de mamíferos también tienen ciclos reproductores, denominados **ciclos de estro**. *Estrus* significa «tábano»; cuando una rata hembra está en estro, su estado hormonal le lleva a actuar de modo distinto a como lo hace en otras ocasiones. (Y por ello, los machos a su vez, actúan también de manera distinta). La característica principal que distingue los ciclos menstruales de los ciclos de estro es el crecimiento y la pérdida mensual de la mucosa uterina. Las otras características son aproximadamente las mismas— excepto por el hecho de que el ciclo de estro de las ratas dura cuatro días. La conducta sexual de los mamíferos hembra con ciclos de estro está ligada a la ovulación, mientras que la mayoría de los primates hembra pueden aparearse en cualquier momento a lo largo de su ciclo menstrual.



10.7

Control neuroendocrino del ciclo menstrual.

Los ciclos menstruales y los ciclos de estro consisten en una secuencia de acontecimientos controlados por las secreciones hormonales de la adenohipófisis y de los ovarios. Estas glándulas interactúan de manera que las secreciones de una afectan a las de la otra. El ciclo comienza con la secreción de gonadotropinas por la adenohipófisis. Estas hormonas (especialmente la HFE) estimulan el crecimiento de los **folículos ováricos**, pequeñas esferas de células epiteliales que rodean a cada óvulo. Las mujeres producen normalmente un folículo ovárico cada mes; si se producen dos y ambos son fertilizados, se desarrollarán gemelos dizigóticos. A medida que los folículos ováricos maduran, segregan estradiol, que causa el crecimiento de la mucosa uterina, preparándose para la implantación del óvulo en caso de que sea fertilizado por un espermatozoide. La retroalimentación de los niveles crecientes de estradiol acaba provocando en la adenohipófisis la liberación masiva de HL (véase la ***figura 10.7*** y la ***animación 10.1: El ciclo menstrual***).

Véase el CD interactivo sobre el ciclo menstrual

El aumento de HL provoca la *ovulación*: el folículo ovárico se rompe, liberando el óvulo. Bajo la influencia continuada de la HL, el folículo ovárico abierto se convierte en **cuerpo lúteo** («cuerpo amarillo»), que produce el estradiol y la **progesterona** (véase la ***figura 10.7***). Esta última hormona facilita el embarazo (*gestación*), mantiene la mucosa del útero e inhibe la producción de otros folículos ováricos. Mientras tanto el óvulo se introduce en una de las trompas de Falopio y comienza su avance hacia el útero. Si encuentra espermatozoides durante su viaje por la trompa de Falopio y es fertilizado, comienza a dividirse, y varios días después se fija a la pared uterina.

ciclo menstrual Ciclo reproductor de la hembra de la mayoría de los primates, incluidos los humanos; se caracteriza por el crecimiento de la mucosa uterina, la ovulación, el desarrollo del cuerpo lúteo, y (si no se produce la fecundación) la menstruación.

ciclo de estro Ciclo reproductor de los mamíferos hembra que no son primates.

folículo ovárico Conjunto de células epiteliales que rodean al ovocito, el cual se convierte en óvulo.

cuerpo lúteo Conjunto de células que se desarrolla a partir del folículo ovárico después de la ovulación; segrega estradiol y progesterona.

progesterona Hormona esteroide producida por los ovarios que mantiene en el útero la mucosa del endometrio durante la última parte del ciclo menstrual y la gestación; junto con el estradiol promueve la receptividad en las hembras de los mamíferos con ciclos de estro.

Si el óvulo no es fertilizado o si se fertiliza demasiado tarde como para desarrollarse lo suficiente en el momento en el que llega al útero, el cuerpo lúteo dejará de producir estradiol y progesterona, y entonces la mucosa de la pared uterina se desprenderá. En este momento se inicia la menstruación.

Control hormonal de la conducta sexual de animales de laboratorio

Resulta difícil estudiar las interacciones entre las hormonas sexuales y el cerebro humano. Tenemos que dirigir nuestra atención hacia dos fuentes información: los experimentos con animales y varios trastornos del desarrollo en humanos, que nos sirven como «experimentos» de la propia naturaleza. Consideremos, en primer lugar, la evidencia obtenida a partir de la investigación con animales de laboratorio.

Machos

La conducta sexual de los machos es muy variada aunque las características esenciales de la *penetración* (introducción del pene en la vagina de la hembra), las *sacudidas de la pelvis* (movimientos rítmicos de las patas traseras, causantes de la fricción de los genitales) y la *eyaculación* (emisión de semen) son típicas de todos los mamíferos machos. Los humanos, por supuesto, han inventado todo tipo de conductas sexuales con penetración y sin ella. Por ejemplo, los movimientos pélvicos que provocan la eyaculación pueden ser realizados por la mujer, y el juego sexual puede provocar un orgasmo sin que se produzca la penetración.

La conducta sexual de las ratas ha sido más estudiada que la de ningún otro animal de laboratorio. Cuando una rata macho se encuentra alguna hembra receptiva, se pasa cierto tiempo acariciándola con el hocico y oliendo y lamiendo sus genitales, para luego montarla realizando movimientos pélvicos. La monta varias veces, logrando la penetración en la mayoría de las ocasiones. Después de ocho a quince penetraciones separadas una de otra por un minuto aproximadamente (cada una dura sólo alrededor de un cuarto de segundo), el macho eyacula.

Después de la eyaculación el macho refrenará su actividad sexual durante un período de tiempo (minutos en la rata). La mayoría de los mamíferos volverán a copular una y otra vez, mostrando una pausa más prolongada, denominada **período refractario**, después de cada eyaculación. (El término proviene del latín *refringere* de, «interrumpir»). En algunos mamíferos ocurre un fenómeno interesante. Si a un macho «exhausto», por la copulación repetida con la misma hembra, se le representa otra hembra, empieza a responder con rapidez —a menudo tan rápido como hizo en su contacto inicial con la primera hembra. La presentación sucesiva de nuevas hembras puede mantener alta su actividad durante períodos de tiempo prolongados. Es indudable que este fenómeno reviste su importancia en las especies en las que un único macho insemina a todas las hembras de su harem. En las especies en las que existe aproximadamente el mismo número de machos y hembras activos para la reproducción, las actuaciones de este tipo son menos probables.

En un uno de los estudios más atípicos de la literatura sobre el tema, Beamer, Bermant y Clegg (1969) estudiaron la habilidad de un carnero (oveja macho) para reconocer las hembras con las que se había apareado. Un carnero al que se le vaya presentando cada vez una nueva hembra, comenzará rápidamente a copular y eyaculará en dos minutos. (En un estudio, un carnero mantuvo su actividad con doce hembras. Los experimentadores acabaron finalmente agotados, con las ovejas soplando alrededor, mientras que el carnero estaba dispuesto a seguir). Beamer y sus colegas intentaron engañar al carnero disfrazando a las hembras con las que había copulado y poniéndoles caretas de Halloween. (No, no me lo estoy inventando). Los disfraces no engañaron a los machos; aparentemente reconocen a sus anteriores parejas por su olor y dejan de estar interesados en ellas.

El efecto rejuvenecedor que produce una hembra nueva también se observa en gallos y normalmente se denomina **efecto Coolidge**. Se dice que la siguiente historia es verídica, pero no puede asegurarse. (Si no es verdad, debería serlo). El que fue presidente de los Estados Unidos, Calvin Coolidge y su esposa, estaban visitando una granja, cuando la señora Coolidge preguntó al granjero si la continua y vigorosa actividad sexual del gallinero era obra de un único gallo. La respuesta fue «sí». Ella sonrió y dijo: «debería explicárselo al señor Coolidge». El presidente miró pensativo hacia las aves, entonces le preguntó al granjero si se trataba de una gallina diferente cada vez. La respuesta, de nuevo, fue «sí». «Debería usted explicarle eso a la señora Coolidge», dijo.

La conducta sexual de los roedores machos depende de la testosterona, un hecho reconocido desde hace tiempo (Bermant y Davidson, 1974). Si se castra a una rata macho (esto es, se le extirpan los testículos), su actividad sexual acaba por desaparecer. Sin embargo, la conducta puede restablecerse mediante inyecciones de testosterona. Más tarde, en este mismo capítulo, se describe la base neural de este efecto activador.

período refractario Período de tiempo después de una determinada acción (por ejemplo, la eyaculación de un macho) durante el que ésta no puede volver a producirse.

efecto Coolidge El efecto restaurador que produce presentar una nueva pareja sexual a un macho que, aparentemente, ha llegado a estar «exhausto» debido a su actividad sexual.

Otras hormonas juegan un papel en la conducta sexual masculina. La **oxitocina** es una hormona producida por la neurohipófisis y que contrae los conductos de leche, produciendo así la secreción de leche en hembras en período de lactancia. Esta hormona también la producen los machos, en los que obviamente no juega un papel en la lactancia. La oxitocina se libera en el momento del orgasmo tanto en machos como en hembras y parece contribuir a las contracciones del músculo liso del sistema masculino y de la vagina y el útero (Carmichael y cols., 1994; Carter, 1992). Los efectos de esta hormona pueden observarse fácilmente en las mujeres lactantes, quienes a menudo expulsan algo de leche en el momento del orgasmo.

El período refractario que tiene lugar después de la eyaculación podría deberse a la acción de otra hormona, quizás en conjunción con la oxitocina. La **prolactina**, una hormona segregada por la adenohipófisis, estimula en las glándulas mamarias la producción de leche. Al igual que con la oxitocina, las ratas macho también liberan prolactinas después de la eyaculación (Oaknin y cols., 1989). Además, la prolactina ejerce unos efectos inhibitorios sobre la conducta sexual masculina; de hecho, uno de los síntomas de la *hiperprolactinemia* (secreción excesiva de prolactina) es la pérdida del deseo sexual (Foster y cols., 1990). Doherty, Baum, y Todd (1986) realizaron un trasplante de glándula hipofisaria a ratas macho, lo que provocó un incremento dramático de los niveles de prolactina en sangre. Los investigadores encontraron que la hormona disminuía drásticamente la conducta de monta y las penetraciones. Mas y cols. (1995) observaron efectos similares cuando inyectaron pequeñas cantidades de prolactina directamente en los cerebros de ratas macho, en una región que está implicada en la conducta sexual masculina (el APM de la que se hablará posteriormente en este capítulo).

Hembras

La descripción de las hembras de los mamíferos como participantes pasivos en la población es algo habitual. Es cierto que en algunas especies, el papel de la hembra durante la copulación es meramente el de asumir una postura de exposición de sus genitales al macho. Esta conducta se denomina **lordosis** (del riego *lordos*, que significa doblado hacia atrás). La hembra también suele apartar la cola (si tiene) y mantenerse lo suficientemente rígida como para soportar el peso del macho. Sin embargo, a menudo la conducta de los roedores hembra en la iniciación de la copulación es muy activa. Ciertamente, si un macho intenta copular con un roedor hembra que no esté en estro, ésta o huirá activamente o lo rechazará. Pero cuando una hembra se encuentra en un estado receptivo, a menudo se aproxima al macho, le acaricia con el hocico, huele sus genitales, y muestran las conductas características de su especie. Por ejemplo, exhiben saltos rápidos y de corta duración, así como movimientos rápidos de las orejas, que los machos encuentran irresistibles (McClintock y Adler, 1978).

La conducta sexual de los roedores hembras depende de las hormonas gonadales presentes durante el estro: el estradiol y la progesterona. En la ratas, el estradiol aumenta unas 40 horas antes de que la hembra se vuelva receptiva; justo antes del inicio de la receptividad, el cuerpo lúteo comienza a segregar grandes cantidades de progesterona (Feder, 1981). Las ratas ovarectomizadas (ratas a las que se les han extirpado los ovarios) no son sexualmente activas. Aunque la receptividad sexual puede producirse en roedores ovarectomizados mediante la administración de, únicamente, elevadas dosis de estradiol, el tratamiento más efectivo es aquel que reproduce la secuencia normal de hormonas: una pequeña cantidad de estradiol, seguido de progesterona. La progesterona por si sola resulta ineficaz; por lo tanto el estradiol hace posible su eficacia. El efecto permisivo del estradiol requiere unas 16-24 horas, después de las cuales la inyección de progesterona produce conductas receptivas durante una hora (Takahashi, 1990). Los mecanismos neurales responsables de estos efectos se describe en más adelante en este mismo capítulo.

Los estudios con mutaciones dirigidas confirman la importancia del estradiol y la progesterona en la conducta sexual de roedores hembra. Rissman y cols. (1997) encontraron que las hembras de ratones sin receptores de estrógenos no eran receptivas a los machos incluso después del tratamiento con estradiol y progesterona, y Lydon y cols. (1995) observaron efectos similares en ratones hembras sin receptores de progesterona.

La secuencia del estradiol seguido de la progesterona tiene tres efectos en las ratas hembras: incrementa su receptividad, su propioceptividad y su atractivo. La *receptividad* se refiere a la capacidad y disposición para copular (para aceptar los avances del macho manteniéndose quieta y mostrando lordosis cuando éste intenta montarla). La *propioceptividad* se refiere al deseo de copular, demostrado por el hecho de buscar al macho y llevar a cabo conductas que tienden a excitar el interés sexual de éste. El *atractivo* se refiere a los cambios fisiológicos y conductuales que afectan al macho. Las ratas macho (al igual que muchos otros mamíferos macho) son más sensibles a las hembras que están en estro («en celo»). Los machos

oxitocina Hormona segregada por la neurohipófisis; provoca la contracción de la musculatura lisa de los conductos de leche, el útero y el sistema de eyaculación masculino; también actúa como neurotransmisor cerebral.

prolactina Hormona de la adenohipófisis, necesaria para producir leche; tiene un efecto inhibitorio sobre la conducta sexual masculina.

lordosis Reflejo sexual espinal que puede observarse en muchas hembras de mamíferos cuadrúpedos; consiste en arquear la espalda como respuesta a la aproximación de un macho o a un contacto en los flancos, lo que produce la elevación de los cuartos traseros.

ignorarán a las hembras ovarectomizadas, pero las inyecciones estradiol y progesterona restauran su atractivo (y también cambian su conducta hacia el macho). Los estímulos que excitan el interés sexual de las ratas macho incluyen el olor y la conducta de la hembra. En algunas especies también hay cambios visibles tales como el abultamiento de la piel de la región genital en el mono hembra, que también afectan a su atractivo sexual.

Efectos organizadores de los andrógenos sobre la conducta: masculinización y desfeminización

El dicho «la tendencia de la naturaleza es crear una hembra» es aplicable tanto la conducta sexual como a los órganos sexuales. Así, si el cerebro de un roedor *no* es expuesto a andrógenos durante un período crítico del desarrollo, el animal presentará conductas sexuales femeninas de adulto (si entonces se administran estradiol y progesterona). Por suerte para los experimentadores, en las ratas y en varias otras especies de roedores, que nacen en condiciones de bastante inmadurez este período crítico tiene lugar poco después del nacimiento. Así, si se castra una rata macho inmediatamente después del nacimiento, se le permite llegar a la vida adulta, y entonces se le administran inyecciones de estradiol y progesterona, responderá a la presencia de otro macho arqueando su espalda y presentando los cuartos traseros. En otras palabras, actuará como si fuera una hembra (Blaustein y Olster, 1989).

Por el contrario, si se expone el cerebro de un roedor a andrógenos durante el desarrollo, ocurren dos fenómenos: la desfeminización conductual y la masculinización conductual. La *desfeminización conductual* se refiere a los efectos organizadores de los andrógenos que impiden que el animal muestre una conducta sexual femenina en la etapa adulta. Como veremos del próximo capítulo, este efecto se consigue suprimiendo el desarrollo de los circuitos neurales que controlan la conducta sexual de la hembra. Por ejemplo si se ovarectomiza a un roedor hembra y se le inyecta testosterona inmediatamente después del nacimiento, no responderá a una rata macho cuando sea adulta y se le inyecte estradiol y progesterona. La *masculinización conductual* hace referencia al efecto organizador de los andrógenos que permite a los animales mostrar de adultos la conducta sexual masculina. Este efecto se consigue estimulando el desarrollo de los circuitos neurales que controlan la conducta sexual del macho. Por ejemplo, en el caso anterior, si a la hembra adulta se le administra testosterona de adulto en vez de estradiol y progesterona, entonces presentará la conducta de monta e intentará copular con hembras receptivas (véase Breedlove, 1992, y Carter, 1992, para referencias a estudios específicos). (Véase la ***figura 10.8***).

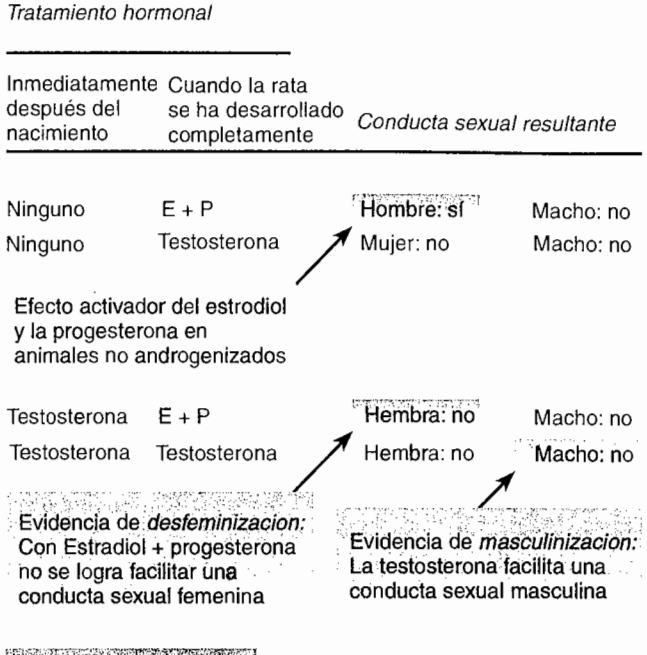


Figura 10.8

Efectos organizativos de la testosterona. Durante el período perinatal, la testosterona masculiniza y desfeminiza la conducta sexual de los roedores.

La investigación de Moore y sus colaboradores (revisada por Moore, 1986) indica que algunos de los efectos masculinizantes y feminizantes de los andrógenos son, incluso, más indirectos. Como veremos posteriormente en este capítulo, la rata hembra dedica una cantidad considerable de tiempo a lamer la región genital de sus crías. Esta conducta es muy útil porque estimula la micción y permite que la madre ingiera el agua y los minerales liberados por las crías, de manera que puedan ser reciclados en su leche.

Moore y sus colaboradores descubrieron que las madres dedican mucho más tiempo a lamer a las crías machos y se preguntaron si ésto podría tener algún efecto sobre la conducta sexual de estas crías posteriormente. De hecho, así fue. En primer lugar, los experimentadores encontraron que los andrógenos provocaban la secreción de una sustancia química dolorosa en la orina de las crías macho, lo que resultaba atractivo para las madres. En segundo lugar, encontraron que si destruían la capacidad de la madre para detectar el olor, las madres no podían prestar especial atención a los machos (dichos machos mostraban una disminución de su conducta sexual cuando eran adultos). Pero si los experimentadores cepillaban cada día los genitales de las crías macho con un pequeño pincel, estos animales mostraban un incremento de su conducta sexual cuando crecían. Por lo tanto, al menos algunos de los efectos organizadores de los andrógenos actúan a través de un intermediario, la madre.

Efectos de las feromonas

Las hormonas trasmiten mensajes de una parte del cuerpo (la glándula secretora) a otra (el tejido diana). Otra clase de sustancias químicas, denominadas **feromonas**, trasmiten mensajes de un animal a otro. Algunas de estas sustancias, al igual que las hormonas, afectan a la conducta reproductora. Karlson y Luscher (1959) acuñaron el término a partir del término griego *pherien*, «transportar», y *horman* «excitar». Las feromonas son liberadas por un animal y afectan directamente a la conducta o a la fisiología de otro. En los mamíferos, la mayoría de las feromonas se detecta mediante el olfato.

Las feromonas pueden afectar a la fisiología y a la conducta reproductora. Vamos a considerar en primer, lugar los efectos sobre la fisiología de la reproducción. Cuando los ratones hembras se estabulan juntos, sus ciclos de estro se lentifican y acaban por detenerse. Este efecto es conocido como el **efecto Lee-Boot** (van der Lee y Boot, 1955). Si se expone a estos grupos de hembras al olor del macho (o al de su orina) sus ciclos de estro vuelven aparecer y tienden a sincronizarse. Este efecto es conocido como **efecto Whitten** (Whitten, 1959). El **efecto Vandenbergh** (Vandenbergh, Whitsett y Lombardi, 1975) consiste en la aceleración del inicio de la pubertad en un roedor hembra provocado por el olor del macho. Tanto el efecto W como el efecto V están provocados por un conjunto de componentes que sólo están presentes en la orina de machos adultos intactos (Ma, Miao y Novotny, 1999; Novotny y cols., 1999); la orina de un macho joven o castrado no produce ese efecto. Por lo tanto, la producción de esta feromona requiere la presencia de testosterona.

El **efecto Bruce** (Bruce, 1960a, 1960b) es un fenómeno especialmente interesante: cuando una hembra de ratón recién preñada se encuentra con un ratón macho normal distinto a aquel con el que se ha apareado, es muy probable que la gestación se malogre. También este efecto está causado por sustancias segregadas en la orina de los machos intactos (pero no en la de los machos que han sido castrados). Por consiguiente, un ratón macho que se encuentra con una hembra preñada es capaz de malograr el nacimiento de las crías que llevan el material genético de otro macho y posteriormente fecundar el mismo a la hembra. Este fenómeno es ventajoso incluso desde el punto de vista de la hembra. El hecho de que el nuevo macho haya conseguido dominar el territorio del macho viejo indica que, seguramente, está más sano y es más fuerte, y que por lo tanto sus genes contribuirán a la formación de una camada que tiene más posibilidades de sobrevivir.

Como se vio en el capítulo 7, la detección de los olores es posible gracias a los bulbos olfativos, que constituyen el sistema olfativo primario. Sin embargo, los cuatro efectos que ejercen las feromonas sobre los ciclos reproductivos, parecen estar mediados por otro órgano —**el órgano vomeronasal (OVN)**— que consiste en un pequeño grupo de receptores sensoriales dispuestos alrededor de una bolsa conectada mediante un canal con el conducto nasal. El órgano vomeronasal, presente en todas las categorías de mamíferos, excepto en los cetáceos (ballenas y delfines), proyecta al **bulbo olfativo accesorio**, situado inmediatamente detrás del bulbo olfativo (Wysocki, 1979), (véase la ***figura 10.9***). El OVN contiene dos amplias familias de multigenes de moléculas receptoras de ligandos de proteínas-G (V1R y V2R), que son responsables de la detección de las sustancias químicas que actúan como feromonas (1995; 1997). Estas moléculas receptoras están lejanamente relacionadas con las presentes en el epitelio olfativo.

Es probable que el órgano vomeronasal no detecte moléculas trasportadas por el aire, como el epitelio olfativo, sino que sea sensible a compuestos no volátiles que se encuentran en la orina y en otras sustancias. De hecho, la estimulación de un nervio de la región nasal del hámster hace que el fluido sea bombeado al órgano vomeronasal lo que expone a los receptores a cualquier sustancia que puede estar presente (Meredith y O´Connell, 1979). Este bombeo se activa cada vez que el animal encuentra un estímulo nuevo (Meridith, 1994).

La extirpación del bulbo olfativo accesorio altera el efecto Lee-Boot, el efecto Whitten, el efecto Vandenbergh, y el efecto Bruce; por lo tanto el sistema vomeronasal es

feromona Sustancia química liberada por un animal, que afecta a la conducta o a la fisiología de otro animal; por lo general actúa a través del olfato o del gusto.

efecto Lee-Boot Lentificación o eventual desaparición del ciclo estral en grupos de animales hembras que viven juntos; está provocado por una feromona en la orina del animal; se observó por primera vez en ratones.

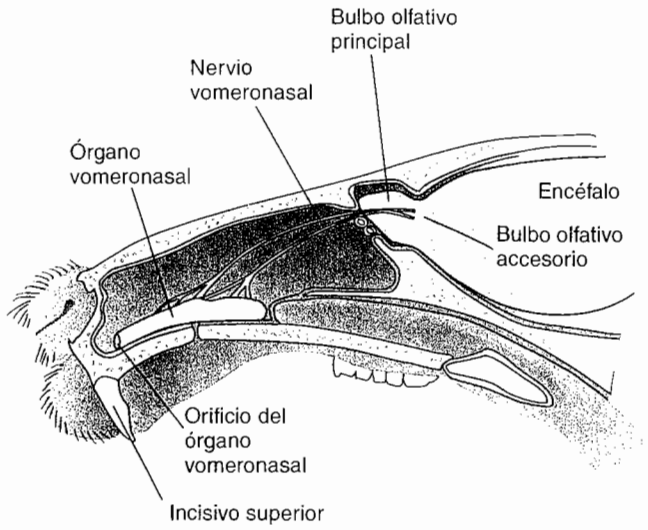
efecto Whitten Sincronización de los ciclos menstruales o ciclos estrales en un grupo de hembras, lo cual sólo ocurre cuando hay una feromona en la orina del macho.

efecto Vandenberg Adelanto del comienzo de la pubertad, observado en animales hembras que conviven con machos; está provocado por una feromona presente en la orina de los machos; inicialmente se observó en ratones.

efecto Bruce Cese de la gestación provocado por el olor de una feromona existente en la orina de otro macho distinto al que fecundó a la hembra; se observó por primera vez en ratones.

órgano vomeronasal (OVN) Órgano sensorial que detecta la presencia de determinadas sustancias químicas, especialmente cuando se olfatea activamente un líquido; media el efecto de ciertas feromonas.

bulbo olfativo accesorio Estructura neural, localizada en el bulbo olfativo principal, que recibe información desde el órgano vomeronasal.



10.9

Sistema olfatorio accesorio de los roedores.
(Adaptado de Wysocki, C. J. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 1979, *3*, 301-341).

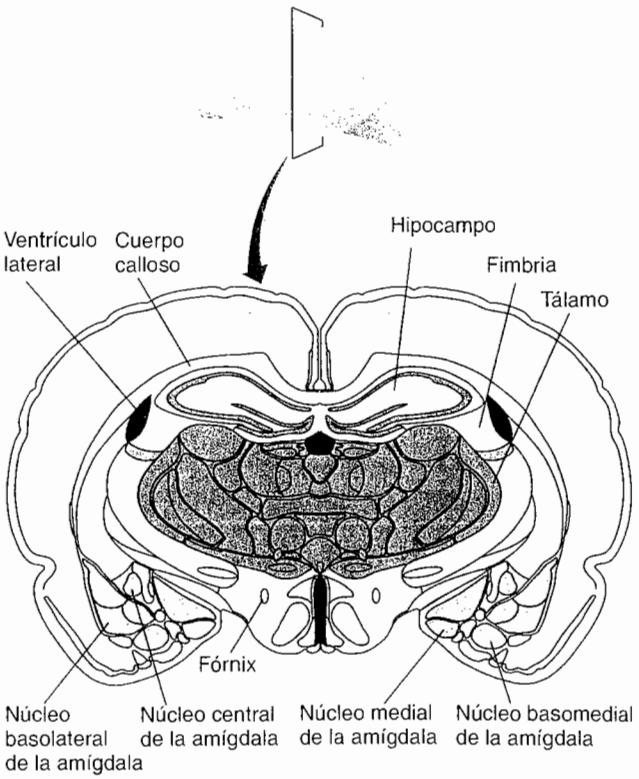
esencial para aparición de dichos fenómenos (Halpern, 1987). El bulbo olfativo accesorio envía axones al **núcleo medial de amígdala**, que su vez proyecta al área preóptica del hipotálamo anterior así como al núcleo ventromedial del hipotálamo. (Como veremos en el capítulo 7, estas mismas proyecciones las tiene el bulbo olfativo principal). Por lo tanto, los circuitos neurales responsables de los efectos de estas feromonas parecen involucrar a estas regiones. Como veremos posteriormente, el área preóptica, la amígdala medial y el núcleo ventromedial del hipotálamo juegan papeles importantes en las conductas reproductoras (***véase la figura 10.10***).

El efecto Bruce implica un aprendizaje; la hembra obviamente aprende a reconocer el olor del macho con el que se ha apareado, puesto que su olor no le provoca el aborto si se encuentra con él posteriormente. Este aprendizaje parece requerir la actividad de un conjunto de axones noradrenérgicos que penetran en los bulbos olfativos y establecen sinapsis tanto con neuronas del bulbo olfativo principal como del accesorio. Keverne y de la Riva (1982) encontraron que si se destruían estos axones mediante infusiones de 6-hidroxidopamina (6-HD), los ratones hembras no aprendían a reconocer el olor del macho que se había apareado con ellas; incluso el olor de *ese* macho podía provocar un aborto.

núcleo medial de la amígdala Núcleo que recibe información olfativa desde el bulbo olfativo y el bulbo olfativo accesorio; está implicado en los efectos de los olores y las feromonas sobre la conducta reproductora.

Es posible que los estímulos asociados con la copulación desencadenen el mecanismo noradrenérgico e «impriman» el olor del macho en la hembra, asegurando que ésta no abortará si posteriormente se encuentra con su olor. De hecho, Rosser y Keverne (1985) encontraron que la estimulación vaginal incrementa la actividad de los axones noradrenérgicos que inervan los bulbos olfativos. Tal como han mostrado otros estudios (Gray, Freeman y Skinner, 1986; Leon, 1987), para el aprendizaje olfativo es necesaria la liberación de noradrenalina en los bulbos olfativos.

Halem, Cherry y Baum (2001) encontraron que el apareamiento cambiaba la respuesta de las neuronas en la amígdala medial ante el olor del macho con el que la hembra se había apareado. Cruzaron un grupo de ratones hembras con un macho y a otro grupo de hembras les expusieron simplemente a la estimulación de un lecho que contenía orina de otros ratones macho. 42 horas después, expusieron ambos grupos de ratones a dos tipos de lecho: el lecho que contenía la orina «familiar» (del macho con el que la hembra se había apareado o simplemente olido) y orina «no familiar», de un macho de una cepa genéticamente distinta. Las neuronas de la amígdala medial de las hembras que no se habían apareado, respondían de la misma manera tanto a la orina



10.10

Sección coronal del cerebro de rata en la que se muestra la localización de la amígdala.
(Adaptado de Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. New York: Elsevier, 1992).

«familiar como a la no familiar», pero las neuronas de la amígdala medial de las hembras que se habían apareado mostraron un incremento de la activación sólo ante la orina «no familiar». En otras palabras el acto de aparearse instruía al sistema vomeronasal para ignorar la feromonas asociada con el olor del macho cuestión.

Más allá de los efectos sobre la fisiología reproductora, algunas feromonas afectan directamente a la conducta. Por ejemplo, las feromonas presentes en las secreciones vaginales de la hembra de hámster, estimulan la conducta sexual de los machos. Los machos se ven atraídos por las secreciones de las hembras, y huelen y lamen los genitales de las hembras antes de la copulación. De hecho, parece haber dos categorías de feromonas: una detectada por el órgano vomeronasal y otra detectada por el epitelio olfativo; la conducta de apareamiento del hámster macho se altera sólo si se interrumpen *ambos* sistemas (Powers y Winans, 1975; Winans y Powers, 1977). Como hemos visto, tanto los sistemas olfativo primario como accesorio envían fibras al núcleo medial de la amígdala. Lehman y Winans (1982) encontraron que las lesiones de la amígdala medial abolía la conducta sexual del hámster macho. Por lo tanto, la amígdala es parte del sistema que media los efectos las feromonas sobre la conducta sexual de los hámsteres macho.

Singer y sus colaboradores (Singer y cols., 1986; Singer, 1991; Jang, Singer y O'Connell, 2001) consiguieron aislar y analizar la estructura molecular de una feromona de las secreciones vaginales de los hámsteres hembra que provoca atracción sexual, una proteína que ellos denominaron *afrodisina.* Probaron la eficacia de esta feromona impregnándola en los cuartos traseros de un hámster macho anestesiado; otros machos de prueba que olían la sustancia intentaban montar al animal. Magert y cols., (1999) encontraron que el gen responsable de la producción de afrodisina está activo en las células del útero y la vagina del hámster, y Pes y cols., (1998) encontraron evidencia de una proteína que se unía a sustancias olorosas y que era similar a la afrodisina del epitelio olfativo del ratón.

Algunas pruebas sugieren que los machos también podrían producir feromonas sexuales que afectan a la conducta de las hembras. Si se les deja elegir, las ratas hembras receptivas prefieren estar cerca de los machos normales antes que de los machos que han sido castrados; esta preferencia desaparece si se destruye su órgano vomeronasal (Romero y cols., 1990). Halem, Baum y Cherry (2001) encontraron que las neuronas del OVN respondían de manera distinta en los ratones hembras que en los machos; las neuronas del OVN nasal de la hembra de ratón se activaban por el olor de la orina del macho pero no por la orina de la hembra; en machos se observaba lo contrario (véase la ***figura 10.11***).

Parece ser que en humanos ocurren también algunos fenómenos relacionados con las feromonas. McClintock (1971) estudió el ciclo menstrual de las mujeres que asistían a un colegio universitario femenino. Encontró que las

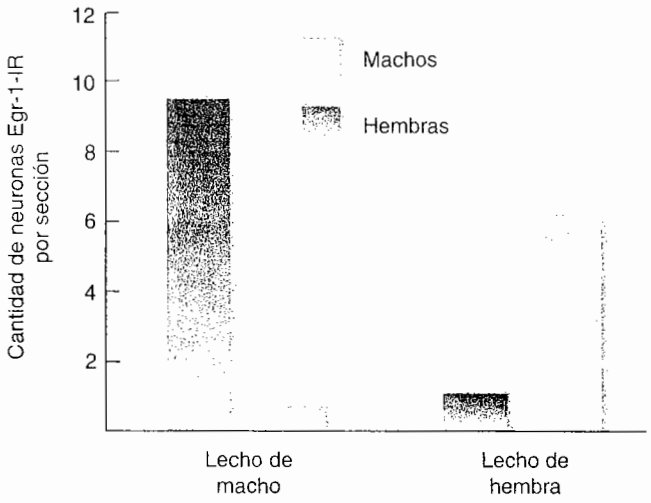


figura 10.11

Activación de neuronas del órgano vomeronasal basal de ratones machos y hembras expuestos al contacto con lecho que contenía orina de ratones machos o hembras. Egr-1 es una proteína similar a la proteína Fos; por lo tanto, su presencia indica activación neural.

(Adaptado de Halem, H. A., Baum, M. J., y Cherry, J. A. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 2474–2480).

mujeres que pasaban una gran parte del tiempo juntas, tendían a presentar ciclos sincronizados —sus períodos menstruales se iniciaban con una diferencia de uno o dos días entre ellas—. Además, las mujeres que pasaban regularmente un tiempo con varones tendían a presentar ciclos más cortos que las que raramente lo hacían (¿o que no tenían la oportunidad de estar expuestas a su olor?).

Russell, Switz y Thompson (1980) obtuvieron evidencia directa de que los estímulos olfativos pueden sincronizar los ciclos menstruales de las mujeres. Los investigadores recogieron muestras diarias del sudor axilar de una mujer. Disolvieron las muestras en alcohol y mojaron con ellas el labio superior de un grupo de mujeres tres veces a la semana, en el orden en el que las muestras fueron obtenidas. Los ciclos de las mujeres que recibieron el extracto (pero no los de sujetos control a las que se mojaba los labios con alcohol puro) empezaron a sincronizarse con el ciclo de la donante. Estos resultados fueron confirmados por estudios similares llevados a cabo por Stern y McClintock (1998) quienes encontraron que componentes de la axila de mujeres, tomados alrededor del momento de la ovulación, alargaban los ciclos menstruales de otras mujeres, y los componentes tomados en momentos posteriores del ciclo los acortaban. Shinohara y cols. (2001) encontraron que estos efectos se debían a cambios en la tasa de secreción de HL inducidos por feromonas.

Varios estudios han encontrado que dos componentes presentes en el sudor humano tienen distintos efectos en varones y mujeres. Jacob y McClintock (2000) encon-

traron que la sustancia química *androstadiona* incrementa la alerta y el humor positivo en mujeres pero disminuye el humor positivo en varones. Un estudio con imágenes funcionales de Savic y cols. (2001) encontró que la androstadiona activaba el área preóptica y el hipotálamo ventromedial en mujeres, mientras que la sustancia estrogénica *estratetraína* activaba el núcleo paraventricular y el hipotálamo dorsomedial en varones.

Dos estudios recientes sugieren que varones y mujeres pueden poseer hormonas que sirven para atraer a potenciales parejas sexuales. Un estudio doble ciego de Cutler, Friedmann y McCoy (1998) encontró que los varones que utilizaban una colonia para después del afeitado que contenía una sustancia denominada 10X, vendida comercialmente como una feromona masculina, mostraban un incremento de la frecuencia de sus encuentros sexuales y del número de veces que dormían con su pareja romántica. Aproximadamente el 41 por ciento de los varones que utilizaban la feromona mostraron un incremento de tres o más conductas sociosexuales, comparado con aproximadamente el 9,5 por ciento de los usaron un placebo. Otro estudio doble ciego, de McCoy y Pitino (2002), siguió un procedimiento similar y encontró resultados similares con mujeres que utilizaron un perfume mezclado con un 10:13, una sustancia que se vende comercialmente como feromona femenina. Este estudio encontró que aproximadamente el 74 por ciento de las mujeres mostraban un incremento de tres o más conductas sociosexuales, comparado con aproximadamente el 23 por ciento de aquellas que usaron un placebo. Los autores de estos estudios concluyeron que las sustancias químicas convirtieron a sus portadores en miembros más atractivos para el otro sexo.

Un examen más cuidadoso de los datos sugiere que la magnitud del fenómeno no es tan grande como pueda parecer. Por ejemplo, en el estudio de McCoy y Pitino, se encontró que las mujeres del grupo de la feromona estaban teniendo encuentros cada 11.1 días (de media) antes de que la sustancia fuera mezclada con su perfume. Después de la mezcla del perfume, tuvieron encuentros cada 7,3 días. Por contrario las mujeres del grupo placebo estaban teniendo encuentros cada 5,5 días (más del doble de las mujeres del grupo de la feromonas), y este número disminuyó hasta una vez cada 9,1 días después de que su perfume fuera mezclado con el placebo. En otras palabras, la disminución de la frecuencia de los encuentros de las mujeres en el grupo placebo fue mayor que el incremento de las mujeres del grupo de la feromonas. Estos resultados necesitan claramente estudios posteriores.

Aparte del hecho de que las feromonas puedan jugar o no un papel en la atracción sexual en los humanos, el olor familiar de una pareja sexual tiene, probablemente, un efecto positivo en la activación sexual —del mismo modo que la visión de esta pareja o el sonido de su voz. Generalmente, no somos conscientes del hecho, pero podemos identificar a otras personas basándonos en indicios olfativos. Por ejemplo, en un estudio de Russell (1976) se encontró que las personas podían distinguir por el olor entre las camisetas que ellos habían llevado y los que habían llevado otras personas. También podían decir si la persona que había llevado la camiseta que se les presentaba era un hombre o una mujer. Por lo tanto parece probable que varones y mujeres puedan *aprender* a sentirse atraídos por los olores característicos de sus parejas, del mismo modo que pueden aprender a sentirse atraídos por el sonido de su voz. En una situación como ésta, los olores actúan simplemente como indicios sensoriales, no como feromonas.

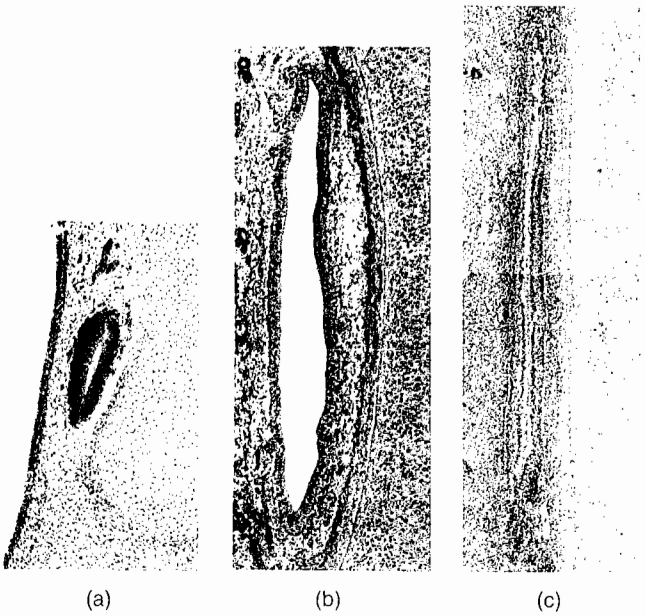


Figura 10.12

Fotomicrografías de secciones transversales del órgano vomeronasal humano. A) Feto de 10 semanas. B) Bebé recién nacido. C) Adulto de 45 años.
(De Monti-Bloch, L., Jennings-White, C., y Berliner, D. L. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1998, *855*, 373-389).

Hasta hace poco, la mayoría de los investigadores creía que la nariz humana no contenía ningún órgano vomeronasal, y por lo tanto asumían que todos los efectos de las feromonas en humanos implicaban la actividad del sistema olfativo principal. Sin embargo, estudios recientes sugieren que sí tenemos tal órgano y que éste contiene neuronas quimiosensibles. Dos cirujanos plásticos, García-Velasco y Mondragón (1991) examinaron la mucosa activa de 1000 pacientes durante la reconstrucción quirúrgica de sus narices y encontraron órganos vomeronasales en prácticamente todos los casos. Este órgano mide entre 2-10 mm de largo y 1 mm de diámetro, y está situado a lo largo del septum nasal (puente de tejido entre las fosas nasales), aproximadamente a 2 cm de la apertura de las fosas. El OVN puede ser visto incluso mediante un barrido de la nariz con IRM (Abolmaali y cols., 2001). (Véase la ***figura 10.12.***)

Ciertamente, no hay duda de que el órgano vomeronasal existe en humanos. Sin embargo, no todos los investigadores están de acuerdo en que el OVN detecte feromonas. La densidad de neuronas en el OVN es muy escasa, y los investigadores todavía no han conseguido trazar las conexiones neurales desde este órgano hasta el cerebro (Doty, 2001), lo que ha llevado a algunos investigadores a la conclusión de que él OVN es un órgano vestigial como lo es el apéndice humano. La evidencia muestra con claridad que la fisiología reproductora humana está afectada por las feromonas, pero es posible que estas señales químicas sean detectadas por el sistema olfativo «estándar»—las células receptoras del epitelio optativo— y no por las células del OVN.

Conducta sexual humana

La conducta sexual humana, al igual que la de otros mamíferos, está influida por los efectos activadores de las hormonas gonadales y, casi seguro, también por los efectos organizadores. Pero como veremos en las secciones siguientes, los efectos de estas hormonas son distintos en nuestra especie, especialmente en las mujeres.

Si las hormonas tienen efectos organizadores sobre la conducta sexual humana, tienen que ejercer estos efectos alterando el desarrollo del cerebro. A pesar de que hay evidencias claras de que la exposición prenatal a los andrógenos afecta al desarrollo del cerebro humano, todavía no podemos estar seguros de que esta exposición tenga efectos conductuales que perduren a largo plazo. Las pruebas que tratan de este tema se discuten posteriormente, en la sección de orientación sexual.

Efectos activadores de las hormonas sexuales en las mujeres

Como hemos visto, la conducta sexual de la mayoría de las hembras de mamíferos no primates está controlada por las hormonas ováricas estradiol y progesterona. (En algunas especies, tales como gatos y conejos, sólo es necesario el estradiol). Como indica Wallen (1990), las hormonas ováricas, no sólo controlan la *disposición* (o incluso, deseo) de una hembra en estro para copular, sino también su *habilidad* para copular. Es decir, una rata macho no puede copular con una hembra que no esté en estro. Incluso si la pudiera dominar y montarla, la hembra no mostraría la respuesta de lordosis y el macho sería incapaz de lograr la penetración. Por lo tanto parece que el proceso evolutivo ha seleccionado animales que sólo se aparean en el período en el que la hembra puede quedarse preñada. El control neural de la respuesta de lordosis y los efectos de las hormonas ováricas sobre ella, se describen más adelante en este capítulo.

En los primates superiores (incluida nuestra propia especie), la habilidad para copular no está controlada por las hormonas ováricas. No hay barreras físicas para el encuentro sexual en ningún momento del ciclo menstrual. Si una mujer u otra hembra de primates consiente en tener actividad sexual en cualquier momento (o es forzada a ello por el macho), el encuentro puede, ciertamente, tener lugar.

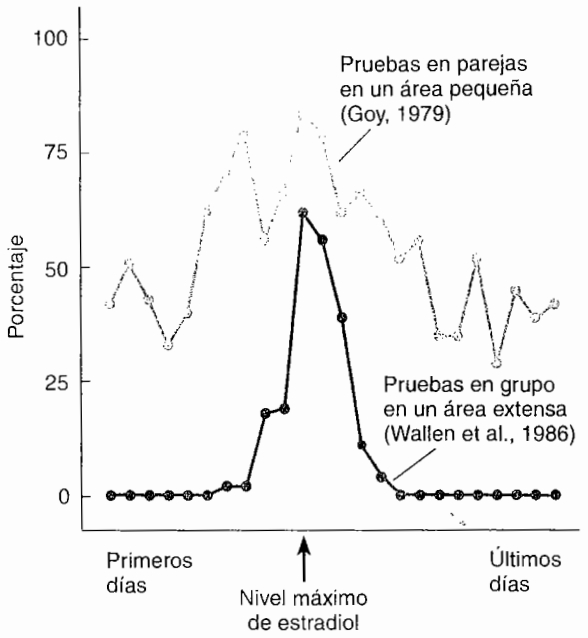


Figura 10.13

Porcentaje de pruebas en las que la eyaculación tuvo lugar durante el ciclo menstrual de un mono hembra.
(Adaptado de Wallen, K. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1990, *14*, 233–241; after Goy, 1979 and Wallen et al., 1984).

Aunque las hormonas ováricas no *controlan* la actividad sexual de las mujeres, si pueden tener influencia sobre su interés sexual. Los estudios iniciales mostraron que las fluctuaciones en los niveles de hormonas ováricas sólo tenían un efecto menor sobre el interés sexual de las mujeres (Adams, Gold y Burt, 1978; Morris y cols., 1987). Sin embargo, tal como señaló Wallen (1990), estos estudios han sido llevados a cabo casi todos, con mujeres casadas que vivían con sus maridos. En las relaciones monógamas, estables, en las que la pareja suele estar junta todos los días, la actividad sexual puede ser iniciada por cualquiera de los dos. Normalmente el marido no fuerza a su mujer a tener relaciones sexuales, pero incluso aunque ella no esté interesada en tenerlas en un momento dado, puede que quiera tenerlas debido al afecto que siente por su pareja. Por lo tanto, los cambios en el interés sexual y la excitabilidad podrían no verse siempre reflejados por cambios en la conducta sexual. De hecho, en un estudio con parejas lesbianas (cuyos ciclos menstruales es muy probable que estuvieran sincronizados) se encontró un incremento significativo del interés y la actividad sexual durante los días intermedios de los ciclos de las mujeres (Matteo y Riss-

man, 1984), lo que sugiere que las hormonas ováricas *influyen* en el interés sexual de las mujeres.

Varios estudios han mostrado que la conducta sexual de monos hembra, al igual que la de las mujeres, sólo muestra una escasa relación con sus ciclos menstruales. Sin embargo, la mayoría de estos estudios han sido llevados a cabo con un número reducido en monos que vivían en jaulas pequeñas. Por lo tanto, el coito tenía tantas probabilidades de ser iniciado por el macho como por la hembra. Wallen y cols. (1986) observaron a monos hembra que vivían en grupos numerosos y en jaulas grandes, en una situación en la que las hembras podían buscar pareja sexual si querían pero también podían evitar contacto sexual si así lo preferían. La figura 10.13 contrasta los resultados de estos dos tipos de estudios; obsérvese que la actividad sexual de las hembras que vivían en grupos amplios mostraba una correspondencia estrecha con sus ciclos de hormonas ováricas (véase la ***figura 10.13***).

Estos resultados plantean una cuestión interesante si todos los encuentros sexuales de una mujer fueran iniciados por ella, independientemente de los deseos de su pareja, ¿hallaríamos un efecto tan marcado de las hormonas ováricas como el que hallaron Wallen y colaboradores en monos? Según mostraron Alexander y cols. (1990), las mujeres que toman anticonceptivos orales (que impiden el ciclo normal de secreción de hormonas ováricas) tenían menos probabilidades de mostrar fluctuaciones del interés sexual durante el ciclo menstrual. Van Goozen y cols. (1997) encontraron que la actividad sexual iniciada por varones y por mujeres mostraba relaciones muy distintas según el ciclo menstrual de la mujer (y por tanto de su nivel de hormonas ováricas). La tasa con la que los varones iniciaban la actividad sexual era aproximadamente la misma a lo largo de todo el ciclo de la mujer, mientras que la actividad sexual iniciada por las mujeres mostraban un pico identificable alrededor del momento de la ovulación, cuando los niveles de estradiol eran más altos (véase la ***figura 10.14***).

Wallen (2001) señaló que aunque las hormonas ováricas pueden afectar al interés sexual de la mujer, su conducta también puede está influenciada por otros factores. Por ejemplo si una mujer no quiere quedarse embarazada y no tiene la confianza absoluta en su método anticonceptivo, puede evitar el encuentro sexual a mitad del ciclo, alrededor del momento de la ovulación —incluso si su interés sexual potencial está en el nivel máximo. Por otra parte, es más probable que las mujeres que *quieren* quedarse embarazadas inicien el encuentro sexual durante el tiempo en el que es más probable concebir.

Diversos estudios sugieren que los andrógenos pueden estimular el interés sexual de las mujeres. Existen dos fuentes principales de andrógenos en el cuerpo femenino: los ovarios y las glándulas suprarrenales. Los esteroides sexuales ováricos primarios son, por supuesto, el estradiol y la progesterona, pero estas glándulas también producen

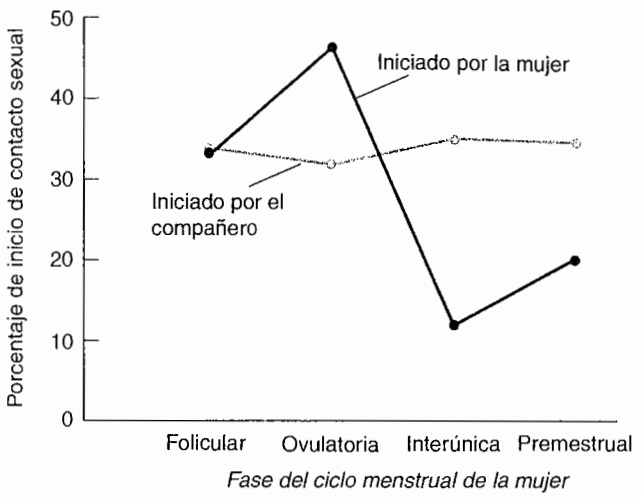


Figura 10.14

Distribución de la actividad sexual de parejas heterosexuales iniciadas por el hombre y por la mujer. (Adaptado de Wallen, K. *Hormones and Behavior,* 2001, *40,* 339–357. After data from Van Goozen et al., 1997).

testosterona. Las glándulas suprarrenales producen otro andrógeno, la androstenediona, junto con otros esteroides adrenocorticales.

Las evidencias relativas al papel de los andrógenos sobre el interés sexual de las mujeres son de diversa índole (Wallen , 2001). La mayoría de los estudios que investigan este tema han utilizado dos metodologías: establecer correlaciones entre los niveles de andrógenos de la mujer y su interés y conducta sexual o evaluar los efectos de la administración de hormonas en mujeres que han pasado la menopausia o cuyos ovarios han sido extirpados. Actualmente, la conclusión más probable parece ser que aunque los andrógenos por sí mismos (en ausencia de estradiol) no estimulan el interés sexual de la mujer, si parecen amplificar los efectos del estradiol. Por ejemplo Shifren y cols. (2000) estudiaron un grupo de mujeres ovarectomizadas con edades comprendidas entre los 31-56 años que estaban recibiendo una terapia con estrógenos. Además del estrógeno, se les administró mediante un parche subcutáneo, un placebo, o una dosis de testosterona (se utilizaron dos tipos de dosis). Aunque el placebo produjo un efecto positivo, la testosterona incrementó en mayor medida la actividad sexual y la tasa de orgasmos. Las mujeres que recibieron la dosis más alta de testosterona mostraron un incremento de las fantasías sexuales, la masturbación y los coitos entre dos o tres veces por encima de su nivel basal; informaron asimismo de mayores niveles de bienestar.

Otra hormona, la oxitocina, también puede jugar un papel en la respuesta sexual de la mujer. Como hemos visto anteriormente en este capítulo, la oxitocina parecen esti-

mular las contracciones del útero y de la vagina que acompañan al orgasmo. Algunos investigadores han sugerido que la presencia de oxitocina antes de la actividad sexual podría incrementar el interés sexual de la mujer (Anderson-Hunt y Dennerstein, 1995).

Efectos activadores de las hormonas sexuales en varones

Aunque las mujeres y los mamíferos con ciclos de estro difieren en su reactividad comportamental a las hormonas sexuales, los hombres se parecen a otros mamíferos en su reactividad conductual a la testosterona. Con niveles normales pueden ser potentes y fértiles; sin testosterona la producción de espermatozoides cesa, y más pronto o más tarde también lo hace su potencia sexual. En un estudio doble ciego, Bagatell y cols. (1994) administraron a jóvenes varones voluntarios un placebo o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), para suprimir la secreción de andrógenos testiculares. En dos semanas, los sujetos que recibieron el antagonista de la GnRH informaron de una disminución del interés sexual, las fantasías sexuales, y los coitos. Los hombres que recibieron dosis de testosterona restitutivas junto con el antagonista, no mostraron estos cambios.

La disminución de la actividad sexual después de la castración es bastante variable. Como mostraron Money y Ehrhardt (1972) algunos de los hombres pierden la potencia inmediatamente, mientras que otros muestran una disminución gradual y lenta a lo largo de varios años. Quizás al menos parte de la variabilidad se deba a la experiencia previa; la práctica, no sólo puede «perfeccionar», sino también impedir la disminución de la función. Aunque no existe evidencia directa de esta posibilidad en humanos, Wallen y sus colaboradores (Wallen y cols., 1991; Wallen, 2001) inyectaron una antagonista de la GnRH a siete monos rhesus machos adultos que formaban parte de un grupo más amplio. La inyección suprimió la secreción de testosterona, y la conducta sexual declinó después de una semana. Sin embargo la disminución estuvo relacionada con el rango social del animal y la experiencia sexual: los machos de más alto rango, con más experiencia sexualmente, continuaron copulando. De hecho, el macho con el rango más alto continuó copulando y eyaculando en la misma tasa que anteriormente, a pesar incluso de que su secreción de testosterona se suprimió durante al menos ocho semanas. La conducta de monta del mono de rango inferior desapareció totalmente y no reapareció hasta que la secreción de testosterona se recuperó del tratamiento anti-GnRH.

La testosterona no sólo afecta a la actividad sexual, sino que también se ve afectada por ella —incluso por el hecho de pensar en ella. Un científico afincado en una isla remota (anónimo, 1970) se afeitaba cada día con una maquinilla eléctrica y después pesaba los pelos. Justo antes de dejar la isla para visitar tierra firme (y compañía femenina), su barba comenzó a crecer a mayor velocidad, dado que la tasa de crecimiento de la barba se relaciona con los niveles de andrógenos, este efecto indica que la anticipación la actividad sexual estimula la producción de testosterona. Confirmando estos resultados, Hellhammer, Hubert y Schurmeyer (1985) encontraron que el hecho de ver una película erótica incrementaba el nivel de testosterona de los hombres.

Como vimos anteriormente en este capítulo, la oxitocina y la prolactina podrían jugar un papel en la conducta sexual masculina. Ambas hormonas segregan durante el orgasmo y ambas podrían ser, al menos parcialmente, responsables del período refractario.

Orientación sexual

¿Qué es lo que controla la orientación sexual de una persona: el género de la pareja sexual preferida? Algunas personas (especialmente varones) que son esencialmente heterosexuales han tenido alguna experiencia homosexual en algún momento de sus vidas. Aunque muchos animales muestran ocasionalmente episodios de actividad sexual con un miembro del mismo sexo, la homosexualidad *exclusiva* parece ocurrir sólo en humanos (Ehrhardt y Meyer-Bahlburg, 1981). Los animales de otras especies, si no son exclusivamente heterosexuales, es probable que sean bisexuales, estableciendo relaciones sexuales con miembros de ambos sexos; en cambio, el número de varones y mujeres que se describen asimismo como exclusivamente homosexuales supera a los que se describen como bisexuales.

Algunos investigadores creen que la homosexualidad es el resultado de las experiencias infantiles, especialmente de las interacciones entre el niño y sus padres. Un estudio llevado a cabo a gran escala con varios centenares de varones y mujeres homosexuales por Bell, Weinberg y Hammersmith (1981) intentó evaluar los efectos de esos factores. Estos investigadores no hallaron ninguna prueba de que los homosexuales hubieran sido criados por madres dominantes o por padres sumisos, como habían sugerido algunos clínicos; el mejor predictor de la homosexualidad adulta era la propia manifestación de sentimientos homosexuales, que solía preceder a la actividad homosexual en unos tres años. Los investigadores concluyeron que sus datos no apoyaban las explicaciones sociales de la homosexualidad sino que eran consistentes con la posibilidad de que ésta estuviera, al menos en parte determinada biológicamente.

Si la homosexualidad tiene una causa fisiológica, ésta no consiste ciertamente en las variaciones en los niveles de hormonas sexuales durante la vida adulta. Muchos estudios han examinado los niveles de esteroides sexuales en varones homosexuales (Meyer-Bahlburg, 1984), y la gran mayoría de ellos han hallado que estos niveles son similares a los de los heterosexuales. Unos pocos estudios

sugieren que alrededor de un 30 por ciento de mujeres homosexuales presentan niveles elevados de testosterona (aunque inferiores a los que se encuentran en varones). Todavía no se conoce si estas diferencias están relacionadas con una causa biológica del lesbianismo o si las diferencias en el estilo de vida pudieran incrementar la secreción de testosterona.

Una causa biológica más probable de la homosexualidad, podría ser la existencia de diferencias sutiles en la estructura cerebral, causadas por diferencias en el grado de exposición prenatal a los andrógenos. Es posible, pues, el cerebro de los homosexuales varones no esté ni masculinizado ni desfeminizado, el de las mujeres homosexuales esté masculinizado y desfeminizado, y el de los bisexuales esté masculinizado, pero no desfeminizado. Por supuesto, esto no son más que *especulaciones* que hasta el momento no pueden sustentarse en datos en humanos; no son *conclusiones*. Deberían ser considerados como sugerencias para futuras investigaciones.

Androgenización prenatal de mujeres genéticas

La evidencia sugiere que los andrógenos prenatales pueden afectar a la conducta social humana y a la orientación sexual, así como a su anatomía. En un trastorno conocido como **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC),** las glándulas suprarrenales segregan cantidades anómalas de andrógenos. (*Hiperplasia* significa «formación excesiva»). La secreción de andrógenos se inicia antes del nacimiento; por lo tanto, este síndrome provoca masculinización prenatal. Los niños nacidos con HSC se desarrollan normalmente; los andrógenos sobrantes no parecen tener efectos significativos. Sin embargo, una niña con HSC nacerá con clítoris de gran tamaño y es probable que sus labios vaginales estén parcialmente fusionados. (Como se muestra en la figura 10.4, el escroto y los labios mayores se desarrollan a partir del mismo tejido fetal). Si la masculinización de los genitales es pronunciada, este efecto se corrige quirúrgicamente. En cualquier caso, una vez diagnosticado el síndrome, se le administra a la persona una hormona sintética que suprime la secreción anómala de andrógenos.

Money, Schwartz y Lewis (1984) estudiaron a 30 mujeres jóvenes con antecedentes de HSC. Todas ellas habían nacido con un clítoris de tamaño aumentado y con labios parcialmente fusionados lo que había llevado al diagnóstico. (Unos pocos casos leves habían estado sin diagnosticar durante varios años). Una vez establecido el diagnóstico, habían sido tratadas con fármacos que suprimen la secreción de andrógenos suprarrenales y, en los casos necesarios, se había practicado la cirugía genital. Money y sus colegas pidieron a las jóvenes que describieran su orientación sexual. Un 37 por ciento de las mujeres se describía a sí mismo como bisexual u homosexual, el 40 por ciento manifestó ser exclusivamente heterosexuales, y el 23 por ciento restante se negó a hablar sobre su vida sexual. Si se excluyen de la muestra las mujeres que no contestaron, la proporción de homosexuales o bisexuales se eleva aún 48 por ciento.

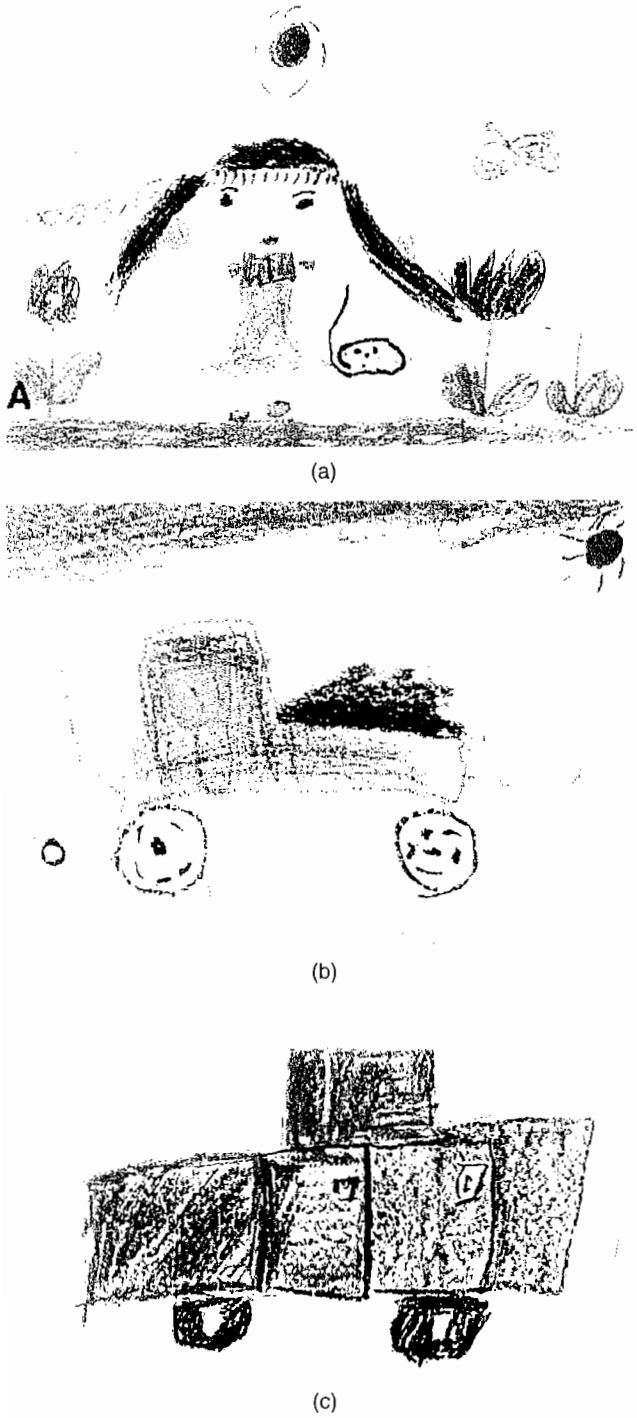
El informe Kinsey sobre la sexualidad de las mujeres (Kinsey y cols., 1943) indicó que aproximadamente un 10 por ciento de las mujeres americanas habían tenido algún contacto sexual con otra mujer a la edad de 20 años; en la muestra de mujeres expuestas a andrógenos prenatales, el porcentaje era al menos cuatro veces mayor. Los resultados sugieren por lo tanto que la exposición del feto femenino a unos niveles de andrógenos anómalamente altos, afectan a la orientación sexual.

En un estudio llevado a cabo por Lijima y sus colaboradores (2001), encontraron que la androgenización prenatal podría ser responsable de otras conductas sexualmente dimórficas, más allá de la orientación sexual. Los investigadores pidieron a niños pequeños, incluyendo niñas con HSC, que hicieran dibujos. Normalmente, es más probable que los niños hagan dibujos utilizando colores oscuros y fríos y que incluyan objetos en movimiento tales como coches, camiones, trenes y aviones, mientras que las niñas es más probable que usen colores luminosos y cálidos y que incluyan personas, flores y mariposas. Los investigadores encontraron que la probabilidad de que aparecieran motivos masculinos en los dibujos de las niñas con HSC era muy alta (véase la ***figura 10.15***).

Una posible explicación de la alta proporción de orientación sexual masculina en mujeres con HSC es que los andrógenos afecten al desarrollo del cerebro. Sin embargo, debemos recordar que estos andrógenos también afectan a los genitales; posiblemente los cambios en los genitales juegan un papel en el modelado del desarrollo de la orientación sexual de las niñas. Si las diferencias manifestadas en la orientación sexual *están* causadas por los efectos de los andrógenos prenatales sobre el desarrollo del cerebro, entonces podríamos concluir razonablemente que los andrógenos prenatales son también responsables del establecimiento de la orientación sexual de los varones.

Debido a los efectos masculinizantes de la HSC, algunos clínicos han sugerido que los padres con niñas fuertemente androgenizadas por este trastorno las eduquen como chicos y que no las sometan a procedimientos quirúrgicos que feminicen sus genitales. El razonamiento para esta estrategia es que la conducta social y la orientación sensual de una niña fuertemente androgenizada va a ser probablemente masculina, y que un clítoris de gran tamaño puede servir para el coito sexual con mujeres.

hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) Trastorno caracterizado por la hipersecreción de andrógenos en la corteza suprarrenal; en hembras provoca la masculinización de los genitales externos.



10.15

Andrógenos prenatales y dibujos infantiles. A) Dibujo de una niña de cinco años. b) Dibujo de un niño de cinco años. C) Dibujo de una niña de cinco años con hiperplasia adrenal congénita.

(De Iijima, M., Arisaka, O., Minamoto, F., and Arai, Y. *Hormones and Behavior,* 2001, *20,* 99-104).

Entre las desventajas se incluye el hecho de que los ovarios de las niñas tendrían que ser extirpados, lo que eliminaría la posibilidad de una procreación natural. (La mayoría de las mujeres con HSC pueden concebir y criar hijos). Una revisión llevada a cabo por Bahlburg (2001) proporciona una discusión sensata y razonada sobre estos temas.

Como no resulta posible realizar experimentos controlados en humanos, algunos investigadores han centrado la atención en nuestros parientes cercanos, los monos, para ver si la exposición prenatal a los andrógenos ejerce efectos conductuales duraderos. Goy, Bercovitch y McBrair (1988) administraron inyecciones de testosterona a hembras gestantes. La hormona pasó a la circulación sanguínea de los fetos, masculinizándolos, y las hembras que habían sido expuestas a andrógenos durante la etapa temprana del desarrollo fetal nacieron con genitales masculinizados; los genitales de las que habían sido expuestas a andrógenos más tarde eran normales. *Ambos* grupos mostraron diferencias en su interacción sociosexual con los compañeros, mostrando una proporción de conductas sexuales masculinas más elevadas que la de las hembras normales. Por ejemplo, incluso siendo ya adultas jóvenes, las hembras de grupo con genitales normales seguían montando a sus compañeros más a menudo que las hembras normales. Estos resultados sugieren que los cambios en los genitales no pueden explicar todos los efectos conductuales de la exposición prenatal a los andrógenos en primates. Otra cuestión, por supuesto, es si los primates *humanos* comparten estas características.

Fracaso de la androgenización en varones genéticos

Como hemos visto, los varones genéticos con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos se desarrollan como mujeres, con genitales externos femeninos —pero también con testículos y sin útero o tropas de Falopio—. Si a un individuo con este síndrome se le cría como niña, todo va bien. Normalmente se le extirpan los testículos porque menudo se vuelven cancerosos; pero si no, en el momento de la pubertad, el cuerpo madurará como el de una mujer debido a las pequeñas cantidades de estradiol producida por los testículos. (Si estos son extirpados, se le administrará al individuo estradiol para obtener el mismo resultado). En la edad adulta, el individuo se comportará sexualmente como mujer, aunque puede ser necesario un agrandamiento quirúrgico de la vagina. Las mujeres con este síndrome manifiestan tener una motivación sexual normal, incluyendo una frecuencia normal de orgasmos en el acto sexual.

Los estudios sobre la conducta sexual de personas con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos, indican que tienden a ser muy «femeninas» (Money y Ehrhardt, 1972). No hay indicios de atracción sexual hacia las mujeres. Así, la falta de receptores para los andrógenos, parece impedir los efectos de los andrógenos, tanto masculinizantes como desfeminizantes, sobre el interés sexual de una persona. Si la falta de receptores para los andró-

genos provoca que una persona manifieste un interés sexual hacia los hombres, entonces es posible que los acontecimientos que interfieren con la androgenización prenatal en fetos masculinos pudieran incrementar la tendencia hacia la homosexualidad. Por supuesto también es posible que criar a un niño XY con síndrome de insensibilidad a los andrógenos como una niña pueda jugar un papel importante en la orientación sexual de la persona.

El caso presentado al inicio de este capítulo (Bruce/Brenda/David) sugiere que la identidad sexual de una persona y su orientación sexual están influidas fuertemente por factores biológicos y que no pueden cambiarse fácilmente por el modo en el que el niño es criado. Presumiblemente, la exposición prenatal y durante los primeros meses de vida del cerebro de Bruce a la testosterona, favoreció la emergencia de una identidad sexual masculina y una orientación hacia las mujeres como parejas sexuales y románticas. Afortunadamente estos casos son muy escasos. Sólo se ha descrito otro caso de ablación infantil del pene seguido de una reasignación de sexo (Bradley y cols., 1998). De pequeña, se describía la niña como un «marimacho» pero parece haber sido feliz con su identidad femenina. Sin embargo, ella se describía a sí misma como bisexual aunque atraída fundamentalmente por mujeres y en la actualidad está viviendo con una mujer.

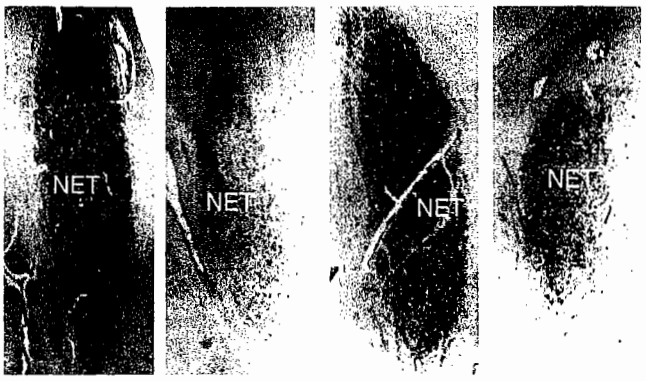
Orientación sexual y cerebro

El cerebro humano es un órgano sexualmente dimórfico. Este hecho se sospechaba ya hace tiempo, incluso antes de la confirmación a través de estudios anatómicos y los estudios de metabolismo cerebral regional mediante TEP y RMf. Por ejemplo, los neurólogos descubrieron que los dos hemisferios del cerebro de una mujer parecen compartir las funciones cerebrales en mayor medida que los del cerebro de los varones. Si un varón sufre un accidente que daña el hemisferio izquierdo de su cerebro, tiene una probabilidad mayor de mostrar deterioro del lenguaje que una mujer con un daño similar. Probablemente, el hemisferio derecho de la mujer comparte las funciones lingüísticas con el izquierdo, de manera que el daño en un hemisferio es menos devastador que en los varones. El cerebro de los varones es como promedio algo mayor —aparentemente debido al hecho de que generalmente el cuerpo de los varones es más grande el de las mujeres—. Además, los tamaños de algunas regiones concretas del telencéfalo y el diencéfalo son distintos en varones y mujeres, y la forma del cuerpo calloso también puede ser sexualmente dimórfica. (Para referencias específicas véase Breedlove, 1994, y Swaab, Gooren y Hofman, 1995).

La mayoría de los investigadores creen que el dimorfismo sexual en el cerebro humano es el resultado de la exposición diferencial a los andrógenos prenatales y durante el período postnatal temprano. Por supuesto, también pueden ocurrir cambios adicionales durante la pubertad, cuando se produce otra oleada de andrógenos. Las diferencias pueden incluso deberse al distinto ambiente social entre varones y mujeres. Puesto que no podemos manipular los niveles de hormonas de los humanos antes y después del nacimiento, como lo podemos hacer en los animales de laboratorio, puede pasar mucho tiempo antes de que se puedan recoger suficientes pruebas que nos permitan llegar a conclusiones definitivas.

Varios estudios han examinado el cerebro de varones heterosexuales y homosexuales y de mujeres heterosexuales, fallecidos. Hasta el momento, estos estudios han encontrado diferencias en el tamaño de tres subregiones diferentes del cerebro: el núcleo supraquiasmático, un núcleo sexualmente dimórfico del hipotálamo, y la comisura anterior (Swaab y Hofman, 1990; LeVay 1991; Allen y Gorski, 1992). El lector ya está familiarizado con el núcleo supraquiasmático desde el capítulo 9; la comisura anterior es un fascículo que interconecta partes de los lóbulos temporales izquierdo y derecho. Los resultados mostraron que el núcleo supraquiasmático era mayor en los varones homosexuales que en los varones heterosexuales y las mujeres; un núcleo sexualmente dimórfico del hipotálamo (*el tercer núcleo intersticial del hipotálamo anterior, o 3-NIHA*) era mayor en los varones heterosexuales y menor de los varones homosexuales y las mujeres heterosexuales; se encontró asimismo que la comisura anterior era mayor varones homosexuales y mujeres heterosexuales y más pequeño en varones heterosexuales. Sin embargo, un estudio posterior no pudo replicar estos datos. Byne y cols. (2002) encontraron que el 3-NIHA era mayor en los varones heterosexuales que en las mujeres pero no encontraron una relación entre el tamaño de este núcleo y la orientación sexual en los varones.

Aunque en esta sección se ha estado tratando la orientación sexual —el sexo de la persona hacia la que un individuo se siente atraído romántica y sexualmente— hay otra característica sexual que se relaciona con diferencias estructurales del cerebro. Zhou y cols. (1995) hallaron que el tamaño de una región concreta del prosencéfalo, la subdivisión central del *núcleo del lecho de la estría terminal* (*NET*) es mayor en varones que en hembras. También encontraron que este núcleo era menor en varones transexuales que en mujeres. El tamaño de este núcleo era del mismo tamaño en varones homosexuales y heterosexuales. Por lo tanto, su tamaño está relacionado con la *identidad* sexual, no con la *orientación* sexual (véase la ***figura 10.16***). Los varones transexuales son hombres que se consideran mujeres atrapadas en cuerpos de hombre. Algunos llegan a buscar ayuda médica para conseguir hormonas sexuales femeninas y operaciones de cambio de sexo. (La mayoría de los varones homosexuales tienen identidad sexual masculina; aunque se sienten atraídos sexual y románticamente hacia otros varones, no se consideran a sí mismos como mujeres, ni tampoco desean serlo). La investigación futura deberá confirmar si él NET juega de hecho a un papel en la identidad sexual de la persona.



Hombre heterosexual | Mujer heterosexual | Hombre homosexual | Transexual de masculino a femenino

FIGURA 10.16

Microfotografías de secciones de cerebro humano con la subdivisión central del núcleo del lecho de la estría terminal (NET).

(De Zhou, J.-N., Hofman, M. A., Gooren, L. J. G., and Swaab, D. F. *Nature,* 1995, *378,* 68–70. Reprinted with permission).

No se puede concluir de modo definitivo que ninguna de las regiones cerebrales mencionadas en este apartado estén implicadas directamente en la orientación sexual de las personas (o en la identidad sexual), pero los resultados sugieren lo siguiente: los cerebros de las mujeres heterosexuales, los varones heterosexuales, y los varones homosexuales pueden haber sido expuestos a distintos patrones prenatales de hormonas. Las diferencias *reales* —si es que es cierto que la orientación sexual está de hecho determinada por la exposición prenatal a los andrógenos— podría residir en cualquier otro lugar del cerebro, pero tenemos al menos indicaciones de que las diferencias existen y de que la exposición a hormonas prenatales ejerce marcados efectos sobre la naturaleza de la sexualidad de una persona.

Posibles causas de las diferencias en el desarrollo cerebral

Si la orientación sexual se ve, de hecho, afectada por diferencias en la exposición a los andrógenos del cerebro en desarrollo, ¿qué factores pueden provocar que haya variaciones en esta exposición? Probablemente, algo debe provocar la disminución de los niveles de andrógenos prenatales a los que un varón homosexual está expuesto e incrementar los niveles a los que están expuestos las mujeres homosexuales. Como hemos visto, la hiperplasia suprarrenal congénita expone al feto en desarrollo a niveles de andrógenos elevados, pero la mayoría de las mujeres homosexuales no tiene HSC. Hasta el momento no se han propuesto otras posibles fuentes de niveles de andrógenos prenatales altos.

Estudios llevados a cabo con animales de laboratorio sugieren un acontecimiento que podría interferir potencialmente con androgenización prenatal de los machos: el estrés maternal. Ward (1972) sometió a ratas gestantes a períodos de estrés confinándolas y exponiéndolas a una luz muy brillante, lo que suprime la producción de andrógenos en fetos macho. Las ratas machos nacidas de madres sometidas a estrés mostraban, comparadas con los sujetos control, una probabilidad menor de manifestar conducta sexual masculina y más probabilidades de manifestar conducta sexual femenina cuando recibían inyecciones de estradiol y progesterona. En otro estudio (Ward y Stehm, 1991) se mostró que la conducta de juego en ratas macho jóvenes cuyas madres habían sido sometidas a estrés durante la gestación se parecía más a la de las hembras que a la de los machos —es decir, los animales mostraban menos cantidad de peleas. Por lo tanto, los efectos conductuales provocados por el estrés prenatal no se restringen a cambios en la conducta sexual.

Otros estudios con animales de laboratorio han mostrado que más allá de los efectos conductuales, el estrés prenatal reduce el tamaño del núcleo sexualmente dimórfico del área preóptica, que normalmente es mayor en machos que en hembras y que (como veremos posteriormente en esta sección) juega un papel importante en la conducta sexual del macho (Anderson y cols., 1986). Aunque no se puede asumir que el estrés prenatal tenga efectos similares sobre cerebro y la conducta de los humanos y de los animales de laboratorio, los resultados de los trabajos mencionados son consistentes con la hipótesis de que la homosexualidad masculina podría estar relacionada con acontecimientos que reducen la exposición prenatal a los andrógenos.

Estudios llevados a cabos por Blanchard y sus colaboradores (para una revisión véase Blanchard, 2001) sugieren otro factor que puede influir en la diferenciación sexual del cerebro. Los investigadores encontraron que los varones homosexuales solían tener más hermanos mayores —pero no hermanas mayores o hermanos y hermanas menores— que los varones heterosexuales. Por el contrario el número de hermanos o hermanas (mayores o menores) de las mujeres homosexuales y heterosexuales no difería, ni lo hacía la edad de la madre o del padre o el intervalo entre los nacimientos. La presencia de hermanos y hermanas mayores no tiene efecto sobre la orientación sexual de las mujeres. Los datos obtenidos por Blanchard y sus colaboradores sugieren que las probabilidades de que un chico sea homosexual aumentan aproximadamente un 3,3 por ciento por cada hermano mayor. Asumiendo un porcentaje de homosexualidad de un 2 por ciento en chicos sin hermanos mayores, la tasa de homosexualidad predicha para un chico con dos hermanos mayores serían de un 3,6 por ciento, y de un 6,3 por ciento para uno que tuviera cuatro hermanos mayores. Por lo tanto, las probabilidades son claramente contrarias a la incidencia de la homosexualidad incluso en familias con varios chicos.

Los autores sugieren que cuando las madres están expuestas a varios fetos masculinos, su sistema inmunitario se vuelve sensible a proteínas que sólo poseen los varones. Como resultado, la respuesta del sistema inmunitario de la madre puede afectar el desarrollo cerebral prenatal de posteriores fetos masculinos. Por supuesto, la mayoría de los varones que tienen varios hermanos mayores son heterosexuales, por lo tanto, incluso si esta hipótesis es correcta, parece que sólo algunas mujeres se sensibilizan a la proteína producida por los fetos masculinos.

Herencia y orientación sexual

Otro factor que puede jugar un papel en la orientación sexual es la herencia. Los estudios con gemelos se benefician de hecho de que los gemelos idénticos tienen genes idénticos, mientras que la similitud genética entre gemelos no idénticos es, por término medio, de un 50 por ciento. Bailey y Pillard (1991) estudiaron parejas de gemelos varones en los que al menos uno de los miembros se identificaba como homosexual. Si ambos gemelos son homosexuales, se dice que son *concordantes* en este rasgo. Si sólo uno de ellos es homosexual se dice que los gemelos son *discordantes*. Por lo tanto, si la homosexualidad tiene una base genética, el porcentaje de gemelos monocigóticos concordantes para la homosexualidad debería ser más elevado en los gemelos dizigóticos. Esto es exactamente lo que encontraron Bailey y Pillard: la tasa de concordancia entre gemelos idénticos era de 52 por ciento y tan sólo del 22 por ciento en gemelos dizigóticos.

Los factores genéticos también parecen afectar a la homosexualidad femenina. Bailey y cols. (1993) encontraron que la concordancia entre mujeres gemelas monocigóticas era de un 48 por ciento, y de un 16 por ciento entre gemelas dizigóticas. En otro estudio Pattatucci y Hamer (1995), encontraron un incremento de la incidencia de la homosexualidad y bisexualidad en hermanas, hijas, sobrinas y primas (de un tío paterno) de mujeres homosexuales.

En resumen, la evidencia sugiere que dos factores biológicos —la exposición hormonal prenatal y la herencia— pueden afectar a la orientación sexual de una persona. Estos resultados contradicen ciertamente la sugerencia de que la orientación sexual de una persona es un tema moral. Parece que los homosexuales no son más responsables de su orientación sexual que los heterosexuales. Ernulf, Innala y Whitam (1989) observaron que las personas que creían que los homosexuales habían «nacido así» manifestaban actitudes más positivas hacia ellos que las personas que creían que habían «elegido ser» o «aprendido a serlo». Por lo tanto, cabe esperar que las investigaciones acerca de los orígenes de la homosexualidad reduzcan los prejuicios basados en la orientación sexual de una persona. La pregunta «¿por qué una persona llega ser homosexual?» podrá ser contestada probablemente cuando descubramos por qué una persona llega ser *heterosexual.*

resumen intermedio

Control hormonal de la conducta sexual

Las conductas sexuales están controladas por los efectos organizadores y activadores de las hormonas. El ciclo reproductor femenino (ciclo menstrual o ciclo de estro) comienza con la maduración de uno o más folículos ováricos, que ocurre como respuesta a la secreción de HFE por la adenohipófisis. A medida que el folículo ovárico madura, segrega estradiol, lo que provoca el desarrollo de la mucosa uterina. Cuando el estradiol alcanzar un nivel crítico, provoca que la hipófisis libere una oleada de HL, desencadenando la ovulación. Bajo la continua influencia de la HL, el folículo ovárico vacío se transforma en el cuerpo lúteo, y segrega estradiol y progesterona. Si no se produce la concepción, el cuerpo lúteo muere y deja de producir hormonas, iniciándose la menstruación.

La conducta sexual de los machos de todas las especies de mamíferos parece depender de la presencia de andrógenos. La oxitocina ejerce un efecto facilitador de la erección y la eyaculación, mientras que la prolactina normalmente ejerce un efecto inhibidor —al igual que la dinorfina, un opioide endógeno. Tanto la prolactina como la dinorfina pueden estar implicadas en el período refractario masculino. La propioceptividad, la receptividad y el atractivo de las hembras de mamíferos distintos a los primates dependen fundamentalmente del estradiol y la progesterona. En concreto, el estradiol ejerce un efecto preparador para la posterior aparición de la progesterona.

En la mayoría de los mamíferos la conducta sexual femenina es la norma, del mismo modo en el que el cuerpo y los órganos sexuales femeninos son la norma. Es decir, a menos que los andrógenos prenatales masculinicen y desfeminicen el cerebro del animal, su conducta sexual será femenina. La masculinización conductual se refiere al desarrollo, bajo estimulación androgénica, de circuitos neurales que responden a la testosterona en la vida adulta y que causan la conducta sexual masculina. La desfeminización conductual se refiere a los efectos inhibridores de los andrógenos sobre el desarrollo de circuitos neurales que responden al estradiol y a la progesterona en la vida adulta, y que causan la conducta sexual femenina. La desfeminización conductual se debe al estradiol intracelular, derivado de la testosterona por acción de la aromatasa.

Algunos de los efectos organizadores de los andrógenos son indirectos. Los andrógenos provocan la secreción de una sustancia química en la orina de las crías macho de rata que hace que éstas resulten más atractivas para sus madres, las cuales dedican más tiempo a lamer la región anogenital. Esta estimulación táctil contribuye a la masculinización conductual de las crías.

Las feromonas pueden afectar a la fisiología y a la conducta sexual. Sustancias olorosas presentes en la orina de los ratones hembras afectan a sus ciclos de estro, alargándolos y llegando a detenerlos (el efecto Lee-Boot). Sustancias olorosas presentes en la orina de los ratones machos suprimen estos efectos y provocan la sincronización de los ciclos de las hembras (el efecto Whitten). (En las mujeres también se producen algunos fenómenos similares al efecto Lee-Boot y al efecto Whitten). Sustancias olorosas también pueden acelerar el inicio de la pubertad en las hembras (el efecto Vandenbergh). Además el olor de la orina de un macho distinto al que haya fecundado una hembra de ratón puede hacer que ésta aborte (efecto Bruce). El efecto Bruce implica el aprendizaje del olor del macho que fecunda a la hembra y la actividad de las aferencias noradrenérgicas del bulbo olfativo (desencadenada por estimulación vaginal) implicada en este aprendizaje.

En el hámster, el atractivo de una hembra en estro para un macho deriva en parte de sustancias químicas presentes en sus secreciones vaginales, detectadas por el epitelio olfativo y el órgano vomeronasal. Las conexiones entre el sistema olfativo y la amígdala parecen importantes para estimular la conducta sexual del macho. Se ha aislado en la orina de hámster hembras una de las sustancias químicas que induce atracción sexual, una proteína denominada afrodisina.

Los machos producen feromonas que afectan a la conducta sexual de las hembras. Las ratas hembras prefieren estar cerca de machos adultos intactos que de machos a los que se les han extirpado los testículos, y el contacto con varios machos aumenta su nivel de excitación sexual; ambos fenómenos desaparecen si se extirpa el sistema vomeronasal. La búsqueda de feromonas que induzcan atractivo sexual en humanos ha resultado infructuosa hasta el momento, aunque bien podría ser que reconociéramos a nuestras parejas sexuales por su olor. Un estudio sugiere que la exposición al androstenol, una sustancia presente en el sudor axilar de los varones, podría incrementar la tendencia de las mujeres a establecer intercambios sociales con varones.

Todavía no se comprenden adecuadamente los efectos conductuales de la exposición prenatal a andrógenos en humanos, si es que existen. Los estudios con niñas androgenizadas prenatalmente sugieren que los efectos organizadores podrían influir en el desarrollo de la orientación sexual; la androgenización parece incrementar la incidencia de la homosexualidad. Si los andrógenos no pueden ejercer sus efectos (como los casos del síndrome de insensibilidad a los andrógenos) entonces la anatomía y la conducta de una persona son femeninas. La testosterona ejerce un efecto activador sobre la conducta sexual de los varones, al igual que lo hace sobre la conducta de otros mamíferos machos. Las mujeres no requieren estradiol ni progesterona para experimentar interés sexual o establecer conductas sexuales. Estas hormonas pueden afectar a la cualidad y la intensidad del impulso sexual y los trabajos en los que se compara la conducta sexual de los monos hembras que viven en grupos pequeños y los de las hembras que viven en grupos grandes y en jaulas grandes, sugieren que la propioceptividad sexual puede estar relacionada con las hormonas ováricas, incluso en primates superiores. Estudios con mujeres sugieren que las variaciones en los niveles de hormonas ováricas durante el ciclo menstrual pueden afectar a su interés sexual pero que otros factores (tales como la actividad sexual iniciada por su pareja o el deseo de evitar o conseguir un embarazo) pueden afectar a su conducta. Además, la presencia de andrógenos puede tener en las mujeres un efecto facilitador del interés sexual.

La orientación sexual (es decir, la heterosexualidad y la homosexualidad) podría estar influida por la exposición prenatal a andrógenos. Hasta el momento, los investigadores han obtenido datos que sugieren que el tamaño de tres regiones cerebrales está relacionado con orientación sexual de los varones. También se ha observado que el tamaño de otra parte el cerebro está relacionado con la identidad sexual de los varones. El caso de un niño gemelo cuyo pene se amputó accidentalmente en la infancia, sugiere que el efecto de la androgenización prenatal es difícilmente reversible por el modo en el que se educa a un niño. Los estudios con ratas muestran que los acontecimientos que provocan estrés durante la gestación pueden interferir en la desfeminización de la conducta sexual de las crías macho. El hecho de que los varones homosexuales tiendan a tener más hermanos mayores que los varones heterosexuales ha llevado a sugerir que el sistema inmunitario de una mujer puede sensibilizarse a una proteína que solamente se expresa en los fetos macho. Finalmente, los estudios con gemelos sugieren que la herencia puede jugar un papel la orientación sexual tanto de los varones como de las mujeres.

Control neural de la conducta sexual

El control de la conducta sexual —al menos en los animales de laboratorio— involucra la participación de distintos mecanismos cerebrales en machos y en hembras. En esta sección se describen estos mecanismos.

Machos

Mecanismos medulares

Algunas respuestas sexuales están controladas por circuitos neurales de la médula espinal. Por ejemplo, la estimulación genital puede provocar movimientos y postura sexuales en ratas y gatos hembras incluso después de que se haya seccionado la médula por debajo del encéfalo (Beach, 1967; Hart, 1969). En perros macho con sección medular, la estimulación genital puede provocar la erección y la eyaculación (Hart, 1967). Por lo tanto, no se necesita el encéfalo para estos reflejos.

En humanos, la erección y la eyaculación también están controladas por reflejos medulares. Algunos varones con lesiones medulares han sido padres gracias a la inseminación artificial de su mujer con semen obtenido mediante estimulación mecánica (Hart, 1978). Dado que la lesión medular impide que la información sensorial llegue al cerebro, estos varones no experimentan orgasmo; por consiguiente, no son conscientes de la erección ni de la eyaculación a menos que vean que está ocurriendo. Sin embargo, ocasionalmente, experimentan una «erección fantasma» junto con un orgasmo (Money, 1960; Comarr, 1970). No hay cambios en sus genitales ni en los órganos sexuales internos, pero la actividad espontánea de varios mecanismos cerebrales origina sensaciones de excitación y el orgasmo.

Breedlove y Arnold (1980,1983) descubrieron diferencias sexuales sorprendentes en el tamaño de un núcleo del asta ventral de la región lumbar de la médula espinal de ratas. Esta estructura, denominada **núcleo espinal del bulbocavernoso (NEB),** contiene neuronas motoras cuyos axones inervan el músculo bulbocavernoso que se haya unido a la base del pene y que está involucrado en la actividad sexual. Aunque este músculo no está presente en las ratas hembras, sí que existe en ambos sexos en los humanos. (En mujeres suele denominarse *esfínter vaginal*). El tamaño de este núcleo —es mayor en machos que en hembras— está controlado por el nivel de andrógenos presente en la rata recién nacida (Arnold y Jordan, 1988).

Como se ha visto con anterioridad en este capítulo, Moore y colaboradores han hallado que algunos de los efectos masculinizantes y desfeminizantes de los andrógenos sobre la conducta son indirectos. Es decir, los andrógenos hacen que la orina de las crías macho, resulte más atractiva para su madre, la cual dedica más tiempo a lamer la región anogenital de éstos, lo que afecta a la conducta adulta de las crías. Moore, Dou y Juraska (1992) hallaron que el hecho de que las madres laman los genitales de las crías macho afecta también al desarrollo de la estructura del sistema nervioso. Estos investigadores descubrieron que, si destruían el sentido del olfato de las madres, de tal manera que éstas dedicaban menos tiempo a lamer a sus crías macho, los animales mostraban un 11 por ciento menos de neuronas en el NEB. Por lo tanto, aunque los andrógenos ejercen efectos directos sobre la supervivencia de estas neuronas motoras, la estimulación táctil dispensada por la madre refuerza estos efectos.

Mecanismos cerebrales

Como acabamos de ver, la erección y la eyaculación están controladas por circuitos de neuronas que residen en la médula espinal. Sin embargo los mecanismos cerebrales ejercen un control tanto excitatorio como inhibitorio sobre estos circuitos. Aunque la estimulación táctil de los genitales del varón puede estimular la erección y la eyaculación, estas respuestas pueden ser inhibidas por el contexto. Por ejemplo, los resultados de la estimulación táctil del pene del varón pueden tener distintos grados cuando su médico está llevando a cabo un examen físico o cuando su pareja le toca mientras que están en la cama. Además, el pene de un hombre puede presentar una erección cuando ve a su pareja o cuando tiene pensamientos eróticos —incluso aunque su pene no esté siendo tocado. Por lo tanto, cabe esperar que existan mecanismos cerebrales que pueden activar o suprimir los mecanismos medulares que controlan los reflejos genitales.

El **área preóptica medial (APM)** situada inmediatamente rostral al hipotálamo es la región prosencefálica más crítica para la conducta sexual masculina. (Como veremos posteriormente en este capítulo, también es crítica para otras conductas sexualmente dimórficas, incluida la conducta maternal). La estimulación eléctrica de esta región provoca la conducta de copulación en el macho (Malsbury, 1971), y la actividad sexual incrementa la tasa de descarga de neuronas individuales del APM (Shimura, Yamamoto y Shimokochi, 1994; Mas, 1995). Además, la copulación incrementa la actividad metabólica del APM e induce la producción de proteína Fos (Oaknin y cols., 1989; Robertson y cols., 1991; Wood y Newman, 1993). (El significado de la proteína Fos como un indicador de la actividad neural se ha descrito en el capítulo 5). Finalmente, la destrucción del APM suprime la conducta sexual masculina (Heimer y Larsson 1996/1997).

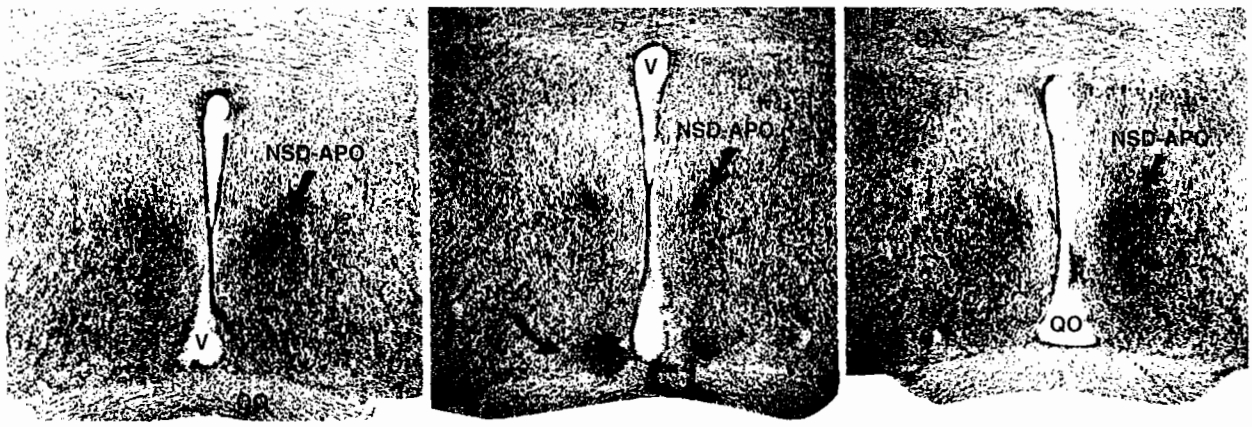
Los efectos organizadores de los andrógenos son responsables del dimorfismo sexual en la estructura cerebral. Gorski y cols. (1978) descubrieron un núcleo del APM de la rata que es entre tres y siete veces mayor en los machos que las hembras. Esta área se denomina (con bastante acierto) el **núcleo sexualmente dimórfico (NSD)** del área preóptica. El tamaño de este núcleo está controlado por la cantidad de andrógenos presentes durante el desarrollo fetal. Según Rhees, Shryne y Gorski (1990a, 1990 b), el período crítico para la masculinización del NSD parece iniciarse el día 18 de la gestación y termina cuando los animales tienen cinco días de edad. (Normalmente, la ratas nacen el día 22 de la gestación; véase la ***figura 10.17***).

En la sección sobre la orientación sexual se mencionó que Anderson y cols. (1986) mostraron que el estrés

núcleo espinal del bulbocavernoso (NEB) Núcleo localizado en la parte inferior de la médula espinal; en algunas especies de roedores sólo existe en los machos.

área preóptica medial (APM) Área de cuerpos celulares rostrales al hipotálamo; juega papel esencial en la conducta sexual masculina.

núcleo sexualmente dimórfico (NSD) Núcleo del área preóptica que es mucho mayor en los machos que las hembras; se observó por primera vez en la rata; interviene en la conducta sexual masculina.



(a) Macho (b) Hembra (c) Hembra + TP

FIGURA 10.17

Microfotografías de secciones del área preóptica del cerebro de rata. A) Macho normal. b) Hembra normal. C) Hembra antrogenizada. NSD-APO = núcleo sexodimórfico del área preóptica; QO = quiasma óptico; V = tercer ventrículo; NSQ = núcleo supraquiasmático; CA = comisura anterior..

(De Gorski, R. A., in *Neuroendocrine Perspectives,* Vol. 2, editado por E. E. Müller and R. M. MacLeod. Amsterdam: Elsevier-North Holland, 1983).

prenatal reducía el tamaño del NSD de las ratas machos. Estos investigadores también encontraron que el volumen del NSD de una rata macho estaba directamente relacionado con el nivel de actividad sexual del animal. De Jonge y cols. (1989) confirmaron la importancia de estos resultados observando que si se le presentaban hembras sexualmente receptivas a una rata macho sometida a estrés prenatal, se observaba poca proteína Fos en el APM.

La amígdala medial, al igual que el área preóptica medial, es una estructura sexualmente dimórfica: una región de esta estructura (que contiene una concentración de receptores de andrógenos especialmente alta) es un 85 por ciento mayor en ratas macho que ratas hembra (Hines, Allen y Gorski, 1992). Además, la destrucción de la amígdala medial altera la conducta sexual de las ratas machos. De Jonge y cols. (1992) encontraron que las ratas con estas lesiones tardaban más tiempo en montar a las hembras receptivas y en eyacular. Wood y Newman (1993) observaron que el apareamiento aumentaba la producción de proteína Fos en la amígdala medial.

El APM recibe aferencias quimiosensoriales del órgano vomeronasal a través de conexiones con la amígdala medial y el núcleo del lecho de la estría terminal (NET). (Recuérdese que los humanos el NET es sexualmente dimórfico y que es más pequeño en los varones transexuales). El APM también recibe información somatosensorial de los genitales a través de conexiones con el campo tegmental central del mesencéfalo y de la amígdala medial. La copulación induce la producción de la proteína Fos en ambas regiones (Greco y cols., 1998). (Véase la ***figura 10.18***).

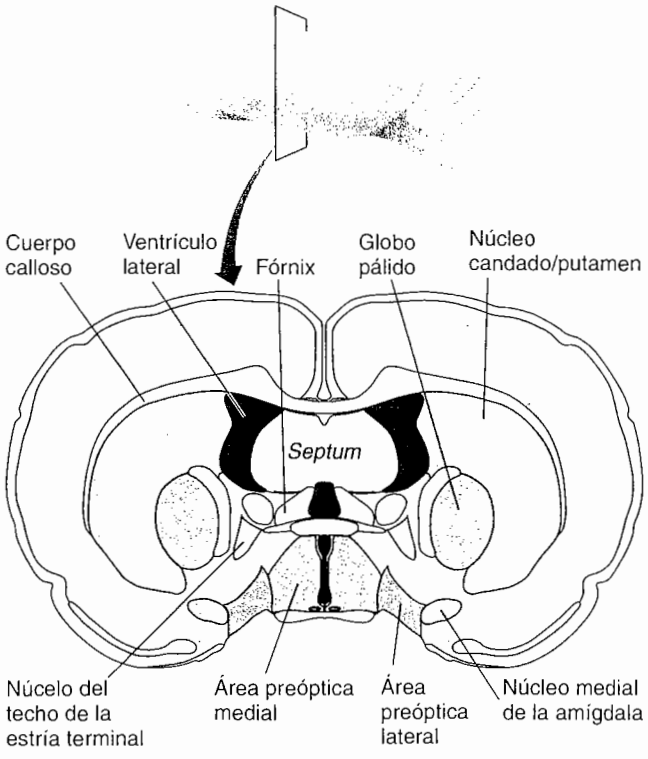


FIGURA 10.18

Una sección coronal del cerebro de rata en la que se muestra la localización del área preóptica medial, la amígdala medial, el núcleo del lecho de la estría terminal y del campo tegmental central del mesencéfalo.

(Adaptado de Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain.* New York: Elsevier, 1992).

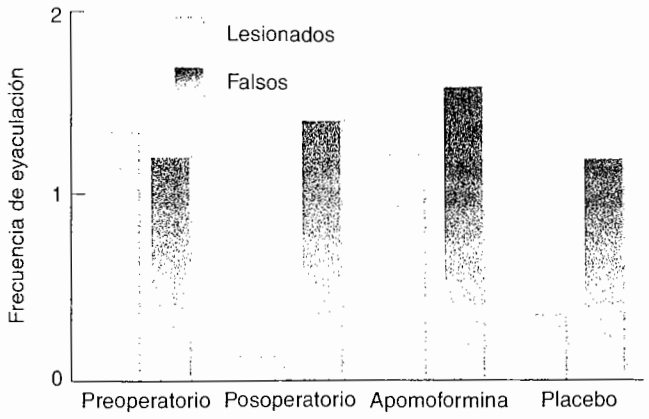


figura 10.19

Efectos de las lesiones de la amígdala medial sobre la conducta sexual masculina y efectos restauradores de la infusión de apomorfina, un agonista dopaminérgico, en el área preóptica medial.

(Adaptado de Dominguez, J., Riolo, J. V., Xu, Zhujian, y Hull, E. M. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 349-355).

La comunicación de información sensorial desde la amígdala medial al APM parece involucrar la actividad de neuronas dopaminérgicas. Por ejemplo, la infusión de agonistas dopaminérgicos en el APM facilita la conducta sexual, e infusiones de antagonistas dopaminérgicos la disminuyen. Además la estimulación química de la amígdala medial con un agonista glutamaérgico o la exposición a una hembra receptiva, incrementan los niveles de dopamina en el APM, medidos mediante microdiálisis (Hull, 1995; Domínguez y Hull, 2001). Domínguez y cols. (2001) encontraron que la conducta sexual masculina, suprimida por lesiones la amígdala medial, podría restablecerse mediante infusiones de apomorfina, un agonista dopaminérgico, en el APM (véase la ***figura 10.19***).

Los andrógenos ejercen sus efectos activadores sobre las neuronas del APM y regiones cerebrales asociadas. Si se castra a un roedor macho adulto, su conducta sexual cesa. Sin embargo la conducta puede restablecerse implantando una pequeña cantidad de testosterona directamente en el APM o en las regiones cuyos axones proyectan al APM: el campo tegmental central y la amígdala medial (Sipos y Nyby, 1996; Coleen y Wood, 1999). Ambas regiones contienen una elevada concentración de receptores de andrógenos en el cerebro de la rata macho (Cottingham y Pfaff, 1986).

Las neuronas motoras que inervan los órganos pélvicos implicados la copulación se encuentran en los núcleos dorsomedial y dorsolateral de las regiones lumbar y sacra de la médula espinal. Estudios de trazado anatómico sugieren que las conexiones más importantes entre el APM y las neuronas motoras de la médula espinal se realizan a

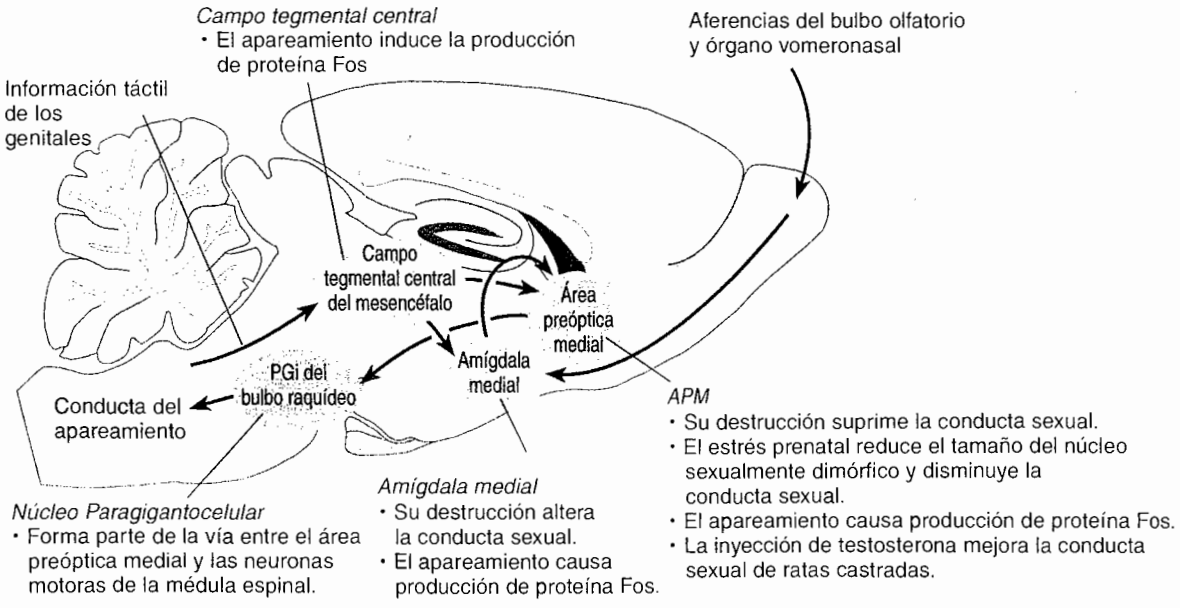
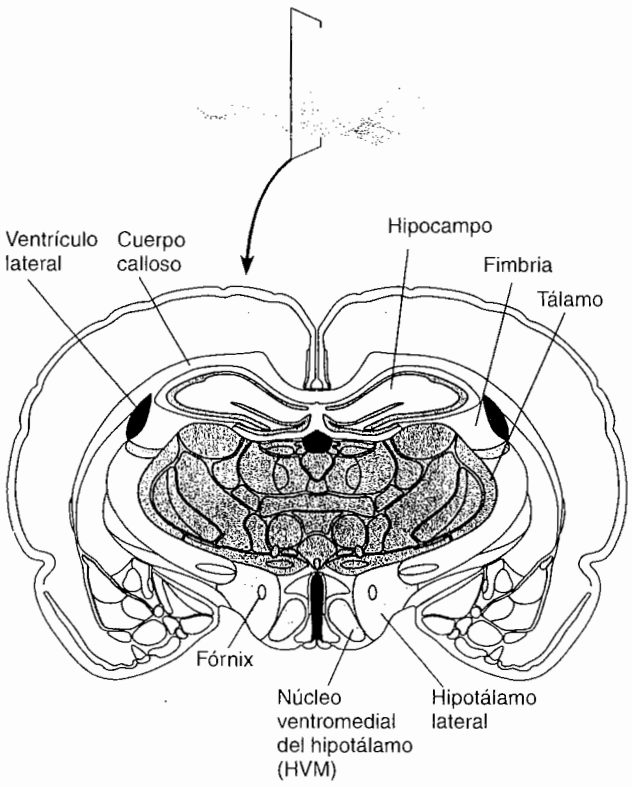


figura 10.20

Una posible explicación de los efectos excitatorios interactivos de las feromonas estimulación genital y testosterona en la conducta sexual masculina.



10.21

Sección coronal del cerebro de rata mostrando la localización del núcleo dentro medial del hipotálamo.
(Adaptado de Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain.* New York: Elsevier, 1992).

través de la **sustancia gris periacueductal** (**SGP**) del mesencéfalo y del **núcleo paragigantocelular** (**Pgi**) del bulbo. (Para referencias concretas, véase Murphy y Hoffman, 2001). El Pgi ejerce un efecto inhibidor sobre los reflejos sexuales de la médula espinal de modo que una de las tareas de la vía que se origina en el APM es suprimir esta inhibición (Marson y McKenna, 1996). La aferencias excitatorias desde el APM a la médula espinal parece converger medial la SGP.

La figura 10.20 resume los datos presentados en esta sección (véase la ***figura 10.20***).

Hembras

Del mismo modo que el APM juega un papel esencial en la conducta sexual del macho, otra región del prosencéfalo ventral juega un papel similar en la conducta sexual de las hembras: el **núcleo ventromedial del hipotálamo** (**NVH**). Una rata hembra con lesiones bilaterales del núcleo ventromedial no muestra lordosis, incluso aunque se le trate con estradiol y progesterona. Por el contrario, la estimulación eléctrica del núcleo ventromedial facilita la conducta sexual femenina (Pfaff y Sakuma, 1979). (Véase la ***figura 10.21***).

Como se vio en la sección previa, la amígdala medial de los machos recibe información quimiosensorial desde el sistema vomeronasal e información somatosensorial desde los genitales, y envía axones eferentes al área preóptica medial. Estas conexiones también aparecen en las hembras. Además, las neuronas de la amígdala medial también envían axones eferentes al NVH. De hecho, la copulación o la estimulación mecánica de los genitales o los costados incrementa la producción de proteína Fos, tanto en la amígdala medial como en el NVH (Pfaus y cols., 1993; Tetel, Getzinger y Blaustein, 1993).

Como se ha visto previamente, la conducta sexual de las ratas hembras puede activarse mediante una dosis inicial de estradiol seguida de progesterona. Los estrógenos disponen el escenario, por decirlo de alguna manera, y la progesterona estimula la conducta sexual. Las inyecciones de estas hormonas directamente en el VIH estimulan la conducta sexual incluso en las hembras a las que se les hayan extirpado los ovarios (Rubin y Barfield, 1980; Pleim y Barfield, 1988). Y si se inyecta en el NVH una sustancia química que bloquea la producción de receptores de progesterona, la conducta sexual del animal se interrumpe (Ogawa y cols., 1994). Por lo tanto, el estradiol y la progesterona ejercen sus efectos sobre la conducta sexual femenina activando las neuronas de este núcleo.

Rose (1990) registró neuronas individuales en el hipotálamo ventromedial de hámster hembras que podrían moverse libremente y observó que las inyecciones de progesterona (después de un pretratamiento con estradiol) incrementaban el nivel de actividad estas neuronas, especialmente cuando los animales mostraban la lordosis. En un estudio de doble trazado, Tetel, Celentano y Blaustein (1994) encontraron que las neuronas del NVH y las de la amígdala medial que mostraban un incremento de la producción de proteína Fos cuando se estimulaban los genitales del animal contenían también receptores estrógenos. Por lo tanto los efectos estimulantes el estradiol y estimulación genital convergen sobre las mismas neuronas.

El mecanismo por el que el estradiol ejerce un efecto facilitador de la sensibilidad de las hembras a la progesterona parece simple: el estradiol incrementa la produc-

sustancia gris periacueductal (SGP) Región del mesencéfalo que rodea al acueducto cerebral; juega un papel esencial en varias conductas típicas de la especie, incluida la conducta sexual femenina.

núcleo paragigantocelular (Pgi) Núcleo del bulbo que recibe aferencias desde el área preóptica medial y que contiene neuronas cuyos axones establecen sinapsis con neuronas motoras de la médula espinal que participan en los reflejos sexuales de los machos.

núcleo ventromedial del hipotálamo (HVM) Núcleo hipotalámico de gran tamaño, localizado cerca de las paredes del tercer ventrículo; juega un papel esencial en la conducta sexual femenina.



Figura 10.22

Microfotografías de secciones del hipotálamo de cobayas ovarectomizadas, teñidas para la identificación de receptores de la progesterona. A) sin la administración previa de estradiol. B) después de una dosis previa de estradiol.
(Cortesía de Joanne Turcotte y Jeffrey Blaustein, University of Massachusetts).

ción de los receptores de progesterona, lo cual aumenta considerablemente la efectividad de esta hormona. Feder (1979) administraron estradiol a cobayas ovarectomizadas y encontraron un incremento del 150 por ciento en el número de receptores de progesterona en el hipotálamo. Presumiblemente, el estradiol activa los mecanismos genéticos de este núcleo que son responsables de la producción de los receptores de progesterona.

La figura 10.22 muestra dos secciones del hipotálamo de cobayas ovarectomizadas teñidas para la identificación de receptores de progesterona. Uno de los animales había recibido previamente una dosis inicial de estradiol; el otro

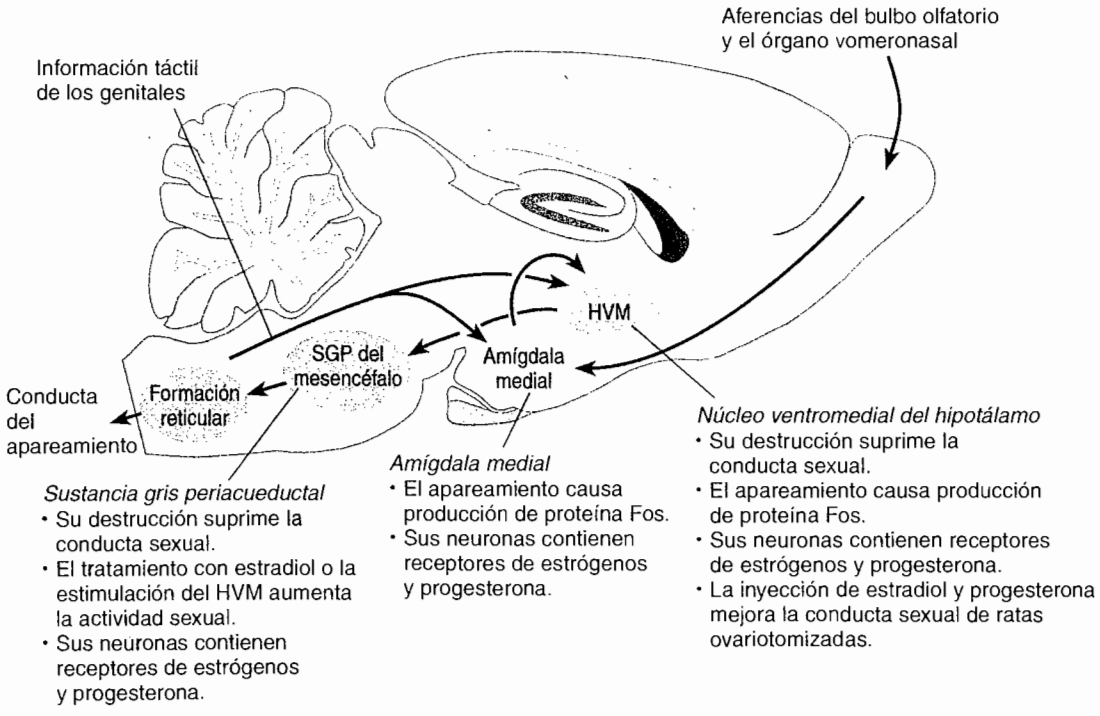


Figura 10.23

Una posible explicación de los efectos excitatorios interactivos de las feromonas estimulación genital, y estradiol y progesterona en la conducta sexual femenina.

no. Tal como muestra figura, el estradiol incrementó claramente el número de células que contenían receptores de progesterona (véase la ***figura 10.22***).

Las neuronas del núcleo ventromedial envían axones a la sustancia gris periacueductal (SGP) del mesencéfalo, que rodea el acueducto cerebral. Esta región también ha sido implicada en la conducta sexual femenina; Sakuma y Pfaff (1979 a, 1979b) hallaron que la estimulación eléctrica de la SGP facilita la lordosis en ratas hembra y que la lesión la interrumpe. Además, Hennessey y cols. (1990) encontraron que las lesiones que desconectan el NVH de la SGP suprimen la conducta sexual femenina. Finalmente, Sakuma y Pfaff (1980a, 1980b) observaron que el tratamiento con estradiol, o la estimulación eléctrica de los núcleos ventromediales incrementaban la tasa de descarga de las neuronas de la SGP. (La SGP tiene receptores de estrógenos y progesterona).

Daniels, Miselis y Flanagan-Cato (1999) inyectaron un marcador retrógrado transneuronal, un virus pseudorábico, en el músculo responsable de la respuesta de lordosis en ratas hembras. Encontraron que la vía de liberación de estos músculos era la predicha por estudios previos: NVH-SGP —formación reticular bulbar— neuronas motoras del asta ventral de la región lumbar de la médula espinal.

Como hemos visto en la subsección previa, las regiones cerebrales que controlan los reflejos genitales del macho incluyen el APM, la SGP, y el PGi. Marson (1995) inyectó virus pseudorábico en el clítoris de ratas hembra y encontró con un marcaje retrógrado en estas tres estructuras cerebrales (y también en algunas otras). Por lo tanto, parece probable que las erecciones del pene y el clítoris estén controladas por mecanismos cerebrales similares. Este hallazgo no es sorprendente puesto que estos órganos derivan del mismo tejido embrionario.

En la figura 10.23 se resumen los datos presentados en esta sección (véase la ***figura 10.23***).

Resumen intermedio

Control neural de la conducta sexual

Los reflejos sexuales tales como las posturas sexuales, la erección y la eyaculación están organizados por la médula espinal. La médula espinal tiene al menos una región sexualmente dimórfica, el núcleo espinal del bulbo cavernoso (NEB), cuyo tamaño está controlado los andrógenos prenatales. En ratas, al menos una parte de la masculinización de este núcleo es consecuencia de la estimulación táctil proporcionada por la madre del animal.

En los animales de laboratorio, los mecanismos cerebrales que controlan la conducta sexual masculina son diferentes de los de la femenina. El área preóptica medial es la región prosencefálica más crítica para el desarrollo de la conducta sexual masculina. La estimulación de esta área provoca la copulación; su destrucción suprime de manera permanente esta conducta. El núcleo sexualmente dimórfico, localizado en el área preóptica medial, se desarrolla sólo si se expone a un animal a los andrógenos en una etapa temprana de la vida. Este núcleo también se encuentra en humanos. El tamaño del NSD (parte del APM) se reduce con el estrés prenatal y correlaciona con los niveles de actividad sexual del animal; su destrucción altera dicha actividad.

Las neuronas del APM contienen receptores de testosterona. La copulación provoca un incremento de la actividad de las neuronas en esta región. La implantación de testosterona directamente en el APM reinstaura la conducta de copulación previamente suprimida por la castración del animal adulto. Las neuronas del APM forman parte de un circuito que incluye a las sustancias gris periacueductal, el núcleo paragigantocelular del bulbo y las neuronas motoras que controlan los reflejos genitales en la médula espinal. Las conexiones del Pgi con la médula espinal son inhibitorias.

La región prosencefálica más importante para la conducta sexual femenina es el núcleo ventromedial del hipotálamo (NVH). Su destrucción suprime la copulación, y su estimulación facilita esta conducta. Tanto el estradiol como la progesterona ejercen sus efectos facilitadores sobre la conducta sexual femenina en esta región, y se ha confirmado la existencia de receptores de progesterona y estrógenos en ella. El efecto preparador del estradiol se produce por un incremento de los receptores de progesterona en el NVH. Las neuronas del NVH sensibles a los esteroides envían sus axones a la sustancia gris periacueductal (SGP) del mesencéfalo; estas neuronas, a través de sus conexiones con la formación reticular del bulbo, controlan las respuestas específicas que constituyen la conducta sexual femenina.

Conducta parental

En la mayoría de las especies de mamíferos, la conducta reproductora aparece después de que las crías han nacido así como en el momento de la concepción. En esta sección se examina el papel de las hormonas en el inicio y mantenimiento de la conducta maternal y el papel de los circuitos neurales responsables de su expresión. La mayor parte de la investigación ha sido llevada a cabo en roedores; se sabe menos sobre las bases neurales y endocrinas de la conducta maternal en primates.

Aunque la mayor parte de la investigación sobre la fisiología de la conducta parental se ha centrado la conducta maternal, algunos investigadores están estudiando en la actualidad la conducta paternal que muestran los machos de algunas especies de roedores. Sobra decir que la conducta paternal humana es muy importante para las crías de nuestra especie, pero las bases fisiológicas de esta conducta no se han estudiado todavía.

Conducta materna de los roedores

La prueba definitiva de la idoneidad genética de un animal es el número de descendientes que sobreviven a una época reproductora. Del mismo modo que la selección natural favorece a los animales reproductivamente competentes, también favorece a los que cuidan adecuadamente de sus crías, si es que éstas de hecho necesitan cuidado. Las crías de rata y ratón ciertamente lo necesitan; no pueden sobrevivir sin una madre que atienda sus necesidades.

Al nacer, las ratas y los ratones parece fetos. Los recién nacidos son ciegos (sus ojos todavía están cerrados), y sólo pueden retorcerse indefensas. Son poiquilotermos (de «sangre fría»); su cerebro no se ha desarrollado todavía lo suficiente para regular su temperatura corporal. Carecen incluso de la capacidad de liberar espontáneamente su propia orina y sus heces y su madre tiene que ayudarles a hacerlo. Como veremos seguidamente, se trata de un fenómeno verdaderamente útil.

Durante la gestación las ratas y los ratones hembras construyen nidos. La forma que dan a esta estructura depende del material disponible para su construcción. En el laboratorio normalmente se les proporciona a los animales tiras de papel o trozos de cuerda o de hilo. En la figura 10.24 se muestra un buen *nido de cría*, tal como suele llamarse. Este nido está construido de cuerda de cáñamo, un trozo de la cual se muestra debajo del nido. El ratón desmenuza laboriosamente la cuerda y luego teje un nido cerrado, con un pequeño agujero para acceder a su interior (véase la ***figura 10.24***).



Figura 10.24

Nido de cría de un ratón. Al lado hay un trozo del tipo de cuerda que ha utilizado para construirlo.

En el momento del **parto** (expulsión de la camada) la hembra comienza a palpar y a lamer el área alrededor de su vagina. Cuando una cría empieza a emerger, ayuda a las contracciones uterinas extrayendola con sus dientes. Después se comerá la placenta y el cordón umbilical y limpiará las membranas fetales —una operación bastante delicada. (Una cría recién nacida parece como si estuviera recubierta de una fina capa del de plástico). Una vez que todas las crías han nacido y están limpias, la madre probablemente las amamantará. Las glándulas mamarias normalmente presentan leche alrededor del momento del parto.

Periódicamente la madre lame la región anogenital de las crías, estimulando los reflejos de micción y defecación. Friedman y Bruno (1976) han demostrado la utilidad de este mecanismo. Observaron que una rata hembra lactante produce aproximadamente 48 gramos (g) de leche en el décimo día de crianza. Esta leche contiene aproximadamente 35 mililitros (ml) de agua. Los experimentadores inyectaron en algunas de las crías agua tritiada (radiactiva) y posteriormente hallaron radiactividad en la madre y en los compañeros de la camada. Calcularon que una rata lactante consume normalmente 25 ml de agua procedente de la orina de sus crías, reciclando de esta manera aproximadamente dos tercios del agua que ella proporciona a las crías en forma de leche. El agua intercambiada entre la madre y las crías, sirve de vehículo para los nutrientes —grasas, proteínas y glucosa— contenidos en la leche. Teniendo en cuenta que la producción diaria de leche de una rata lactante equivale aproximadamente al 14 por ciento de su peso corporal (para un ser humano que sobrepasara los 75 Kg sería alrededor de 10 litros), el reciclaje es extremadamente útil, especialmente cuando la disponibilidad de agua sea un problema.

Además de limpiar a las crías, nutrirlas y purgarlas, un roedor hembra las recuperará si estás abandonan del nido o si son extraídas de él. La madre construirá incluso un nuevo nido en otro lugar nuevo y trasladará a él su camada si las condiciones del viejo se vuelven desfavorables (por ejemplo, cuando un investigador desconsiderado colocar una lámpara caliente sobre él). El modo en el que el roedor hembra coge a sus crías es bastante consistente: agarra al animal con precaución por la espalda, procurando no lesionarlo con sus afiliados dientes. (Algunos investigadores hemos sido testigos personales de la facilidad con la que estos dientes penetran en la piel). Posteriormente transporta a la cría con un balanceo característico en el caminar, con la cabeza erguida (véase la

parto Acto de dar a luz.



10.25

Ratón hembra transportando a una de sus crías.

figura 10.25). Se la lleva al nido y la deja en él. Después vuelve a abandonar el nido para buscar otra cría. Continúa recuperando crías hasta que no encuentra a ninguna más; no las cuenta y detiene la recuperación cuando todas están en el nido. Un ratón o una rata generalmente acepta a todas las crías que se les ofrezcan, si éstas son suficientemente jóvenes. Una vez observamos a dos hembras lactantes con nidos en las esquinas de la misma jaula, diagonalmente opuestos uno a otro. Perturbamos sus nidos, lo que desencadenó una lucha por la recuperación, durante la cual cada madre robaba crías del otro nido. Mantuvieron este intercambio durante un largo período de tiempo, cruzándose entre ellas en el medio de la jaula.

La conducta maternal empieza a desvanecerse a medida que las crías se vuelven más activas y se parecen más a los adultos. Alrededor de los 16 o 18 días de edad son capaces de valerse por sí mismas fácilmente, y empiezan a obtener su propia comida. La madre deja de recuperar las cuando abandona del nido e incluso escapará de ellas si intentan amamantarse.

En condiciones normales, uno de los estímulos que induce a una rata hembra a comenzar a cuidar sus crías es el acto del parto. Los roedores hembra normalmente empiezan a cuidar sus crías tan pronto como nacen. Algunos de estos efectos están provocados por las hormonas prenatales, pero el paso de las crías a través del canal del parto también estimula la conducta maternal: la dilatación artificial del canal del parto en hembras no preñadas estimula la conducta maternal, mientras que su desaferentización retrasa la aparición de dicha conducta (Graber y Kristal, 1977; Yeo y Keverne, 1986).

La audición juega un papel en el control de la conducta maternal. Por ejemplo, las crías de ratón de rata y hámster emiten al menos dos tipos distintos de llamadas ultrasónicas (Noirot, 1972; Hofer y Shair, 1993; Ihnat, White y Barfield, 1995). Estos sonidos no pueden ser oídos por los humanos; tienen que ser traducidos a frecuencias más bajas por un aparato especial (un «detector de murciélagos»), para que el experimentador pueda percibirlos. Desde luego, la madre puede oír estas llamadas. Cuando una cría tiene frío (lo que sucedería si fuera extraída del nido) emite una llamada característica que hace que la madre salga su nido. El sonido es tan eficaz que se ha observado que un ratón hembra mordisquea la cubierta de un altavoz que esté transmitiendo una grabación de estas llamadas. Una vez fuera del nido, la hembra utiliza las señales olfativas tanto como las auditivas para encontrar a las crías; puede encontrar incluso a una cría anestesiada y enterrada e incapaz de hacer ningún ruido. El segundo tipo de llamada se produce como respuesta a una manipulación brusca. Cuando una madre oye este sonido, detiene su conducta en curso. Normalmente, es ella la que está manipulando bruscamente a la cría y la llamada de angustia hace que se detenga. Este mecanismo juega indudablemente un papel importante en el entrenamiento de las madres ratón para manipular adecuadamente a sus crías.

Control hormonal de la conducta materna

Tal como hemos visto previamente en este capítulo, la mayoría de las conductas sexualmente dimórficas están controladas por los efectos organizadores y activadores de las hormonas sexuales. La conducta maternal es, hasta cierto punto, diferente en este aspecto. En primer lugar, no hay evidencia de que los efectos organizadores de las hormonas estén jugando un papel; como veremos, en determinadas condiciones incluso los machos pueden hacerse cargo de las crías. (Obviamente no pueden proporcionarles leche). Segundo aunque las hormonas afectan a la conducta maternal, no la *controlan.* La mayoría de las ratas hembra vírgenes comenzarán a recuperar a las crías y hacerse cargo de ellas después de que hayan estado en contacto con ellas durante varios días (Wiesner y Sheard, 1933). Una vez que las ratas se han sensibilizado, comenzarán a hacerse cargo de las crías tan pronto como se encuentren con ellas; la sensibilización dura toda la vida.

Aunque las hormonas no son esenciales para la activación de la conducta maternal, muchos aspectos de esta conducta maternal serán facilitados por las hormonas. La progesterona, principal hormona de la gestación, facilita la conducta de construcción del nido (Lisk, Pretlow y Friedman, 1969). Después del parto, las madres siguen

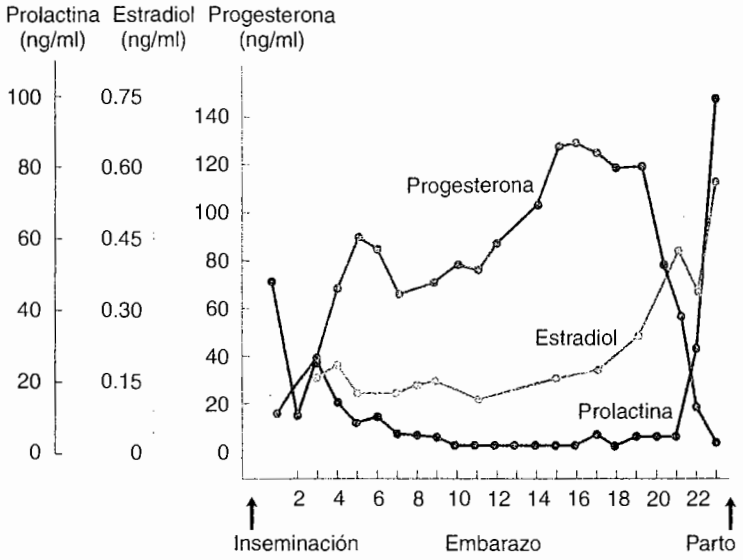


FIGURA 10.26

Niveles sanguíneos de progesterona, estradiol y prolactina en ratas gestantes.

(De Rosenblatt, J. S., Siegel, H. I., y Mayer, A. D. *Advances in the Study of Behavior,* 1979, *10,* 225-310).

manteniendo sus nidos, e incluso construyen nidos nuevos si es necesario, aunque sus niveles de progesterona en sangre sean muy bajos. Voci y Carlson (1973) observaron que los implantes de prolactina hipotalámica, al igual que la progesterona, facilitaban en los ratones hembra vírgenes la construcción de nidos. Probablemente, esta construcción se ve facilitada por ambas hormonas: la progesterona durante la gestación y la prolactina después del parto. La prolactina, producida por la adenohipófisis, es responsable de la producción de leche. A diferencia de muchos otros péptidos, el trasporte de esta hormona desde la sangre hasta el cerebro se realiza por mecanismos especiales (Grattan y cols., 2001).

Aunque las ratas hembra preñadas no se harán cargo inmediatamente de las crías que se les den durante el embarazo, lo harán tan pronto como nazcan sus propias crías. Las hormonas que influyen en las respuestas de un roedor hembra hacia su camada son las que están presentes un poco antes del parto. En la figura 10.26 se muestra el nivel de las tres hormonas que se han relacionado con la conducta maternal: la progesterona, el estradiol y la prolactina. Obsérvese que justo antes del parto el nivel de estradiol comienza a aumentar, y en ese momento el nivel de progesterona disminuye drásticamente, seguido por un incremento marcado de la prolactina (véase la ***figura 10.26***). Si reproducimos esta secuencia administrando estradiol y progesterona a ratas hembra vírgenes ovarectomizadas, se reduce considerablemente el tiempo necesario para sensibilizar su conducta maternal (Moltz, Lubin, Leon y Numan, 1970; Bridges 1984). La prolactina no es necesaria.

Otra hormona presente durante la lactancia —la prolactina— puede tener también un efecto estimulante sobre la conducta maternal; y sus efectos, al igual que los del estradiol, pueden ejercerse en el área práctica medial. Bridges y cols. (1990) infundieron cantidades mínimas de prolactina en los ventrículos laterales o directamente en el APM de ratas hembras vírgenes. Observaron que los animales empezaban rápidamente a cuidar de las crías. El efecto sólo aparecía si los animales habían recibido primero una serie de inyecciones de progesterona y estradiol; por lo tanto, la conducta maternal de las hembras normales debe depender de una interacción entre diversas hormonas. Lucas y cols. (1988) observaron que ratones con una mutación dirigida contra un gen para el receptor de la prolactina exhibían una conducta maternal deficiente, lo que respalda la importancia de la prolactina en esta conducta.

La prolactina no es la única hormona lactogénica (es decir, que estimula la producción de leche). La placenta también produce hormonas lactogénicas y la evidencia sugiere que también estas hormonas pueden estimular la conducta maternal. Bridges y cols. (1996) analizaron el líquido cefalorraquídeo de ratas preñadas que se movían en libertad y descubrieron la presencia de hormonas lactogénicas placentales tras el duodécimo día de gestación. El hecho de que estas hormonas se encontrarán en el líquido cefalorraquídeo indica que fueron transportadas al cerebro, donde podían afectar a conducta. Los investigadores observaron que una infusión de hormonas lactogénicas placentales en el área preóptica medial acortaba el tiempo que tardaban los ratones hembras vírgenes en sensibilizarse y mostrar la conducta maternal. (El papel del área preóptica medial en la conducta maternal se describe a continuación).

Control neural de la conducta materna

El área preóptica medial, la región del prosencéfalo que tiene el papel más crítico en la conducta sexual del macho, parece jugar un papel similar en la conducta maternal. Numan (1974) encontró que las lesiones del APM alteraban la construcción del nido y el cuidado de las

crías. Las madres sencillamente ignoraban a su camada. Sin embargo, la conducta sexual de la hembra no se veía afectada por estas lesiones.

Como vimos en la sección previa, la dilatación del canal del parto, que normalmente tiene lugar por el paso de las crías, tiene un efecto muy estimulante sobre la conducta maternal. Del Cerro y cols. (1995) hallaron que el hecho de parir aumentaba la actividad metabólica del APM, medido mediante autorradiografía con 2-DG. También observaron que las hembras vírgenes, cuya conducta maternal había sido sensibilizada exponiéndolas a las crías, mostraban un incremento similar. Por lo tanto, los estímulos asociados con el cuidado de las crías activan el APM.

Como vimos anteriormente, en la discusión sobre las bases neurales de la conducta sexual masculina, el APM envía axones al mesencéfalo y a la parte inferior del tronco del encéfalo. Numan y Numan (1997) encontraron que las neuronas del APM que fueron activadas por la ejecución de la conducta maternal (señalada por la producción de proteína Fos) enviaron sus axones a ambas regiones del mesencéfalo: El área tegmental ventral (ATV) y el campo retrorrubral. El campo retrorrubral del mesencéfalo envía axones a regiones de la formación reticular del tronco del encéfalo que pueden estar implicados en la expresión de la conducta maternal. Si se cortan las conexiones del APM con el tronco del encéfalo se suprime la conducta maternal (Numan y Smith, 1984).

Parece que el efecto del estradiol sobre la conducta maternal se produce en el área preóptica medial. El APM contiene receptores para los estrógenos (Pfaff y Keiner, 1973). Giordano y cols. (1989) observaron que la concentración de receptores de estrógenos en el APM aumenta durante la gestación y parece reflejar el efecto preparador (*priming*) producido por la secuencia de hormonas que se produce durante ese período. Además, los implantes directos de estradiol en el APM facilitan la conducta maternal (Numan, Rosenblatt y Komisaruk, 1977), y las inyecciones de una sustancia estrogénica en el APM la bloquean (Adieh, Mayer y Rosenblatt, 1987).

También la prolactina parece afectar a la conducta maternal al actuar sobre las neuronas del APM. Bridges y cols. (1990) encontraron que una infusión de prolactina en el APM de ratas hembras vírgenes preparadas con estradiol y progesterona estimulaba la conducta maternal. Y, como vimos unos párrafos antes, la infusión de hormonas lactogénicas placentales en esta región tiene el mismo efecto (Bridges y cols., 1996).

Control neural de la conducta paterna

En la mayoría de las especies de mamíferos es la madre la que cuidan de los recién nacidos y, por supuesto es ella la que los alimenta. Sin embargo, en algunas especies de roedores el macho comparte la tarea del cuidado de las crías con las madres, y el cerebro de estos padres criadores muestra algunas diferencias interesantes en comparación con los padres no paternales de otras especies.

Diversos laboratorios han estudiado la conducta parental en cepas estrechamente relacionadas de campañoles (pequeños roedores que con frecuencia son confundidos con ratones). Los campañoles de campo (*Microtus ochrogaster*) y los campañoles de los Pinos (*Microtus pinetorum*) son monógamos; machos y hembras forman parejas estables después de la copulación, y los padres ayudan en el cuidado de las crías. Los campañoles de montaña (*Microtus montanus*) y los campañoles de la pradera (*Microtus pennsylvanicus*) son promiscuos; después de la copulación, los machos se van y las madres se hacen cargo de las crías ellas solas. El tamaño del APM, que juega un papel esencial en la conducta maternal, muestra un menor dimorfismo sexual en los campañoles monógamos de campo que en los promiscuos de montaña (Shapiro y cols., 1991).

Kirkpatrick, Kim y Insel (1994) observaron que cuando se exponía a campañoles de la pradera machos ante una cría, aumentaba la producción de proteína Fos en el APM (y también en otras regiones del prosencéfalo). Además, lesiones electrolíticas o excitotóxicas del APM provocan déficits graves en la conducta paternal de la ratas machos (Rosenblatt, Hazelwood y Poole, 1996; Sturgis y Bridges, 1997). Por último, implantaciones de estradiol en el APM de ratas macho acortaban el tiempo que se tardaba en estimular la conducta paternal mediante en exposición a las crías. Por lo tanto, el APM parece jugar un papel similar en la conducta parental tanto de los machos como de las hembras.

resumen intermedio

Conducta parental

Muchas especies tienen que cuidar de su progenie. En la mayoría de los roedores, esta obligación recae sobre la madre, que tiene que construir unido, parir a sus crías, limpiarlas, mantenerlas calientes, alimentarlas y recuperarlas si son sustraídas del nido. Tienen incluso que inducir la micción y la defecación de sus crías, y la ingestión de su orina recicla el agua, que con frecuencia es escasa.

La exposición de hembras vírgenes a crías jóvenes estimula la conducta maternal en pocos días. Los estímulos que normalmente inducen la conducta maternal son los provocados por el parto y por las hormonas presentes hacia el final de la gestación. Parece que la construcción del nido está facilitada por la progesterona durante la gestación y por la prolactina durante el período de lactancia. Las inyecciones de progesterona y estradiol que reproducen la secuencia que ocurre durante la gestación facilita la conducta maternal, del mismo modo que lo hace la inyección directa de prolactina en el cerebro.

El área preóptica medial es la estructura prosencefálica más importante para la conducta maternal, y el área tegmental ventral y el campo retrorrubral del mes encéfalo son las estructuras más importantes del tronco del encéfalo. Las neuronas del área preóptica medial envían axones caudalmente hacia el área tegmental ventral y la formación reticular retrorrubral de la protuberancia y el bulbo raquídeo. Si se interrumpen las conexiones del APM con el tronco del encéfalo, las ratas dejan de administrar cuidados maternales.

La conducta paternal es relativamente rara en las especies de mamíferos, pero las investigaciones indican que el dimorfismo sexual del APM es menos pronunciado en especies monógamas de campañoles que en las especies promiscuas. La lesión del APM suprime la conducta paternal de la ratas machos, y los implantes de estradiol en esta región la facilitan.

Lecturas recomendadas

Becker, J. B., Breedlove, S. M. Y Crews, D. *Behavioral Endocrinology*, 2nd ed. Cambridge, MA: MIT Press, 2002.

Bornstein, M. H. *Handbook of Parenting. Vol. 2: Biology and Ecology of Parenting*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1995.

Gerall, A. A., Moltz, H., and Ward, I. I. *Handbook of Behavioral Neurobiology. Vol. 11: Sexual Differentiation*. New York: Plenum Press, 1992.

Kandeel, F. R., Koussa, V. K. T., and Swerdloff, R. S. Male sexual function and its disorders: Physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocrine Reviews*, 2001, 22, 342-388.

Krasnegor, N. A., and Bridges, R. S. *Mammalian Parenting: Biochemical, Neurobiological, and Behavioral Determinants*. New York: Oxford University Press, 1990.

Direcciones de internet recomendadas

Archive for Sexology (Archivo de sexología)

http://rki.de/GESUND/ARCHIV/FIRST.HTM

Este sitio alemán contiene una serie de enlaces sobre la historia de la sexología, diversos informes WHO sobre sexología, y enlaces con sitios científicos que se ocupan del tema.

Neurobiology of Sexual Behavior (Neurobiología de la conducta sexual)

http://salmon.psy.plym.ac.uk/year2/sexbehav.htm

El tema central de este sitio es un curso «on line» sobre neurobiología de la conducta sexual. Entre las materias se incluyen la identidad de género, la genética de la homosexualidad y el impacto de las hormonas en la conducta sexual.

Scientific Study of Human Sexuality (Estudio científico sobre la sexualidad humana)

http:/www.byz.org/-sexuality/htm/body_academia.html

En este sitio hay sobre todo material de consulta sobre el estudio académico de la sexualidad humana.

Hormones and Sexual Behavior (Hormonas y conducta sexual)

http://salmon.psy.plym.ac.uk/year1/sexbehav.htm

El impacto de las hormonas en la conducta y la función sexual es el contenido esencial de este curso «on line».

capítulo 11

Emoción



Stanton MacDonald-Wright, *The Prophecy-Sleep Suite 2*, 1955. © CNAC/MNAM/Dist. Réunion des Musées Nationaux/Art Resoure, NY.

resumen

Las emociones como patrones de respuesta

Miedo

Ira y agresión

Control hormonal de la conducta agresiva

Resumen intermedio

Comunicación de las emociones

Expresión facial de la emoción: respuestas innatas

Base neural de la comunicación de las emociones: reconocimiento

Base neural de la comunicación de las emociones: expresión

Resumen intermedio

Sentimientos de emoción

La teoría de James-Lange

Retroalimentación de las emociones simuladas

Resumen intermedio

Hace unos años, mientras estaba de sabático, un colega se pasó por mi despacho y me preguntó si me gustaría ver el caso de un paciente interesante. El paciente era un hombre de 72 años, el cual había sufrido un accidente vascular cerebral masivo en el hemisferio derecho que le había paralizado la parte izquierda del cuerpo.

El Sr. V. estaba sentado en una silla de ruedas equipada con una amplia bandeja sobre el que descansaba su brazo derecho; su brazo izquierdo estaba inmovilizado en un cabestrillo para mantenerlo así. Nos saludó con educación, incluso con cierto formalismo, articulando cuidadosamente las palabras con un acento un tanto europeo.

El Sr. V. parecía inteligente, y esta impresión se confirmó cuando le pasamos algunas subpruebas de la Escala de Inteligencia de Weschsler para adultos. Su inteligencia verbal correspondía a la del 5 por ciento superior de la población. El hecho de que el inglés no fuera su lengua materna hacía que su puntuación fuera más notoria si cabe.

El aspecto más interesante de la conducta del Sr. V. después de su lesión era la falta de reacción ante sus síntomas. Una vez que hubo terminado las pruebas de diagnóstico, le pedimos que nos contara algo acerca de sí mismo y de su estilo de vida. Por ejemplo, cuál era su pasatiempo favorito.

«Me gusta pasear» dijo. «Paseo al menos dos horas cada día por la ciudad, pero la mayor parte del tiempo paseo por el monte. Tengo mapas de la mayoría de los parques nacionales del estado en las paredes del estudio, y señalo todas las rutas que he hecho. Creo que aproximadamente en seis meses he recorrido todas las rutas que son lo suficientemente cortas como para hacerlas en un día».

«¿Va a usted a terminar de recorrer las que le quedan en los próximos seis meses?» le preguntó el doctor W.

«¡Sí, y entonces volveré a comenzar de nuevo!» contestó él.

«Sr. V. ¿tiene usted algún problema?» le preguntó el doctor W.

«¿Problema? ¿Qué quiere decir?»

«Me refiero a alguna dificultad física».

«No.» El Sr. V. le dirigió una mirada algo confusa.

«Bien, ¿en dónde está usted sentado?»

El Sr. V. le dirigió una mirada que parecía indicar que consideraba la pregunta bastante estúpida —o quizás insultante— «En una silla de ruedas, por supuesto» contestó.

«¿Por qué está en una silla de ruedas?»

En ese momento el Sr. V. parecía ya francamente exasperado; era evidente que no le gustaba contestar preguntas tontas. «¡Porque mi pierna izquierda está paralizada!» espetó.

Obviamente, el Sr. V. sabía cuál era su problema, pero no podía comprender sus implicaciones. Podía reconocer verbalmente su discapacidad, pero no alcanzaba a comprender su trascendencia. Por ello, aceptaba sin dificultad el hecho de estar confinado en una silla de ruedas. Las implicaciones de esta discapacidad no le afectaban emocionalmente ni figuraban en sus planes.

La palabra *emoción* puede significar varias cosas. La mayoría de las veces se refiere a sentimientos positivos o negativos, producidos por situaciones concretas. Por ejemplo, el ser tratados injustamente hace que nos enfademos, ver sufrir a una persona nos pone tristes, estar cerca del ser querido nos hace sentirnos felices. Las emociones consisten en patrones de respuestas fisiológicas y conductas típicas de especie. En los humanos, estas respuestas se acompañan de sentimientos. De hecho, la mayor parte de nosotros utilizamos la palabra *emoción* para referirnos a los sentimientos, no a las conductas. Pero es esta conducta, y no la experiencia personal, la que tiene consecuencias para la supervivencia y la reproducción. Por lo tanto, son los objetivos útiles de las conductas emocionales lo que ha guiado la evolución de nuestro cerebro. Los sentimientos que acompañan a estas conductas entraron en juego bastante más tarde.

Este capítulo se divide en tres secciones principales. En la primera, se consideran los patrones de respuestas comportamentales y fisiológicas que constituyen las emociones negativas de ira y miedo. En ella se describe la naturaleza de estos patrones de respuesta así como su control neural y hormonal. En la segunda sección se describe la comunicación de las emociones —su expresión y reconocimiento—. En la tercera, se aborda la naturaleza de los sentimientos que acompañan a las emociones.

Las emociones como patrones de respuesta

Una respuesta emocional está constituida por tres tipos de componentes: comportamentales, autonómicos y hormonales. El componente *comportamental* está compuesto por los movimientos musculares apropiados a la situación que los provoca. Por ejemplo, un perro que está defendiendo su territorio frente a un intruso adopta primero una postura defensiva, gruñe y muestra los dientes. Si el intruso no se va, el perro corre hacia él y lo ataca. Las respuestas *neurovegetativas* facilitan las conductas y aportan una movilización rápida de energía para realizar movimientos vigorosos. En este ejemplo, la actividad de la rama simpática del SN autónomo aumenta mientras que la de la rama parasimpática disminuye. Como consecuencia, la frecuencia cardíaca del perro aumenta y los cambios en el diámetro de los vasos sanguíneos derivan

la circulación de la sangre desde los órganos digestivos hacia los músculos. Las respuestas *hormonales* refuerzan las respuestas neurovegetativas. Las hormonas segregadas por la médula suprarrenal (adrenalina y noradrenalina) incrementan aún más el flujo sanguíneo hacia los músculos y promueven la conversión en glucosa de los nutrientes almacenados en los músculos. Además, la corteza suprarrenal segrega hormonas esteroides, que también contribuyen a que haya glucosa disponible para los músculos.

En esta sección se exponen las investigaciones sobre el control de las conductas emocionales manifiestas y de las respuestas neurovegetativas y hormonales que les acompañan. Las conductas particulares que sirven para comunicar estados emocionales a otros animales, tales como los gestos amenazantes que preceden a un ataque real, y las sonrisas o el gesto de fruncir el ceño, utilizados por los humanos, se discuten en la segunda sección del capítulo. Como se verá, analizamos más las emociones negativas que las positivas. La mayor parte de las investigaciones sobre la fisiología de las emociones se han limitado a estudiar el miedo y la ira —emociones asociadas a situaciones en las que tenemos que defendernos a nosotros mismos o a nuestros seres queridos—. La fisiología de las conductas asociadas con las emociones positivas —como las que tienen que ver con hacer el amor, el cuidado de los hijos, o el disfrute de una buena comida o de un vaso de agua fría (o una bebida alcohólica)— se describe en otros capítulos, pero no en el contexto específico de las emociones. Y en el capítulo 17 se examinan las consecuencias de situaciones que provocan emociones negativas: el estrés.

Miedo

Como hemos visto, las respuestas emocionales implican componentes comportamentales, autonómicos y hormonales. Estos componentes están controlados por sistemas neurales independientes. Parece ser que la *integración* de los componentes del miedo está controlada por la amígdala.

Investigaciones con animales de laboratorio

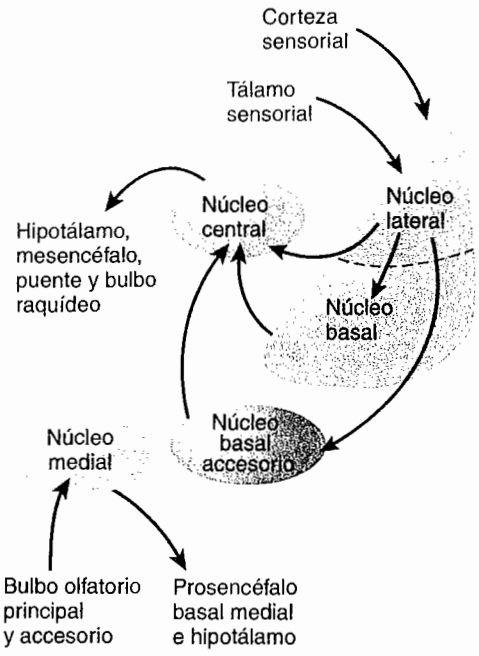
La amígdala desempeña un papel destacado en las reacciones fisiológicas y comportamentales ante objetos y situaciones que tienen una relevancia biológica especial, tales como los que nos indican dolor u otras consecuencias desagradables, o indican la presencia de comida, agua, sal, potenciales parejas o rivales, o niños necesitados de atención. Investigadores de varios laboratorios distintos han demostrado que hay neuronas en varios núcleos de la amígdala que se activan cuando se presentan estímulos emocionalmente relevantes. Por ejemplo, estas neuronas se excitan ante estímulos como la vista de un dispositivo con el que se ha introducido en la boca del animal bien una solución dulce o bien una de sabor desagradable, las vocalizaciones de otro animal, el sonido de una puerta laboratorio que se abre, el olor a humo o la visión del rostro de otro animal (O'Keefe y Bouma, 1969; Jacobs y McGinty; 1972; Rolls, 1982; Leonard y cols., 1985). Como ya vimos en el capítulo 10, la amígdala interviene en los efectos de las feromonas sobre la fisiología y la conducta reproductora (incluyendo la conducta maternal). En esta sección se describe la investigación sobre el papel de la amígdala en la organización de respuestas emocionales producidas por estímulos aversivos.

La amígdala (o más precisamente, el *complejo amigdalino*) se localiza en los lóbulos temporales. Está compuesta por varios grupos de núcleos, cada uno de ellos con diferentes aferencias y eferencias y —con diferentes funciones (Amaral y cols., 1992; Pitkaenen y cols., 1997)—. Se ha subdividido a la amígdala en aproximadamente doce regiones, cada una de las cuales contiene varias subregiones. Sin embargo, sólo tenemos que preocuparnos de cinco regiones principales: el *núcleo medial*, el *lateral*, el *basal*, el *basal accesorio*, y el *central*. El **núcleo medial** está compuesto por varios núcleos, que reciben aferencias sensoriales (incluyendo información sobre olores y feromonas) y la envían al prosencéfalo basal medial y al hipotálamo. En el capítulo 10 ya se han comentado las funciones reproductoras del núcleo medial. El **núcleo lateral (AL)** [amígdala lateral] recibe información sensorial desde la corteza sensorial primaria, la corteza de asociación, el tálamo y la formación hipocampal. El núcleo lateral envía información a otras partes del cerebro, incluyendo al estriado ventral (una región implicada en los efectos de los estímulos reforzantes sobre el aprendizaje) y al núcleo dorsomedial del tálamo, que proyecta a la corteza prefrontal. El núcleo lateral también envía información a los núcleos basal (B) y basal accesorio (BA). Los núcleos AL, B, y BA envían información al **núcleo central**, que es la parte de la amígdala que más nos interesa en este capítulo. El núcleo central envía proyecciones a regiones del hipotálamo, mesencéfalo, protuberancia y bulbo, las cuales se encargan de la expresión de los dis-

núcleo medial Un grupo de núcleos de la amígdala que reciben aferencias sensoriales, incluida la información sobre la presencia de olores y feromonas, y las transmite al prosencéfalo basal medial y al hipotálamo.

núcleo lateral [amígdala lateral (AL)] Un núcleo de la amígdala que recibe información sensorial desde la neocorteza, el tálamo, y el hipocampo y envía proyecciones a los núcleos basal, basal accesorio y central de la amígdala.

núcleo central La región de la amígdala que recibe información desde los núcleos basal, lateral y basal accesorio y envía proyecciones a una amplia serie de regiones cerebrales; está implicado en las respuestas emocionales.



11.1

Un diagrama muy simplificado de las principales divisiones y conexiones de la amígdala que juegan un papel en las emociones.

tintos componentes de la respuesta emocional. Como veremos, la activación del núcleo central provoca diversas respuestas emocionales: comportamentales, neurovegetativas y hormonales (véase la ***figura 11.1***).

El núcleo central de la amígdala es la región particular más importante del cerebro para la expresión de respuestas emocionales provocadas por estímulos aversivos. Cuando se presentan estímulos amenazantes, aumenta tanto la actividad neural del núcleo central como la producción de proteína Fos (Pascoe y Kapp, 1985; Campeau y cols., 1991). La lesión del núcleo central (o de los núcleos que le proporcionan información sensorial) reduce o suprime un amplio rango de conductas emocionales y respuestas fisiológicas. Después de que se haya destruido, los animales ya no manifiestan signos de miedo cuando se enfrentan a estímulos que se habían emparejado con estímulos aversivos. También se muestran más dóciles cuando son manipulados por humanos, su nivel sanguíneo de hormonas relacionadas con el estrés es más bajo y son menos propensos a padecer úlceras u otros tipos de enfermedades inducidas por el estrés (Coover, Murison y Jellestad, 1992; Davis,1992b; Le Doux, 1992). Por lo contrario, cuando se activa la amígdala central mediante estimulación eléctrica o inyectando un aminoácido excitatorio, el animal muestra signos comportamentales y fisiológicos de miedo y agitación (Davis, 1992b), y la estimulación a largo plazo del núcleo central produce enfermedades inducidas por estrés, tales como úlceras gástricas (Henke, 1982). Estas observaciones sugieren que las respuestas endocrinas y neurovegetativas controladas por el núcleo central figuran entre las responsables de los efectos nocivos del estrés mantenido, que se discute el capítulo 17.

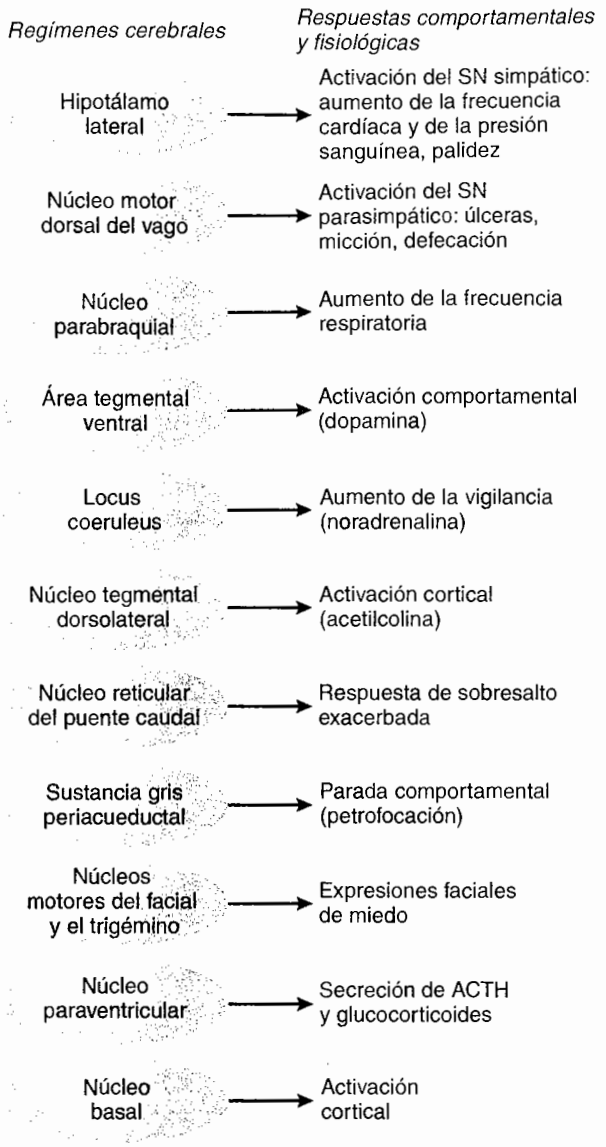
Tal como vimos antes, las neuronas del núcleo central de la amígdala envían axones a las regiones del cerebro que rigen las expresiones de los distintos componentes de las respuestas emocionales. En vez de describir cada una de estas regiones y las respuestas que controlan, remitimos al lector a la figura 11.2, donde se resume este tema (véase la ***figura 11.2***).

El núcleo central de la amígdala es especialmente importante para el aprendizaje emocional aversivo. Unos cuantos estímulos provocan automáticamente reacciones de miedo (por ejemplo, ruidos fuertes inesperados, la aproximación de un animal de gran tamaño, las alturas, o —en algunas especies— colores y sonidos concretos). Pero, lo más importante es que podemos *aprender* que una determinada situación es peligrosa o amenazante. Una vez que se ha producido el aprendizaje, sentiremos miedo cuando nos encontremos en esa situación. Nuestra frecuencia cardíaca y tensión arterial aumentarán, nuestros músculos se tensarán, nuestras glándulas suprarrenales segregarán adrenalina y nos mostraremos cautos, alerta y preparados para responder.

Veamos un ejemplo concreto —aunque algo artificial—. Se produce una **respuesta emocional condicionada** cuando un estímulo neutro se ha asociado con un estímulo que suscita una reacción emocional. Por ejemplo, imaginemos que estamos ayudando a un amigo a preparar la comida. Cogemos una batidora eléctrica para mezclar la masa de pastel. Antes de poner en marcha la batidora, el aparato chisporrotea y recibimos un doloroso calambrazo. Nuestra primera respuesta sería un reflejo defensivo: soltaríamos la batidora, con lo que pondríamos fin a la descarga eléctrica. Esta respuesta es *específica*; su finalidad es poner fin al estímulo doloroso. Además, el estímulo doloroso también induciría respuestas *inespecíficas* controladas por nuestro sistema nervioso autónomo: nuestras pupilas se dilatarían, aumentaría nuestra frecuencia cardíaca y la tensión arterial, respiraríamos más rápido, etc. El estímulo doloroso también desencadenaría la secreción de algunas hormonas relacionadas con el estrés, otra respuesta inespecífica.

Supongamos que algún tiempo después volvemos a visitar a este amigo y decidimos preparar otro pastel.

respuesta emocional condicionada Una respuesta condicionada clásica que ocurre cuando un estímulo neutro va seguido de un estímulo aversivo; normalmente incluye componentes autónomos comportamentales y endocrinos, tales como cambios en la frecuencia cardíaca, paralización, y secreción de hormonas relacionadas con el estrés.



11.2

Algunas de las principales regiones cerebrales que reciben agencias del núcleo central de la amígdala y las respuestas emocionales controladas por estas regiones.

(Adaptado de Davis, M., *Trends in Pharmacological Sciences,* 1992, *13,* 35-41).

Nuestro amigo nos asegura que la batidora es totalmente segura. La ha arreglado. Sólo el hecho de ver la batidora y pensar en cogerla de nuevo nos pone un poco nerviosos, pero nos fiamos de nuestro amigo y la cogemos. Justo en ese momento, vuelve a sonar el mismo chisporroteo de la vez anterior. ¿Cuál será nuestra respuesta? Casi con seguridad, soltaríamos otra vez la batidora, aun cuando esta vez no hayamos recibido el calambrazo. Y nuestras pupilas se dilatarían, aumentarían nuestra frecuencia cardíaca y tensión arterial y nuestras glándulas endocrinas volverían a segregar hormonas del estrés. En otras palabras, el chisporroteo desencadenaría una respuesta emocional condicionada.

El término *condicionado* se refiere al proceso del *condicionamiento clásico*, que se describe detalladamente en el capítulo 13. De manera resumida, el condicionamiento clásico se produce cuando a un estímulo neutro le sigue regularmente un estímulo que evoca alguna respuesta automática. Por ejemplo, si un perro oye sonar con regularidad una campanilla justo antes de recibir una comida que le haga salivar, entonces comenzará a salivar tan pronto como oiga el sonido de la campanilla. (Probablemente el lector ya sepa que este fenómeno fue descubierto por Ivan Pavlov).

Si un organismo aprende a ejecutar una respuesta específica que evita el contacto con el estímulo aversivo (o que al menos minimiza su efecto doloroso), la mayoría de las respuestas «emocionales» inespecíficas acabarán desapareciendo. Es decir si organismo aprende una **respuesta de afrontamiento** eficaz (una respuesta que acaba con el estímulo aversivo, o bien lo evita o lo minimiza), las respuestas emocionales dejarán de darse. Por ejemplo, supongamos que sospechamos que la batidora de nuestro amigo siga funcionando mal, pero estamos decididos a hacer el pastel de todos modos. Cogemos los guantes del bolsillo de nuestro abrigo y nos los ponemos. Ahora podemos manejar la batidora sin peligro; los guantes nos aislarán de la electricidad. Esta vez el ruido del aparato no nos sobresalta porque sabemos que estamos protegidos. El ruido no activará nuestro sistema nervioso autónomo (al menos, no mucho), y no provocará que nuestras glándulas segreguen hormonas del estrés.

Varios laboratorios han investigado el papel del núcleo central de la amígdala en el desarrollo de las respuestas emocionales condicionadas clásicamente. Por ejemplo, LeDoux y sus colaboradores han estudiado estas respuestas en ratas emparejando un estímulo auditivo con una breve descarga eléctrica en las patas (revisado por LeDoux, 1995). En esos estudios, presentaban un tono de 800 Hz durante 10 s y luego aplicaban una breve descarga eléctrica (0,5 s) en el suelo sobre el que se hallaba el animal (véase la ***figura 11.3***). La descarga eléctrica produce por sí misma una respuesta emocional *incondicionada*: el animal salta, aumenta su frecuencia cardíaca y su tensión arterial, su respiración se hace más rápida y sus glándulas suprarrenales segregan catecolaminas y hormonas esteroides relacionadas con el estrés. Los experimentadores presentaron varias veces los dos estímulos emparejados, estableciendo así un condicionamiento clásico.

respuesta de afrontamiento Una respuesta mediante la que un organismo puede evitar, escapar o minimizar un estímulo aversivo; reduce los efectos estresantes de un estímulo aversivo.

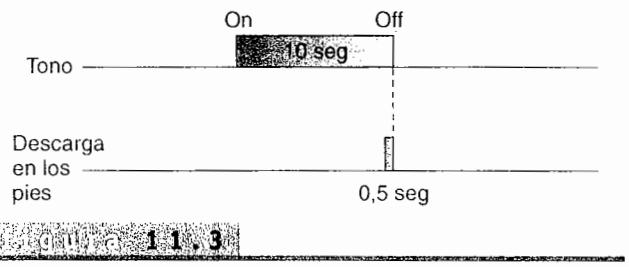


Figura 11.3

Procedimiento utilizado para producir respuestas emocionales condicionadas.

Al día siguiente los investigadores examinaron las respuestas emocionales condicionadas presentando el tono de 800 Hz. varias veces, midiendo la tensión arterial y la frecuencia cardíaca de los animales y observando su conducta (esta vez sin administrar la descarga eléctrica). Cuando las ratas oyeron el tono, mostraron el mismo tipo de respuestas fisiológicas que habían mostrado el día anterior cuando habían recibido las descargas. Además, presentaron bloqueo comportamental —una respuesta defensiva típica de especie, denominada *paralización*—. Es decir, los animales se comportaron como si esperaran recibir la descarga.

LeDoux y sus colaboradores han demostrado que el núcleo central es necesario para el desarrollo de la respuesta emocional condicionada (LeDoux, 1995). Si se destruye del núcleo, no puede producirse el condicionamiento. Además, LeDoux y cols., (1988) destruyeron dos regiones que reciben proyecciones del núcleo central: el hipotálamo lateral y la sustancia gris periacueductal caudal. Vieron que las lesiones del hipotálamo lateral interferían con los cambios en la tensión arterial, mientras que las lesiones de la sustancia gris periacueductal interferían con la respuesta de paralización. Por lo tanto, dos mecanismos distintos, ambos controlados por el núcleo central de la amígdala, son responsables de los componentes autonómicos y conductuales de las respuestas emocionales condicionadas. (Como vimos en la figura 11.2, la activación del núcleo central produce muchas otras respuestas, pero no todas han sido estudiadas en esta situación).

Aunque la mayoría de los experimentos en los que se investiga el papel del núcleo central de la amígdala en la respuesta emocional condicionada han utilizado estímulos auditivos, los resultados de los estudios con estímulos de otras modalidades sensoriales son consistentes con los revisados aquí. Por ejemplo, las lesiones del núcleo central interrumpen las respuestas condicionadas evocadas por estímulos visuales u olfativos que han sido emparejados con una descarga en el pie, y también facilitan que el animal se muestre menos cohibido en un ambiente extraño (Hitchcock y Davis, 1986; Snanes y Campbell, 1989; Grijalva y cols., 1990). Por cierto, retraerse en un ambiente extraño resulta un rasgo útil: los animales que entran en lugar desconocido audazmente y sin tomar precauciones pueden encontrarse con algo que acabe con sus oportunidades para contribuir a la reserva genética.

La investigación pormenorizada de los cambios físicos responsables del condicionamiento clásico —incluyendo el papel del núcleo central de la amígdala— ha proporcionado algunos datos interesantes sobre la fisiología del aprendizaje y la memoria. Esta investigación se examinará con más detalle en el capítulo 13.

Algunos de los efectos de los fármacos ansiolíticos (disminuyen la ansiedad) parecen producirse en el núcleo central. La amígdala contiene una alta concentración de receptores benzodiacepínicos, especialmente las regiones que proyectan al núcleo central, y el propio núcleo central contiene una alta concentración de receptores para los opioides. La infusión bien de opioides o de tranquilizantes benzodiacepínicos en la amígdala, disminuye tanto el aprendizaje como la expresión de respuestas emocionales condicionadas (Kapp y cols., 1982; Davis, 1992a). Además, Senders y Shekhar (1995) mostraron que la inyección de un antagonista benzodiacepínico en la amígdala bloquea los efectos ansiolíticos de una inyección intraperitoneal de clordiacepóxido (*Librium).* Por lo tanto, los tranquilizantes y los opioides parecen ejercer su efecto ansiolítico en la amígdala. Es posible que también otras regiones cerebrales estén implicadas en los efectos de estos fármacos; Yadin y cols. (1991) encontraron que incluso después de haber destruido la amígdala, las benzodiacepinas seguían ejerciendo cierto efecto ansiolítico.

Como veremos en el capítulo 17, algunos datos sugieren que el aumento de la actividad de los mecanismos neurales descrito en esta sección está asociados con una categoría bastante común de trastornos psicológicos: los *trastornos de ansiedad.* Algunos investigadores han sugerido que los trastornos de ansiedad están causados por la hiperactividad del núcleo central de la amígdala, quizás como resultado de un aumento de la secreción de ligandos endógenos del receptor $GABA_A$, generadores de ansiedad, de los que forma parte el receptor benzodiacepínico. Todavía no se ha determinado si la causa primaria del aumento de la ansiedad reside en estos circuitos o en otra parte del cerebro (o en el ambiente en el que vive la persona y en sus experiencias).

Investigaciones con humanos

Una gran cantidad de datos indica que la amígdala está implicada en las respuestas emocionales en humanos. En uno de los primeros estudios se observaron las reacciones de personas que estaban siendo evaluadas antes de la extirpación quirúrgica de partes del cerebro como tratamiento para crisis epilépticas graves. Estos estudios mostraron que la estimulación de partes del cerebro (p. ej., el hipotálamo) producía respuestas neurovegetativas que a menudo se asociaban con miedo y ansiedad, pero que sólo cuando se estimulaba la amígdala, las personas decían sentir realmente miedo (White, 1940; Halgren y cols., 1978; Gloor y cols., 1982).

Las lesiones de la amígdala disminuyen las respuestas emocionales de las personas. Dos estudios (LaBar y cols., 1995; Bechara y cols., 1995) han demostrado que las personas con lesiones de la amígdala tienen dificultades para adquirir respuestas emocionales condicionadas, al igual que sucede con las ratas. Angrilli y cols. (1996) observaron que la respuesta de sobresalto de un hombre con una lesión localizada en la amígdala derecha no se veía incrementada por la presencia de una emoción desagradable. Normalmente, la respuesta de sobresalto de una persona, provocada por ruidos repentinos, es más intensa cuando se está mirando fotos desagradables que en cuando se miran fotos de contenido neutro. Presumiblemente, esta mayor respuesta se debe a la emoción negativa producida por la escena desagradable. Angrilli y sus colaboradores no observaron este efecto en su paciente (que mostraba la misma respuesta de sobresalto independientemente de la naturaleza de las fotografías).

La lesión de la amígdala interfiere en los efectos de las emociones sobre la memoria. Normalmente, cuando una persona tiene que hacer frente a acontecimientos que producen una respuesta emocional intensa, la probabilidad de que posteriormente recuerde esos acontecimientos es mayor. Cahill y cols. (1995) estudiaron a un paciente con degeneración bilateral de la amígdala. Los investigadores le contaron una historia acerca de un muchacho que se dirigía caminando con su madre hacia el trabajo de su padre. Para acompañar la historia, le mostraron una serie de diapositivas. En una parte de la historia, el muchacho sufría un accidente de tráfico, resultaba herido y se mostraban sus heridas en unas diapositivas horripilantes. Cuando se muestra este tipo de diapositivas a personas normales, éstas recuerdan más detalles de la parte de la historia que tiene contenido emocional. Sin embargo, el paciente con lesión de la amígdala no mostraba este aumento en el recuerdo. En otro estudio, (Mori y cols., 1999) entrevistaron a pacientes con enfermedad de Alzheimer que habían sido testigos del terremoto devastador que azotó Kobe, Japón, en 1955. Encontraron que los recuerdos de este acontecimiento aterrador correlacionada inversamente con el daño de la amígdala: a mayor degeneración de la amígdala, menor probabilidad de que el paciente recordara el terremoto.

Varios estudios de neuroimagen cerebral han puesto de manifiesto que la amígdala humana participa en las respuestas emocionales. Por ejemplo, Cahill y cols. (1996) mostraron películas de contenido neutro o de alto contenido emocional (p. ej., escenas de crímenes violentos) a un grupo de personas. Posteriormente se obtuvieron imágenes de TEP de los sujetos mientras los investigadores les pedían que recordaran las películas. La actividad de la amígdala derecha aumentaba cuando los sujetos recordaban las películas con contenido emocional, pero no cuando recordaban las de contenido neutro. Además, era más probable que recordaran las películas de contenido emocional que habían provocado los mayores niveles de actividad en la amígdala derecha cuando se vieron inicialmente las películas. Schneider y cols. (1996) pidieron a un grupo de personas que resolvieran anagramas (que descifraran unas frases a partir de palabras desordenadas). Algunos de los anagramas podían resolverse con bastante facilidad, pero otros, en realidad, eran irresolubles. Cuando personas muy motivadas llevan a cabo este tipo de tareas, suelen ponerse tensas, se sienten descontentas y dicen sentirse frustradas. La TEP indicó que el flujo sanguíneo de la amígdala aumentaba mientras que los sujetos estaban intentando resolver los anagramas irresolubles pero no cuando hacían los que sí tenían solución.

En otro estudio de TEP, Isenberg y cols. (1999) observaron que el ver palabras que indican situaciones amenazantes incrementa la actividad de la amígdala. Los investigadores presentaron a un grupo de personas palabras en varios colores en una pantalla del ordenador. Algunas palabras eran neutras (p. Ej., lista, espera, rueda, etiqueta, estanque, giro, copas, repetir), y otras amenazantes (p. ej., matanza, prisionero, desgracia, violación, cuchillo, sufrir, mutilar, peligro). No se pidió a los sujetos que leyeran las palabras, sino sólo que dijeran el color de las letras. El ver las palabras amenazantes (pero no las neutras) provocó un aumento bilateral de la actividad de la amígdala (véase la ***figura 11.4***).

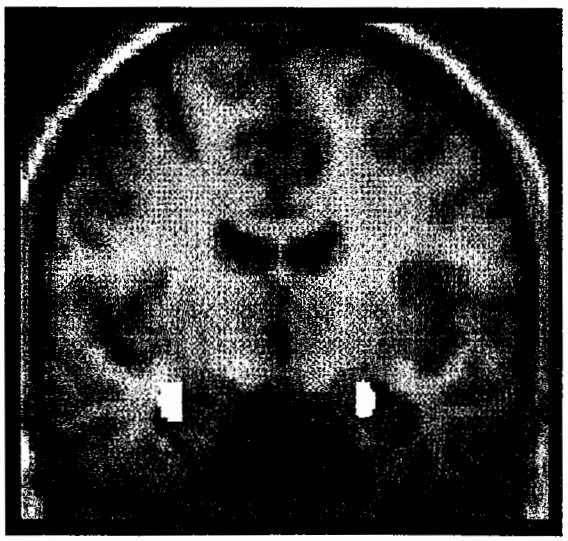


Figura 11.4

Registro de TEP promediado de un grupo de personas mientras miran palabras amenazadoras. La imagen muestra un incremento de actividad en la amígdala.

(De Isenberg, N., Silbersweig, D., Engelien, A., Emmerich, S., Malavade, K., Beattie, B., Leon, A. C., y Stern, E. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1999, *96,* 10456-10459).

Ira y agresión

La mayoría de las especies animales presentan conductas agresivas que implican gestos de amenaza o ataques dirigidos hacia otro animal. Las conductas agresivas son típicas de especie; es decir, los patrones de movimientos (p. ej., posturas, mordiscos, golpes y siseos) están organizados por circuitos neurales cuyo desarrollo está en gran parte programado por los genes del animal. Muchas conductas agresivas están relacionadas con la reproducción. Por ejemplo, las conductas agresivas que permiten conseguir la pareja, defender el territorio necesario para atraer a las parejas o para proporcionar un lugar donde construir el nido, o proteger a las crías de los intrusos, pueden ser consideradas todas ellas como conductas reproductoras. Otras conductas agresivas están relacionadas con la autodefensa, como las que presenta un animal amenazado por un depredador.

Las conductas agresivas pueden consistir en ataques reales, o simplemente implicar **conductas de amenaza**, que están formados por posturas o gestos que advierten al adversario de que abandone o será en el blanco de un ataque. El animal amenazado puede mostrar **conductas defensivas** —conductas de amenaza o ataques contra el animal que le está amenazando— o puede mostrar **conductas de sumisión** —conductas que indican que acepta la derrota y no se enfrentará al otro animal. En un hábitat natural, la mayoría de los animales presentan muchas más conductas de amenaza que de ataque. Las conductas amenazantes son útiles para el refuerzo de la jerarquía social en grupos de animales organizados o para mantener alejados a los intrusos del territorio de un animal. Presenta la ventaja de que no implican una pelea real que puede herir a uno o a ambos combatientes.

La **depredación** es el ataque de un miembro de una especie a otro de otra, normalmente debido a que el último sirve de alimento al primero. Mientras que un animal está implicado en el ataque a un miembro de su misma especie o defendiéndose de un ataque se muestra extremadamente activado y excitado, y la actividad de la rama simpática de su sistema nervioso autónomo es alta. En cambio, el ataque de un depredador se hace mucho más «a sangre fría», generalmente es eficaz y no va acompañado de una activación simpática elevada.

Investigación con animales de laboratorio

Control neural de la conducta agresiva. El control neural de la conducta agresiva está jerarquizado. Es decir, los movimientos musculares concretos que realiza un animal para el ataque o la defensa de sí mismo están programados por circuitos neurales del tronco del encéfalo. El que un animal ataque depende de muchos factores, incluyendo la naturaleza de los estímulos del medio ambiente que lo provocan y la experiencia previa del animal. La actividad de los circuitos del tronco del encéfalo parece estar controlada por el hipotálamo y la amígdala, que también influyen en muchos otras conductas típicas de especie. Y, por supuesto la actividad del sistema límbico está controlada por sistemas perceptivos que detectan el estado del entorno, incluyendo la presencia de otros animales.

Tanto la conducta defensiva como la depredadora pueden ser provocadas estimulando la sustancia gris periacueductal (SGP) del mesencéfalo del gato. Puede parecer sorprendente que los gatos necesiten un tratamiento especial para inducirle a atacar una rata, pero la mayoría de los gatos de laboratorio *no* atacan espontáneamente a las ratas. Durante una manifestación defensiva, el gato se gira y arquea el lomo y sus pelos se erizan haciéndole parecer más grande. También retrae las orejas, saca las garras, gruñe y sisea. Un ataque depredador va dirigido contra un animal pequeño como es una rata. La depredación no va acompañada de manifestaciones intensas de furor. El gato se acerca cautelosamente a una rata y repentinamente se abalanza sobre ella, inflingiéndole fuertes mordiscos en la cabeza y la región del cuello. El gato no gruñe ni chilla, y deja de atacar en cuanto la rata deja de moverse. Aunque el gato parece excitado cuando se abalanza sobre una rata y la muerde, no muestra signos de «furor». El ataque parece a sangre fría y despiadado.

Una serie de trabajos llevados a cabo por Shaikh, Siegel y colaboradores (revisado por Siegel y cols., 1999) investigaron los circuitos neurales implicados en la conducta defensiva y depredadora en gastos. Los investigadores colocaron electrodos en diversas regiones del cerebro y observaron los efectos de la estimulación eléctrica en estas regiones sobre la conducta del animal. En algunos casos, los electrodos eran cánulas de acero inoxidable revestidas de un material aislante excepto en la punta. Estos dispositivos (denominados *electrodos de cánula*) pueden utilizarse para infundir sustancias químicas en el cerebro, así como para estimularlo. Los investigadores encontraron que la conducta defensiva y la depredadora pueden provocarse mediante la estimulación de distintas partes de la SGP y que el hipotálamo y la amígdala influyen en estas conductas mediante conexiones excitatorias e inhibitorias con la SGP.

conducta de amenaza Una conducta estereotipada típica de especie, que previene a otro animal de que puede ser atacado si no abandona o muestra una conducta de sumisión.

conducta defensiva Una conducta típica de especie mediante la que un animal se defiende de la amenaza de otro.

conducta de sumisión Conducta estereotipada que muestra un animal como respuesta a una conducta de amenaza de otro; sirve para evitar un ataque.

depredación Ataque de un animal dirigido a un individuo de otra especie, de la que normalmente se alimenta el animal que ataca.

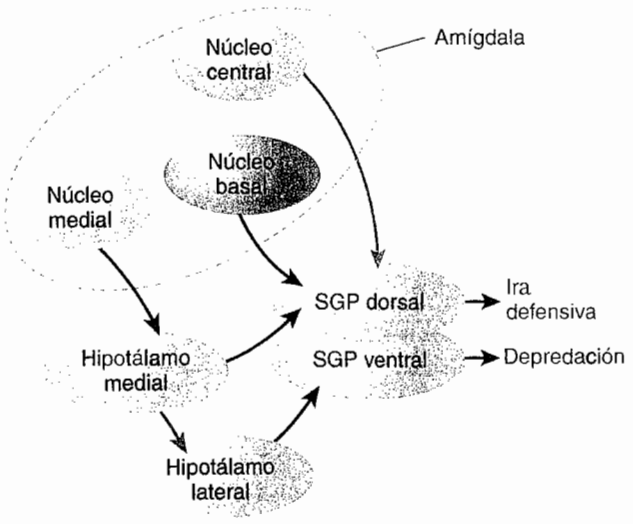
Encontraron que las tres regiones principales de la amígdala y dos regiones del hipotálamo afectan a la furia defensiva y a la depredación, las cuales parecen estar organizadas por la SGP. (Estudiaron la depredación presentando a los gatos ratas anestesiadas de manera que no sufrieran dolor). Todavía no se ha verificado la existencia de una posible conexión entre el hipotálamo lateral y la SGP ventral. En vez de enumerar las conexiones y sus efectos, remitimos al lector a la ***figura 11.5.***

Papel de la serotonina Una cantidad abrumadora de datos sugiere que la actividad de las sinapsis serotoninérgicas inhibe la agresión. Por el contrario, la destrucción de los axones serotoninérgicos del prosencéfalo facilita el ataque agresivo, presumiblemente porque suprime un efecto inhibitorio (Vergnes y cols., 1988).

Un grupo de investigadores han estudiado la relación entre la actividad serotoninérgica y la agresividad en una colonia de macacos de la India que vivían en libertad (Mehlman y cols., 1995; Higley y cols., 1996a, 1996b). Determinaron la actividad serotoninérgica capturando a los monos, extrayéndoles una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR), y analizando la presencia en éste de 5-HIAA, un metabolito de la serotonina (5-HT). Cuando se libera 5-HT, la mayor parte del neurotransmisor es recaptado por los botones terminales, pero una parte escapa y se metaboliza en 5-HIAA, que a su vez se eliminado en el LCR. Por lo tanto niveles altos de 5-HIAA en el LCR indican un nivel elevado de actividad serotoninérgica. Los investigadores encontraron que los monos machos jóvenes con los niveles más bajos de 5-HIAA mostraban un patrón de conducta de riesgo, incluyendo niveles de agresión altos dirigidos hacia animales que eran de más edad y mucho más grandes que ellos mismos. Eran más proclives a dar saltos peligrosos entre árboles distantes a una altura de más de 7 m. También era mucho más probable que se implicaran en peleas en las que no tenían ninguna posibilidad de ganar. De los 49 machos de preadolescentes que los investigadores estudiaron durante cuatro años, el 46 por ciento de aquellos con los niveles más bajos de 5-HIAA fallecieron, mientras que todos los monos con los niveles más altos de esta sustancia sobrevivieron (véase la ***figura 11.6***). La mayoría de los monos fueron asesinados por otros monos. De hecho el primer mono asesinado fue el que presentaba el menor nivel de 5-HIAA, y se le había visto atacando a los machos maduros la noche anterior a su muerte.

Está claro que la serotonina no inhibe la agresión simplemente; más bien ejerce su influencia controlando las conductas de riesgo, que incluyen agresión. En un estudio llevado a cabo por Raleigh y cols. (1991) se quitó el macho dominante de cada uno de los grupos de monos *vervet* estudiados y a los dos machos restantes con la jerarquía más alta se les administraron fármacos serotoninérgicos: A uno se le dió un antagonista y al otro uno agonista. Los monos que recibieron el agonista serotoninérgico se volvieron dominantes, mientras que el nivel social de aquellos que recibían el antagonista descendió. Se podría pensar que la eliminación de algún control inhibitorio sobre la agresión incrementa la dominancia del mono. Sin embargo, dominancia y agresión no son sinónimos. Por supuesto, un animal dominante utilizará la agresión si es retado abiertamente por un rival. Sin embargo, llegar a ser el animal dominante de un grupo de monos requiere buenas habilidades sociales. Cómo pusieron de manifiesto Mehlman y cols. (1995) en su estudio en un habitat natural, los monos con niveles bajos de actividad serotoninérgica presentaban los niveles más bajos de competencia social.

Varios estudios en ratones con mutaciones dirigidas confirman la conclusión de que la serotonina juega un papel inhibidor en la agresión. Por ejemplo, Saudou y



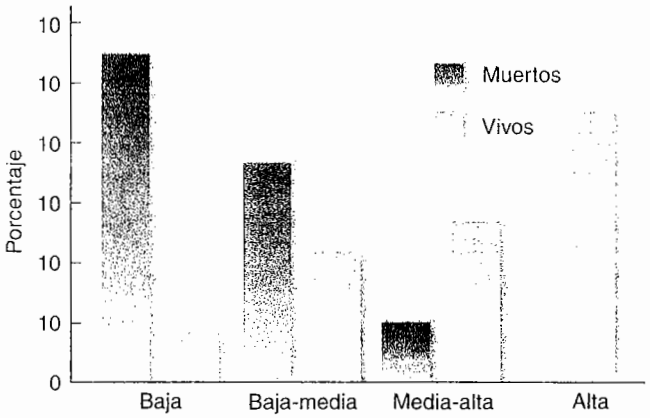
11.5

Resultados de los estudios de Shaikh, Siegel, y sus colaboradores. El diagrama muestra interconexiones entre partes de la amígdala hipotálamo y sustancia gris periacueductal y sus efectos sobre la ira defensiva y la depredación en gatos. La flecha negra indica excitación; la flecha roja indica inhibición.

Figura 11.6

Porcentaje de monos machos jóvenes, vivos o muertos en función del nivel de 5-HIAA en CSF, medido cuatro años antes.

(Adaptado de Higley, J. D., Mehlman, P. T., Higley, S. B., Fernald, B., Vickers, J., Lindell, S. G., Taub, D. M., Suomi, S. J., y Linnoila, M., *Archives of General Psychiatry,* 1996, *53,* 537–543).



cols. (1994) y Bouwknech y cols. (2001) encontraron que los ratones que carecen de receptores de 5-HT_{1B} atacaban a los intrusos con más rapidez y mayor intensidad que los ratones normales, pero que por lo demás su conducta parecía normal.

Investigaciones con humanos

La violencia humana y la agresión son problemas sociales serios. Veamos esta historia:

> Nacido de una madre adolescente alcohólica que le crió junto con padrastro alcohólico que cometía abusos, Steve era hiperactivo, irritable y desobediente como un niño que comienza a dar sus primeros pasos. Después de ser expulsado de la escuela a los 14 años, Steve pasó su adolescencia entre peleas, robos, consumo de drogas, y pegando palizas a sus novias. Ni el psicopedagogo de la escuela, ni el oficial encargado de la libertad condicional, ni las reuniones del servicio de protección a niños pudieron impedir el desastre: a los 19 años, varias semanas después de su última entrevista con los investigadores, Steve visitó a una novia que le había dejado hacía poco, la encontró con otro hombre, y le disparó causándole la muerte. Ese mismo día intentó suicidarse. Ahora está cumpliendo una sentencia de cadena perpetua (Holden, 2000, pág. 580).
>
> Para cuando Joshua cumplió los dos años, ... propinaba patadas y cabezazos a sus familiares y amigos. Traspasó al hámster de la familia con un lápiz e intentó estrangularlo. Se cogía unas rabietas tremendas y arrojaba los juguetes frenéticamente. Se autolesionaba —dándose cabezazos contra la pared, pellizcándose ...—, tratar a Joshua con cariño... apenas producía cambio alguno; a los tres años fue expulsado de la guardería por su conducta. (Holden, 2000, pág. 581).

Papel de la serotonina. Diversos estudios han mostrado que las neuronas serotoninérgicas juegan un papel inhibidor en la agresión humana. Por ejemplo, un bajo nivel de liberación de serotonina (indicada por niveles bajos de 5-HIAA en el LCR) se asocia con agresión y otras formas de conducta antisocial, incluyendo violaciones, incendios, asesinatos, y maltrato infantil (Lidberg y cols. 1984, 1985; Virkkunen y cols. 1989). Coccaro y cols. (1994) estudiaron a un grupo de varones con trastornos de la personalidad (incluyendo una historia de agresión compulsiva). Encontraron que aquellos con los niveles más bajos de actividad serotoninérgica y solían tener familiares cercanos con historias de problemas conductuales similares.

Si los niveles bajos de liberación de serotonina contribuyen a la agresión, quizás los fármacos que actúan como agonistas de la serotonina puedan ayudar a reducir el nivel de conducta antisocial. De hecho, en un estudio llevado a cabo por Coccaro y Kavoussi (1997), se halló que la fluoxetina (Prozac), un agonista de la serotonina, disminuye la irritabilidad y la agresividad, medida mediante tests psicológicos. Joshua, el niño descrito en la introducción de esta sección, se sometió a atención psiquiátrica; se le prescribieron agonistas monoaminérgicos y comenzó un tratamiento de terapia de conducta que consiguió detener las explosiones violentas y las conductas de riesgo de Joshua.

Un estudio de neuroimagen funcional realizado por Hariri y cols. (2002), encontró en personas que miraban caras que expresaban emociones negativas, una asociación entre diferencias en los genes responsables de la producción de transportadores de la serotonina y la reacción de la amígdala. El gen transportador de la serotonina tiene dos alelos comunes, uno largo y otro corto. Las personas portadoras de, al menos, un alelo corto, tienen una posibilidad ligeramente mayor de mostrar niveles altos de ansiedad o de padecer trastornos afectivos tales como la depresión (Lesch y Mossner, 1998). Hariri y colaboradores estudiaron a un grupo de personas que miraba series de tres caras expresando miedo o ira. La tarea de los sujetos consistía en decidir cuál de las dos caras, la de la derecha o la de la izquierda, presentaba una expresión como la que mostraba la cara del medio (véase ***figura 11.7a***). Los investigadores encontraron que en la amígdala derecha de las personas portadoras de la forma corta del gen transportador de la serotonina, se daba una tasa de actividad más alta durante la

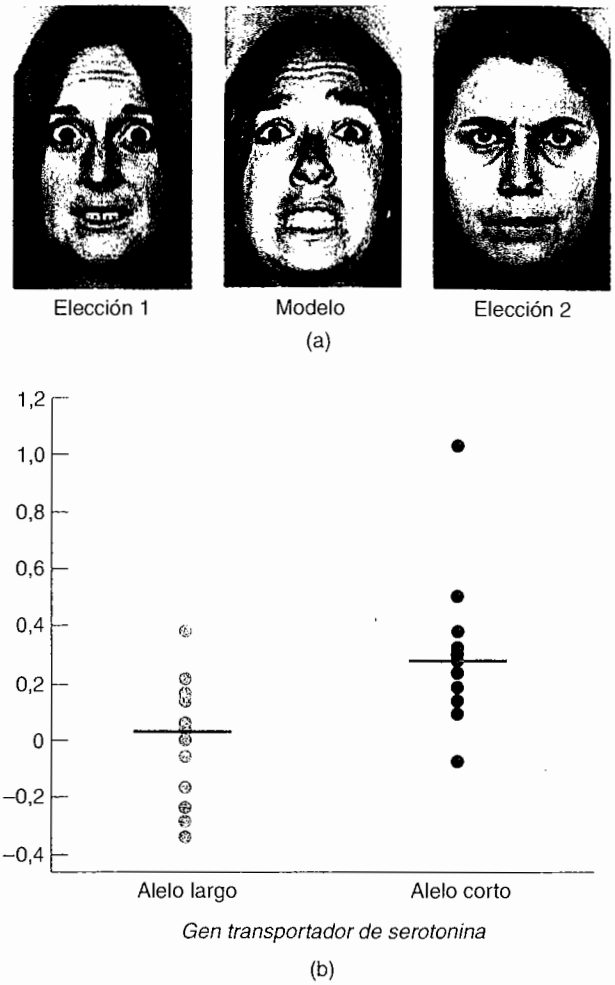


Figura 11.7

Procedimiento y resultados del estudio de Hairi y col. (2002). (a) Tarea de emparejamiento. Los sujetos eligen la cara que aparece a la izquierda o a la derecha y que tiene la misma expresión (ira o miedo) que la cara del medio. (b) Actividad relativa de la amígdala derecha durante la realización de la tarea, de personas con alelos largos o cortos del gen transportador de la serotonina, medidos por IRMf.

(Adaptado de Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M. F., y Weinberger, D. R. *Science,* 2002, *297,* 400–403).

realización de esta tarea (véase la ***figura 11.7b***). Todavía no se sabe exactamente por qué los distintos alelos influyen en la reactividad de la amígdala ante estímulos emocionales.

Papel de la corteza prefrontal. Muchos investigadores creen que la violencia impulsiva es una consecuencia de una regulación emocional defectuosa. Para la mayoría de nosotros, las sensaciones pueden provocar una urgencia para responder emocionalmente, pero conseguimos mantener la calma y reprimir esta urgencia. Como veremos, la corteza prefrontal juega un papel importante en el reconocimiento del significado emocional de situaciones sociales complejas y en la regulación de nuestras respuestas ante tales situaciones. El análisis de las situaciones sociales implica mucho más que el análisis sensorial; implica experiencias y recuerdos, inferencias y juicios. De hecho, las habilidades involucradas incluyen algunas de las más complejas que tenemos. Estas habilidades no se localizan en una parte concreta de la corteza cerebral, aunque la investigación sugiere que el hemisferio derecho es más importante que el izquierdo. Pero una región de la corteza prefrontal —la corteza orbitofrontal— juega un papel especial.

La **corteza orbitofrontal** se localiza en la base de los lóbulos frontales. Corresponde a la región cerebral situada justo encima de las *órbitas oculares* (los huesos que forman las cavidades donde se hallan los ojos); de ahí el término *orbitofrontal* (véase la ***figura 11.8***). La corteza orbitofrontal

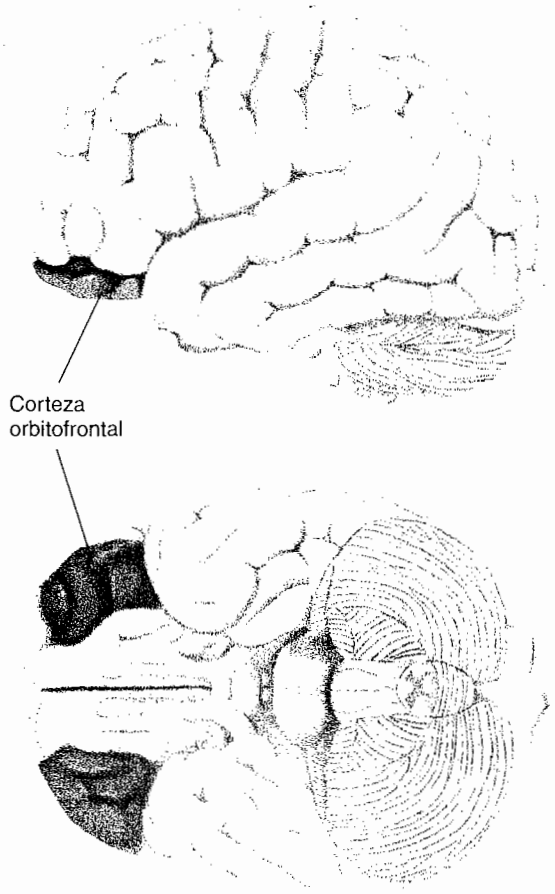


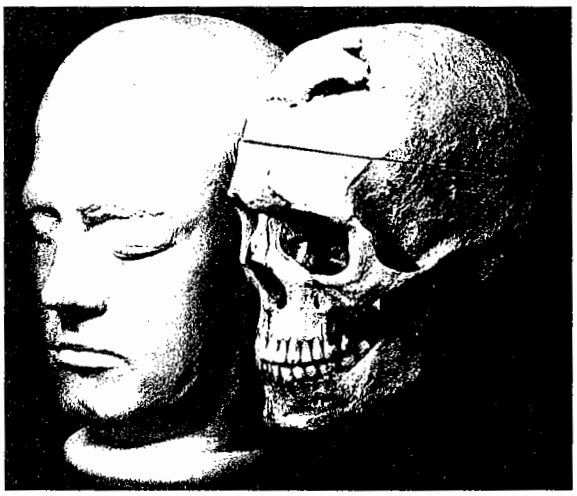
Figura 11.8

La corteza órbitofrontal.

corteza orbitofrontal La región de la corteza prefrontal localizada en la base de los lóbulos frontales anteriores.

recibe aferencias directas desde el tálamo dorsomedial, la corteza temporal, el área tegmental ventral, el sistema olfatorio y la amígdala. Sus aferencias se dirigen a varias regiones cerebrales, entre ellas la corteza cingulada, la formación hipocampal, la corteza temporal, el hipotálamo lateral, y la amígdala. Por último, está comunicada con otras regiones de la corteza frontal. Por tanto sus aferencias le proporcionan información acerca de lo que ocurre en el entorno y de los planes que llevan a cabo el resto de los lóbulos frontales, y sus eferencias le permiten influir en diversas conductas y respuestas fisiológicas, incluyendo las respuestas emocionales organizadas por la amígdala.

El hecho de que la corteza orbitofrontal juegue un papel importante en el control de la conducta emocional viene ilustrado por los efectos que ocasiona su lesión. El primer caso (y el más famoso) se remonta a la mitad del siglo XIX. Phineas Gage, el dinamitero de una empresa constructora de ferrocarriles, estaba manipulando una barra de acero para introducir una carga de dinamita en un agujero perforado en la roca. De repente, la carga explotó y la barra salió disparada hacia su mejilla, le atravesó el cerebro y salió por la parte superior de su cabeza (véase la ***figura 11.9***). Sobrevivió, pero era un hombre diferente. Antes de la lesión era un individuo serio, trabajador y enérgico. Después, empezó a comportarse de manera infantil, irresponsable y sin preocuparse de los demás. Sus estallidos temperamentales llevaron a la gente a decir que parecía como si el Dr. Jekyll se hubiera convertido en Mr. Hyde. Era incapaz de hacer planes o de llevarlos a cabo, y sus acciones parecían caprichosas y extrañas. El accidente le había provovado una amplia lesión en la corteza orbitofrontal (Damasio y cols., 1994).



11.9

Busto y cráneo de Phineas Gage. La vara de acero penetró por la mejilla izquierda y salió por la parte izquierda de la frente.

(De Warren Museum, Harvard Medical School. Autorizada su reproducción).

¿Qué es, exactamente, lo que hace la corteza orbitofrontal? La evidencia sugiere que sirve como de intermediario entre los mecanismos cerebrales implicados en las respuestas emocionales automáticas (tanto aprendidas como no aprendidas) y los mecanismos encargados del control de conductas complejas. Este papel incluye utilizar las reacciones emocionales para guíar nuestra conducta y controlar las reacciones emocionales que suceden en diversas situaciones sociales.

Las personas cuya corteza orbitofrontal ha sufrido un daño, bien por enfermedad o por accidente, siguen siendo capaces de valorar con precisión el significado de situaciones concretas, pero sólo de manera teórica. Por ejemplo, Eslinger y Damasio (1985) hallaron que un paciente con lesión bilateral de la corteza orbitofrontal (producida por un tumor benigno que fue extirpado con éxito) mostraba un excelente juicio social. Cuando se le planteaban situaciones hipotéticas que requerían toma de decisiones sobre lo que deberían hacer las personas implicadas (situaciones sobre dilemas morales, éticos o prácticos), siempre daba respuestas exactas y las justificaba con una lógica cuidadosamente razonada. Sin embargo, su propia vida era otra historia. Despilfarró todos sus ahorros en inversiones que su familia y amigos juzgaban que estaban destinadas al fracaso. Fue perdiendo un empleo detrás de otro a causa de su irresponsabilidad. Se volvió incapaz de distinguir entre las decisiones triviales y las importantes, pasándose horas intentando decidir dónde cenar, pero siendo incapaz de utilizar el buen juicio en situaciones que afectaban a su vida laboral y familia. (Su mujer acabó dejándole y pidiéndole divorcio). Como observaron los autores, «el paciente había aprendido y había utilizado patrones normales de conducta social antes de su lesión cerebral, y aunque podía recordar esos patrones cuando se le preguntaba acerca de su aplicabilidad, las situaciones de la vida real no las provocaban» (pág. 1737). Por tanto, parece ser que la corteza orbitofrontal no está directamente implicada en hacer juicios y sacar conclusiones de los acontecimientos (esto se lleva a cabo en otras partes del cerebro); más bien está implicada en convertir estos juicios en sentimientos y conductas apropiados.

El Sr. V., descrito al inicio de este capítulo, presentaba una lesión cerebral que disminuía su capacidad de juicio sin afectar a las medidas tradicionales de inteligencia verbal. Su lesión afectaba los lóbulos parietal y frontal derechos, por lo que no podemos atribuir sus síntomas a una única región.

En una serie de experimentos realizados por Bechara y cols., (1997, 1999) se analizó el pobre juicio mostrado por los pacientes con lesiones prefrontales ventromediales (incluida la corteza orbitofrontal). Los sujetos estudiados debían jugar las cartas, a un juego de envite. Se les dio 2000 dólares (en dinero ficticio) y se les dijo que intentaran ganar todo lo que pudieran. Tenían que coger cartas,

una cada vez de cuatro barajas. Dos de las barajas eran «malas»: contenían muchas cartas que daban a los jugadores 100 dólares, pero también varias que les quitaban cantidades muy superiores. Las otras dos barajas eran «buenas»: aunque la mayoría de las cartas que contenían concedían a los jugadores sólo 50 dólares, las cartas de penalización exigían sumas relativamente pequeñas. Si los jugadores elegían sólo cartas de las barajas «buenas», a la larga ganarían dinero, pero si elegían las barajas «malas», perderían.

Se obtuvieron unos resultados interesantes. Después de jugar durante un rato, las personas normales mostraban cambios en la conductancia de la piel (una medida de estrés emocional) justo antes de elegir una carta de la baraja «mala». Una vez que comenzó a producirse esta respuesta, los sujetos cambiaron de estrategia y cogieron cartas de las barajas «buenas» más a menudo. En ese momento, algunos de ellos dijeron que tenían una mala sensación justo antes de elegir una carta de las barajas «malas». En otras palabras, dejaron que su respuesta emocional guiara su elección conductual. Sin embargo, los sujetos con lesiones prefrontales no mostraron signos de estrés antes de elegir las cartas de las barajas «malas», aunque sí mostraron estos cambios autonómicos *después* de elegir una carta que les costaba dinero. Un grupo de sujetos con lesiones de amígdala no mostró cambios emocionales ni antes ni después de elegir una carta de las barajas «malas».

Los investigadores sugieren que las respuestas emocionales nos proporcionan a menudo un elemento importante en la toma de decisiones. Cuando consideramos una opción que previamente ha tenido resultados negativos, se produce una respuesta emocional desagradable y esa respuesta nos predispone contra esa elección. De hecho, en estos experimentos, los sujetos normales comenzaron a seguir esa prevención emocional antes de ser conscientes del hecho de que dos de las barajas debían evitarse. Las lesiones prefrontales (y también las lesiones de la amígdala), parecen impedir esta respuesta emocional anticipatoria y los sujetos cometen errores a pesar de que sus elecciones están teniendo malos resultados.

Dos estudios de neuroimagen funcional (Rogers y cols., 1999; Ernst y cols., 2002) hallaron que la corteza prefrontal (incluida la corteza orbitofrontal) se activaba cuando los sujetos intervenían en la toma de decisiones durante juegos de envite. Otro estudio, llevado a cabo por Gehring y Willoughby (2002), encontró que la corteza prefrontal medial se activaba cuando los sujetos perdían dinero y no cuando simplemente cometían un error. Por ejemplo, la corteza prefrontal medial se activaba si habían tomado la decisión adecuada y habían perdido sólo cinco céntimos en vez de 25. Por otra parte, si habían tomado la decisión equivocada y ganado sólo cinco céntimos en vez de 25, esta región *no* se activaba. Por lo tanto, la región parece controlar si ha sucedido algo bueno o malo y no si la persona ha hecho la elección correcta.

Blair, Colledge y Mitchell (2001) demostraron una asociación interesante entre la tendencia hacia conductas antisociales y las decisiones que implican riesgos y refuerzos. Encontraron que los niños con tendencias psicópatas obtenían pobres resultados en el juego de cartas de envite utilizado por Bechara y cols. Es posible que una menor sensibilidad a los resultados desagradables sea la responsable tanto de la realización pobre en la conducta de envite como del fracaso para evitar conductas con resultados desfavorables. Una posible causa de esta menor sensibilidad podría ser el daño o el desarrollo inadecuado de la corteza prefrontal. De hecho, Raine y cols. (2000) encontraron que las personas con trastornos antisociales de la personalidad mostraban una reducción del 11 por ciento en el volumen de sustancia gris de la corteza prefrontal.

Los datos sugieren que las reacciones emocionales guían los juicios morales así como las decisiones que implican riesgos y recompensas personales, y que la corteza prefrontal también juega un papel en estos juicios. Consideremos el siguiente dilema moral: usted ve un tranvía fuera de control con cinco personas a bordo que se abalanza hacia una vía que lleva a un precipicio. Sin su intervención estas personas morirán pronto. Sin embargo, usted está cerca de un conmutador que dirigirá el tranvía hacia otra vía en donde el vehículo se detendrá sin riesgo. Pero hay un trabajador en la vía que morirá si usted acciona el conmutador para salvar a los cinco pasajeros en peligro.

¿Debería usted quedarse allí y mirar como el tranvía cae por el precipicio, o debería salvarles —y matar al hombre en la vía?

La mayoría de las personas concluyen que la mejor elección sería accionar el conmutador: salvar a cinco personas justifica el sacrificio de una. Pero considere ahora una variación de este dilema. Al igual que antes, el tranvía va sin frenos hacia la muerte, pero no hay un conmutador a mano para desviarlo hacia otra vía. En cambio, usted está sobre un puente encima de la vía. También está sobre el puente un hombre obeso, y si usted le empuja, su cuerpo caerá sobre la vía y parará al tranvía. (Usted es demasiado pequeño para parar el tranvía, por lo tanto no puede salvar a esas cinco personas sacrificándose usted mismo). ¿Qué debería hacer?

La mayoría de la gente se resiste a empujar al hombre desde el puente, aunque el resultado final sea el mismo que el del primer dilema: una persona muere, cinco se salvan. En cualquier caso, el hombre morirá arrollado por el tranvía, tanto si enviamos el tranvía hacia él, como si lo empujamos desde el puente sobre la vía por la que se avecina el tranvía. Pero, de alguna manera, empujar el cuerpo de una persona y provocar su muerte parece emocionalmente más desgarrador que accionar el conmutador que cambia la dirección del tranvía sin frenos. Por lo tanto, el juicio moral parece estar guiado por reacciones emocionales y no es simplemente el producto de un proceso de toma de decisiones lógico, racional.

En un estudio de neuroimagen funcional, Greene y cols. (2001) propusieron a los sujetos dilemas morales del tipo que acabo describir y encontraron que pensar sobre éstos activaba varias regiones cerebrales implicadas en las reacciones emocionales, incluida la corteza prefrontal medial. (Tomar decisiones inofensivas, tales como elegir entre coger un tren o un autobús para ir a un destino determinado, no activa estas regiones). Quizás, nuestra resistencia a empujar a alguien hacia su muerte está guiado por la reacción emocional que sentimos cuando contemplamos dicha acción.

Si la corteza prefrontal contribuye a mediar del papel de las emociones en el juicio moral, el daño en esta región debería menoscabar tales juicios. Como hemos visto, las tendencias hacia las conductas antisociales están asociadas aparentemente con la disminución del volumen de la corteza prefrontal. Anderson y cols. (1999) demostraron que dos adultos, los cuales habían sufrido daño en la corteza frontal durante la infancia, mostraban indiferencia hacia las posibles consecuencias de sus conductas, tal como han comprobado otros muchos estudios. Además, estas personas mostraban un razonamiento moral y social anómalo —un aspecto que normalmente no se observa en las personas que sufren daños prefrontales en un momento más tardío de su vida—. Los autores sugieren que las personas aprenden a establecer juicios morales y sociales en fases tempranas de la vida y que estos juicios se basan parcialmente en sus propias reacciones emocionales. Si la lesión prefrontal se da en una fase temprana, la persona nunca aprenderá a incorporar sus reacciones emocionales en los procesos de toma de decisiones.

Podría parecer que nos estamos alejando del tema de esta sección: ira y agresión. Sin embargo, conviene recordar que muchos investigadores creen que la violencia impulsiva es una consecuencia de la falta de regulación emocional. La amígdala juega un papel importante en la aparición de la ira y de las reacciones emocionales violentas, y la corteza prefrontal juega un papel importante en la supresión de tales conductas, haciéndonos ver sus consecuencias negativas. Vamos a considerar algunos datos. En un estudio de neuroimagen funcional Dougherty cols. (1999) encontraron que cuando los sujetos leen historias sobre sus propias vidas que les han hecho enfadar, entonces se enfadan de nuevo, y su corteza orbitofrontal y prefrontal medial se activan. Como vimos previamente, la conducta antisocial podría asociarse a una disminución en el volumen de la corteza prefrontal; por lo tanto, la activación de la corteza prefrontal puede reflejar este papel como inhibidor de la conducta agresiva. Otro estudio imágenes funcionales (Amen y cols., 1996) mostró una disminución de la actividad en la corteza prefrontal de adolescentes y de adultos con un historial de ataques físicos a otras personas o de destrucción de propiedades. Raine y cols. (1998) mostraron una disminución de la actividad prefrontal y un aumento de la actividad subcortical (incluida la amígdala) en los cerebros de asesinos convictos. Estos cambios se observan fundamentalmente en asesinos emocionales, impulsivos. Los asesinos de sangre fría, calculadores, depredadores —aquellos cuyos crímenes no iban acompañados de ira y enfado— mostraban una actividad prefrontal normal. Probablemente, el aumento de la activación en la amígdala refleja un aumento de la tendencia para manifestar emociones negativas, y la disminución de la activación de la corteza prefrontal refleja una disminución de la habilidad para controlar las emociones propias.

Hay cierta evidencia acerca de la implicación de la corteza prefrontal en el control de otras emociones distintas a la ira. Por ejemplo, en un estudio de neuroimagen funcional, Beauregard, Lévesque y Bourgouin (2001) se proyectaron películas eróticas a varones normales y sanos. En una de las condiciones experimentales, se les pedía los sujetos que reaccionaran con normalidad —que se permitieran excitarse sexualmente mientras veían la película—. Bajo esta condición, la película provocó de hecho excitación sexual, que iba acompañada de activación en varias regiones del sistema límbico, incluidas la amígdala y el hipotálamo. Bajo otra condición, se les pidió a los sujetos que inhibieran sus reacciones emocionales —que se distanciarán de la película y que actuaran como observadores despegados. Bajo esta condición, los sujetos no se excitaron sexualmente y *no* se activó su sistema límbico. Sí se activó, sin embargo, la corteza prefrontal. Probablemente, esta activación refleja el intento exitoso de los sujetos para inhibir sus reacciones emocionales ante las películas eróticas.

En una sección anterior de este capítulo vimos que el aumento de actividad de las neuronas serotoninérgicas se asocia con la agresión, la violencia, y la asunción de riesgo. Como hemos visto en esta subsección, la disminución de la actividad de la corteza prefrontal también se asocia con conductas antisociales. Parece que estos dos hechos están relacionados. La corteza prefrontal recibe una gran proyección de axones serotoninérgicos. Los datos indican que las aferencias serotoninérgicas a la corteza prefrontal activan esta región; por ello, un nivel anómalamente bajo de liberación de serotonina puede provocar una disminución de la actividad de la corteza prefrontal.

En un estudio de neuroimagen funcional llevado a cabo por Mann y cols. (1996), se encontró que la fenfluramina, un fármaco que estimula la liberación de 5-HT, incrementa la actividad de la corteza prefrontal. Otro estudio de New y cols. (2002) mostró que un fármaco liberador de serotonina incrementaba la actividad de la corteza orbitofrontal en sujetos no violentos, normales, pero que no lo hacía en los sujetos con una historia de agresiones impulsivas.

Resumiendo, la corteza prefrontal parece proporcionar información acerca de los estados emocionales en curso y las consecuencias predecibles de nuestras accio-

miento, los **trastornos afectivos mayores** (también llamados *trastornos del estado de ánimo)* se caracterizan por una alteración del sentimiento.

Descripción

Los sentimientos y las emociones son una parte esencial de la existencia humana; representan nuestra evaluación de lo que sucede en nuestra vida. En un sentido muy real, se puede decir que los sentimientos y las emociones son lo que constituye la vida humana. El estado emocional de la mayoría de nosotros refleja lo que nos está pasando: nuestros sentimientos están ligados a los acontecimientos del mundo real, y por lo general son el resultado de evaluaciones reflexivas de la importancia que dichos acontecimientos tienen para nuestra vida. Pero en algunas personas, los afectos se desvinculan de la realidad. Esas personas tienen sentimientos de euforia extrema *(manía)* o de desesperanza *(depresión)* que no están justificados por lo que acontece en su vida. Por ejemplo, la depresión que acompaña la pérdida de un ser querido es normal, pero la depresión que se convierte en un estilo de vida —y no responde a los esfuerzos de simpatía de amigos y parientes o incluso a la psicoterapia— es patológica.

Hay dos tipos principales de trastornos afectivos mayores. El primero se caracteriza por períodos de manía y depresión que se van alternando —un estado que se denomina **trastorno bipolar—.** Este trastorno afecta a hombres y mujeres más o menos por igual. Los episodios de manía pueden durar unos pocos días o varios meses, pero habitualmente se mantienen unas cuantas semanas. Los episodios de depresión que les siguen por lo general duran tres veces más que los de manía. El segundo tipo es la **depresión unipolar,** o depresión sin manía. Puede ser continua, sin que remita; o, lo que es más característico, pueden darse episodios depresivos. La depresión unipolar es unas dos o tres veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. La manía sin períodos de depresión ocurre algunas veces, pero es poco frecuente.

Las personas gravemente deprimidas suelen sentirse extremadamente indignas y tienen fuertes sentimientos de culpabilidad. Los trastornos afectivos son peligrosos; una persona que padece una depresión endógena corre un riesgo considerable de suicidarse. Según Chen y Disalver (1996), el 15,9 por ciento de las personas con depresión unipolar y el 29,2 por ciento de las personas con depresión bipolar intentan suicidarse. Schneider, Muller y Phillip (2001) encontraron que la tasa de muerte por causas por causas no naturales (no todos los suicidios se diagnostican como tales) en personas con un trastorno afectivo era 28,8 veces más alta de lo esperado en personas de la misma edad en la población general. Las personas deprimidas tienen muy pocas energías, y se mueven y hablan lentamente, algunas veces parecen estar casi en letargo. Otras veces pueden deambular inquietas y sin rumbo. Pueden llorar mucho. No son capaces de sentir placer; pierden la motivación por la comida y el sexo. Su sueño está alterado; por lo general les cuesta conciliar el sueño y se despiertan pronto, resultándoles difícil volver a dormirse. Incluso sus funciones corporales se deprimen; a menudo tienen estreñimiento y una disminución de la secreción de saliva.

> (Un psiquiatra) me preguntó si yo tenía ideas suicidas y yo, de mala gana, le dije que sí. No di más detalles —ya que no parecía que hiciera falta—, no le dije que en verdad muchos de los utensilios de mi casa se habían convertido en potenciales medios para mi propia destrucción: las vigas del desván (y un arce o dos en el exterior) en un medio para colgarme, el garaje un lugar para inhalar monóxido de carbono, la bañera una vasija para recibir el flujo de mis arterias seccionadas. Los cuchillos de cocina en sus estantes para mí no tenían más que una finalidad. Morir de un ataque al corazón me parecía particularmente atrayente, librándome de alguna manera de responsabilidad activa, y había coqueteado con la idea de provocarme una neumonía —una larga y helada caminata en manga corta por un bosque lluvioso—. Ni se me había pasado por alto un ostensible accidente... poniéndome enfrente de un camión en la autopista cercana... Tales horribles ideas, que hacen estremecerse a la gente sencilla, son para las mentes profundamente deprimidas lo que los sueños diurnos lascivos son para las personas con una vigorosa sexualidad. (Styron, 1990).

Los episodios de manía se caracterizan por una sensación de euforia que no parece estar justificada por las circunstancias. El diagnóstico de la manía es en parte una cuestión de grado: no se consideraría patológico el entusiasmo y el gusto por la vida. Las personas con manía por lo general hablan y se mueven sin cesar. Saltan de un tema a otro y a menudo tienen delirios, pero no presentan la grave desorganización del pensamiento que se observa en la esquizofrenia. Suelen estar convencidos de su propia importancia y habitualmente se enfadan o se ponen a la defensiva si se les contradice. Con frecuencia pasan largos períodos sin dormir, trabajando frenéticamente en proyectos que muchas veces no son realistas. (Algunas veces, su trabajo es productivo;

trastorno afectivo mayor Grave trastorno del estado de ánimo; incluye la depresión unipolar y el trastorno bipolar.

trastorno bipolar Grave trastorno del estado de ánimo caracterizado por períodos cíclicos de manía y de depresión.

depresión unipolar Grave trastorno del estado de ánimo que consiste en depresión que no remite o periodos de depresión que no se alternan con periodos de manía.

George F. Haendel escribió *El Mesías,* una de las obras maestras de la música coral, durante uno de sus períodos de manía).

Herencia

La tendencia a presentar un trastorno afectivo parece ser hereditaria. (Para una revisión, véase Moldin, Reich y Rice, 1991). Por ejemplo, Rosenthal (1971) halló que los parientes cercanos de quienes sufren una psicosis afectiva tienen una probabilidad diez veces mayor de llegar a padecer este trastorno que las personas que no tienen parientes afectados. Gershon y cols. (1976) observaron que si un miembro de una pareja de gemelos monocigóticos padecía un trastorno afectivo, la probabilidad de que el otro gemelo estuviera igualmente afectado era del 69 por ciento. Por lo contrario, la tasa de concordancia para los gemelos dicigóticos era sólo del 13 por ciento. Además, la tasa de concordancia para los gemelos monocigóticos parece ser la misma tanto si han crecido juntos como separados (Price, 1968). La heredabilidad de los trastornos afectivos implica que tienen una base fisiológica.

Los datos sugieren que un único gen dominante es responsable de la propensión a padecer un trastorno bipolar (Spence y cols., 1995). Durante años, varios grupos de investigadores han estado intentando descubrir la localización de este gen. Los primeros estudios sugirieron que podría localizarse en el cromosoma 11, pero estudios de seguimiento descubrieron que no era así (Egeland y cols., 1987; Kelsoe y cols., 1989). Estudios más recientes indican que el «gen bipolar» podría localizarse en los cromosomas 4, 5, 18 ó 21, o en el cromosoma X (MacKinnon, Jamison y DePaulo, 1997; Berrettini, 1998; Garner y cols., 2001).

Tratamientos fisiológicos

Hay cuatro tratamientos biológicos eficaces para la depresión unipolar: los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), los fármacos que inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina, la terapia electroconvulsiva (TEC) y la privación de sueño (este último tratamiento se discute en una sección posterior). El trastorno bipolar se trata de forma eficaz mediante sales de litio. La respuesta de estos trastornos al tratamiento médico proporciona una prueba adicional de que tienen una base fisiológica. Más aún, el hecho de que el litio sea muy eficaz en el tratamiento de los trastornos afectivos bipolares pero no de la depresión unipolar sugiere que existe una diferencia fundamental entre estas dos enfermedades (Soares y Gershon, 1998).

Antes de la década de 1950 no había ningún tratamiento farmacológico eficaz para la depresión. A finales de la década de 1940 los médicos se dieron cuenta de que algunos fármacos utilizados para tratar la tuberculosis parecían mejorar el estado de ánimo de los pacientes. Subsecuentemente, los investigadores descubrieron que un derivado de estos fármacos, la iproniacida, reducía los síntomas de la depresión psicótica (Crane, 1957). La iproniacida inhibe la actividad de la MAO, la cual destruye el exceso de las sustancias transmisoras monoaminérgicas en el interior de los botones terminales. Así, este fármaco aumenta la liberación de dopamina, noradrenalina y serotonina. Pronto se descubrieron otros inhibidores de la MAO. Desgraciadamente, estos fármacos pueden tener efectos secundarios nocivos. El problema más común es el del *«efecto queso»*. Muchos alimentos (por ejemplo, el queso, el yogur, el vino, el pan hecho con levadura, el chocolate, y varias frutas y frutos secos) contienen *aminas presoras* —sustancias parecidas a las catecolaminas—. Normalmente, estas aminas son inactivadas por la MAO, que está presente en la sangre y en otros tejidos del organismo. Pero las personas que están siendo tratadas con inhibidores de la MAO pueden experimentar una grave reacción simpática después de comer alimentos que contengan aminas presoras. Estas sustancias simulan los efectos de un aumento de actividad del sistema nervioso simpático, aumentando la tensión arterial y el ritmo cardíaco. La reacción puede hacer aumentar la tensión arterial suficientemente como para producir una hemorragia intracraneal o un colapso cardiovascular.

Afortunadamente, pronto se descubrió otro tipo de fármacos antidepresivos que no producían el «efecto queso»: los **antidepresivos tricíclicos**. Estos fármacos inhiben la recaptación de 5-HT y de noradrenalina por los botones terminales. Al retrasar la recaptación, mantienen al neurotransmisor en contacto con los receptores postsinápticos, prolongando así los potenciales postsinápticos. Por lo tanto, ambos tipos de fármacos, los inhibidores de la MAO y los antidepresivos tricíclicos, son agonistas monoaminérgicos.

Desde el descubrimiento de los antidepresivos tricíclicos se han descubierto otros fármacos con efectos similares. Los más importantes son los **inhibidores específicos de la recaptación de serotonina** (IERS), cuya acción describe su nombre. Uno de ellos, la fluoxetina (Prozac) se prescribe ampliamente por sus propiedades antidepresivas y por su capacidad de reducir los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo y de las fobias sociales (descritos en el capítulo 17).

antidepresivo tricíclico Un tipo de fármaco que se utiliza para tratar la depresión; inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina; llamado así por su estructura molecular.

inhibidor específico de la recaptación de serotonina Fármaco que inhibe la recaptación de serotonina sin afectar a la recaptación de otros neurotransmisores.

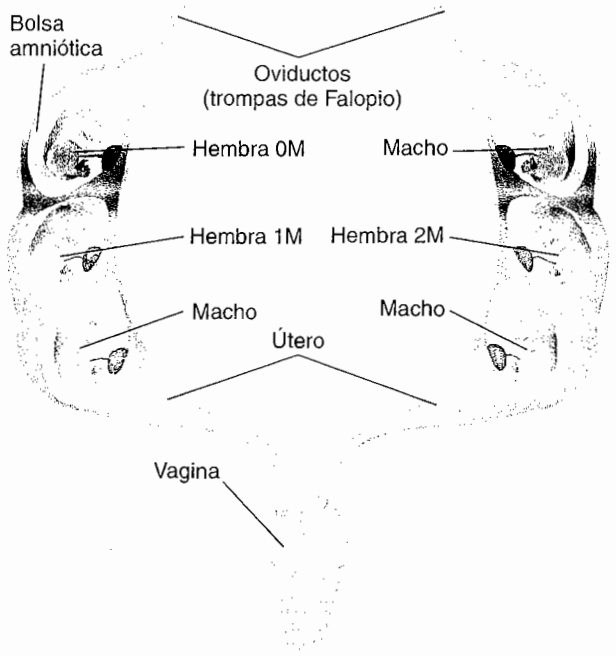


Figura 11.12

Fetos de ratón hembra de 0M, 1M y 2M.
(Adaptado de vom Saal, F. S., en *Hormones and Aggressive Behavior,* editado por B. B. Svare. New York: Plenum Press, 1983).

minutos antes de luchar, el ataque de una hembra lactante a un intruso es inmediato (Svare, 1983).

La agresividad maternal se inicia, de hecho, durante la gestación. Al igual que la construcción del nido, parece ser estimulada por la progesterona. El inicio de la agresividad en ratones gestantes se da cuando los niveles de progesterona experimentan un aumento significativo (Mann, Konen y Svare, 1984). Inmediatamente después del nacimiento, durante un período de aproximadamente 48 horas, la ratones hembra se vuelven completamente dóciles; no atacan a los intrusos (Ghiraldi y Svare, 1989). Como observa Svare (1989) normalmente durante ese período los ratones hembra vuelven a aparearse; por lo tanto, el hecho de que no ataquen a los machos resulta biológicamente significativo. Este fenómeno está provocado probablemente por los altos niveles de estradiol presentes en este período. Ghiraldi y Svare hallaron que la extirpación de los ovarios de ratones hembra justo antes del parto reducía el período de docilidad a 24 horas, y que la administración de estradiol restauraba su duración normal.

La tendencia de los ratones hembra lactantes a atacar a los extraños esta inducida por estímulos provenientes de las crías. Si se aparta a los ratones recién nacidos de la madre, ésta no se vuelve agresiva. Hay dos estímulos activadores que parecen ser importantes: la succión y los olores. Vamos a considerar en primer lugar la estimulación táctil producida por la succión. Normalmente, la agresividad materna empieza después de que la madre haya amamantado a las crías durante 48 horas. Si se extirpan los pezones de la madre, ésta no se vuelve agresiva, incluso aunque las crías estén presentes (Svare y Gandelman, 1976; Gandelman y Simon, 1980). Estos efectos no dependen de la presencia de hormonas ováricas ni hipofisarias (Svare y cols., 1982).

La exposición prenatal a andrógenos parece tener un efecto organizador sobre la agresión maternal. Como vimos en la sección previa, los ratones hembra que en el útero estaban situados entre dos machos (las hembras 2M) presentan más probabilidad de atacar a otras hembras y son más sensibles a los efectos activadores de los andrógenos en la vida adulta. Vom Saal y Bronson (1980 a) también observaron que las hembras 2 M muestran una agresión maternal mayor que las hembras 0 M. Kinsley, Konen, Miele, Ghiraldi y Svare (1986) hallaron que la probabilidad de que estas hembras manifestaran agresividad durante la gestación también era mayor.

Efectos de los andrógenos sobre la conducta agresiva humana

Los niños son generalmente más agresivos que las niñas. Está claro que, la sociedad occidental tolera más las conductas asertivas y agresivas en los niños que en las niñas. No hay duda de que la manera en que tratamos a niños y niñas y los modelos a los que les exponemos ejercen un papel importante en las diferencias sexuales en la agresividad en nuestra especie. La cuestión no es si la socialización tiene un efecto (que por supuesto lo tiene), sino si las influencias biológicas tales como la exposición a andrógenos tienen también un efecto.

La androgenización prenatal aumenta la conducta agresiva en todas las especies que se han estudiado, incluyendo los primates. Por ello, si los andrógenos no afectasen a la conducta agresiva en los humanos, nuestra especie sería excepcional. Después de la pubertad, los andrógenos empiezan a ejercer también efectos activadores. Los niveles de testosterona en los niños comienzan a aumentar en torno a la pubertad, período en que asimismo aumentan la conducta agresiva y la lucha entre varones (Mazur, 1983). Desde luego, el rango social de los niños cambia durante la pubertad, y la testosterona afecta a sus músculos tanto como a su cerebro, por lo que no podemos estar seguros de que este efecto sea producido por las hormonas o, si lo es, de que esté mediado por el cerebro.

Resulta difícil obtener pruebas científicas rigurosas de que los andrógenos aumentan la agresión en humanos. Obviamente, no podemos castrar al azar a algunos varones con el fin de ver si su conducta agresiva declina. En el pasado, las autoridades han intentado suprimir las agresiones sexuales castrando a varones convictos que habían cometido delitos de ese tipo. Los investigadores han indicado que se suprimen tanto los ataques agresivos heterosexuales como lo homosexuales, junto con el impulso sexual del delincuente (Hawke, 1951; Sturup, 1961; Las-

chet, 1973). Sin embargo, estos estudios suelen carecer de grupos de referecia adecuados y no suelen medir la conducta agresiva directamente.

Algunos casos de agresividad, especialmente las agresiones sexuales, se han tratado con esteroides sintéticos que inhiben la producción de andrógenos en los testículos. Ciertamente, el tratamiento con fármacos es preferible a la castración, puesto que sus efectos no son irreversibles. Sin embargo, la eficacia del tratamiento con antiandrógenos todavía no se ha establecido de manera concluyente. Según Walker y Meyer (1981), estos fármacos disminuyen la agresión relacionada con el sexo, pero no tienen ningún efecto sobre otras formas de agresión. De hecho, Zumpe y cols. (1991) hallaron que uno de estos fármacos reducía la actividad sexual y la agresión hacia las hembras cuando se les administraba a monos macho; pero en realidad, *aumentaba* la agresión entre machos.

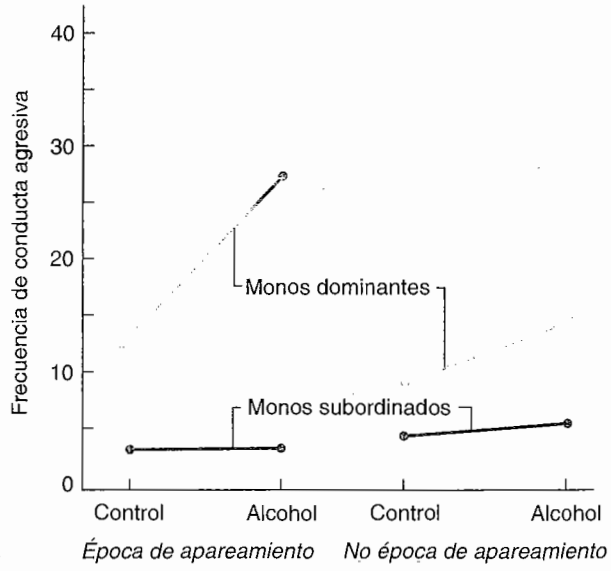
Otra manera de determinar si los andrógenos afectan a la agresividad en humanos consiste en medir los niveles de testosterona de personas que exhiben diversos niveles de conducta agresiva. Sin embargo, aunque esta aproximación comporta menos problemas éticos, sí que tiene problemas metodológicos. Veamos primero algunos datos. En una revisión llevada a cabo por Archer (1994), se encontró que la mayoría de los estudios mostraban una relación positiva entre los niveles de testosterona de los varones y sus niveles de agresividad. Por ejemplo, Dabbs y Morris (1990) estudió a 4462 soldados veteranos estadounidenses. Los varones con los niveles más altos de testosterona presentaban el mayor número de actividades antisociales, incluidos ataques a otros adultos e historias más problemáticas con sus padres, profesores y compañeros de clase durante la adolescencia. Los mayores efectos se observaban en los varones con una posición socioeconómica más baja. Dabbs y cols. (1987) midieron los niveles de testosterona de varones reclusos y encontraron que correlacionaban significativamente con varias medidas de violencia, incluyendo el tipo de crimen del que estaban acusados, las infracciones de las normas de la cárcel, y el grado en que sus compañeros les calificaban de «duros». Estas correlaciones también se observan entre mujeres reclusas; Dabbs y cols. (1988) encontraron que las mujeres encarceladas que mostraban violencia sin ser provocadas y que tenían varias condenas previas tenían también niveles de testosterona más altos que otras reclusas. (Como se vio previamente, la testosterona también incrementa la agresión entre hembras en los animales de laboratorio también).

En una revisión llevada a cabo por Mazur y Booth (1998) se sugiere que el efecto social más importante de los andrógenos no se observa en la agresión sino en la dominancia. Si los andrógenos potencian el impulso de dominar a los demás, a veces esta motivación puede provocar agresión, si bien no en todas las situaciones. Por ejemplo, quizá una persona se esfuerce por derrotar a otras simbólicamente (en una competición deportiva o mediante la adquisición de signos de posición social) y no mediante la agresión directa.

Pero, en cualquier caso, hay que recordar que *correlación* no implica necesariamente *relación causal*. El entorno de una persona puede afectar a su nivel de testosterona. Por ejemplo, el hecho de perder un partido de tenis o una competición de lucha libre provoca un descenso de los niveles de testosterona (Mazur y Lamb, 1980; Elias, 1981). Incluso el hecho de ganar o perder un simple juego de azar en un laboratorio de psicología puede afectar a los niveles de testosterona de los participantes: al finalizar, los ganadores se sienten mejor y muestran un nivel más alto de testosterona (McCaul, Cladue y Joppa, 1992). Bernhardt y cols. (1998) observaron que los seguidores de equipos de fútbol y de baloncesto mostraban un aumento en los niveles de testosterona si su equipo ganaba y una disminución si perdía. Así pues, en ningún estudio correlacional podemos estar seguros de que los niveles de testosterona elevados *provoquen* que las personas se conviertan en dominantes o agresivas; tal vez su éxito en el establecimiento de una posición dominante incremente sus niveles de testosterona en comparación con los de los individuos que dominan.

Unos cuantos estudios han analizado los efectos conductuales de la administración andrógenos. Debido a cuestiones éticas, no se pueden administrar andrógenos complementarios a las personas durante un tiempo indeterminado, simplemente para ver si se vuelven más agresivas (el exceso de andrógenos tiene efectos nocivos sobre la salud). Por ello, las únicas pruebas que tenemos sobre los efectos de la administración a largo plazo de este tipo de sustancias provienen de estudios de casos en los que se administran andrógenos a sujetos con niveles de testosterona anómalamente bajos (*síndrome hipogonadal*) para suplir esta deficiencia. En general, estas personas se sienten más felices y su actividad sexual aumenta, pero no suelen mostrarse más agresivas (Skakkebaek y cols., 1981; O´Carroll, Shapiro y Bancroft, 1985). En un estudio de doble ciego (Su y cols., 1993), se administró testosterona durante varios días a un grupo de voluntarios normales, varones de edades comprendidas entre 18 y 42 años. Los que recibieron dosis mayores decían sentirse más eufóricos y excitados sexualmente, pero también más irritables y con sentimientos de hostilidad. Sin embargo, los efectos fueron escasos y los investigadores no llevaron a cabo observaciones conductuales, sólo recogieron autoinformes acerca de los sentimientos de los sujetos.

Como todos sabemos, algunos atletas toman esteroides anabolizantes para aumentar su masa y fuerza musculares y, supuestamente, para incrementar su competitividad. Los esteroides anabolizantes incluyen andrógenos naturales y hormonas sintéticas con efectos androgénicos. Por ello sería previsible que estas hormonas aumentaran la agresividad. De hecho, varios estudios han encontrado justa-



11.13

Efectos de la ingesta de alcohol sobre la frecuencia de conductas agresivas de monos ardilla machos dominantes y subordinados durante la época de apareaminto y la época de no apareamiento.

(Basados en datos de Winslow, J. T., y Miczek, J. A., *Psychopharmacologia,* 1988, *95,* 92–98).

mente eso. Yates, Perry y Murray (1992) hallaron que los varones levantadores de pesos que tomaban esteroides anabolizantes eran más agresivos y hostiles que los que no los tomaban. Pero tal como esos investigadores observaron, no podemos estar seguros de que los esteroides sean los responsables del aumento de la agresividad; puede ser simplemente que los hombres que ya de por sí eran los más competitivos y agresivos fueran los que decidieran tomar los esteroides.

Un interesante conjunto de experimentos realizados con otra especie de primates podría tener cierta relevancia para entender la agresividad humana. Como vimos con anterioridad, la ingesta de alcohol se asocia con frecuencia a la agresión en humanos, y sus efectos pueden interactuar con los de la serotonina. La evidencia sugiere que su efecto puede interactuar también con el de los andrógenos. Winslow y Miczek (1985, 1988) encontraron que el alcohol incrementa la agresión entre machos en los monos ardilla macho dominantes, pero sólo durante la época de apareamiento, cuando sus niveles de testosterona en sangre son dos o tres veces mayores que en otra época. Estos estudios sugieren que los efectos del alcohol interactúan tanto con la posición social como con la testosterona (véase la ***figura 11.13***). Esta sugerencia fue confirmada por Winslow, Ellingoe y Miczek (1988), quienes hicieron pruebas en monos durante la estación no reproductora. Observaron que el alcohol sólo aumentaba la conducta agresiva de los monos dominantes si además se les administraban inyecciones de testosterona. Sin embargo, este tratamiento fue ineficaz en los monos subordinados, que presumiblemente habían aprendido a no ser agresivos. El próximo paso será averiguar los mecanismos neurales responsables de estas interacciones.

resumen intermedio

Las emociones como patrones de respuesta

El término *emoción* hace referencia a conductas, respuestas fisiológicas y sentimientos. Esta sección ha examinado los patrones de respuestas emocionales, que están formados por conductas para afrontar situaciones concretas y por respuestas fisiológicas (tanto neurovegetativas como hormonales) que sustentan esas conductas. La amígdala organiza las respuestas conductuales, neurovegetativas y hormonales ante diversas situaciones, incluidas las que producen miedo, ira o desagrado. Además, está involucrada en los efectos de los olores y las feromonas sobre la conducta sexual y maternal. Reciben aferencias del sistema olfativo, la corteza de asociación del lóbulo temporal, la corteza frontal y el resto del sistema límbico. Sus eferencias se dirigen a la corteza frontal, el hipotálamo, la formación hipocampal y los núcleos del troncoencefálico que controlan funciones neurovegetativas y algunas conductas típicas de especie. La lesión de las regiones cerebrales concretas que reciben estas eferencias suprimirá componentes concretos de los patrones de respuesta emocional. El registro eléctrico de neuronas individuales de la amígdala indica que algunas de ellas responden cuando el animal percibe estímulos concretos con significado emocional. La estimulación de la amígdala provoca respuestas emocionales, mientras que su destrucción las altera. Los receptores de la amígdala son responsables, en gran medida, de los efectos ansiolíticos de los sedantes benzodiacepínicos y de los opioides, mientras que la CCK, un neuropéptido, ejerce sus efectos ansiogénicos en esta misma región. Los estudios de personas con lesiones de la amígdala, así como los estudios de TEP y RM, indican que, en nuestra especie, la amígdala también está involucrada en las reacciones emocionales de nuestra especie.

Las conductas agresivas son típicas de especie y en la mayoría de las ocasiones desempeñan conductas útiles. Además, los animales pueden exhibir conductas de amenaza o de sumisión que pueden evitar una lucha real. La sustancia gris periacueductal parece estar implicada en la conducta defensiva y en la depredadora. Estos mecanismos están modulados por el hipotálamo y la amígdala.

La actividad de las neuronas serotoninérgicas parece inhibir las conductas de asunción de riesgo, incluida la agresión. La destrucción de axones serotoninérgicos en el prosencéfalo intensifica la agresión, y la administración de fármacos que facilitan la transmisión serotoninérgica la

reduce. Niveles bajos de 5-HIAA (un metabolito de la serotonina) en el LCR correlacionan con un aumento de la asunción de riesgo y con la conducta agresiva en monos y en humanos. Una mutación del gen responsable de la monoaminoxidasa tipo A se traduce en agresión y otras conductas antisociales. El alcohol incrementa la agresión en ciertas personas, y las investigaciones con animales de laboratorio sugieren que los efectos de esta droga pueden ser contrarrestados por los de la serotonina.

La corteza prefrontal ventromedial (que incluye la corteza orbitofrontal) desempeña un papel importante en las reacciones emocionales. Esta región se comunica con otras regiones de los lóbulos frontales, el polo temporal y la amígdala y otras partes del sistema límbico. Las personas con lesiones orbitofrontales muestran conductas agresivas y a menudo muestran arrebatos de ira inadecuados. Estos individuos son capaces de explicar las implicaciones de situaciones complejas, pero a menudo son incapaces de responder como es debido cuando estas situaciones *les* atañen. Su falta de respuesta emocional en una situación que implica consecuencias importantes para ellos provoca a menudo una deficiente toma de decisiones. La evidencia sugiere que la corteza prefrontal está implicada en el establecimiento de juicios morales.

La corteza prefrontal juega un papel importante en la regulación de la expresión emocional, incluidas la ira y la agresión. En el laboratorio la ira activa esta región, lo que tal vez refleja un control inhibitorio sobre la conducta. Los criminales violentos por lo general muestran un bajo nivel de actividad en esta región, y en un grupo de personas con trastornos de la personalidad antisociales, el volumen de sustancia gris de esta zona es menor de lo normal. La liberación de serotonina en la corteza prefrontal activa esta región, y algunos investigadores creen que las aferencias serotoninérgicas a ella son responsables de la capacidad de la serotonina para inhibir la agresión y las conductas de riesgo.

Dado que muchas conductas agresivas están relacionadas con la reproducción, están influidas por hormonas, especialmente por hormonas esteroides sexuales. Los andrógenos afectan principalmente al ataque ofensivo; no son necesarios para las conductas defensivas que se observan tanto en hembras como en machos. En los machos, los andrógenos tienen efectos organizadores y activadores sobre el ataque ofensivo, al igual que los tienen sobre la conducta sexual masculina. Los efectos de los andrógenos sobre la agresión entre machos parecen estar mediados por el área preóptica medial.

Los roedores hembra se pelean cuando se encuentran en territorio neutral, pero con menos frecuencia que los machos. Los roedores hembras que han sido ligeramente androgenizados (hembras 2M) muestran una mayor propensión a atacar a otras hembras. Los primates hembra tienen más probabilidad de luchar en torno al momento de la ovulación, quizás porque el aumento de su interés sexual les lleva a acercarse a los machos. A pesar de que algunas mujeres manifiestan irritabilidad justo antes de la menstruación, este fenómeno no es universal.

La agresión maternal es una conducta muy repentina y eficaz. Comienza durante la gestación, y aparentemente está inducida por la secreción de progesterona. Después del parto, la agresión maternal está estimulada por la retroalimentación táctil de la succión de los pezones. También es necesario el olor de las crías. Los andrógenos prenatales ejercen un efecto organizador sobre la agresión maternal; la probabilidad de mostrar agresión maternal es mayor en las hembras 2M que en las hembras 0M.

Aparentemente, los andrógenos promueven la conducta agresiva en humanos, pero este aspecto es más difícil de estudiar en nuestra especie que en los animales de laboratorio. Se han observado diferencias en los niveles de testosterona de delincuentes con antecedentes de violencia. Las investigaciones sugieren que el principal efecto de los andrógenos puede ser el de aumentar la motivación para lograr dominar y que el aumento de la agresión puede derivar de este efecto. En cualquier caso, no podemos estar seguros de si los niveles más altos de andrógenos favorecen la dominación o si la dominación eficaz aumenta los niveles de andrógenos. Los estudios con monos sugieren que la testosterona y el alcohol tienen efectos sinérgicos, particularmente en animales dominantes. (*Sinergia*, proviene de la palabra griega que significa «trabajar juntos»; se refiere a una combinación de factores que resulta más eficaz que la suma de los efectos de cada factor individual). Quizás estos efectos se relacionan con el hecho de que algunos hombres con una historia de conducta violenta se vuelven más agresivos cuando beben.

Comunicación de las emociones

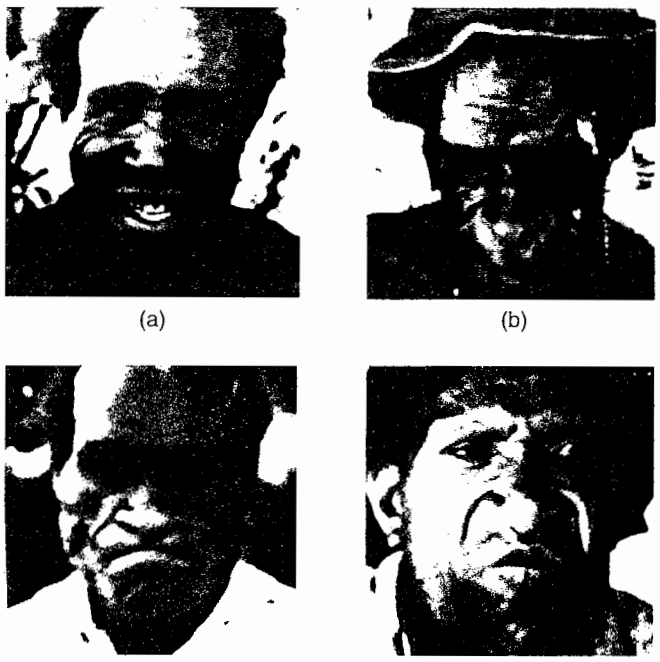
En la sección anterior se describieron las emociones como respuestas (comportamentales, neurovegetativas y hormonales) organizadas que preparan al animal para hacer frente a las situaciones ambientales que se le presentan, tales como los acontecimientos que suponen una amenaza para el organismo. Para nuestros primeros antepasados premamíferos, sin duda las emociones no eran nada más que eso. Pero con el tiempo se desarrollaron otras respuestas, con nuevas funciones. Muchas especies animales (incluida la nuestra) comunican sus emociones a otros mediante cambios posturales, expresiones faciales y sonidos no verbales (tales como suspiros, gemidos y gruñidos,). Estas expresiones ejercen funciones sociales; indican a otros individuos cómo nos sentimos y —aún más importante— lo que es probable que hagamos. Por ejemplo, advierten a un rival de que estamos furiosos o indican a los amigos que estamos tristes y que agradeceríamos que alguien nos ofreciera consuelo y apoyo. En muchas especies, indican la posibilidad de que exista un peligro o de que esté ocurriendo algo interesante. En esta sección se abordan esta expresión y comunicación de las emociones.

Expresión facial de la emoción: respuestas innatas

Charles Darwin (1872/1965) sugirió que las expresiones humanas de emoción han evolucionado a partir de expresiones similares en otros animales. Según él, las expresiones emocionales son respuestas innatas, no aprendidas, compuestas por un complejo conjunto de movimientos, principalmente de los músculos faciales. Así, la expresión de burla de un hombre y los gruñidos de un lobo son patrones de respuesta determinados biológicamente, ambos controlados por mecanismos cerebrales innatos, igual que toser y estornudar. (Por supuesto, los hombres pueden sonreir con desprecio y los lobos pueden gruñir por motivos muy diferentes). Algunos de estos movimientos se parecen a las conductas en sí mismas y podrían haber evolucionado a partir de ellas. Por ejemplo, al gruñir se muestran los dientes y esto puede considerarse una anticipación de la acción de morder.

Darwin basó sus conclusiones de que las expresiones de emoción eran innatas en la observación de sus propios hijos y su correspondencia con personas de varias culturas aisladas de distintas partes del mundo. Darwin planteó que si las personas de todo el mundo, aunque estén muy aisladas, muestran las mismas expresiones faciales de las emociones, estas expresiones deben ser heredadas y no aprendidas. El argumento lógico es el siguiente: los grupos de personas que están aislados durante muchos años desarrollan lenguajes distintos. Por lo tanto, podemos decir que las palabras utilizadas por las personas son arbitrarias; no hay ninguna razón biológica que justifique el uso de palabras concretas para representar determinados conceptos. Sin embargo, si las expresiones faciales son heredadas, deberían adoptar aproximadamente la misma forma en personas de todas las culturas, a pesar de su aislamiento. Y, de hecho, Darwin encontró, que personas de distintas culturas utilizaban los mismos patrones de movimientos de los músculos faciales para expresar un determinado estado emocional.

Las investigaciones llevadas a cabo por Ekman y sus colaboradores (Ekman y Friesen, 1971; Ekman, 1980) tienden a confirmar la hipótesis de Darwin según la cual la expresión facial de la emoción hace uso de un repertorio innato, típico de especie, de movimientos de los músculos faciales (Darwin, 1872/1965). Por ejemplo, Ekman y Friesen (1971) estudiaron la capacidad de los miembros de una tribu aislada de Nueva Guinea para reconocer las expresiones faciales de emoción que hacían los individuos occidentales. Los sujetos no tuvieron problemas para hacerlo y ellos mismos hicieron expresiones faciales que los occidentales reconocían con facilidad. La figura 11.14 recoge cuatro fotografías obtenidas a partir de grabaciones videográficas de un hombre de esta tribu. En las fotografías se muestra su reacción ante historias planteadas para provocar expresiones faciales de felicidad, tristeza, ira y repugnancia. Seguramente el lector no tendrá ninguna dificultad para reconocer cuál es cuál (véase la ***figura 11.14***).



11.14

Miembro de una tribu aislada de Nueva Guinea estudiado por Ekman y Friesen, que muestra diferentes expresiones faciales mientras se le narran historias. (a) «Ha llegado tu amigo, estás contento» (de) «Tu hijo ha muerto» (c) «Estás enfadado y a punto de pelearte» (d) «Estás viendo a un cerdo muerto que lleva mucho tiempo tirado».
(De Ekman, P., *The Face of Man: Expressions of Universal Emotions in a New Guinea Village.* New York: Garland STPM Press, 1980. Autorizada su reproducción).

Puesto que personas que no habían mantenido contacto previo entre ellos habían utilizado las mismas expresiones faciales, Ekman y Friesen concluyeron que estas expresiones constituían patrones de conductas no aprendidas. En cambio, diferentes culturas emplean diferentes palabras para expresar conceptos determinados; la producción de estas palabras no implica respuestas innatas, sino que debe aprenderse.

Otros investigadores han comparado las expresiones faciales de niños ciegos con las de niños con visión normal. Su razonamiento era que si las expresiones de ambos grupos eran similares, entonces las expresiones son connaturales de nuestra especie y no requieren aprendizaje por imitación. (Los estudios con adultos ciegos no serían concluyentes, ya que éstos pueden haber oído suficientes descripciones de expresiones faciales como para ser capaces de reproducirlas). De hecho, las expresiones faciales de niños ciegos y con visión normal son muy similares (Woodworth y Schlosberg, 1954; Izard, 1971). Así pues, tanto los estudios transculturales como las investigaciones con niños ciegos confirman que estas expresiones son innatas.

Aunque las expresiones faciales de las emociones parecen ser innatas, todos somos conscientes de que los demás pueden percibir nuestras expresiones de emoción. En consecuencia, a veces intentamos ocultar nuestros verdaderos sentimientos intentando permanecer impasibles o incluso mostrando una emoción distinta a la que realmente sentimos. En otras ocasiones, podemos exagerar nuestra respuesta emocional para asegurarnos de que los demás perciben como nos sentimos. Por ejemplo, si un amigo nos explica alguna experiencia penosa, nos esforzamos porque nuestra expresión facial muestre tristeza y empatía. Aunque los patrones de movimientos musculares que acompañan a un determinado sentimiento están determinados biológicamente, estos movimientos pueden, hasta cierto punto, modularse.

Las culturas, así como las situaciones, influyen en nuestra expresión de las emociones. Según Ekman y Friesen (1975), la expresión emocional normalmente sigue determinadas **normas de manifestación** (normas que indican bajo qué situaciones debemos o no manifestar signos de ciertas emociones). Por ejemplo, en la sociedad occidental no parece educado que los ganadores muestren demasiada satisfacción, ni los perdedores demasiada decepción. Se supone que la expresión de esas emociones está modulada «a la baja». Asimismo, en muchas sociedades se considera poco masculino llorar o mostrar miedo, y poco femenino mostrar ira. Ekman y sus colaboradores (Ekman, Friesen y Ellsworth, 1972; Friesen, 1972) intentaron evaluar distintos tipos de normas de manifestación determinadas culturalmente. Mostraron una película emotiva a un grupo de estudiantes universitarios japoneses y americanos, solos o en presencia de otra persona a la que se había presentado como científico. Dado que la cultura japonesa desaprueba las demostraciones públicas de emociones, los investigadores esperaban que los estudiantes japoneses mostraran menos expresiones faciales de emoción cuando estuvieran en compañía que cuando estaban solos.

Los investigadores filmaron las expresiones faciales de sus sujetos mediante cámaras ocultas mientras éstos contemplaban una película sobre un horrible y sangriento rito de iniciación a la pubertad en una tribu primitiva. Los resultados fueron los previstos. Cuando los sujetos estaban solos, los japoneses y los americanos mostraron las mismas expresiones faciales. Cuando estaban con otra persona, la probabilidad de que los estudiantes japoneses mostraran emociones negativas era menor siendo más probable que enmascararan estas expresiones con sonrisas educadas. Es decir, las personas de estas dos culturas utilizaban las mismas expresiones faciales de emoción pero estaban sujetos a diferentes normas de manifestación.

Los investigadores no han determinado todavía si otros medios de comunicar las emociones, tales como el tono de voz o los cambios posturales, son aprendidos —o al menos parcialmente— innatos. Sin embargo, como veremos, se han realizado ciertos progresos en el estudio de las bases neuroanatómicas de la expresión y el reconocimiento de las emociones.

Base neural de la comunicación de las emociones: reconocimiento

Una comunicación eficaz es un proceso bidireccional. Es decir, la capacidad para mostrar el estado emocional mediante cambios en la expresión resulta útil sólo si otras personas son capaces de reconocerla. De hecho, Kraut y Johnston (1979) observaron, sin interferir, a personas en circunstancias que probablemente les causarían alegría. Estos investigadores hallaron que las situaciones alegres (como hacer un *strike* jugando a los bolos, ver la puntuación del equipo de casa o experimentar un día bonito) sólo producían signos sutiles de alegría. Sin embargo, cuando las personas estaban interactuando socialmente con otras personas, era mucho más probable que sonrieran. Por ejemplo, los jugadores de bolos que hacían un *strike* no solían sonreír cuando la bola alcanzaba los bolos sino cuando se volvían hacia sus compañeros. Jones y cols. (1991) encontraron que incluso niños de diez meses mostraban esta tendencia.

Reconocemos los sentimientos de los demás mediante la visión y audición (viendo la expresión facial y oyendo el tono de voz y las palabras que eligen). Muchos estudios han puesto de manifiesto que el hemisferio derecho juega un papel más importante que el izquierdo en la interpretación de las emociones. Por ejemplo, muchos investigadores han constatado la ventaja del oído y el campo visual izquierdos en el reconocimiento de estímulos relacionados con emociones. Estos estudios se basan en el hecho de que cada uno de los hemisferios recibe información directa de la parte contralateral del entorno. Cuando una persona mira de frente, los estímulos visuales a la izquierda del punto de fijación (vistos con *ambos* ojos) son transmitidos al hemisferio derecho, y los estímulos situados a la derecha son transmitidos al hemisferio izquierdo. Por supuesto, los hemisferios intercambian información a través del cuerpo calloso; pero, según parece, esta información transcomisural no es tan precisa ni tan detallada como la información recibida directamente. De manera similar, aunque cada hemisferio recibe información auditiva de ambos oídos, las proyecciones contralaterales son más abundantes que las ipsilaterales. Por lo tanto, cuando se presenta un estímulo en el campo visual izquierdo o al oído izquierdo, el hemisferio derecho recibe una infor-

norma de manifestación Una norma determinada culturalmente que modifica la expresión de la emoción en una situación concreta.

mación más específica que la que recibe el hemisferio izquierdo.

En estudios sobre las diferencias hemisféricas en el reconocimiento visual, los estímulos suelen presentarse en el campo visual izquierdo o en el derecho con tanta rapidez que el sujeto no tiene tiempo de mover los ojos. Muchos estudios (revisados por Bryden y Ley, 1983) han mostrado que el hemisferio izquierdo es superior al derecho en el reconocimiento de palabras o secuencias de letras, pero que el derecho detecta mejor las diferencias en las expresiones faciales de las emociones. De manera similar, los sujetos pueden comprender más fácilmente el contenido verbal de un mensaje presentado al hemisferio izquierdo, pero detectan con más precisión el tono emocional de la voz presentada al hemisferio derecho. Estos resultados sugieren que, cuando se escucha un mensaje, el hemisferio derecho valora la expresión emocional de la voz mientras que el izquierdo valora el significado de las palabras.

Blonder, Bowers y Heilman (1991) encontraron que los pacientes con lesiones del hemisferio derecho no tenían dificultades para realizar juicios emocionales acerca de situaciones concretas, pero mostraban un grave deterioro en su capacidad para juzgar las emociones transmitidas por las expresiones faciales y los gestos de las manos. Por ejemplo, no tenían dificultades para decidir qué emoción se evocaría ante situaciones como las descritas en frases como «*bebe ese agua y atente a las consecuencias*» (miedo) o «*su casa parece vacía sin ella*» (tristeza). Sin embargo, a estos pacientes le resultaba difícil reconocer las emociones expresadas por frases como «*frunció el ceño*», «*caían lágrimas de sus ojos*», o «*amenazó con el puño*». Además, Bowers y cols. (1991) observaron que los pacientes con lesiones en el hemisferio derecho tenían dificultades para producir o describir imágenes mentales de expresiones faciales de emociones. Se les pidió que imaginaran la cara de una persona muy contenta (o muy triste, enfadada, o asustada). Luego se les hacían preguntas acerca de la expresión facial (p. Ej., «*¿le brillan los ojos?*», «*¿tiene las cejas levantadas?*», «*¿tiene las comisuras de los labios hacia arriba?*»). Las personas con lesión del hemisferio derecho tuvieron problemas para contestar a estas preguntas, pero contestaron correctamente a las preguntas sobre imágenes no emocionales como «*¿qué está más arriba la rodilla de un caballo o la parte más alta de su cola?*» o «*¿a qué número, del uno al diez, se parece un cacahuate?*» o, «*¿qué es más grande, un dedal o una goma de borrar?*».

Algunos estudios de TEP han confirmado estos resultados. Por ejemplo, George y cols. (1996) midieron el flujo sanguíneo cerebral regional mediante TEP mientras que los sujetos escuchaban algunas frases e identificaban su contenido emocional. En una de las condiciones, los sujetos tenían que escuchar el significado de las palabras y decir si éstas describían una situación en la que las personas estarían contentas, tristes, enfadadas oimpasibles. En otra condición, los sujetos tenían que juzgar el estado emocional a partir del tono de voz. En una condición, sólo tenían que repetir la segunda palabra de cada una de las tres que oían. Los investigadores hallaron que captar la emoción a partir del significado de la palabra aumentaba de la actividad de los dos lóbulos frontales, aunque más del izquierdo que del derecho. La comprensión de la emoción a partir del tono de voz provocaba un aumento de la actividad sólo en la corteza prefrontal derecha (véase la ***figura 11.15***).

También en los chimpancés se ha observado una mayor participación del hemisferio derecho en el reconocimiento emocional. Parr y Hopkins (2000) proyectaron a chimpancés videos que presentaban escenas positivas, negativas y neutras. Por ejemplo, las escenas positivas mostraban a otros chimpancés jugando, mientras que las escenas negativas mostraban a chimpancés haciendo gestos de amenaza. Los investigadores midieron la temperatura de los tímpanos de los animales con pequeños termosensores y encontraron que ver los videos negativos aumentaba la temperatura del tímpano derecho. Debido al patrón de circulación sanguínea en la cabeza, este cambio de temperatura indica que el flujo sanguíneo

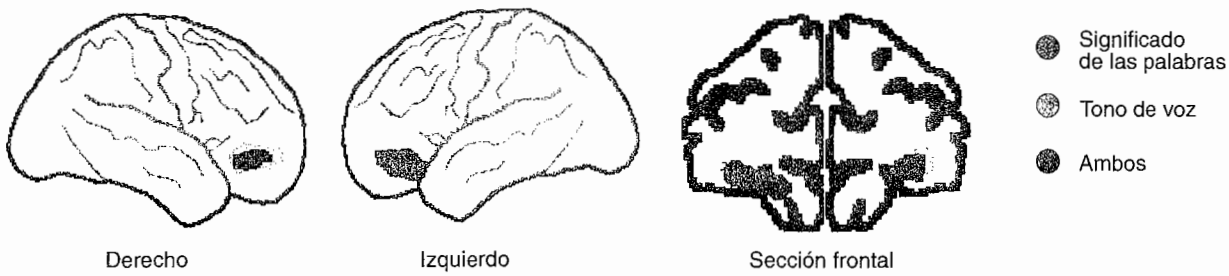


Figura 11.15

Registro de PET que muestra las regiones cerebrales activadas por la escucha de emociones, expresadas por el tono de la voz (verde) o por palabras con significado (rojo).

(De George, M. S., Parekh, P. I., Rosinsky, N., Ketter, T. A., Kimbrell, T. A., Heilman, K. M., Herscovitch, P., y Post, R. M., *Archives of Neurology*, 1996, *53*, 665–670).

(y presumiblemente la activación) del hemisferio derecho había aumentado.

Las observaciones hechas en personas con lesiones cerebrales coinciden con las de los estudios realizados en sujetos normales. Heilman, Scholes y Watson (1975) pidieron a pacientes con lesiones unilaterales de la región témporo-parietal que escucharan frases de contenido neutro (tales como *«el chico fue a la tienda»*) pronunciadas en un tono de voz alegre, triste, enfadado o indiferente. Los pacientes con lesiones del hemisferio derecho juzgaron con menos precisión la emoción expresada. Heilman, Watson y Bowers (1983) registraron el caso, particularmente interesante, de un varón con un trastorno denominado *sordera pura para palabras* (que se describirá en el capítulo 15). El hombre no podía comprender el significado del discurso, pero no tenía ninguna dificultad para identificar la emoción que expresaba la entonación. Este caso, al igual que el estudio llevado a cabo por George y cols. (1996), indica que la comprensión de las palabras y el reconocimiento del tono de la voz son funciones independientes.

Adolphs y cols. (2000) reunieron información computarizada sobre la localización del daño cerebral en 108 pacientes con lesiones cerebrales circunscritas. Correlacionaron esta información con la capacidad de los pacientes para reconocer e identificar la expresión facial de la emoción. Observaron que la perturbación más severa de esta capacidad era la provocada por una lesión de la corteza somatosensorial del hemisferio derecho (véase la ***figura 11.16***).

Adolphs y sus colegas proponen una posible explicación para la aparente relación entre la sensación somestésica y el reconocimiento emocional. Sugieren que cuando vemos la expresión facial de una emoción, inconscientemente nos imaginamos a nosotros mismos haciendo dicha expresión. (De hecho, como veremos en la última sección de este capítulo, a menudo hacemos más de las que suponemos —de hecho, a menudo, imitamos las expresiones de otras personas). La representación somatosensorial de lo que se siente cuando se hace la expresión percibida nos proporciona las claves que utilizamos para reconocer las emociones que expresa el rostro que vemos. A favor de esta hipótesis, Adolphs y sus colegas señalan que la capacidad de los pacientes con lesiones en el hemisferio derecho para reconocer las expresiones faciales de la emoción correlaciona con su aptitud para percibir estímulos somatosensoriales. Es decir, los pacientes con alteraciones somatosensoriales (provocadas por lesiones en el hemisferio derecho) también muestran dificultades en el reconocimiento de las emociones.

Obviamente, necesitamos la información visual para reconocer las expresiones faciales de las emociones, pero esta información no parece provenir de las regiones de la corteza de asociación visual encargadas del reconocimiento de rostros concretos. Como vimos el capítulo 6, la lesión de la corteza visual de asociación puede causar *prosopagnosia* —incapacidad para reconocer rostros concretos. Sin embargo, si las lesiones no implican a otras partes del cerebro, no afectan a la expresión facial de la emoción. Del mismo modo que el reconocimiento del significado de las palabras y de la emoción expresada por el tono de voz son llevados a cabo por funciones cerebrales distintas, también lo son el reconocimiento de rostros concretos y de las expresiones faciales de las emociones. Algunos pacientes pueden reconocer rostros pero no las emociones que estos expresan, y otros pueden reconocer las emociones pero no los rostros (Bowers y Heilman, 1981; Humphreys, Donnelly y Riddoch, 1993).

Como vimos en la sección anterior, la amígdala desempeña un papel especial en las respuestas de emoción. También podría tener un papel en el reconocimiento de las emociones. Por ejemplo, varios estudios han encontrado que las lesiones de la amígdala (como consecuencia de enfermedades degenerativas o de la intervención quirúrgica en trastornos epilépticos graves) deterioran la capacidad de las personas para reconocer las expresiones faciales de emoción, especialmente expresiones de miedo (Adolphs y cols., 1994, 1995; Young y cols., 1995; Calder y cols., 1996; Adolphs y cols., 1999). Además, estudios de neuroimagen funcional (Morris y cols., 1996; Whalen y cols., 1998) han hallado un gran aumento de la actividad de la amígdala cuando las personas están viendo fotografías de rostros que expresan miedo, y sólo un pequeño aumento (o incluso disminución) cuando ven fotografías de caras felices.

Aunque las lesiones de la amígdala deterioran el reconocimiento visual de las expresiones faciales de emoción, varios estudios han demostrado que estas lesiones no parecen afectar a la capacidad de las personas para reconocer emociones en el tono de voz (Anderson y Phelps, 1998;

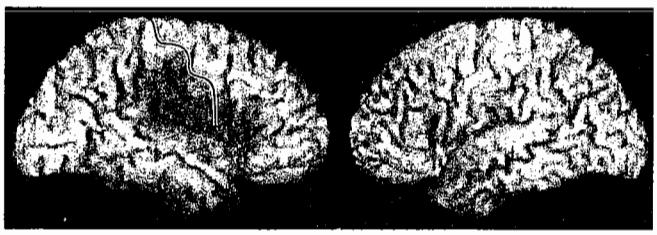
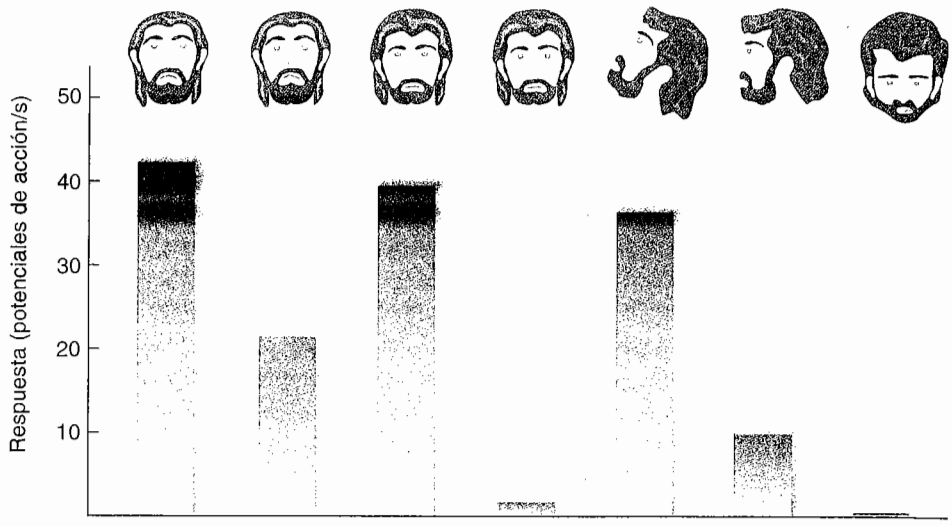


FIGURA 11.16

Una representación, generada por ordenador, de la realización de sujetos con daño cerebral localizado que afecta al reconocimiento de expresiones faciales de emoción. Las áreas coloreadas señalan la localización de las lesiones. Los azules muestran una buena realización; el rojo y amarillo muestran realizaciones malas. La línea verde señala el surco central.

(De Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G., y Damasio, A. R. *The Journal of Neuroscience*, 2000, *20*, 2683-2690).



11.17

Respuesta de una célula individual en la corteza que bordea el surco temporal superior del cerebro de un mono. La célula mostraba una mayor frecuencia de descargas cuando se presentaba al mono una fotografía de un rostro mirando hacia arriba.

(De Perrett, D. I., Harries, M. H., Mistlin, A. J., Hietanen, J. K., Benson, P. J., Bevan, R., Thomas, S., Oram, M. W., Ortega, J., y Brierley, K., *International Journal of Comparative Psychology,* 1990, *4,* 25–55).

Adolphs y Tranel, 1999). Adolphs, Tranel y Damasio (1998) hallaron que personas con lesiones bilaterales de la amígdala no podían establecer juicios precisos de otro tipo al mirar fotografías de la cara de una persona. Los investigadores pidieron a sujetos normales que opinaran sobre el grado de confianza y de accesibilidad que les suscitaban personas no conocidas al ver sus fotografías. Se encontró que estos sujetos coincidían mucho en su opinión sobre las personas con las que preferirían no tener nada que ver. Por su parte, los pacientes con lesiones en la amígdala consideraban que incluso los individuos con aspecto más sospechoso eran accesibles y fiables. En otras palabras, no reconocían gestos ni expresiones que pondrían en guardia a la gente normal. Adolphs y cols. (1999) sugieren que el papel de la amígdala en el reconocimiento de la expresión facial de emociones negativas (y de desconfianza) está relacionado con la implicación de esta estructura en el reconocimiento de situaciones peligrosas y amenazantes. Después de todo, si alguien cerca nuestro tiene un aspecto que da miedo, quizá haya algo en las proximidades que podría hacernos daño también a nosotros. Y si la persona en cuestión nos mira con expresión de enfado, puede ser una amenaza para nuestra seguridad.

Varios estudios sugieren que la amígdala recibe información visual, que utilizamos para reconocer las expresiones faciales de la emoción, directamente desde el tálamo y no desde la corteza visual de asociación. Adolphs (2002) señala que la amígdala recibe aferencias visuales desde dos fuentes, una cortical y otra subcortical. La aferencia subcortical (desde el colículo superior y el *pulvinar*, un núcleo de gran tamaño en el tálamo posterior) parece proporcionar la información más importante para esta tarea. De hecho, algunas personas con ceguera provocada por lesión de la corteza visual pueden reconocer expresiones faciales de emoción, *aunque no tengan consciencia de estar mirando al rostro de la persona* (de Gelder y cols., 1999). Morris y cols. (2001) llevaron a cabo un estudio de neuroimagen funcional con un paciente de estas características y descubrieron que cuando veía rostros con expresiones de temor (de los que no tenía percepción consciente), el colículo superior, el tálamo posterior y la amígdala se activaban. Probablemente, esta vía subcortical proporciona información visual a la amígdala y a otras regiones cerebrales implicadas en la percepción emocional.

Perrett y sus colaboradores (véase Perrett y cols., 1992) han descubierto una interesante función cerebral que podría estar relacionada con el reconocimiento de la expresión emocional. Estos investigadores pusieron de manifiesto que, en los monos, las neuronas del surco temporal superior están implicadas en el reconocimiento de la dirección de la mirada de otros monos (o incluso de las personas). Encontraron que algunas neuronas de esta región respondían cuando el mono miraba fotografías del rostro de un mono o de una persona, pero sólo si la mirada de la cara de la fotografía se orientaba hacia una dirección determinada. Por ejemplo, la figura 11.17 muestra el nivel de actividad de una neurona que respondía cuando el rostro humano miraba hacia arriba (véase la ***figura 11.17***).

¿Por qué es importante la mirada en el reconocimiento de las emociones? En primer lugar, es importante saber si una determinada expresión emocional va dirigida hacia uno mismo o hacia otra persona. Por ejemplo, una expresión de enfado dirigida hacia uno mismo significa algo muy distinto de una expresión similar dirigida hacia otra persona. Y si alguien muestra signos de miedo, la expresión puede resultar una advertencia útil para nosotros, pero sólo si podemos intuir qué es lo que está mirando la otra persona. La neocorteza que bordea el surco temporal superior parece proporcionar este tipo de información. Las lesiones de dicha región alteran la capacidad de los monos para discriminar la dirección de la mirada de otro animal, pero no su capacidad para reconocer los rostros de otros animales (Campbell y cols., 1990; Heywood y Cowey, 1992). Como vimos en el capítulo 6, el lóbulo parietal (el destino final de la corriente dorsal del análisis visual) se ocupa de percibir la localización de los objetos en el espacio. Es posible que las conexiones que existen entre el surco temporal superior y la corteza parietal permitan dirigir la atención de un sujeto hacia una determinada localización en el espacio a partir de la orientación de la mirada de otro animal (Harries y Perrett, 1991).

La lesión de una parte concreta del cerebro —los ganglios basales— altera la capacidad de un individuo para reconocer una emoción particular: la repugnancia (literalmente, «gusto malo») es una emoción provocada por algo que sabe o que huele muy mal, o por una acción que consideramos de mal gusto (en sentido figurado, no literal). La repugnancia es una expresión facial y característica (para ver buenos ejemplos remitimos al lector a las figuras 11.14 y 11.20). En diversos estudios se ha observado que personas que padecen corea de Huntington, o un trastorno obsesivo-compulsivo, han perdido la capacidad para reconocer expresiones faciales de repugnancia (Sprengelmeyer y cols., 1996, 1997). La corea de Huntington (descrita en el capítulo 8) es un trastorno progresivo, genético, que acaba provocando la muerte del sujeto y que implica la degeneración del putamen y del núcleo caudado, dos componentes de los ganglios basales. El trastorno obsesivo-compulsivo (descrito en el capítulo 17) es un trastorno mental que parece deberse a anomalías en los ganglios basales. Los resultados de estudios de neuroimagen funcional realizados por Sprengelmeyer y cols. (1998) y Phillips y cols. (1998) corroboran dichos hallazgos. Estos investigadores observaron que cuando los sujetos miraban fotografías de caras que mostraban expresiones de repugnancia presentaban un aumento de la actividad en los ganglios basales y también en la región insular anterior (una parte del lóbulo frontal que normalmente está oculta tras el lóbulo temporal). Como vimos en el capítulo 7, la región insular contiene la corteza gustativa primaria, por lo que quizá no sea una coincidencia que esta región esté también implicada en el reconocimiento del «mal gusto».

Base neural de la comunicación de las emociones: expresión

Las expresiones faciales de las emociones son automáticas e involuntarias (aunque, como hemos visto, pue-



11.18

Una fotografía del Dr. Duchenne estimulando eléctricamente los músculos de la cara de un voluntario, causándole contracciones de los músculos que se activan durante la sonrisa alrededor de la boca. Como descubrió Duchenne, una verdadera sonrisa, sin embargo, implica también músculos alrededor de los ojos.

Corbis

den modificarse por las normas de manifestación). No es fácil producir una expresión facial realista de una emoción cuando realmente no sentimos lo que pretendemos expresar. De hecho, Ekman y Davidson han confirmado una antigua observación hecha por un neurólogo del siglo XIX, Guillaume-Benjamin Duchenne de Boulogne, según la cual, las sonrisas de felicidad genuina, en contraposición con las sonrisas falsas o las sonrisas sociales que se hacen para felicitar alguien, implican la contracción de un músculo cercano a los ojos, la parte lateral del músculo *orbicularis oculi* (también denominado ahora «músculo de Duchenne») (Ekman, 1992; Ekman y Davidson, 1993). Como dijo Duchenne «el primero [el músculo cigomático mayor] obedece a la voluntad, pero el segundo (*el orbicularis oculi*) sólo interviene para manifestar las emociones agradables del alma; la ... alegría falsa, la risa fingida, no pueden provocar la contracción de este último músculo» (Duchenne, 1862/1990, pág. 72). (Véase la ***figura 11.18***). La dificultad que tienen los actores para reproducir de manera voluntaria una expresión facial convincente de emoción es una de las razones que llevó a Konstantin Stanislavsky a desarrollar su sistema de *actuación metódica*, en el que los actores intentan imaginarse a sí mismos en una situación capaz de provocarles la emoción deseada. Cuando se evoca dicha emoción, la expresión facial surge de manera natural.

Esta observación se ve confirmada por dos trastornos neurológicos con síntomas complementarios (Hopf y cols., 1992; Topper y cols., 1995; Urban y cols., 1998). El primero, la **paresia facial volitiva,** está provocada por el daño en la región de la corteza motora primaria correspondiente a la cara o a las fibras que conectan esta región con el núcleo motor del nervio facial que controla movimientos de los músculos responsables de la expresión facial. (*Paresia*, del griego «dejar ir», se refiere a una parálisis parcial). Lo interesante de esta paresia facial volitiva es que el paciente no puede mover voluntariamente los músculos faciales, pero sí que es capaz de expresar una emoción genuina con esos músculos. Por ejemplo, la figura 11.19(a) muestra a una mujer que intenta separar los labios y mostrar los dientes. A causa de la lesión en la región de la corteza motora primaria correspondiente a la cara, no puede mover la parte izquierda del rostro. Sin embargo, cuando se ríe (figura 11.19b), ambos lados de la cara se mueven con normalidad (véanse las ***figuras 11.19a*** y ***11.19b***). En cambio, la **paresia facial emocional** está provocada por la lesión de la región insular de la corteza prefrontal, de la sustancia blanca del lóbulo frontal, o de partes del tálamo. Este sistema conecta con el sistema responsable de los movimientos voluntarios de los músculos faciales en el bulbo o en la protuberancia caudal. Las personas con este trastorno pueden mover los músculos faciales de manera voluntaria, pero no pueden expresar emociones con el lado afectado. La figura 11.19 (c) muestra a un hombre que separa los labios para mostrar los dientes, lo que no le supone ningún problema. En la figura 11.19 (d) aparece el mismo hombre sonriendo; como puede verse, sólo levanta la parte izquierda de la boca. El



FIGURA 11.19

Paresia emocional y voluntaria. (a) Mujer con paresia facial voluntaria causada por una lesión en el hemisferio derecho, intentando separar los labios y mostrar los dientes. Sólo responde el lado derecho de la cara. (b) La misma mujer mostrando una sonrisa genuina. (c) Hombre con paresia facial emocional causada por una lesión en el hemisferio izquierdo, mostrando sus dientes. (d) El mismo hombre sonriendo. Sólo responde el lado izquierdo de su cara. (De Hopf, H. C., Mueller-Forell, W., y Hopf, N. J., *Neurology*, 1992, *42*, 1918–1923).

paresia facial volitiva Dificultad para mover los músculos faciales de manera voluntaria; provocada por una lesión en la región de la cabeza de la corteza motora primaria o de sus conexiones subcorticales.

paresia facial emocional Déficit de movimientos de los músculos faciales en respuesta a las emociones en personas que no tienen dificultades para mover voluntariamente estos músculos; se debe a una lesión de la corteza prefrontal insular, de la sustancia blanca subcortical del lóbulo frontal, o de regiones del tálamo.

paciente había sufrido un accidente vascular cerebral que le había lesionado la sustancia blanca del lóbulo frontal izquierdo (véanse las ***figuras 11.19c*** y ***11.19d***). Estos dos síndromes indican claramente que los mecanismos cerebrales responsables de los movimientos voluntarios de los músculos faciales son diferentes de los mecanismos que controlan la expresión involuntaria y automática de las emociones mediante los mismos músculos.

Varios estudios han investigado los mecanismos cerebrales implicados en la risa, una expresión de emoción más intensa que la sonrisa. Arroyo y cols. (1993) informaron del caso de un paciente que tenía crisis epilépticas acompañadas de carcajadas vacías —es decir, el paciente se reía pero no estaba ni feliz ni divertido. Se le realizaron registros con electrodos profundos que revelaron que la crisis comenzaba en la región anterior de la circunvolución cingulada izquierda. La extirpación de un tumor no canceroso localizado en la proximidad, puso fin tanto a las crisis como a las carcajadas vacías. Los autores sugieren que la corteza cingulada anterior podría estar implicada en el movimiento muscular que produce la risa. Shammi y Stuss (1999) hallaron que la lesión de la corteza prefrontal ventromedial derecha alteraba la capacidad de las personas para comprender —y divertirse con— los chistes. Veamos, por ejemplo, el siguiente chiste:

El vecino del señor Smith se le acerca y le pregunta «¿Vas a usar tu máquina cortacésped esta tarde?» «Sí, voy a usarla» —contesta el señor Smith.

¿Cuál de las siguientes alternativas completa el chiste?

a) «¡Upsss!» mientras que tropieza con un rastrillo que casi le da en la cara.
b) «¡Estupendo!, entonces ... no necesitarás tus palos de golf; me los llevaré prestados».
c) «¡Ah, bien!, ¿puedes prestármela cuando hayas terminado?»
d) «Los pájaros no hacen más que comerse las semillas de mi césped».

La respuesta divertida, por supuesto, es la (b). Pero las personas con lesión en la corteza ventromedial normalmente eligen la (a), probablemente porque esta payasada tiene aspectos que les recuerdan el humor que han visto en el pasado. Ciertamente, no acaban de entender el chiste.

Un estudio de neuroimagen funcional proporciona más datos de que la corteza prefrontal ventromedial derecha está implicada en la apreciación del humor. Goel y Dolan (2001) hicieron escuchar chistes a los sujetos mientras escaneaban sus cerebros. Distintos tipos de chistes activaron distintas regiones cerebrales, pero todos ellos activaron una región: la corteza prefrontal ventromedial.

Como vimos en el apartado anterior, el hemisferio derecho desempeña un papel más importante en el reconocimiento de las emociones a partir de la voz y de la expresión facial de otras personas (especialmente, de las emociones negativas). La misma especialización hemisférica parece ser válida para la expresión de las emociones. Cuando las personas muestran emociones con sus músculos faciales, el lado izquierdo de la cara suele mostrar una expresión más intensa. Por ejemplo, Sackheim y Gur (1978) cortaron en dos mitades, izquierda y derecha, las fotografías de personas que estaban expresando alguna emoción; prepararon imágenes en espejo de cada una de ellas y las juntaron produciendo las llamadas *caras quiméricas* (del término mítico *quimera*, un monstruo que respiraba fuego y cuyo cuerpo tenía una parte de cabra, otra de león y otra de serpiente). Encontraron que las mitades del lado izquierdo eran más expresivas que las del lado derecho (véase la ***figura 11.20***). Dado que el control motor es contralateral, estos resultados sugieren que el hemisferio derecho es más expresivo que el izquierdo.

Moscovitch y Olds (1982) llevaron a cabo observaciones de personas en situaciones más naturales tales como restaurantes y parques, y vieron que el lado izquierdo de la cara parecía manifestar con más intensidad las expresiones de emoción. Confirmaron estos resultados en el

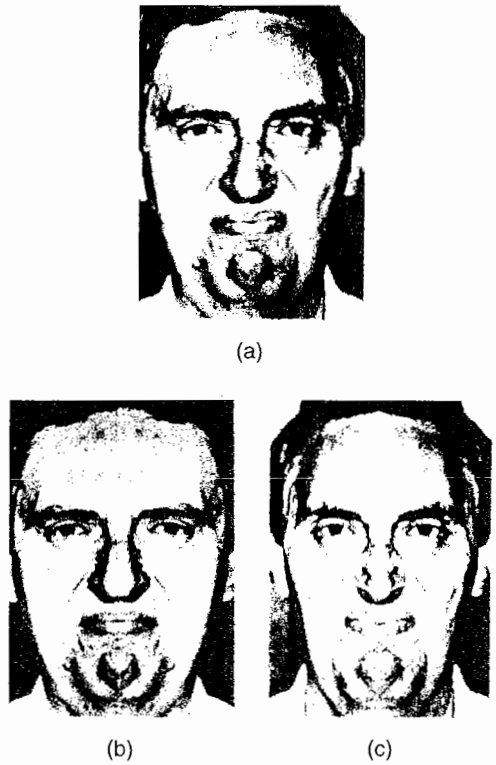


Figura 11.20

Ejemplo de un estímulo utilizado por Sackheim y Gur (1978). (a) Fotografía original. (b) Composición hecha a partir del lado derecho de la cara. (c) Composición hecha a partir del lado izquierdo de la cara.

(Reproducción autorizada de *Neuropsychologia, 16,* H. A. Sackheim y R. C. Gur, Lateral asymmetry in intensity of emotional expression. Copyright 1978, Pergamon Press).

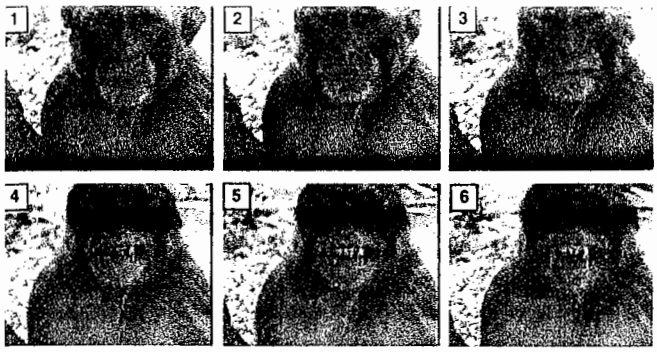


figura 11.21

Fotogramas sucesivos de una grabación de vídeo de un macaco rhesus montrando una mueca de miedo como respuesta a la interacción con un mono más dominante. (De Hauser, M. D., *Science*, 1993, *261*, 475–477).

laboratorio, al analizar los vídeos de personas que estaban contando historias tristes o cómicas. En una revisión de la literatura realizada por Borod y cols. (1998), se recogieron otros 48 estudios que tenían resultados semejantes.

Utilizando la técnica de las figuras quiméricas, Hauser (1993) demostró que los macacos de la India, al igual que los humanos, expresan las emociones con más intensidad en el lado izquierdo del rostro. Los análisis de grabaciones de vídeo también pusieron de manifiesto que las expresiones emocionales se inician antes en el lado izquierdo de la cara. Estos hallazgos sugieren que la especialización hemisférica de la expresión emocional surgió antes de que apareciera nuestra propia especie. La figura 11.21 muestra seis fotogramas de las muecas de miedo de un mono expresadas en el curso de una interacción con otro mono más dominante (véase la ***figura 11.21***).

Las lesiones del hemisferio izquierdo no suelen deteriorar las expresiones vocales de emoción. Por ejemplo, las personas con afasia de Wernicke (descrita en el capítulo 15) suelen modular su voz en función del estado de ánimo, aunque las palabras que emiten carecen de sentido. Por el contrario, las lesiones del hemisferio derecho sí que deterioran la expresión, tanto mediante los músculos faciales como mediante el tono de voz de las emociones.

Con la prueba de Wada se ha obtenido información interesante acerca de la especialización hemisférica de la expresión de las emociones. La **prueba de Wada** (denominada así para referirse al científico que la desarrolló) se aplica a personas que van a ser sometidas a cirugía para extirparles un foco epiléptico. Ross, Homan y Buck (1994) pidieron a pacientes que estaban a punto de ser evaluadas para cirugía de la epilepsia que describieran experiencias que les hubieran causado una emoción intensa. Los sujetos relataron sus experiencias y describieron lo que sintieron en el momento. Luego, cuando se anestesió el hemisferio izquierdo con un barbitúrico de acción rápida inyectado en la arteria carótida derecha, se les volvió a preguntar sobre dichas experiencias. Esta vez, la mayoría de los sujetos describieron emociones menos intensas. Por ejemplo, un sujeto contó un accidente de coche en el que su coche había patinado. Antes de la inyección dijo: «estaba asustado, totalmente aterrorizado. Podía haberme salido de la carretera y haberme matado o haber matado a otra persona... estaba realmente asustado». Durante la anestesia del hemisferio derecho, el mismo paciente describió el accidente diciendo que se sentía «tonto... tonto». Otro paciente describió un accidente con un camión como la situación más aterradora que había experimentado jamás. Cuando se le anestesió el hemisferio derecho dijo que había estado «algo asustado», pero negó que el accidente hubiera sido el acontecimiento más aterrador de su vida. Otro paciente dijo que había montado en cólera al enterarse de que su mujer tenía un lío con otro hombre, y que había arrojado el teléfono al suelo. Durante la anestesia dijo que «se había enfadado un poco» y «había dado un golpe al teléfono».

Ross y sus colaboradores sugieren el hemisferio derecho juega un papel en lo que ellos denominan emociones *primarias*, la mayoría de las cuales son negativas. El hemisferio izquierdo, opinan, está implicado en la modulación de la manifestación emocional controlada por el hemisferio derecho y en la organización de las manifestaciones sociales de emociones positivas, tales como la sonrisa rápida que esbozamos cuando nos encontramos con alguien conocido. Estas manifestaciones sociales son diferentes de las expresiones de emoción genuinas; por ejemplo, la sonrisa social no implica la contracción del músculo de Duchenne. Por desgracia, no resulta posible interrogar a las personas sobre sus respuestas emocionales cuando el hemisferio izquierdo está anestesiado, puesto que la anestesia de los mecanismos del habla del hemisferio izquierdo les impide hablar y comprender lo que le dicen otras personas.

Vimos en el apartado anterior que la amígdala está implicada en el reconocimiento de la expresión facial de la emoción. Las investigaciones indican que *no* está implicada en la expresión emocional. Anderson y Phelps (2000) cuentan el caso de S. P. una mujer de 54 años a quien se le había extirpado la amígdala derecha como tratamiento de una crisis epiléptica grave. Debido a una lesión preexistente en la amígdala izquierda, en la operación se le realizó una amigdalectomía bilateral. Después de la operación, S. P. perdió la capacidad de reconocer las expresiones faciales de emoción, pero no tenía dificultad

prueba de Wada Una prueba que se realiza a menudo antes de una intervención quirúrgica cerebral; comprueba las funciones de uno de los hemisferios cerebrales evaluando al paciente mientras que el otro hemisferio está anestesiado.



Figura 11.22

Expresiones faciales de emociones puestas por la paciente S. P., una mujer con una lesión bilateral de la amígdala que era incapaz de reconocer tales expresiones incluso en ella misma. (1) expresión neutra, (2) miedo, (3) ira, (4) felicidad, (5) tristeza, (6) disgusto, (7) sorpresa.
(De Anderson, A. K., y Phelps, E. A. *Psychological Science,* 2000, *11,* 106–111).

para reconocer las caras de los individuos, y podía identificar con facilidad rostros de hombre o de mujer y calcular adecuadamente su edad. Un aspecto especialmente interesante es que las lesiones de la amígdala no alteraron la capacidad de S. P. para producir sus propias expresiones faciales de emoción. La figura 11.22 muestra a S. P. mostrando una expresión neutra (1) y seis expresiones emocionales: miedo, ira, felicidad, tristeza, repugnancia y sorpresa. Dicho sea de paso, cuando ella vio estas fotografías de sí misma, no pudo decir qué emociones había expresado su rostro (véase la ***figura 11.22***).

resumen intermedio

Comunicación de las emociones

Los humanos (y los miembros de otras especies) comunicamos nuestras emociones principalmente a través de gestos faciales. Darwin creía que las expresiones de este tipo eran innatas —que estos movimientos musculares eran patrones conductuales heredados—. Ekman y colaboradores llevaron a cabo estudios transculturales con miembros de una tribu aislada de Nueva Guinea. Sus resultados apoyaron la hipótesis de Darwin. Sin embargo, aunque la expresión de emociones genuinas es auténtica e innata, la investigación ha demostrado que las personas pueden regirse por normas de manifestación culturalmente determinadas y que ejercen un cierto control sobre su expresión emocional.

El reconocimiento de la expresión emocional de otras personas implica más al hemisferio derecho que al izquierdo. Los estudios con personas normales han puesto de manifiesto que juzgamos mejor las expresiones faciales o el tono de voz cuando la información se presenta al hemisferio derecho que cuando se presenta al hemisferio izquierdo. Las imágenes de TEP realizadas cuando las personas juzgan la emoción transmitida a través de la voz muestran una activación del hemisferio derecho mayor que la del izquierdo. Los estudios de personas con lesiones cerebrales en uno de los dos hemisferios corroboran dichos hallazgos. Además, también muestran que el reconocimiento de rostros concretos implica a circuitos neurales diferentes de los requeridos para reconocer la expresión facial de la emoción. Finalmente, la amígdala interviene en el reconocimiento de la expresión facial de las emociones; las lesiones de la amígdala alteran esta capacidad, y las imágenes de TEP muestran un aumento de actividad en la amígdala cuando un sujeto está llevando a cabo esta tarea. La capacidad para juzgar las emociones por el tono de voz de una persona no resulta afectada. Las lesiones del núcleo caudado y el putamen (componentes de los ganglios basales) alteran el reconocimiento de las expresiones faciales de repugnancia, y los estudios de neuroimagen funcional sugieren que la corteza insular (que contiene la corteza gustativa primaria) también está implicada en esta emoción.

La expresión facial de la emoción (y otras conductas estereotipadas, tales como reír y llorar) resultan casi imposibles de simular. Por ejemplo, sólo una sonrisa de placer genuina provoca la contracción de la parte lateral del músculo *orbicularis oculi* (músculo de Duchenne). La región anterior de la circunvolución cingulada parece intervenir en el aspecto motor de la risa, mientras que la apreciación del humor parece implicar a la corteza prefrontal ventromedial derecha. Las expresiones genuinas de emoción están controladas por circuitos neurales especiales. La mejor prueba de esta afirmación proviene de los síndromes complementarios de la paresia facial emocional y volitiva. Las personas con paresia facial emocional pueden mover los músculos faciales volun-

tariamente, pero no pueden hacerlo en respuesta a una emoción, mientras que las personas con paresia facial volitiva muestran los síntomas contrarios. Además, la mitad izquierda del rostro de las personas —y de los monos— suele ser más expresiva de la mitad derecha. Cuando se anestesia el hemisferio derecho durante la prueba de Wada, los sentimientos de emoción que acompañan a los recuerdos de las personas generalmente se vuelven menos intensos.

Sentimientos de emoción

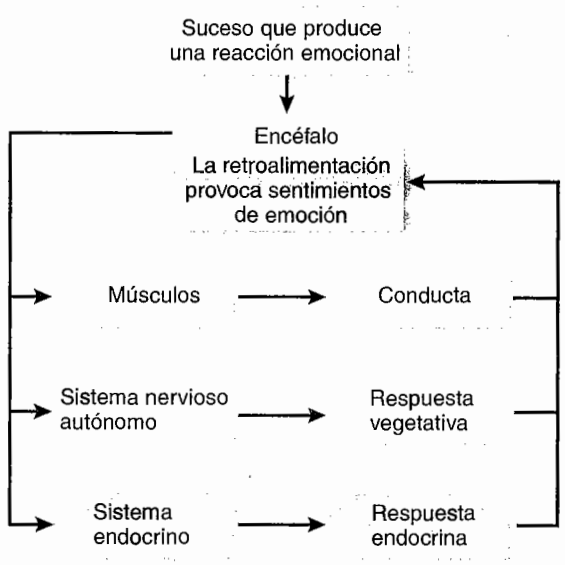
Hasta el momento hemos examinado dos aspectos de las emociones: la realización de los patrones de las respuestas ante la situación que provoca la emoción y la comunicación de estados emocionales a otros miembros de la especie. El último aspecto de la emoción que se aborda en este capítulo es el componente subjetivo: los sentimientos de emoción.

La teoría de James-Lange

William James (1842-1910), un psicólogo americano, y Carl Lange (1834-1900), un fisiólogo danés, sugirieron por separado, explicaciones similares de las emociones, que generalmente se denominan en conjunto la **teoría de James-Lange** (James, 1884; Lange, 1887). Básicamente, la teoría postula que las situaciones generadoras de emociones producen una serie de respuestas fisiológicas apropiadas, tales como temblores, sudor e aumento de la frecuencia cardíaca. Las situaciones también producen conductas, tales como cerrar los puños o luchar. El cerebro recibe retroalimentación sensorial de los músculos y de los órganos que producen dichas respuestas, y es esta retroalimentación lo que constituye nuestros sentimientos de emoción.

James sostiene que nuestras sensaciones emocionales están basadas en lo que vemos que estamos haciendo y en la retroalimentación sensorial que recibimos de la actividad de nuestros músculos y órganos internos. Así, cuando vemos que estamos temblando y que nos sentimos mal, experimentamos miedo. En lo que respecta a las sensaciones emocionales, somos observadores de nosotros mismos. Por lo tanto, los dos aspectos de las emociones tratados en las dos primeras secciones de este capítulo (los patrones de respuestas emocionales y las expresiones de las emociones) originan un tercer aspecto: los sentimientos (véase la ***figura 11.23***).

La descripción que hizo James del proceso de la emoción puede extrañarnos al parecer contradictoria con nuestra propia experiencia. Muchas personas piensan que experimentan las emociones directamente, internamente. Consideran que las manifestaciones externas de las emociones son acontecimientos secundarios. Pero ¿no le ha pasado alguna vez encontrarse en un enfrentamiento desagradable con otra persona y descubrir que está temblando, a pesar de no parecerle que el acontecimiento le afectara tanto? ¿No se ha sonrojado alguna vez en respuesta a algún comentario sobre usted hecho en público? ¿No se le han llenado los ojos de lágrimas alguna vez viendo una película cuando pensaba que no le estaba afectando? ¿Qué podemos concluir sobre sus estados emocionales en situaciones como éstas? ¿Podemos ignorar la evidencia de nuestras propias reacciones fisiológicas?



11.23

Una representación en forma de diagrama de la teoría de James-Lange sobre las emociones. Un acontecimiento del entorno desencadena respuestas endocrinas automáticas y conductuales. La retroalimentación de estas respuestas produce sentimientos emocionales.

Un conocido fisiólogo, Walter Cannon, criticó la teoría de James. Postuló que los órganos internos eran relativamente insensibles y que no tenían capacidad de responder rápidamente, por lo que la retroalimentación a partir de esos órganos no podía explicar nuestros sentimientos de emoción. Además, Cannon observó que si se seccionan los nervios que aportan la retroalimentación desde los órganos internos al cerebro no se alteraba la conducta emocional (Cannon, 1927). Sin embargo, las inves-

teoría de James-Lange Una teoría acerca de la emoción que sugiere que las respuestas fisiológicas y conductuales están provocadas directamente por las situaciones, y que los sentimientos de emoción se deben a la retroalimentación que producen esas conductas y respuestas.

tigaciones posteriores indicaron que las críticas de Cannon no eran relevantes. Por ejemplo, aunque las vísceras no son sensibles a algunos tipos de estímulos, tales como cortes y quemaduras, aportan una retroalimentación mucho mejor de lo que Cannon sospechaba. Además, muchos de los cambios viscerales pueden ocurrir con la suficiente rapidez como para poder ser la causa de los sentimientos de emoción.

Cannon señaló que si se seccionan los nervios que comunican los órganos internos con el sistema nervioso central no se suprime la conducta emocional de los animales de laboratorio. Sin embargo, esta observación obvia el verdadero sentido de la teoría de James-Lange. No demuestra que los sentimientos de emoción persistan tras esta manipulación quirúrgica (sino sólo que las *conductas* emocionales se mantienen). No sabemos cómo se sienten los animales; sólo sabemos que gruñen e intentan morder si son amenazados. En cualquier caso, James no atribuía todos los sentimientos de emoción a los órganos internos; también decía que la retroalimentación desde los músculos era importante. La amenaza puede hacer que el animal gruña y muerda, y la retroalimentación desde los músculos faciales y del cuello podría constituir un «sentimiento» de ira, incluso aunque se hubiera suprimido la retroalimentación desde los órganos internos. Pero no tenemos ningún medio para preguntar a los animales cómo se sienten.

La teoría de James es difícil de verificar experimentalmente porque intenta explicar los sentimientos de emoción, no la causa de las respuestas emocionales, y los sentimientos son sucesos privados. Algunas pruebas anecdóticas apoyan su teoría. Por ejemplo, Sweet (1966) expuso el caso de un hombre al que se le seccionaron algunos nervios del SN Simpático de uno de los lados del cuerpo para tratar un trastorno cardiovascular. El hombre —un amante de la música— decía que la sensación de estremecimiento que sentía cuando escuchaba música, ahora sólo se daba en el lado del cuerpo no operado. Seguía disfrutando al escuchar música, pero la cirugía había alterado su reacción emocional.

En una de las escasas comprobaciones de la teoría de James, Hohman (1966) recogió datos de personas con lesiones de la médula espinal. Les preguntó acerca de la intensidad de sus sentimientos de emoción. Si la retroalimentación es importante, cabe esperar que los sentimientos sean menos intensos cuando la lesión se localiza en un nivel más alto (es decir, más cerca del encéfalo) que cuando se sitúa en un nivel más bajo, porque en el nivel superior una lesión medular producirá insensibilidad en una región más extensa del cuerpo. De hecho, este resultado es precisamente el que encontró Hohman: cuanto más arriba estaba localizada la lesión, menos intensos eran los sentimientos. Como contaba uno de los sujetos de Hohman:

> Estoy sin hacer nada y empiezo imaginarme cosas y siento mucha preocupación, pero se trata de poco más que del poder del pensamiento. Un día estaba sólo en casa, en la cama, y se me cayó un cigarrillo fuera del alcance. Finalmente me las apañé para encontrarlo y apagarlo; podría haber ardido todo, pero lo curioso es que no me sentí nada afectado. No me asusté en absoluto, al contrario de lo que cabría esperar. (Hohman, 1966, p. 150)

El caso de otro sujeto demostró que el enfado (una respuesta emocional) no parece depender del sentimiento emocional. En cambio, esta conducta es evocada por la situación (y por cómo la persona la valora), aunque la lesión de la médula espinal haya reducido la intensidad de los sentimientos de emoción de la persona.

> Ahora no tengo el sentimiento de activación física, es una especie de ira fría. A veces me comportó de manera airada cuando veo alguna injusticia. Grito, juro y clamo al cielo, porque, me he dado cuenta de que si no lo hago de vez en cuando, la gente se aprovecha de mí, pero no me sulfuro como solía hacerlo. Es una especie de ira mental. (Hohman, 1966, p. 150)

Retroalimentación de las emociones simuladas

James destacó la importancia de dos aspectos de las respuesta de emoción: las conductas emocionales y las respuestas neurovegetativas. Como hemos visto antes en este capítulo, un determinado grupo de músculos —los de la cara— nos ayudan a comunicar nuestro estado emocional a otras personas. Varios experimentos sugieren que la retroalimentación que aporta la contracción de los músculos faciales puede afectar el estado de ánimo de las personas e incluso alterar la actividad de su sistema nervioso autónomo.

Ekman y sus colaboradores (Ekman, Levenson y Friesen, 1983; Levenson, Ekman y Friesen, 1990) pidieron a un grupo de sujetos que movieran determinados músculos faciales para simular las expresiones emocionales de miedo, ira, sorpresa, repugnancia, tristeza y felicidad. No informaron a los sujetos sobre las emociones que estaban intentando producirles, sino sólo de los movimientos que tenían que hacer. Por ejemplo, para simular miedo les decían: «Levante las cejas. Manténgalas levantadas y júntelas. Ahora, levante los párpados superiores y estire los inferiores. Ahora, estire los labios en sentido horizontal». (Estos movimientos producen una expresión facial de miedo). Mientras que los sujetos hacían las expresiones que les pedían, los investigadores registraban varias respuestas fisiológicas controladas por el sistema nervioso autónomo.

Las expresiones simuladas *alteraban* la actividad del sistema nervioso autónomo. De hecho, distintas expresiones faciales producían patrones de actividad hasta cierto punto distintos. Por ejemplo, la ira aumentaba la frecuencia cardíaca y la temperatura de la piel;



11.24

Fotografías de caras felices, tristes y sorprendidas, puestas por un adulto y las respuestas mostradas por el bebé.
(De Field, T., en *Development of Nonverbal Behavior in Children*, editado por R. S. Feldman. New York: Springer-Verlag, 1982. Reproducción autorizada).

el miedo incrementaba la frecuencia cardíaca pero disminuía la temperatura de la piel; y la felicidad disminuía la frecuencia cardíaca sin afectar a la temperatura de la piel.

¿Por qué un determinado patrón de movimientos de los músculos faciales habría de causar cambios en el estado de ánimo o en la actividad del sistema nervioso autónomo? Quizás la conexión entre ambos es el resultado de la experiencia; en otras palabras, puede que el que ocurran determinados movimientos faciales junto con cambios en el sistema nervioso autónomo dé lugar a un condicionamiento clásico, de tal manera que la retroalimentación de los movimientos faciales llega a ser capaz de provocar la respuesta neurovegetativa (y a producir un cambio en la emoción percibida). O quizás la conexión sea innata. Como hemos visto anteriormente, el valor adaptativo de las expresiones emocionales radica en que comunican sentimientos e intenciones a los demás. Una de las maneras de comunicar sentimientos podría ser mediante la imitación.

Cuando las personas ven a alguien expresando una emoción, tienden a imitar esa expresión. Esta tendencia parece ser innata. Field y cols. (1982) pidieron a un grupo de personas adultas que mostraran expresiones faciales delante de bebés. Se grabaron en vídeo las expresiones faciales de los bebés y posteriormente fueron evaluadas por personas que desconocían la expresión que habían mostrado los adultos. Field y sus colaboradores hallaron que incluso los niños recién nacidos (con un promedio de edad de 36 horas) tendían a imitar las expresiones que veían. Claramente, el efecto se producía en un momento demasiado temprano de la vida como para ser el resultado de un aprendizaje. La figura 11.24 muestra tres fotografías de las expresiones de un adulto y de las expresiones que provocan en un bebé. ¿Puede usted mirarlas sin cambiar su propia expresión, al menos un poco? (véase la ***figura 11.24***).

Quizás la imitación proporciona uno de los canales por los que los organismos comunican sus emociones. Por ejemplo, si vemos a alguien con aspecto triste, tendemos a asumir una expresión triste. La retroalimentación de nuestra propia expresión nos ayuda a ponernos en el lugar de la otra persona y aumenta la probabilidad de que respondamos ofreciendo consuelo o ayuda. Y quizás una de las razones por las que obtenemos placer al hacer sonreír a otro es que su sonrisa *nos* hace sonreír y sentirnos felices nosotros mismos.

resumen intermedio

Sentimientos de emoción

Desde tiempos remotos, las personas han reconocido que las emociones van acompañadas de sensaciones que parecen surgir del interior del cuerpo, lo que probablemente impulsó el desarrollo de teorías fisiológicas de la emoción. James y Lange sugirieron que las emociones eran básicamente respuestas ante situaciones. La retroalimentación aportada por las reacciones fisiológicas y comportamentales ante situaciones generadoras de emociones daría lugar a los senti-

mientos de emoción; así, los sentimientos serían el *resultado*, no la causa, de las reacciones emocionales. Un estudio de Hohman, llevado a cabo con personas con lesiones de la médula espinal, apoya la teoría de James-Lange: las personas que ya no podían sentir las reacciones de la mayor parte de su cuerpo decían que ya no experimentaban estados emocionales intensos.

Ekman y colaboradores han demostrado que incluso la simulación de una expresión emocional provoca cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo. Quizás la retroalimentación de estos cambios explique por qué una emoción puede ser «contagiosa»: vemos que alguien sonríe con placer, imitamos esa sonrisa, y la retroalimentación interna hace que nos sintamos, al menos, algo más felices.

Lecturas recomendadas

Aggleton, J. (ed).. *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction.* New York: Wiley-Liss, 1992.

Damasio, A. R. *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain.* New York: G. P. Putnam, 1994.

Damasio, A. R. *The Feeling of What Happens: Body and Emotion in the Making of Consciousness.* New York: Harcourt Brace, 1999.

LeDoux, J. E. *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of the Emotional Life.* New York: Simon and Schuster, 1996.

Stoff, D. M., and Cairns, R. B. (eds). *Aggression and Violence: Genetic, Neurobiological, and Biosocial Perspectives.* Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1996.

Direcciones de internet recomendadas

The Emotion Home Page (Página sobre Emoción)

http://emotion.salk.edu/Emotion/History/Hgeneral.html

La página Emoción *proporciona una serie de resúmenes de conferencias sobre la historia de las teorías sobre la emoción, que van desde Platón hasta el siglo XX.*

What is an Emotion? (¿Qué es una emoción?) Por William James

http://www.yorku.ca/dept/psych/classics/James/emotion.htm

La página clásicos en la Historia de la Psicología aporta el texto original de un artículo sobre las emociones, publicado por William James en 1884.

Dr. Ivan's Depression Central (Centro sobre la depresión del Dr. Iván)

http://www.psycom.net/depression.central.html

La depresión es el tema central de esta página del Dr. Ivan Goldberg. La página ofrece hojas informátivas sobre la genética de la depresión, tratamientos para la depresión y una serie de enlaces con otras páginas web sobre depresión.

Research of Human Emotion (Investigaciones sobre la emoción humana)

http://www-white.media.mit.edu/vismod/demos/affect/AC_research/emotions.html

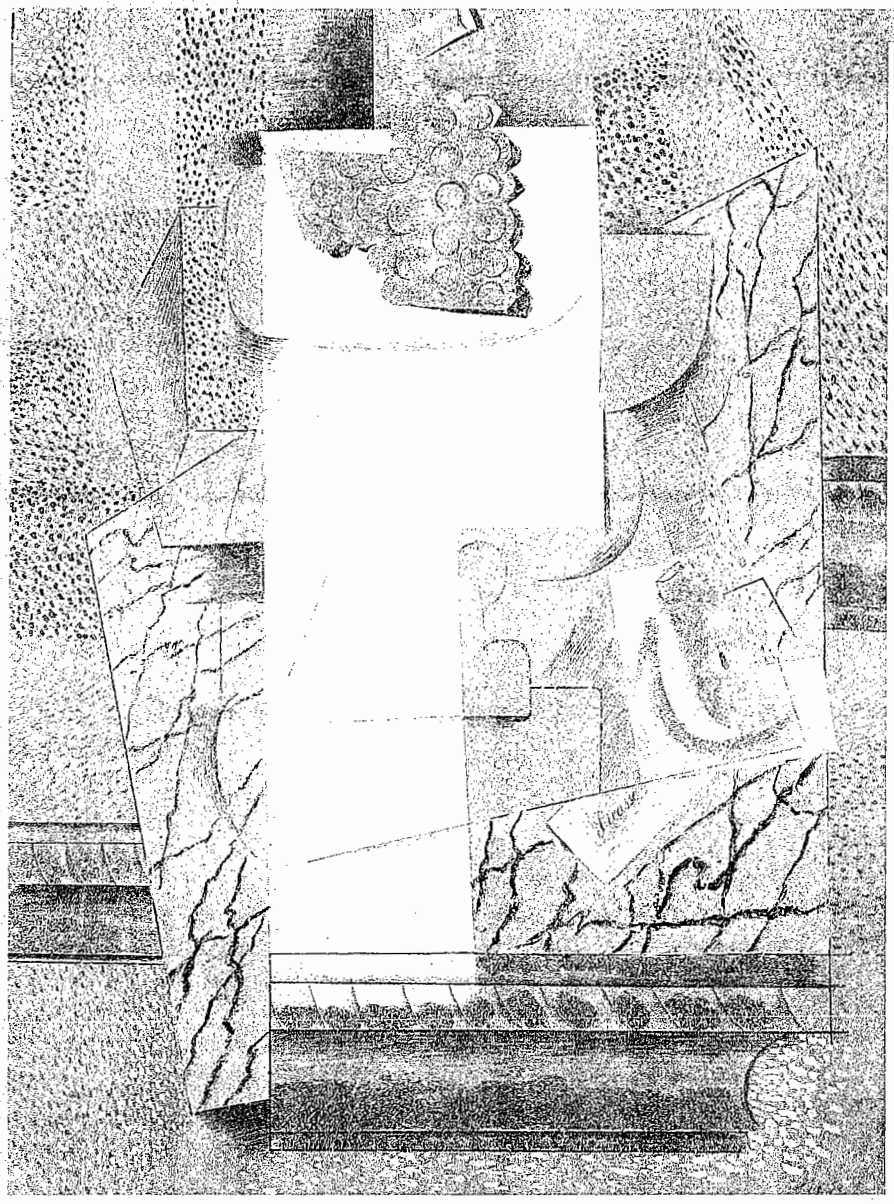
Investigaciones sobre la emoción humana, esta página contiene una panorámica de tres teorías acerca de la emoción y proporciona enlaces con varios proyectos de investigación sobre el tema de la emoción.

Emotions and Emotional Intelligence (Emociones e inteligencia emocional)

http://trochim.human.cornell.edu/gallery/young/emotion.htm

Esta página se centra en las teorías de la emoción y de la inteligencia emocional.

12 Conducta de ingesta



resumen

- **Mecanismos fisiológicos reguladores**
- **Ingesta de bebida**
  - Algunos datos sobre el balance hídrico
  - Dos tipos de sed
  - Mecanismos neurales de la sed
  - *Resumen intermedio*
- **Ingesta de comida: algunos datos sobre el metabolismo**
  - Absorción, ayuno y los dos depósitos de nutrientes
  - *Resumen intermedio*
- **¿Qué inicia la conducta de comer?**
  - Factores sociales y ambientales
  - Señales fisiológicas de hambre
  - *Resumen intermedio*
- **¿Qué detiene la conducta de comer?**
  - Factores cefálicos
  - Factores gástricos
  - Factores intestinales
  - Factores hepáticos
  - Factores metabólicos presentes en la sangre
  - Saciedad a largo plazo: señales del tejido adiposo
  - *Resumen intermedio*
- **Mecanismos cerebrales**
  - Tronco cerebral
  - Hipotálamo
  - *Resumen intermedio*
- **Trastornos de la alimentación**
  - Obesidad
  - Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa
  - *Resumen intermedio*

Pablo Picasso, *Bowl of Fruit with Bunch of Grapes and Sliced Pear,* Spring 1914. © 2003 Estate of Pablo Picasso/Artists Rights Society (ARS), New York. © SCALA/Art Resource, NY.

C. era un pequeño y frágil bebé Se crió con dificultad, al parecer debido a que era demasiado débil. Durante varios años tuvo bajo peso. Su desarrollo motor y cognitivo fue mucho más lento de lo normal, a menudo parecía tener problemas para respirar y, sus manos y pies eran notablemente pequeños. Al fin, su apetito pareció mejorar. Comenzó a ganar peso y pronto sobrepasó a otros niños de su edad. Anteriormente era pasiva y se portaba bien, pero se volvió difícil y exigente. También tenía comportamientos compulsivos —pellizcarse, coleccionar y alinear objetos— y protestar violentamente cuando sus padres intentaban guardar algo.

El peor problema, sin embargo, era su apetito. Comía cualquier cosa que podía y nunca parecía satisfecha. Al principio, sus padres estaban tan contentos de ver que al fin ganaba peso que le daban comida cada vez que lo pedía. Pero después de cierto tiempo se hizo evidente que se estaba haciendo obesa. Un especialista diagnosticó su caso y dijo a sus padres que tendrían que limitar estrictamente la ingesta de alimentos de C. Debido a su debilidad muscular y su bajo metabolismo, sólo necesitaba 1200 calorías al día para mantener un peso normal. Pero C. estaba buscando comida todo el día. Arrasaba la nevera, hasta que sus padres pusieron un candado en ella y en la despensa donde guardaban los alimentos. Tenían que tener cuidado de cómo se deshacían de las sobras de comida, mondas de verduras o restos de carne porque C. podía asaltar la basura y comérselos.

Cuando C. fue al colegio, volvió a engordar. Se comía rápidamente todo lo que hubiera en su bandeja y luego lo que sus compañeros de clase no habían terminado de comer. Si alguien dejaba caer comida al suelo cerca suyo, la recogía y también se la comía Dadas las especiales necesidades de C., la escuela contrató a un ayudante para controlar su consumo de alimentos con el fin de asegurarse de que sólo comiera la dieta hipocalórica que se le servía.

C. padecía un síndrome de Prader-Willi, causado por la eliminación de varios genes en un segmento del cromosoma 15. Esta región parece estar implicada en la producción de proteínas esenciales para un normal funcionamiento del hipotálamo. La mayoría de los casos del síndrome de Prader-Willi se deben, al parecer, a accidentes fortuitos que tienen lugar durante la producción de los espermatozoides del padre. Como se verá en este capítulo, se han hecho grandes avances en el conocimiento de los mecanismos neurales y hormonales que controlan el apetito y regulan el peso corporal. Sin duda, pronto se sabrá cuáles de estos mecanismos están afectados en el síndrome de Prader-Willi.

Como dijo el fisiólogo Claude Bernard (1813-1878): «La constancia del medio interno es una condición necesaria para que se de una vida libre». Esta conocida cita dice sucintamente qué tienen que ser capaces de hacer los organismos para poder sobrevivir en un ambiente que es hostil a las células vivas que los componen (es decir, vivir una «vida libre»): tienen que interponer una barrera entre sus células y el medio externo —en el caso de los mamíferos, esta barrera está compuesta por la piel y la mucosa—. Detrás de la barrera, han de regular la naturaleza del líquido interno que baña las células.

Las características fisiológicas de las células que constituyen nuestros cuerpos evolucionaron hace mucho tiempo, cuando estas células flotaban libremente en el océano. Básicamente, lo que ha desarrollado el proceso evolutivo es la capacidad de producir nuestra propia agua marina para bañar nuestras células, de añadir a esta agua marina el oxígeno y los nutrientes que nuestras células necesitan y de eliminar de ella los desechos que, de no ser así, la contaminarían. Para realizar estas funciones contamos con los aparatos digestivo, respiratorio, circulatorio y excretor. También disponemos de las conductas necesarias para encontrar e ingerir alimentos y agua.

La regulación del líquido que baña nuestras células forma parte de un proceso llamado **homeostasis** («situación similar»). En este capítulo se examina cómo nosotros, los mamíferos, conseguimos el control homeostático de las características vitales de nuestro líquido extracelular mediante nuestra **conducta de ingesta**: la ingesta de alimento, agua y minerales tales como el sodio. En primer lugar estudiaremos las características generales de los mecanismos reguladores, luego analizaremos la ingesta de comida y de bebida y los mecanismos neurales responsables de estas conductas. Por último, consideraremos algunas investigaciones sobre los trastornos de alimentación.

homeostasis Proceso por el cual las sustancias del organismo y características (tales como la temperatura y nivel de glucosa) se mantienen en su nivel óptimo.

conducta de ingesta Comer o beber.

variable del sistema Variable que está controlada por un mecanismo regulador; por ejemplo, la temperatura en un sistema calefactor.

valor fijo establecido Valor óptimo de la variable del sistema en un mecanismo regulador.

detector En un proceso regulador, un mecanismo que indica cuando la variable del sistema se desvía de su valor fijo establecido.

mecanismo rectificador En un proceso regulador, el mecanismo que puede cambiar el valor de la variable del sistema.

retroalimentación negativa Proceso por el cual el efecto que produce una acción sirve para disminuirla o finalizarla; una característica de los sistemas reguladores.

mecanismo de saciedad Mecanismo cerebral que provoca el cese del hambre o la sed, gracias a que se dispone de un aporte adecuado de nutrientes o agua.

Mecanismos fisiológicos reguladores

Un mecanismo regulador fisiológico es aquel que mantiene la constancia de ciertas características internas del organismo frente a la variabilidad externa; por ejemplo, mantener una temperatura corporal constante pese a los cambios de temperatura ambiental. Un mecanismo regulador incluye cuatro características fundamentales: la **variable del sistema** (la característica que se ha de regular); un **valor fijo establecido** (el valor óptimo de la variable del sistema); un **detector**, que controla el valor de la variable del sistema, y un **mecanismo de rectificación**, que devuelve la variable sistema al valor fijo establecido.

Como ejemplo de un sistema regulador, consideremos el caso de una habitación cuya temperatura se regula mediante un radiador controlado a través de un termostato. La variable del sistema es la temperatura del aire de la habitación y el detector de esta variable es el termostato. Este dispositivo puede ajustarse de modo que los contactos del interruptor se cierren cuando la temperatura descienda respecto al punto de ajuste preestablecido (el valor fijo establecido). El cierre de los contactos pone en marcha el mecanismo rectificador —las bobinas del calentador— (véase la ***figura 12.1***). Si la habitación se enfría por debajo del valor fijo establecido en el termostato, éste pone en marcha el radiador, que a su vez calentará la habitación. El aumento de temperatura de la habitación hará que el termostato apague el radiador. Dicho proceso recibe el nombre de retroalimentación negativa porque la actividad del mecanismo rectificador (la producción de calor) retroalimenta al termostato y hace que éste apague el calentador. La **retroalimentación negativa** es una característica esencial de todos los sistemas reguladores.

Este capítulo se ocupa de los sistemas reguladores que conllevan las conductas de ingesta: beber y comer. Estas conductas constituyen mecanismos rectificadores que

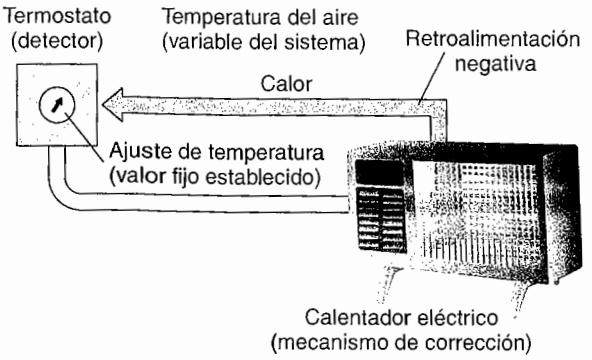


Figura 12.1
Ejemplo de un sistema regulador.

reponen las reservas de agua o de nutrientes almacenadas en el cuerpo. Dado el desfase entre la ingesta y la reposición de existencias en los almacenes, las conductas de ingesta están controladas por **mecanismos de saciedad**, así como por detectores que controlan las variables del sistema. La fisiología de nuestro aparato digestivo hace que sean necesarios mecanismos de saciedad. Por ejemplo, supongamos que se pasa un cierto tiempo en un ambiente cálido y seco, y el cuerpo pierde agua. Esta pérdida de agua hace que los detectores internos pongan en marcha el mecanismo rectificador: beber. En seguida, se bebe uno o dos vasos de agua y luego se deja de beber. ¿Qué es lo que detiene la conducta de ingesta? El agua está todavía en el aparato digestivo, aún no ha llegado al líquido que rodea a las células, donde se necesita. Por lo tanto, aunque el acto de beber lo iniciaron detectores que estiman la necesidad de agua que tiene el cuerpo, *lo detuvieron otros mecanismos.* Tiene que haber un mecanismo de saciedad que realmente diga: «Basta, esta agua, cuando el aparato digestivo la absorba en la sangre, repondrá por fin la necesidad del organismo». Los mecanismos de saciedad intervienen en la actividad del mecanismo rectificador (en este caso, el beber), no controlan las variables del sistema en sí mismas. Cuando se bebe una

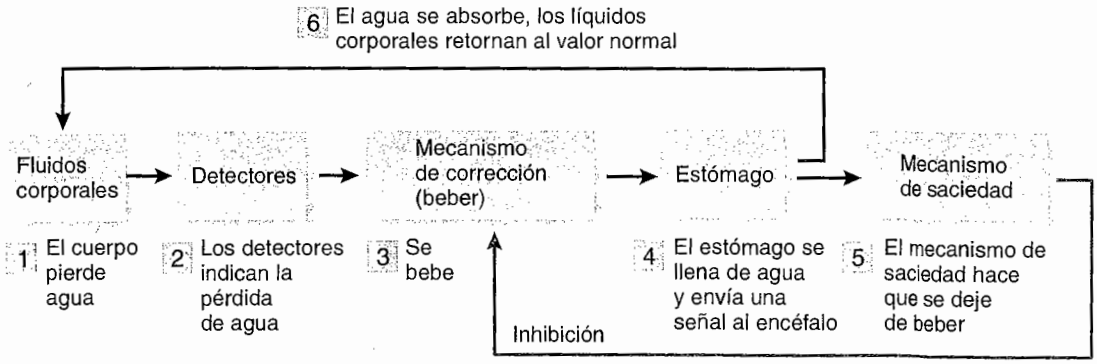


Figura 12.2
Esquema del sistema que controla la conducta de beber.

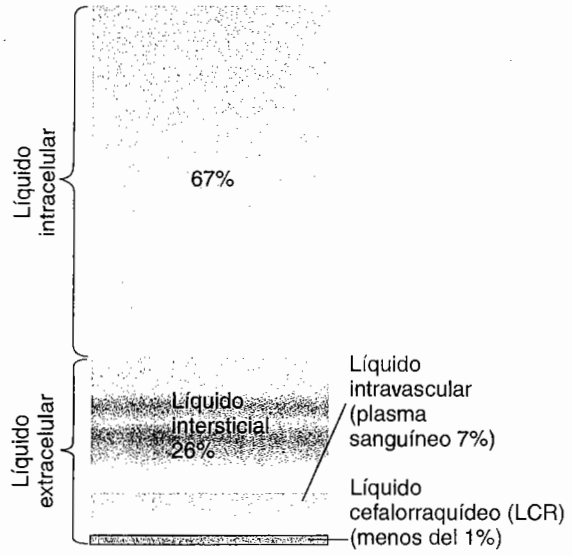
cantidad suficiente, los mecanismos de saciedad detienen la ingesta, *anticipando* el restablecimiento que luego ocurrirá (véase la ***figura 12.2***).

Ingesta de bebida

Para mantener el medio interno en su estado óptimo, hay que beber agua cada cierto tiempo. En el presente apartado se describe cómo se controla este tipo de conducta de ingesta.

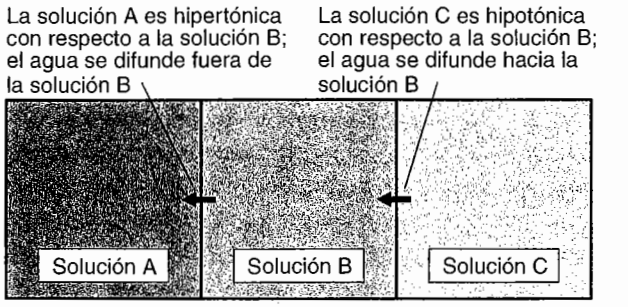
Algunos datos sobre el balance hídrico

Para comprender cómo se efectúa el control fisiológico de la ingesta de bebida, hay que saber algo acerca de los compartimentos de líquidos corporales y de cómo se relacionan. El cuerpo contiene cuatro compartimentos principales de líquidos: uno de líquido intracelular y tres de líquidos extracelulares. Unos dos tercios del agua corporal están en el **líquido intracelular**, la porción fluida del citoplasma de las células. El resto es **líquido extracelular**, que incluye el **líquido intravascular** (el plasma sanguíneo), el **líquido cefalorraquídeo** y el **líquido intersticial**. El término intersticial significa «que está entre»; de hecho, el líquido *intersticial* es el que está entre nuestras células (es el «agua marina» que las baña). Teniendo en cuenta el objetivo de este capítulo, dejaremos a un lado el líquido cefalorraquídeo y nos centraremos en los otros tres compartimentos (véase la ***figura 12.3***).



1 2 . 3

Comparación del tamaño de los compartimentos de líquidos corporales



1 2 . 4

Efectos de la diferencia de la concentración de soluto sobre el desplazamiento de las moléculas de agua.

Dos de los compartimentos de líquidos corporales han de mantenerse dentro de unos límites precisos: el líquido intracelular y el líquido intravascular. El primero está controlado por la concentración de soluto en el líquido intersticial (*soluto* es una sustancia disuelta en una solución). En condiciones normales, el líquido intersticial es **isotónico** (de *isos*, «igual», y *tonos*, «tensión») respecto al líquido intracelular. Es decir, la concentración de solutos en el interior de las células y en el líquido intersticial que las baña está equilibrada, de modo que el agua no tiende a entrar o salir de las células. Si el líquido intersticial pierde agua (se vuelve más concentrado, o **hipertónico**), el agua será expulsada de la célula. Por otra parte, si el líquido intersticial gana agua (se vuelve más diluido o **hipotónico**), el agua penetrará en las células. Ambas condiciones perjudican a la célula: una pérdida de agua la priva de su capacidad para realizar muchas de las reacciones químicas, y una ganancia puede causar la ruptura de su membrana. Por lo tanto, la concentración del líquido intersticial tiene que ser regulada de una forma muy precisa (véase la ***figura 12.4***).

líquido intracelular Líquido que se halla en el interior de las células.

líquido extracelular Todos los líquidos corporales que se hallan en el exterior de las células: el líquido intersticial, el plasma sanguíneo y el líquido cefalorraquídeo.

líquido intravascular Líquido que se encuentra dentro de los vasos sanguíneos.

líquido intersticial Líquido que baña las células, rellenando el espacio entre las células del cuerpo («intersticios»).

isotónico De la misma presión osmótica que el contenido de una célula; una célula inmersa en una solución isotónica ni gana ni pierde agua.

hipertónico Característica de una solución que contiene soluto suficiente para que una célula inmersa en ella expulse el agua de su interior mediante el proceso de osmosis.

hipotónico Característica de una solución que contiene tan poco soluto que una célula inmersa en ella absorbe agua, mediante el proceso de osmosis.

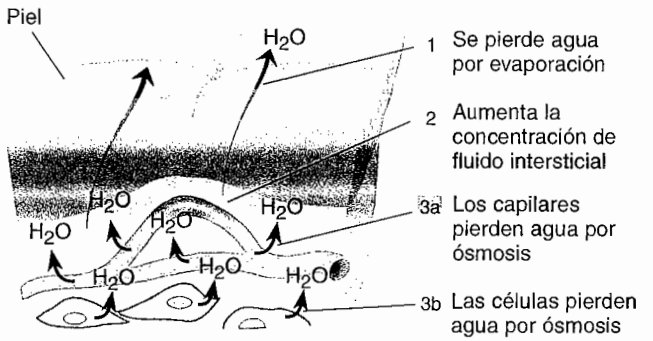
El volumen del plasma sanguíneo también ha de ser regulado con precisión debido a cómo funciona el corazón. Si la volemia (volumen sanguíneo) desciende excesivamente, el corazón no puede seguir bombeando la sangre de forma efectiva; si el volumen no se restaura, el resultado será una insuficiencia cardiaca. A este estado se le llama **hipovolemia**, literalmente «bajo volumen sanguíneo» (*-emia* viene de la palabra griega *haima*, «sangre»). El aparato vascular del organismo puede llevar a cabo ciertos ajustes ante la pérdida de volumen sanguíneo, contrayendo los músculos de las paredes de las venas y las arterias más pequeñas, con lo que se reduce el espacio para la circulación de la sangre; pero este mecanismo rectificador tiene determinados límites.

Las dos características importantes de los líquidos corporales —la concentración de soluto del líquido intracelular y la volemia— son controladas por dos conjuntos de receptores diferentes. Un único grupo de receptores no podría operar, ya que uno de estos compartimentos de fluidos puede sufrir cambios sin que el otro resulte afectado. Por ejemplo, una pérdida de sangre obviamente reduce el volumen del líquido intravascular, pero esto no repercute en el volumen del líquido intracelular. Por otra parte, una comida salada aumentará la concentración de soluto del líquido intersticial, expulsando agua de las células, pero esto no ocasionará hipovolemia, Así pues, el organismo necesita dos conjuntos de receptores, uno para medir la volemia y otro para medir el volumen celular.

Dos tipos de sed

Como se acaba de ver, para que nuestro cuerpo funcione correctamente el volumen de los dos compartimentos de líquidos —intracelular y extracelular— han de ser regulados. La mayoría de las veces, ingerimos más agua y sodio del que necesitamos y los riñones excretan el excedente. No obstante, si los niveles de agua y sodio disminuyen demasiado, los mecanismos de rectificación —beber agua o ingerir sodio— se activan. Todos conocemos la sensación de sed, que ocurre cuando necesitamos ingerir agua. Pero el apetito de sal es mucho menos frecuente, ya que es difícil que *no* se obtenga suficiente sodio de la dieta, incluso si no se añade más sal a la comida. Sin embargo, existen mecanismos para aumentar la ingesta de sodio, aun cuando raramente los miembros de nuestra especie recurren a ellos.

Puesto que la pérdida de agua tanto del compartimento de líquido intracelular como del intravascular estimula la conducta de beber, los investigadores, han adoptado los términos *sed osmótica* y *sed volémica* para referirse a ello. El término *volémico* está claro: se refiere a la medición (medidas) del volumen del plasma sanguíneo. El término *osmótico* requiere una explicación más detenida, que se dará en el próximo apartado. La palabra *sed* tiene diferentes significados en diferentes contextos. Su definición inicial alude a una sensación que dicen sentir las personas cuando están deshidratadas. Aquí se utiliza en un sentido descriptivo. Puesto que no sabemos cómo se sienten otros animales distintos de los seres humanos, *sed* se refiere sencillamente a una tendencia a buscar agua y a beberla.



12.5

Pérdida de agua por evaporación

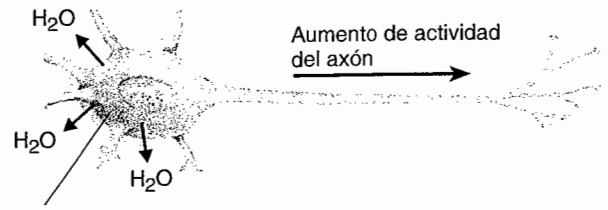
Nuestro cuerpo pierde agua continuamente, sobre todo por evaporación. Al respirar quedan expuestas al aire las superficies húmedas internas del aparato respiratorio; así pues, cada vez que respiramos se produce una pérdida de una pequeña cantidad de agua. Además, nuestra piel no es completamente impermeable; parte del agua pasa a través de sus capas y se evapora en su superficie. La humedad perdida por evaporación es, por supuesto, agua destilada pura. (Sudar también provoca la pérdida de agua; pero como con el agua se pierde asimismo sal, se produce una necesidad tanto de sodio como de agua). En la figura 12.5 se ilustra cómo la pérdida de agua por evaporación deshidrata al compartimento de líquido intracelular así como al intravascular. Para simplificar, en la figura sólo se representan unas cuantas células y se ha exagerado mucho el volumen del líquido intersticial. El agua se pierde directamente del líquido intersticial, que se vuelve algo más concentrado que el intracelular o el intravascular. De este modo, el agua se extrae tanto de las células como del plasma sanguíneo. Finalmente, la pérdida de agua de las células y del plasma sanguíneo llega a ser tan intensa que provoca sed, tanto osmótica como volémica (véase la ***figura 12.5***).

Sed osmótica

La **sed osmótica** se origina cuando aumenta la tonicidad (concentración de soluto) del líquido intersticial.

hipovolemia Reducción del volumen del líquido intravascular.

sed osmótica Sed producida por un aumento de la presión osmótica del líquido intersticial en comparación con la del líquido intracelular, lo que produce deshidratación celular.



12.6

Explicación hipotética del funcionamiento de la osmorreceptor.

Dicho aumento expulsa el agua de las células y el volumen de éstas se reduce. El término *osmótico* se refiere al hecho de que los detectores están realmente respondiendo a (midiendo) los cambios de concentración del líquido intersticial que los rodea. La *osmosis* es el movimiento de agua, a través de una membrana semipermeable, desde una región con baja concentración de soluto a otra con alta concentración.

La existencia de neuronas que responden a los cambios en la concentración de soluto del líquido intersticial fue propuesta inicialmente por Verney (1947). Este autor sugirió que dichos detectores, a los que denominó **osmorreceptores**, eran neuronas cuya frecuencia de descarga estaba afectada por su nivel de hidratación. Esto es, si el líquido intersticial que las rodea se volvía más concentrado, perderían agua por osmosis. La constricción haría que se alterara su frecuencia de descarga, enviando señales a otras partes del encéfalo (véase la ***figura 12.6***).

Cuando comemos una comida salada, sufrimos una sed puramente osmótica. La sal se absorbe del aparato digestivo y se incorpora al plasma sanguíneo; de ahí que el plasma se vuelva hipertónico. Este estado hace que se expulse el agua del líquido intersticial, lo que provoca que dicho compartimento se haga asimismo hipertónico y así el agua sale de la célula. Cuando aumenta el volumen del plasma sanguíneo, los riñones empiezan a excretar grandes cantidades tanto de sodio como de agua. Por último, el exceso de sodio se excreta, junto con el agua obtenida de los líquidos intersticial e intracelular. El resultado final es que las células pierden agua. *En ningún momento disminuye el volumen del plasma sanguíneo.*

Actualmente, la mayoría de los investigadores opinan que los osmorreceptores encargados de la sed osmótica se localizan en la región anterior del hipotálamo que rodea el extremo anteroventral del tercer ventrículo (la región *AV3V*). Buggy y cols. (1979) observaron que cuando se inyectaba directamente una solución salina hipertónica en AV3V se inducía la ingesta de líquido, mientras que las inyecciones en el área preóptica lateral no tenían tal efecto. En algunas especies (como el perro), puede que los osmorreceptores se localicen en la región OVCI, un órgano periventricular especializado que se sitúa en la zona inmediatamente rostral a la región AV3V. El encéfalo contiene varios *órganos periventriculares* (regiones especializadas con abundante riego sanguíneo, ubicadas en torno al sistema ventricular). Ya conocemos uno de estos: el área postrema, que se estudió en el capítulo 2. En este capítulo se estudiarán otros dos: el OVLT y el OSF (véase la ***figura 12.7***).

El **OVLT** (por si interesa, significa *órgano vasculoso de la lámina terminal*), al igual que los otros órganos periventriculares, se halla en el lado sanguíneo de la barrera hematoencefálica. Esto quiere decir que las sustancias disueltas en la sangre pasan fácilmente al líquido intersticial del interior de este órgano. Thrasher y Keil (1987) encontraron que, después de que se lesionara el OVLT, los perros ya no bebían cuando se les administraba una inyección de solución salina hipertónica.

Sed volémica

La **sed volémica** se ocasiona cuando disminuye el volumen del plasma sanguíneo (el volumen intravascular). Como se vió antes, cuando se pierde agua por evaporación se pierde de los tres compartimentos de líquidos: el intracelular, el intersticial y el intravascular. Por lo tanto, la evaporación produce tanto sed volémica como sed osmótica. Por otra parte, tanto la pérdida de sangre, como el vómito y la diarrea ocasionan pérdida de volumen sanguíneo (hipovolemia) sin deshidratar el líquido intracelular.

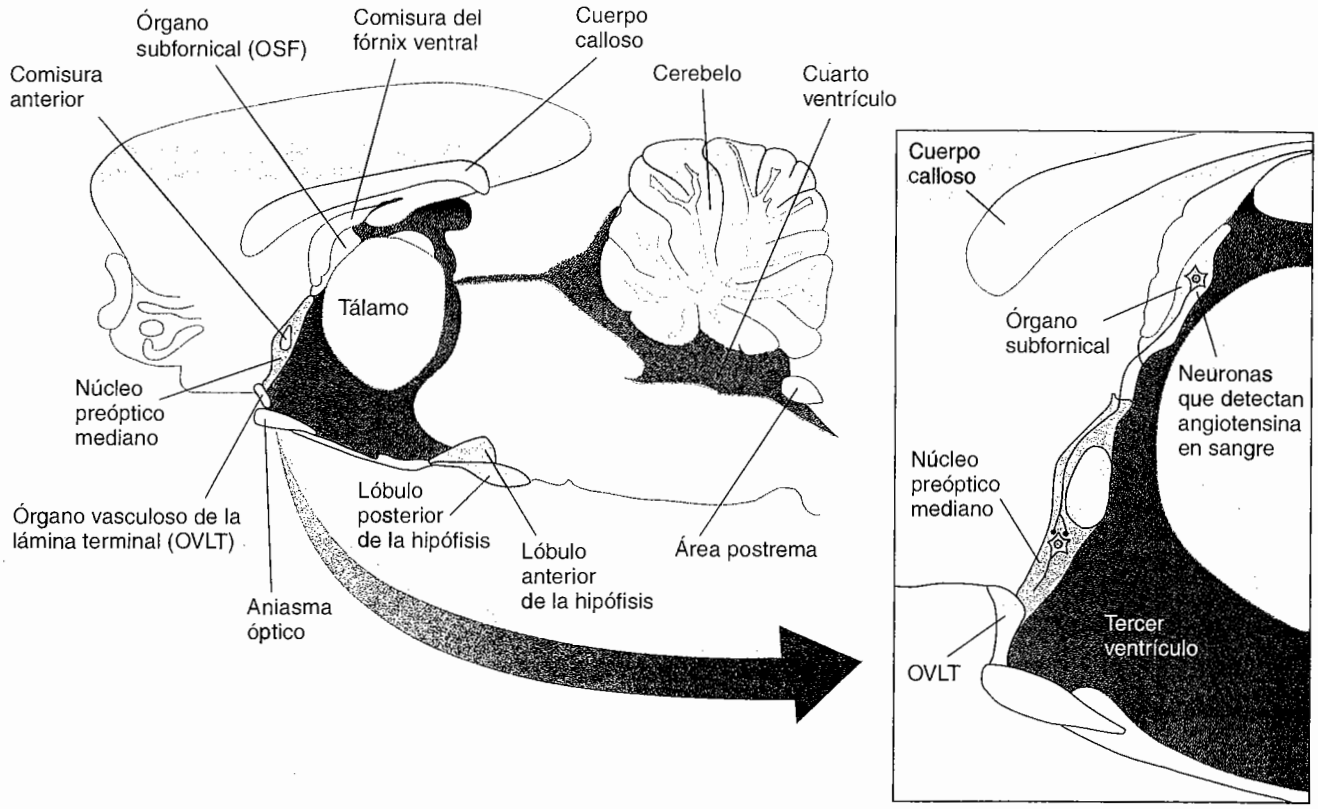
La pérdida de sangre es la causa más evidente de la sed volémica en sí misma. Desde los tiempos más remotos, las crónicas de las batallas relatan que los supervivientes heridos gritaban pidiendo agua. Además, dado que la hipovolemia implica una pérdida de sodio así como de agua (esto es, el sodio contenido en el líquido isotónico que se ha perdido), la sed volémica también lleva a un apetito de sal.

¿Qué detectores son los responsables de que se inicie la sed volémica y el apetito de sal? Existen al menos dos series de receptores que realizan esta doble función: uno en los riñones, que controla la producción de angiotensina, y otro en el corazón y los grandes vasos sanguíneos (los barorreceptores auriculares).

osmorreceptor Neurona que detecta cambios en la concentración de soluto del líquido intersticial que lo rodea.

OVLT (Órgano vasculoso de la lámina terminal) Órgano periventricular localizado en la zona anterior a la porción anteroventral del tercer ventrículo; está inervado por capilares perforados y por lo tanto carece de barrera hematoencefálica.

sed volémica Sed producida por hipovolemia.



12.7

Sección sagital del encéfalo de rata, en el que se muestra la localización de los órganos periventriculares. Recuadro: Circuito hipotético que conecta el órgano subfornical con el núcleo preóptico mediano.

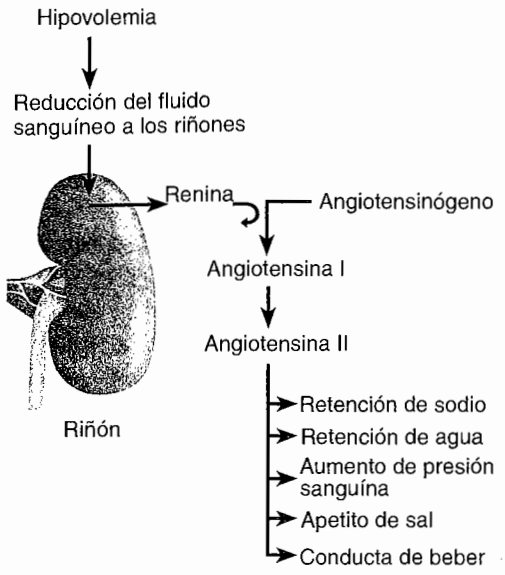
Papel de la angiotensina Los riñones contienen células capaces de detectar una disminución del flujo sanguíneo que les llega. La causa más habitual de esta reducción es la pérdida de volemia (volumen sanguíneo); por tanto, estas células detectan la existencia de hipovolemia. Cuando el flujo sanguíneo hacia los riñones disminuye, éstos segregan una enzima llamada **renina**. Esta enzima entra en la sangre, donde cataliza la conversión de una proteína denominada **angio-tensinógeno** en una hormona llamada **angiotensina**. En realidad, existen dos formas de angiotensina. El angiotensinógeno se transforma en angiotensina I, que es convertida rápidamente por una enzima en angiotensina II. La forma activa es la angiotensina II, que abreviaremos como *AII.*

renina Hormona segregada por los riñones que convierte la angiotensina en sangre en angiotensiona.

angiotensina Hormona peptídica que contrae los vasos sanguíneos, causa la retención de sodio y agua y produce sed y apetito de sal.

La AII tiene varios efectos fisiológicos: estimula la corteza suprarrenal para segregar aldosterona, estimula a la neurohipófisis para segregar vasopresina y aumenta la presión sanguínea provocando la contracción de los músculos de las pequeñas arterias. (Recuérdese que la aldosterona inhibe la secreción de sodio por parte de los riñones, y que la vasopresina inhibe que éstos eliminen agua). La AII tiene además dos efectos comportamentales: inicia la conducta de beber y produce apetito de sal. Los efectos de la AII sobre el apetito de sal parecen darse a través de su efecto estimulante sobre la secreción de aldosterona, aunque también podrían ser directos. Por lo tanto, una reducción del flujo sanguíneo de los riñones provoca una retención tanto de agua como de sodio en el organismo, ayuda a compensar sus pérdidas, reduciendo el tamaño de los vasos sanguíneos, y estimula al animal a encontrar e ingerir agua y sal (véase la ***figura 12.8***)

La hipertensión (tensión arterial elevada) en ocasiones se debe un exceso de secreción de renina —o, para ser más precisos, al aumento consecuente de los niveles sanguíneos de AII. El captopril, fármaco que bloquea la enzima que convierte la AI en AII, a menudo se usa para tratar tales formas de hipertensión.



12.8

Detección de hipovolemia por el riñón y el sistema renina-angiotensina.

El pequeño B. comenzó a tomar sal. Siempre le gustó poner mucha sal en sus comidas, pero su deseo acabó por escapársele de las manos. Su madre se dio cuenta de que un paquete de sal sólo duraba unos pocos días y una tarde sorprendió a B. en la cocina con el recipiente de sal en el estante cerca de él, comiéndose algo con la mano.¡Era sal, sal pura! Le cogió la mano y se la sacudió para hacerle soltar la sal en el fregadero; luego puso el recipiente en un estante en el que B. no pudiera alcanzarla. Éste empezó a gritar y dijo: «¡Mamá, no me la quites, la necesito!» A la mañana siguiente, su madre oyó un ruido en la cocina y encontró a B. en el suelo y una silla tirada en el suelo cerca suyo. Estaba claro que intentaba coger la sal. «¿Qué es lo que te pasa?», exclamó ella. B. se puso a llorar y dijo :«Por favor, mamá, ¡necesito sal! Desconcertada, pero también conmovida por su angustia, alcanzó el salero y le echó un poco de sal en la mano, que él ingirió ansiosamente.

Tras consultar con el médico de cabecera, los padres de B. decidieron ingresarle en el hospital, donde se pudiera estudiar su extraña ansia. Pese a que B. se quejaba lastimosamente de que necesitaba sal, el equipo del hospital se aseguró de que no se le diera más de lo que normalmente necesita un niño. Intentó varias veces escaparse de su habitación, supuestamente para buscar algo de sal, pero se le llevó de vuelta y al final se le encerró en ella. Por desgracia, B. murió antes de que se le pudiera hacer un examen concluyente.

El diagnóstico del ansia de B. llegó demasiado tarde para ayudarle. Un proceso patológico había provocado que sus glándulas suprarrenales dejaran de segregar aldosterona, una hormona esteroide que estimula la retención de sodio en los riñones. Sin esta hormona, los riñones excretan una cantidad excesiva de sodio, lo que produce una disminución de la volemia. En el caso de B., el descenso de la volemia ocurrido al impedirle conseguir sal condujo a una bajada mortal de la tensión arterial. Esta desgraciada historia ocurrió hace varias décadas; esperemos que hoy en día los médicos sepan reconocer un intenso deseo de sal como uno de los síntomas cardinales de una enfermedad suprarrenal carencial (hipoaldosteronismo).

Barorreceptores auriculares El segundo grupo de receptores para la sed volémica se localiza en el corazón. Los fisiólogos saben desde hace tiempo que en las *aurículas* del corazón (las partes que reciben la sangre de las venas) hay neuronas sensoriales que detectan la extensión. (El término *baro* viene del griego, «pesado«, en referencia al peso o la presión). Las aurículas se llenan pasivamente con la sangre de retorno del cuerpo a través de las venas. Cuanta más sangre haya en éstas, más se llenarán las aurículas justo antes de cada contracción del corazón. Así, cuando desciende el volumen del plasma sanguíneo, las aurículas se llenan menos y los receptores de estiramiento que contienen las aurículas detectan el cambio.

Fitzsimons y Moore-Gillon (1980) demostraron que la información procedente de estos barorreceptores puede estimular la sed. Investigando con perros, situaron un pequeño globo en la vena cava inferior, la vena que transporta la sangre de la mayor parte del cuerpo (excepto de la cabeza y de los brazos) al corazón. Al inflar el globo, se redujo el flujo sanguíneo hacia el corazón, disminuyendo así la cantidad de sangre que entraba en la aurícula derecha. Al cabo de unos 30 minutos, los perros empezaron a beber. Quillen, Keil y Reid (1990) corroboraron estos resultados. Encontraron también que si se seccionaban los nervios que conectan los barorreceptores auriculares con el encéfalo, los animales bebían mucha menos agua cuando se reducía temporalmente el flujo sanguíneo a su corazón.

Mecanismos neurales de la sed

Como ya se ha visto, los osmorreceptores que desencadenan la conducta de beber se hallan en el tejido cerebral que rodea la región AV3V —en ciertas especies, en el OVLT—. Toda la región en torno a la zona anterior del tercer ventrículo —tanto la dorsal como la ventral— parece ser la parte del encéfalo donde se integran las señales osmóticas y volémicas para controlar la conducta de beber. La región AV3V al parecer también recibe información que puede estimular la sed volémica. La información sensorial procedente de los barorreceptores localizados en las aurículas del corazón se envía a un

núcleo del bulbo: el **núcleo del haz solitario**. Este núcleo proyecta axones eferentes a muchas partes del encéfalo, incluyendo la región alrededor de AV3V (véase Johnson y Edwards, 1990).

La segunda señal para que se desencadene la sed volémica la proporciona la angiotensina II. Dado que este péptido no atraviesa la barrera hematoencefálica, no puede afectar directamente a las neuronas que se hallan en el interior de encéfalo, salvo a las que se localizan en uno de los órganos periventriculares. De hecho, las investigaciones indican que uno de ellos, el **órgano subfornical** (OSF), es el lugar donde actúa la angiotensina plasmática para producir sed. Dicha estructura recibe este nombre debido a su localización, justo por debajo de la zona ventral de la comisura del trígono cerebral (véase la ***figura 12.7***).

Simpson, Epstein y Camardo (1978) descubrieron que dosis muy bajas de angiotensina directamente inyectadas en el OSF provocaban la conducta de beber, y que la destrucción del OSF o la inyección de una sustancia que bloquea los receptores de angiotensina abolía la ingesta de bebida que normalmente ocurre cuando se inyecta angiotensina en sangre. Por otra parte, Phillips y Felix (1976) observaron que la inyección de cantidades mínimas de angiotensina en el OSF aumentaba la frecuencia de descarga de las neuronas individuales que allí se localizan; evidentemente, estas neuronas contienen receptores de angiotensina.

Las neuronas del órgano subfornical envían sus axones al **núcleo preóptico mediano** (no hay que confundirlo con el núcleo preóptico *medial*), un pequeño núcleo que se enrosca en torno a la parte frontal de la comisura anterior, un haz de fibras que conecta la amígdala con el lóbulo temporal anterior (véase el recuadro de la ***figura 12.7***).

Basándose en estos datos, Thrasher y colaboradores (véase Thrasher, 1989) sugirieron que la región situada delante del tercer ventrículo actúa como un sistema que integra la mayoría o todos los estímulos relacionados con la sed osmótica y la volémica. Como se acaba de ver, el núcleo próptico mediano recibe información de neuronas del OSF. sensibles a la angiotensina. Además, este núcleo recibe información del OVLT (el cual contiene osmorreceptores) y del núcleo del haz solitario (que recibe información de los barorreceptores auriculares). Según Thrasher y colaboradores, el núcleo preóptico mediano integra la información que recibe y, a través de sus conexiones eferentes con otras partes del encéfalo, controla la conducta de beber (véase la ***figura 12.9***).

Parece ser que la región AV3V desempeña una función decisiva en la regulación de líquidos también en seres humanos. Por ejemplo, McIver y cols. (1991) comunicaron que el daño cerebral que afecta a esta región puede provocar *adipsia* —falta de apetito de líquidos—. Los pacientes dijeron no tener sensación de sed, incluso después de que se les hubiera inyectado una solución salina hipertónica. Para sobrevivir, tenían que obligarse a beber agua a intervalos regulares cada día, aun cuando no sintieran la necesidad de hacerlo.

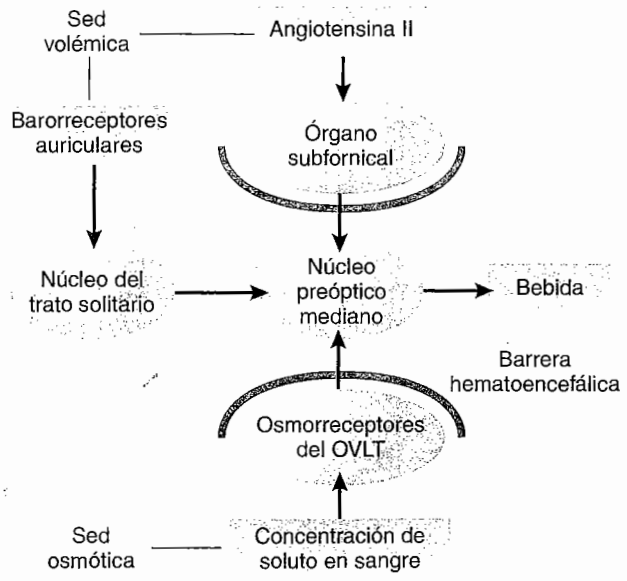


figura 12.9

Circuitos neurales implicados en el control de la ingesta de líquidos. No se muestran todas las conexiones y algunas pueden ser indirectas. OVLT = órgano vasculoso de la lámina terminal.

(Modificado de Thrasher, T. N. *Acta Physiologica Scandanivica*, 1989, *136*, 141–150).

resumen intermedio

Ingesta de bebida

Un sistema regulador tiene cuatro características: una variable del sistema (la variable que ha de regularse), un valor fijo establecido (el valor óptimo de la variable del sistema), un detector para medir la variable del sistema y un meca-

núcleo del haz solitario Núcleo del bulbo que recibe información de los órganos viscerales y del sistema gustativo.

órgano subfornical (OSF) Pequeño órgano situado en la confluencia de los ventrículos laterales, unido a la parte inferior del trígono cerebral; contiene neuronas que detectan la angiotensina que hay en la sangre y activa circuitos neurales que inician la toma de líquidos.

núcleo preóptico mediano Pequeño núcleo localizado en torno al cruce de fibras de la comisura anterior; interviene en la sed estimulada por la angiotensina.

nismo de rectificación para modificarla. Los sistemas reguladores fisiológicos, tales como el control de los líquidos y los nutrientes corporales, requieren un mecanismo de saciedad para anticipar los efectos del mecanismo rectificador, ya que los cambios que ocasionan las conductas de comer y de beber no ocurren hasta que pasa un considerable intervalo de tiempo.

En el cuerpo hay tres compartimentos principales de líquidos: el intracelular, el intersticial y el intravascular. El sodio y el agua pueden atravesar con facilidad el líquido intravascular y el intersticial, pero el sodio no puede penetrar a través de la membrana celular. La concentración de soluto del líquido intersticial ha de regularse estrictamente Si éste se vuelve hipertónico, las células pierden agua, mientras que si se vuelve hipotónico, ganan agua. El volumen del líquido intravascular (plasma sanguíneo) tiene asimismo que mantenerse dentro de unos límites.

La sed osmótica ocurre cuando el líquido intersticial se hace hipertónico, al expulsar agua de la célula. Este fenómeno, que puede deberse a la evaporación de agua del cuerpo o a la ingestión de una comida salada, es detectado por osmorreceptores en la región la zona anteroventral del tercer ventrículo (la región AV3V). Los receptores se localizan tanto en OVLT, un órgano periventricular, como en las regiones adyacentes del encéfalo. La activación de los osmorreceptores estimula la conducta de beber.

La sed volémica se da junto con la sed osmótica cuando el cuerpo pierde líquidos por evaporación. La sed volémica, en sí misma, está causada por pérdida de sangre, vómitos o diarrea. La disminución del flujo sanguíneo a los riñones constituye uno de los estímulos para la sed osmótica. Este suceso desencadena la secreción de renina, que convierte la angiotensina plasmática en angiotensina I. Ésta es convertida posteriormente en su forma activa, la angiotensina II. La angiotesina II actúa sobre las neuronas del encéfalo y estimula la sed. La hormona también aumenta la presión sanguínea y estimula la secreción de hormonas hipofisarias y suprarrenales que inhiben la secreción de agua y de sodio por parte de los riñones e inducen el apetito de sodio. (El sodio se necesita para que contribuya a restaurar el volumen del plasma). La bebida por volemia puede asimismo ser estimulada por un conjunto de barorreceptores en las aurículas del corazón, que detectan la disminución del volumen sanguíneo y envían esta información al encéfalo.

La región de AV3V detecta e integra las señales que producen tanto la sed osmótica como la volémica. La sed volémica estimulada por la angiotensina implica a otro órgano periventricular: el órgano subfornical. La sed volémica estimulada por el sistema de receptores de estiramiento auriculares llega a la región AV3V a través de un relevo sináptico en el núcleo del haz solitario. Tanto las neuronas del OSF, como la región AV3V y el OVLT (que, como se recordará, contiene osmorreceptores) envían axones al núcleo preóptico mediano. Las neuronas de este núcleo estimulan la conducta de beber mediante sus conexiones con otras partes del encéfalo.

Ingesta de comida: algunos datos sobre el metabolismo

Sin duda, comer es una de las cosas más importantes que hacemos y también puede ser una de las más placenteras. Gran parte de lo que un animal aprende a hacer está motivado por la lucha constante para obtener comida; así pues, innegablemente la necesidad de toma de alimentos ha modulado el desarrollo evolutivo de nuestra propia especie. Tras haber leído la primera parte de este capítulo, en el que se vio que las señales que motivan la sed son bien conocidas, uno podría sorprenderse al saber que los investigadores están ahora comenzado a descubrir cuáles son las variables del sistema del hambre. El control de la conducta de ingesta de alimentos es aún más complicado que el de la ingesta de líquidos y de sodio. Se puede conseguir el equilibrio hídrico mediante la ingesta de dos ingredientes: agua y cloruro sódico. Al comer, se ha de obtener una cantidad adecuada de carbohidratos, grasas, aminoácidos, vitaminas y otros minerales, además de sodio. De este modo, nuestras conductas de ingestión de comida resultan más complejas, como sucede con los mecanismos fisiológicos que las controlan.

El resto de este capítulo describe investigaciones acerca del control de la toma de alimentos: el metabolismo, la regulación del peso corporal, los factores ambientales y fisiológicos que dan principio y fin a una comida, así como los mecanismos neurales que supervisan el estado nutricional del organismo y controlan la conducta de ingesta. También se explican los trastornos más graves de la ingesta: la obesidad y la anorexia nerviosa. Pese a todos los esfuerzos realizados para comprender la fisiología de la ingesta, estos trastornos siguen siendo difíciles de tratar. Nuestra mayor esperanza para encontrar tratamientos eficaces reside en lograr conocer mejor la fisiología del metabolismo y de la conducta de toma de alimentos.

Como se vio en la discusión de la fisiología de la ingesta de líquidos, para poder comprender la fisiología de dicha conducta se necesita saber algo sobre los compartimentos de líquidos del organismo y la función de los riñones. Por lo tanto, no es de sorprender que este capítulo empiece examinando el metabolismo. Puede que el impulso inicial sea saltarse este apartado; pero de hacerlo se comprobará que no se pueden comprender los experimentos descritos después. Por ejemplo, las variables del sistema que hacen que un animal busque comida y la ingiera, obviamente, se relacionan con su metabolismo. En este apartado se estudiará este tema sólo lo necesario para poder comprender dichos experimentos.

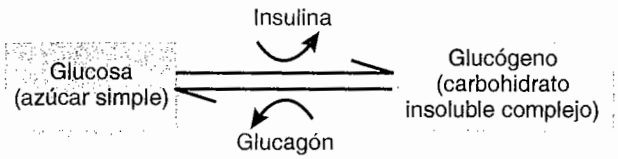


figura 12.10

Efectos de la insulina y el glucagón sobre la glucosa y el glucógeno.

Absorción, ayuno y los dos depósitos de nutrientes

Al comer incorporamos a nuestro organismo moléculas que alguna vez formaron parte de otros organismos vivos, plantas y animales. Ingerimos dichas moléculas por dos motivos: para construir y mantener nuestros propios órganos, y con el fin de obtener energía para los movimientos musculares y para mantener nuestro cuerpo caliente. En otras palabras, necesitamos materiales de construcción y combustible. Aunque la comida utilizada como material de construcción es esencial, aquí nos ocuparemos sólo de la que se usa como combustible, puesto que la mayoría de moléculas que ingerimos se «quema» a fin de proporcionar la energía necesaria para movernos y mantener la temperatura corporal.

Nuestras células tienen que abastecerse de combustible y de oxígeno para poder mantenerse vivas. Obviamente, el combustible procede del tubo digestivo, y el hecho de que se encuentre allí se debe a la ingesta. Pero a veces el tubo digestivo está vacío; en realidad, la mayoría de nosotros nos levantamos por la mañana en ese estado. Luego ha de existir un depósito que almacene los nutrientes para mantener alimentadas a las células del cuerpo cuando los intestinos están vacíos. Y efectivamente, existen dos depósitos de reservas, uno a corto y otro a largo plazo. En el primero se almacenan carbohidratos, en el segundo grasas.

El depósito a corto plazo se halla en las células del hígado y los músculos; contiene un carbohidrato complejo insoluble llamado **glucógeno**. Para simplificar, aquí se estudiará sólo uno de estos enclaves: el hígado. Las células hepáticas convierten la glucosa (un carbohidrato simple soluble) en glucógeno y lo almacenan. Son estimuladas a hacerlo por la **insulina**, una hormona peptídica segregada por el páncreas. Así, cuando en la sangre hay glucosa e insulina, parte de la glucosa se utiliza como combustible y parte se almacena en forma de glucógeno. Después, cuando se ha absorbido todo el alimento del tubo digestivo, el nivel de glucosa en sangre comienza a descender.

La caída de glucosa es detectada por células del páncreas y del encéfalo. El páncreas responde interrumpiendo la secreción de insulina y empezando a segregar una hormona peptídica diferente: el **glucagón**. El efecto del glucagón es contrario al de la insulina: estimula la conversión del glucógeno en glucosa. (Desafortunadamente, los términos *glucosa, glucógeno y glucagón* son tan similares que pueden confundirse con facilidad. Y lo que es peor, pronto nos encontraremos con otro término: *glicerol*) (véase la ***figura 12.10***). Así pues, cuando el nivel de glucosa es alto, el hígado absorbe el excedente de glucosa y lo almacena en forma de glucógeno; mientras que libera glucosa de sus depósitos cuando el tubo digestivo se vacía y el nivel de glucosa en sangre empieza a disminuir.

El depósito de carbohidratos localizado en el hígado se reserva principalmente para el funcionamiento del sistema nervioso central. Cuando nos levantamos por la mañana, nuestro encéfalo está siendo alimentado por el hígado, que se está dedicando a convertir el glucógeno en glucosa y verterla en la sangre. La glucosa llega al SNC, donde la absorben y metabolizan las neuronas y los neurogliocitos. Este proceso puede prolongarse unas cuantas horas, hasta que todas las reservas de carbohidratos del hígado se hayan agotado. (Por término medio, el hígado retiene unas 300 calorías de carbohidratos). Habitualmente, ingerimos algo de comida antes de que esta reserva se agote, lo cual nos permite reponerla. Pero si no comemos nada, el SNC tiene que empezar a subsistir gracias a las sustancias almacenadas en los depósitos a largo plazo.

Nuestro depósito de reservas a largo plazo consiste en tejido adiposo (tejido graso). Dicho depósito está lleno de grasas o, para ser más precisos, de **triglicéridos**. Éstos son moléculas complejas compuestas por **glicerol** (un carbohidrato soluble, denominado también *glicerina*), combinado con tres tipos de **ácidos grasos** (ácido esteárico, ácido oleico y ácido palmítico). El tejido adiposo se

glucógeno Polisacárido que a veces se denomina *almidón animal*; se almacena en el hígado y el músculo; constituye el depósito de reservas a corto plazo de nutrientes

insulina Hormona del páncreas que facilita la entrada de glucosa y aminoácidos en la célula, la conversión de la glucosa en glucógeno y el transporte de grasas al tejido adiposo.

glucagón Hormona del páncreas que origina la conversión del glucógeno del hígado en glucosa.

triglicérido Forma en que se almacenan las grasas en los adipocitos; está formado por una molécula de glicerol unida a tres ácidos grasos.

glicerol Sustancia (también llamada glicerina) derivada, junto con los ácidos grasos, de la degradación de los triglicéridos; puede ser convertido por el hígado en glucosa.

ácido graso Sustancia derivada, junto con el glicerol, de la degradación de los triglicéridos; puede ser metabolizado por la mayoría de las células del cuerpo excepto por las del encéfalo.

encuentra bajo la piel y en diversos lugares de la cavidad abdominal. Está formado por células capaces de absorber nutrientes de la sangre, convertirlos en triglicéridos y almacenarlos. Estas células pueden dilatarse considerablemente; de hecho, la principal diferencia física entre una persona obesa y una de peso normal es el tamaño de sus adipocitos, lo que a su vez depende de la cantidad de triglicéridos que los adipocitos contienen.

Obviamente, el depósito de reservas de grasas a largo plazo es el que nos mantiene vivos durante los períodos de ayuno. Cuando empezamos a consumir el contenido del depósito de carbohidratos a corto plazo, los adipocitos comienzan a convertir los triglicéridos en combustible que puedan usar las células, y a liberarlo en el torrente circulatorio. Como se acaba de ver, cuando nos despertamos por la mañana con el tubo digestivo vacío, nuestro encéfalo (de hecho, todo el sistema nervioso central) está viviendo de la glucosa liberada por el hígado. Pero ¿y las otras células del organismo? Se mantienen vivas gracias a los ácidos grasos, reservando la glucosa para el encéfalo. Como se recordará del capítulo 3, una de las funciones básicas del sistema nervioso simpático consiste en degradar y utilizar los nutrientes almacenados. Cuando el aparato digestivo está vacío se produce un aumento de actividad de los axones simpáticos que inervan el tejido adiposo, el páncreas y la médula suprarrenal. Los efectos de estas tres actividades (la estimulación nerviosa directa, la secreción de glucagón y la secreción de catecolaminas) hacen que los triglicéridos de las reservas de grasas a largo plazo se descompongan en glicerol y ácidos grasos. Estos últimos pueden ser metabolizados directamente por todas las células del organismo *excepto las del encéfalo*, las cuales necesitan glucosa. Esto deja libre al glicerol. El hígado lo capta y lo convierte en glucosa. Dicha glucosa, asimismo, está disponible para el encéfalo.

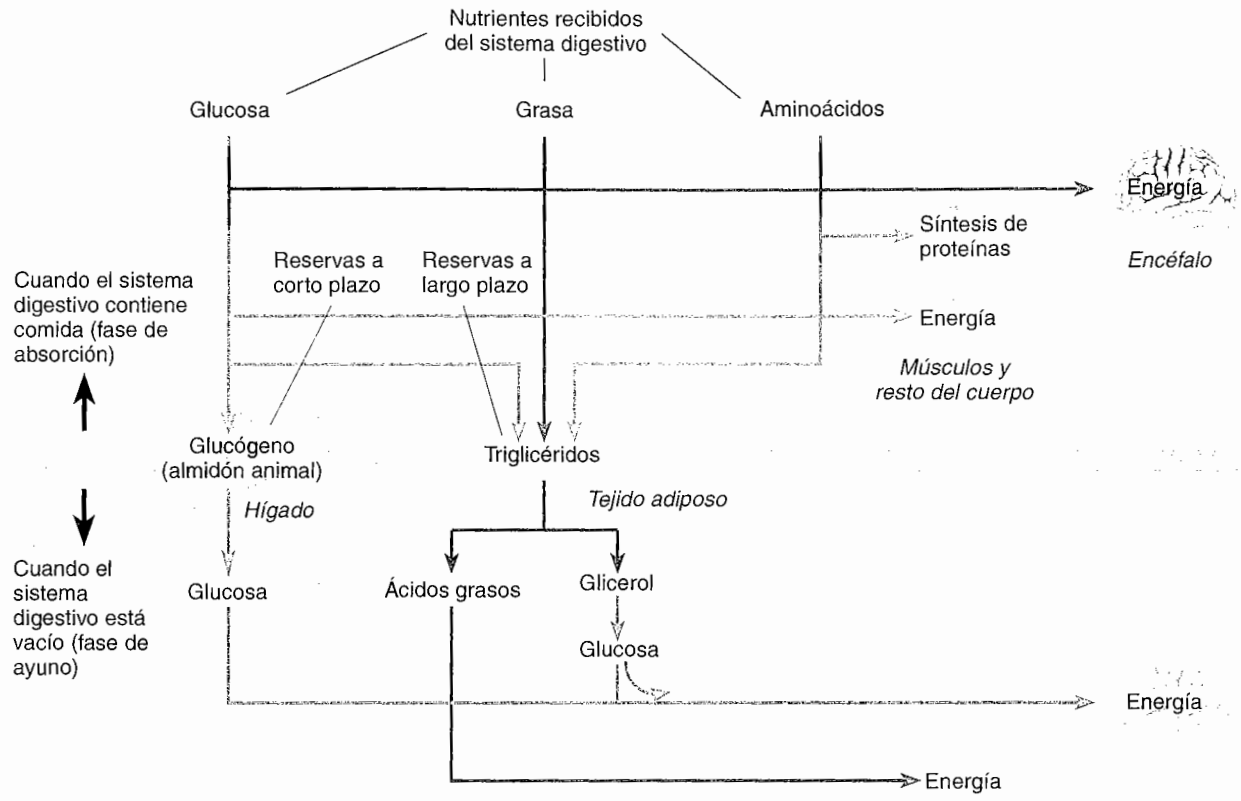
Cabría preguntarse por qué las células del resto del organismo son tan amables con el encéfalo, permitiéndole consumir prácticamente toda la glucosa que el hígado libera de los depósitos de carbohidratos y que sintetiza a partir del glicerol. La respuesta es sencilla: la insulina, además de provocar la conversión de glucosa en glucógeno, ejerce otras funciones. Una de ellas es controlar la entrada de glucosa al interior de las células. La glucosa se disuelve fácilmente en el agua, pero no en las grasas. Las membranas celulares están compuestas por lípidos (sustancias similares a las grasas); por lo tanto, la glucosa no puede atravesarlas directamente. Para poder ser captada por la célula, la glucosa ha de ser conducida allí por *transportadores de glucosa* —moléculas proteicas, situadas en las membranas celulares, análogas a las responsables de la recaptación de las sustancias transmisoras—. Los transportadores de glucosa tienen receptores para la insulina, los cuales controlan su actividad; la glucosa sólo puede ser transportada hacia el interior de las células cuando la insulina se une a dichos receptores. Pero las células del sistema nervioso son una excepción a esta regla. Sus transportadores de glucosa no tienen receptores de insulina; así que estas células pueden absorber la glucosa *incluso cuando no hay insulina.*

En la figura 12.11 se resume lo explicado hasta aquí sobre el metabolismo que ocurre mientras el tubo digestivo está vacío, lo que los fisiólogos denominan **fase de ayuno** del metabolismo. Un descenso del nivel de glucosa en sangre hace que el páncreas deje de segregar insulina y comience a segregar glucagón. La carencia de insulina significa que la mayor parte de las células del organismo ya no pueden utilizar la glucosa; de modo que toda la glucosa que hay en la sangre se reserva para el sistema nervioso central. La presencia de glucagón y la ausencia de insulina advierten al hígado para que comience a utilizar las reservas a corto plazo de carbohidratos, —que empiecen a convertir su glucógeno en glucosa—. La presencia de glucagón y la ausencia de insulina, junto con el aumento de actividad del sistema nervioso simpático, advierten asimismo a los adipocitos para que comiencen a servirse de las reservas a largo plazo de grasas —que empiecen a descomponer los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol—. La mayor parte de las células del cuerpo se alimenta de los ácidos grasos, y a su vez el glicerol, que es convertido en glucosa por el hígado, será utilizado por el encéfalo. Si el ayuno se prolonga, las proteínas (especialmente las que están en los músculos) se descompondrán en aminoácidos, los cuales pueden ser metabolizados por todas las células del cuerpo, a excepción de las del sistema nervioso central (véase la ***figura 12.11 y la animación 12.1: Metabolismo***).

La fase del metabolismo que ocurre cuando hay alimentos en el tubo digestivo recibe el nombre de **fase de absorción**. Una vez comprendida la fase de ayuno, esta otra fase puede entenderse fácilmente. Supongamos que se ingiere una comida equilibrada en proteínas, carbohidratos y grasas. Los carbohidratos se descomponen en glucosa y las proteínas en aminoácidos. Las grasas, básicamente, permanecen como tales. Consideremos cada uno de estos tres nutrientes.

fase de ayuno Fase del metabolismo durante la que no hay nutrientes disponibles en el sistema digestivo; durante esta fase la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos se obtienen del glucógeno, las proteínas y el tejido adiposo.

fase de absorción Fase del metabolismo durante la que se absorben nutrientes del sistema digestivo; durante esta fase la glucosa y los aminoácidos constituyen la principal fuente de energía de las células, y el exceso de nutrientes se almacena en el tejido adiposo en forma de triglicéridos.



12.11

Vías metabólicas durante la fase de ayuno y la fase de absorción del metabolismo.

1. Cuando se empiezan a absorber los nutrientes, aumenta el nivel de glucosa plasmática. Las células del encéfalo detectan este aumento, lo cual provoca una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático y un aumento de la del parasimpático. Dichos cambios le indican al páncreas que deje de segregar glucagón y empiece a segregar insulina. La insulina permite que todas las células del organismo se sirvan de la glucosa como combustible. El excedente de glucosa se convierte en glucógeno, el cual repone las reservas de carbohidratos a corto plazo. Si aún queda glucosa, se convierte en grasa y los adipocitos la absorben.
2. Una pequeña proporción de aminoácidos procedentes del tubo digestivo se utiliza como materia prima para construir proteínas y péptidos; el resto se convierte en grasas y se almacena en el tejido adiposo.
3. Las grasas no se utilizan en este momento; sólo se almacenan en el tejido adiposo (véase la ***figura 12.11***).

resumen intermedio

Ingesta de comida: algunos datos sobre el metabolismo

El metabolismo consta de dos fases. Durante la fase de absorción se reciben glucosa, aminoácidos y grasas de los intestinos. El nivel de insulina en sangre es alto, lo que permite que todas las células metabolicen glucosa. Por otra parte, el hígado y los músculos convierten la glucosa en glucógeno, el cual repone el depósito de reservas a corto plazo. El excedente de carbohidratos y aminoácidos se convierte en grasas, y éstas se guardan en el depósito de reservas a largo plazo del tejido adiposo.

Durante la fase de ayuno, la actividad del sistema nervioso parasimpático decae, al tiempo que se fortalece la del sistema nervioso simpático. Como respuesta, disminuye el nivel de insulina y aumentan el de glucagón y el de catecolaminas suprarrenales. Estos fenómenos hacen que el glucógeno del hígado se convierta en glucosa, y que los triglicéridos se descompongan en glicerol y ácidos grasos.

Al no haber insulina, sólo el sistema nervioso central puede servirse de la glucosa disponible en la sangre; el resto del organismo se nutre de los ácidos grasos. El hígado convierte el glicerol en glucosa, y la glucosa es metabolizada por el encéfalo.

¿Qué inicia la conducta de comer?

El título de este apartado es una pregunta muy sencilla, pero la respuesta es compleja. Presumiblemente, la respuesta más concisa es que todavía no se sabe con exactitud, pero esto no va a hacer que el autor deje de escribir. De hecho, son muchos los factores que desencadenan la conducta alimentaria, entre ellos ver una comida apetitosa, estar con gente que está comiendo o la frase «¡A comer!». Pero lo fundamental es que ha de haber algún tipo de señal que le avise al encéfalo de que las existencias de nutrientes se están agotando y que es el momento de empezar a buscar, e ingerir, algo de alimento. En este apartado se examinarán todos esos factores.

Antes de abordarlos, hay que resaltar que las señales fisiológicas que hacen que se empiece a comer son diferentes de las que hacen que se deje de hacerlo. Como se indicó cuando se analizaron los sistemas de regulación al principio de este capítulo, hay un considerable desfase entre el acto de comer (el mecanismo de rectificación) y el acontecimiento de un cambio en la variable del sistema. Se puede empezar a comer debido a que las existencias de nutrientes han disminuido por debajo de un cierto nivel pero, por descontado, no se deja de comer porque los niveles de dichos nutrientes hayan recuperado su valor normal. De hecho, se deja de comer mucho antes de que esto suceda, puesto que la digestión lleva varias horas. Así pues, la señal de hambre y la de saciedad seguramente son distintas.

Factores sociales y ambientales

La mayoría de la gente, si se le pregunta por qué come, dirá que porque tiene hambre. Probablemente con esto quieren decir que en su organismo está pasando algo que les produce una sensación que les lleva a querer comer. En otras palabras, se tiende a pensar que el hambre es algo provocado por factores fisiológicos. Pero, a menudo, se come por hábito o debido a ciertos estímulos ambientales. Estos pueden ser un reloj que marca la hora de comer, una fuente de comida, el aroma de algo que se está cocinando o la compañía de otras personas sentadas en torno a la mesa.

Una de las variables más importantes que afectan al apetito es el horario de comidas. Tendemos a comer en momentos establecidos del día: poco después de levantarnos por la mañana, al mediodía y por la noche. Esta costumbre nos dificulta modificar el horario de comidas, como pueden hacer otros animales. Lo que hacemos, en cambio, es modificar la *cuantía* de nuestras comidas. Si hemos comido hace poco o si la comida anterior ha sido abundante, tendemos a comer menos en la siguiente comida (Jiang y Hunt, 1983; De Castro y cols., 1986). Pero si es otro quien nos prepara y sirve la comida (por ejemplo, en un restaurante), somos más propensos a no tener en cuenta las señales internas de saciedad y tomarnos todo lo que hay en el plato.

La presencia de otros es un factor más que afecta marcadamente nuestra conducta de ingesta. De Castro y De Castro (1989) pidieron a unos sujetos que llevaran un diario en el que anotaran todo lo que comían durante un período de siete días y el número de personas que estaban presentes mientras comían. Los investigadores hallaron que la cantidad de comida ingerida se relacionaba directamente con el número de personas presentes —cuantas más había, más comían los sujetos—. Por otra parte, la correlación que normalmente se observa entre el tiempo transcurrido entre la comida previa y la cantidad de comida que se ingiere en la comida actual, sólo se constató cuando los sujetos comían solos; si había otras personas no se daba dicha correlación. Por lo tanto, los factores sociales pueden superar a los efectos de los factores metabólicos.

Señales fisiológicas de hambre

La mayoría de las veces nos ponemos a comer porque es la hora. La cantidad de alimento que ingerimos durante dicha comida depende de varios factores, incluyendo la cantidad y variedad de comida disponible, lo apetitoso que le resulte a cada uno y (como se vio antes) el que haya otras personas. Pero la cantidad de comida que ingerimos depende también de factores metabólicos. Si nos saltamos varias comidas, iremos teniendo más y más hambre, posiblemente debido a señales fisiológicas que indican que hemos estado consumiendo nutrientes de nuestro depósito a largo plazo. Y si se mantienen los otros factores, cuanto más hambrientos estemos, más comeremos. Además, si no hay relojes o avisos que adviertan que es hora de comer, comemos poco después de una comida frugal pero esperamos más tiempo después de una comida copiosa. Estos datos sugieren que la cantidad de comida que tomamos se relaciona inversamente con la cantidad de nutrientes de sobra que se han ingerido en la comida previa (De Castro, 1999).

¿Qué sucede con el nivel de nutrientes en nuestro organismo a medida que pasa el tiempo después de una comida? Como se explicó anteriormente en este capítulo, durante la fase de absorción del metabolismo nos mantenemos gracias a los alimentos que se han absorbido del tubo digestivo. Después de esto, empezamos a abaste-

cernos de nuestros depósitos de nutrientes: el encéfalo se mantiene gracias a la glucosa y el resto del cuerpo gracias a los ácidos grasos. Aunque las necesidades metabólicas de las células del organismo estén siendo satisfechas, estamos consumiendo combustible de nuestras reservas a largo plazo —retirando más que ingresando—. Está claro que ha llegado el momento de empezar a pensar en volver a comer.

Un descenso del nivel de glucosa en sangre (estado que se denomina *hipoglucemia*) constituye un poderoso estímulo para el hambre. La hipoglucemia puede producirse experimentalmente, inyectando a un animal una gran cantidad de insulina, lo cual hace que las células del hígado y los adipocitos capten la glucosa y la almacenen. También se puede privar a las células de glucosa inyectando 2-desoxiglucosa (2-DG). El lector ya conoce esta sustancia, puesto que en los capítulos previos se han descrito varios experimentos en los que se utilizó 2-DG radioactiva junto con imágenes de TEP o con autorradiografías para estudiar el índice metabólico de diferentes partes del encéfalo. Cuando se administran dosis altas de 2-DG (no radioactiva), ésta interfiere en el metabolismo de la glucosa, compitiendo con ella para acceder al mecanismo que la transporta a través de la membrana celular, así como para acceder a las enzimas que la metabolizan. (La 5-TG, una sustancia química similar, tiene el mismo efecto). Tanto la hipoglucemia como la 2-DG producen **glucoprivación**; esto es, privan a las células de glucosa. Y la glucoprivación, independientemente de su causa, estimula la conducta de comer.

También puede estimularse el hambre provocando **lipoprivación** —privando a las células de lípidos—. Para ser más precisos, se priva a las células de su capacidad para metabolizar los ácidos grasos mediante la inyección de una de estas dos drogas: **metilo palmoxirato** (**MP**) o **mercaptoacetato** (**MA**).

¿Cuál es la naturaleza de los detectores que controlan el nivel de los combustibles metabólicos y dónde se localizan? Las pruebas experimentales obtenidas hasta el momento señalan que existen dos conjuntos de detectores: uno localizado en el encéfalo y el otro en el hígado. Los detectores encefálicos registran los nutrientes disponibles en su lado de la barrera hematoencefálica, mientras que los detectores hepáticos registran los disponibles en el resto del organismo. Dado que el encéfalo únicamente puede utilizar glucosa, sus detectores son sensibles a la glucoprivación y, ya que el resto del organismo puede utilizar como fuente de energía tanto glucosa como ácidos grasos, los detectores hepáticos responden tanto a la glucoprivación como a la lipoprivación.

En primer lugar se revisarán los datos sobre los detectores que se localizan en el hígado. Un estudio realizado por Novin, VanderWeele y Rezek (1973) sugirió que los receptores hepáticos pueden estimular el hambre glucoprívica: cuando se priva a estas neuronas de nutrientes se induce el consumo de alimentos. Estos investigadores infundieron 2-DG en la **vena porta hepática**. Esta vena lleva la sangre desde el intestino al hígado; luego, una sustancia inyectada en esta vena se transmite directamente al hígado (véase la ***figura 12.12***). Los autores observaron que las infusiones intraportales de 2-DG estimulaban la ingesta inmediata de alimentos. Pero al seccionar el nervio Vago, nervio que conecta el hígado con el encéfalo, las inyecciones dejaron de provocar hambre. Por consiguiente, el encéfalo recibe la señal de hambre a través de esta conexión.

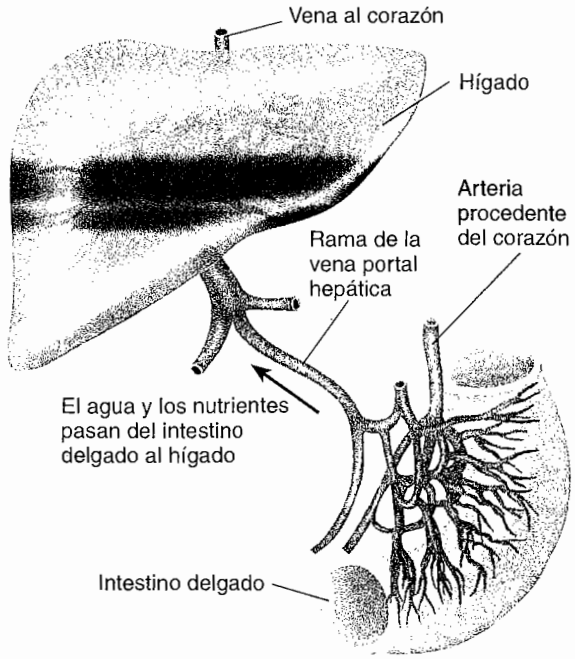


Figura 12.12

Aporte sanguíneo porta hepático. El hígado recibe agua, minerales y nutrientes del aparato digestivo a través de este aporte sanguíneo.

glucoprivación Brusca caída del nivel de glucosa disponible para las células; puede deberse a un descenso del nivel de glucosa en sangre o a sustancias químicas que inhiben el metabolismo de la glucosa.

lipoprivación Brusca caída del nivel de ácidos grasos disponible para las células; por lo general está causado por sustancias químicas que inhiben el metabolismo de los ácidos grasos.

metilo palmoxirato (MP) Fármaco que inhibe el metabolismo de los ácidos grasos y produce hambre por lipoprivación.

mercaptoacetato (MA) Fármaco que inhibe el metabolismo de los ácidos grasos y produce hambre por lipoprivación.

vena porta hepática Vena que transporta sangre desde el aparato digestivo al hígado.

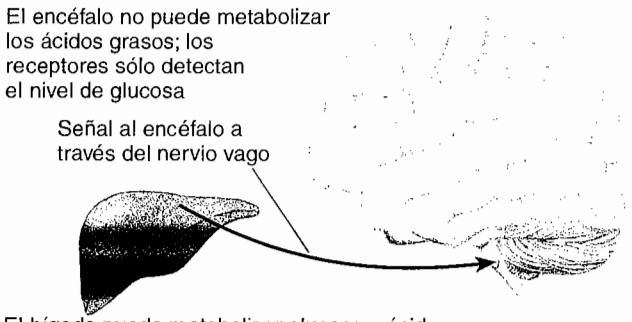
¿Y respecto al hambre lipoprívica? Ritter y Taylor (1990) incitaron hambre lipoprívica mediante una inyección de MA, encontrando que si cortaban el nervio Vago suprimían dicha hambre. Asimismo, Lutz, Diener y Scharrer (1997) descubrieron que la infusión de MA en la vena porta hepática aumentaba la actividad de axones aferentes en la rama hepática del nervio Vago. Así pues, parece ser que en el hígado hay receptores que detectan la escasez de glucosa o ácidos grasos disponibles (glucoprivación o lipoprivación) y envían esta información al encéfalo a través del nervio Vago.

Veamos ahora algunas pruebas indicativas de que el encéfalo tiene sus propios detectores de nutrientes. Puesto que el encéfalo únicamente puede utilizar glucosa, sería lógico que dichos detectores respondieran a la glucoprivación —y, en efecto, así es—. Ritter, Slusser y Stone (1981) inyectaron algo de grasa de silicona en el acueducto cerebral, bloqueando la comunicación entre el tercer y el cuarto ventrículos. Luego inyectaron 5-TG en uno y otro ventrículo. (La 5-TG, al igual que la 2-DG, produce glucoprivación). Las inyecciones en el cuarto ventrículo estimularon la ingesta, pero las inyecciones en el tercer ventrículo (localizado en el centro del diencéfalo) no tuvieron efecto. Probablemente, la 5-TG se difundió fuera del cuarto ventrículo en el tejido cerebral adyacente, e inhibió el metabolismo de la glucosa en neuronas del rombencéfalo

Todavía no se sabe con exactitud dónde se localizan los receptores de nutrientes en el rombencéfalo, pero una de las posibles sedes es el área postrema o el núcleo adyacente al haz solitario, ambos localizados en el bulbo. Bird, Cardone y Contreras (1983) hallaron que, tras haberse destruido el área postrema, la inyección de 5-TG en el sistema ventricular dejaba de estimular la ingesta de alimentos. Asimismo Yettefti, Orsini y Perrin (1997) observaron que la frecuencia de descarga de neuronas del núcleo del haz solitario cambió cuando infundieron glucosa en esa región, tanto si la administración era directa —mediante iontoforesis—, como indirecta —a través de una inyección endovenosa—. Por último, Singer y Ritter (1996) encontraron que la infusión de glucosa en el sistema ventricular suprimía la alimentación glucoprívica estimulada por una inyección intraperitoneal de 2-DG. Es posible que la glucosa inyectada en el sistema ventricular «engañara» a los receptores de nutrientes del encéfalo e inhibiera el hambre glucoprívica.

En resumen, el encéfalo contiene detectores que registran la disponibilidad de glucosa (su único combustible) en el interior de la barrera hematoencefálica, y a su vez el hígado contiene detectores que registran la disponibilidad de nutrientes (glucosa y ácidos grasos) en el exterior de la barrera hematoencefálica (véase la ***figura 12.13***).

Antes de finalizar este apartado, quisieramos señalar que no existe un único conjunto de receptores responsables de la información que el encéfalo utiliza para controlar la conducta de comer. Por ejemplo, Tordoff, Hopfenbeck y Novin (1982) hallaron que la sección de la rama hepática del nervio Vago, hecho que impide que las señales de hambre procedentes del hígado lleguen al encéfalo, tenía escasos efectos sobre la ingesta de alimentos cotidiana de los animales. Por otra parte, las lesiones del área postrema y del núcleo del haz solitario, que suprimen tanto las señales glucoprívicas como las lipoprívicas, no provocan alteraciones a largo plazo en el control del comer (Ritter, 1992). Al parecer, el control del metabolismo y de la conducta alimentaria es demasiado importante para dejarlo en manos de un solo mecanismo.



12.13

Posible localización de los receptores de nutrientes responsables de las señales de hambre.

resumen intermedio

¿Qué inicia la conducta de comer?

Muchos estímulos, tanto ambientales como fisiológicos, pueden inducir la toma de alimentos. Los estímulos asociados con la ingesta de comida —tales como un reloj que marca la hora del almuerzo o la cena, oler o ver comida o (especialmente) saborearla— aumentan el apetito. La cantidad de comida que ingiere una rata (o una persona que vive aislada) determina cuanto tiempo pasa hasta que vuelve a comer. Por lo contrario, la mayoría de las personas comen a horas relativamente fijas, pero su ingesta varía en función de cuanto (o cuando) hayan comido antes. La presencia de otras personas tiende a incrementar la cuantía de nuestras comidas y a eliminar el efecto de control de la comida previa.

Estudios realizados con sustancias inhibidoras del metabolismo de la glucosa (2-DG ó 5-TG) y de los ácidos grasos (MP o MA) indican que un nivel bajo de estos dos tipos de nutrientes ocasiona hambre; es decir, los animales comen en respuesta tanto a una glucoprivación como a una lipoprivación. Las señales de hambre lipoprívica son detectadas por

receptores en el hígado y transmitidas al encéfalo a través de axones sensoriales del nervio Vago. También puede provocarse hambre glucoprívica, interfiriendo en el metabolismo de la glucosa en la región que rodea al cuarto ventrículo mediante una inyección de 5-TG en éste; así pues, el tronco del encéfalo contiene sus propios detectores sensibles a la glucosa. Aunque las pruebas aún no son concluyentes, puede que estos detectores se hallen en el área postrema/núcleo del haz solitario, el cual recibe asimismo información de los detectores hepáticos.

¿Qué detiene la conducta de comer?

Como se ha visto, las señales que detienen la conducta de comer son diferentes de las que la inician. No obstante, ambos tipos de señales interactúan entre sí. Si se empieza a comer cuando no hay mucha necesidad fisiológica de nutrientes (es decir, cuando los depósitos de nutrientes están bien abastecidos), se comerá poco. En cambio, si se hace después de un largo ayuno, cuando las reservas de nutrientes se han gastado algo, se comerá mucho más. Dicho de otro modo, si la señal de hambre es moderada, una señal moderada de saciedad detendrá la ingesta. Pero si la señal de hambre es intensa sólo la detendrá una señal de saciedad intensa.

Existen dos fuentes principales de señales de saciedad —señales que detienen la ingesta—. Las señales de saciedad a corto plazo proceden de las consecuencias inmediatas de ingerir una comida en concreto. Para buscar esas señales seguiremos el mismo camino que el de la comida ingerida: los ojos, la nariz y la boca; el estómago; el intestino delgado y el hígado. Cada uno de estos puntos puede, en principio, enviar una señal al encéfalo indicándole que se ha ingerido la comida y que está en vías de ser absorbida. Además, las señales metabólicas sanguíneas informan al encéfalo de que el organismo está en fase de absorción. Las señales de saciedad a largo plazo provienen del tejido adiposo, en el cual se halla el depósito a largo plazo de nutrientes. Estas señales no controlan el inicio y el final de una comida en concreto sino que, a la larga, controlan la ingesta de calorías modulando la sensibilidad de los mecanismos cerebrales implicados en el hambre.

Factores cefálicos

El término *factores cefálicos* alude a varios grupos de receptores localizados en la cabeza: los ojos, la nariz, la lengua y la garganta. La información sobre el aspecto, el olor, el gusto, la textura y la temperatura de los alimentos ejerce un cierto efecto automático en la ingesta de comida, pero la mayoría de los efectos implican aprendizaje. El mero hecho de comer no produce una saciedad duradera; un animal con una **fístula gástrica** (un tubo que saca la comida fuera del estómago antes de que pueda ser digerida) seguirá comiendo indefinidamente.

Sin duda, la principal función de los factores cefálicos en la saciedad es el hecho de que el sabor y el olor de la comida pueden servir como estímulos que permiten que el animal aprenda cuál es el contenido calórico de diferentes alimentos. De este modo puede aprender a regular su ingesta conforme al valor calórico de lo que está comiendo. Por ejemplo, Mather, Nicolaidis y Booth (1978) encontraron que las ratas aprendían a comer menos cantidad de un alimento con un sabor determinado cuando la ingesta de dicho alimento se acompañaba de infusiones endovenosas de glucosa, lo cual les aportaba calorías extra.

Los factores cefálicos también actúan en los seres humanos. Por ejemplo, Cecil, Francis y Read (1998) hallaron que los sujetos llegaban a saciarse más cuando tomaban un plato de sopa con alto contenido en grasas que cuando los experimentadores les inyectaban una cantidad equivalente de sopa en el estómago mediante un tubo flexible. Al parecer, el acto de saborear y deglutir la sopa contribuía a la sensación de plenitud causada por la presencia de la sopa en el estómago.

Factores gástricos

Aunque la mayoría de las personas asocian la sensación de hambre con «punzadas» en el estómago y la sensación de saciedad con la impresión de plenitud gástrica, no se necesita al estómago para sentir la sensación de hambre. Las personas a quienes se les ha extirpado el estómago debido a un cáncer o a extensas úlceras siguen sintiendo hambre periódicamente (Ingelfinger, 1944). Por necesidad, estas personas comen a menudo y en pequeñas cantidades; de hecho, una comida copiosa les provoca náuseas y malestar, al parecer porque el duodeno se les llena muy rápido. El **duodeno** es la parte del intestino delgado que lo une al estómago. (El término original griego para denominar a esta parte del intestino era *dodekadaktulon*, o «de doce dedos de largo». (En realidad, el duodeno tiene doce dedos de *ancho*). Pero aunque puede que el estómago no tenga una importancia especial en la producción del hambre, parece que desempeña un papel importante en la saciedad.

Supuestamente, en el estómago hay receptores que pueden detectar la presencia de nutrientes. Davis y Camp-

fístula gástrica Sonda que vacía el contenido del estómago.

duodeno Primera porción del intestino delgado, unido directamente al estómago.

bell (1973) dejaron que las ratas comieran hasta llenarse y poco después les extrajeron la comida del estómago mediante un tubo implantado. Cuando se les permitió volver a comer, las ratas ingirieron casi exactamente la misma cantidad de comida que se les había extraído. Este dato sugiere que los animales pueden controlar la cantidad de comida que hay en su estómago.

Deutsch y González (1980) confirmaron y ampliaron estos resultados. Observaron que cuando extraían comida del estómago de una rata que acababa de comer todo lo que había querido, el animal volvía a comer inmediatamente justo la cantidad de comida suficiente para reemplazar lo que se había extraído —incluso si los experimentadores reemplazaban la comida por una solución salina no nutritiva—. Obviamente, las ratas no lo hacían tan sólo porque evaluaran el volumen de alimento que había en su estómago, ya que no les engañaba la infusión de solución salina. Por descontado, este estudio sólo demuestra que el estómago contiene receptores de nutrientes; no prueba que no haya también detectores en los intestinos.

Factores intestinales

En efecto, los intestinos contienen receptores de nutrientes. Diversos estudios han revelado que los axones aferentes procedentes del duodeno son sensibles a la presencia de glucosa, de aminoácidos y de ácidos grasos (Ritter y cols., 1992). Estos axones podrían transmitir una señal de saciedad al encéfalo.

Greenberg, Smith y Gibbs (1990) pusieron de manifiesto que la entrada de alimento al duodeno suprime la toma de alimentos. Implantaron fístulas gástricas a un grupo de ratas de modo que, cuando los animales bebían una dieta líquida, se les extraía del estómago. En estas condiciones, los animales comían durante bastante tiempo, ya que la comida no se acumulaba en su aparato digestivo. (Esta conducta se conoce como **alimentación falsa**, ya que es una reproducción de la conducta real). Los investigadores infundieron *Intralípido*, un compuesto comercializado de lípidos y ácidos grasos, en el duodeno de las ratas. La infusión inhibió la alimentación falsa, lo que indica que existe una señal de saciedad duodenal. Cuando los investigadores añadieron un anestésico local a la dieta líquida, la infusión de *Intralípido* fue mucho menos eficaz para reducir la alimentación falsa. De manera que esta señal parece provenir de los detectores de nutrientes localizados en el interior del duodeno; el anestésico local impidió que dichos detectores enviaran una señal al encéfalo y, por lo tanto, los animales siguieron comiendo. Apoyando esta conclusión, Greenberg y cols. (1991) observaron que el efecto de saciedad que produce una inyección de *Intralípido* marcado radioactivamente en el duodeno ocurría antes de que se observara radioactividad en la sangre de la vena porta hepática. Así pues, el efecto de saciedad se daba antes de que la digestión hubiera tenido lugar.

Los estudios con seres humanos también han hallado pruebas de que existen factores de saciedad intestinales. Feinle, Grundy y Read (1997) instalaron una bolsa hinchable en el estómago de unas personas. Cuando el estómago y el duodeno estaban vacíos, los sujetos decían que sencillamente se sentían hinchados cuando se inflaba la bolsa, llenando el estómago. Sin embargo, cuando se inyectaban grasas o carbohidratos en el duodeno mientras se estaba inflando la bolsa, los sujetos referían una sensación de plenitud similar a la que se experimenta después de una comida. De manera que los factores de saciedad procedentes del estómago y del intestino pueden interactuar. Esto no es de extrañar, dado que cuando hemos acabado de ingerir una comida normal nuestro estómago está lleno y el duodeno ha recibido una pequeña cantidad de nutrientes.

Una vez que ha llegado al estómago, la comida se mezcla con ácido clorhídrico y pepsina, un enzima que descompone las proteínas en sus aminoácidos constituyentes. A medida que se produce digestión, la comida se va introduciendo gradualmente en el duodeno. Allí, el alimento se mezcla con la bilis y las enzimas pancreáticas, que continúan el proceso digestivo. El duodeno controla la frecuencia con que se vacía el estómago mediante la secreción de una hormona peptídica, denominada **pancreocimina** (también conocida como colecistocinina —CCK—). Esta hormona fue llamada así porque provoca la contracción de la vesícula biliar (*colecisto*), suministrando bilis al duodeno. (La bilis descompone las grasas en pequeñas partículas para que los intestinos puedan absorberlas). La CCK se segrega en respuesta a la presencia de grasas, las cuales son detectadas por receptores localizados en las paredes del duodeno. Además de estimular la contracción de la vesícula biliar, la CCK hace que el píloro se contraiga e inhibe las contracciones gástricas, impidiendo así que el estómago le proporcione más comida.

Obviamente, el nivel de CCK en sangre ha de estar relacionado con la cantidad de nutrientes (en particular de grasas) que recibe el duodeno del estómago. Así, esta hormona podría aportar una señal de saciedad al encéfalo, comunicándole que el duodeno está recibiendo comida del estómago. De hecho, muchos estudios han

alimentación falsa Conducta de alimentación de un animal con una fístula gástrica o esofágica abierta que impide que la comida permanezca en el estómago.

pancreocimina [colecistocinina (CCK)] Hormona segregada por el duodeno, que regula la motilidad gástrica y causa la contracción de la vesícula biliar (*colecisto* o páncreas); parece que aporta una señal de saciedad, transmitida al encéfalo por el nervio Vago.

comprobado que, en efecto, las inyecciones de CCK suprimen la toma de alimentos (Gibbs, Young y Smith, 1973; Smith, Gibbs y Kulkosky, 1982). Por otra parte, una cepa de ratas con una mutación genética que impide la producción de receptores de la CCK se vuelven obesos, al parecer debido a una alteración de los mecanismos de saciedad (Moran y cols., 1998). Los efectos supresores son sólo temporales; si se administra CCK en cada comida, el animal come menos, pero después compensa la disminución de ingesta de alimentos comiendo con más frecuencia (West, Fey y Woods, 1984). La CCK no puede atravesar la barrera hematoencefálica, de modo que su lugar de actuación se localiza fuera del sistema nervioso central o en uno de los órganos periventriculares (como sucede con la angiotensina). En realidad, actúa sobre los receptores situados en la unión del estómago y el duodeno. Las señales de estos receptores se transmiten al encéfalo a través del nervio Vago (Smith, Gibbs y Kulkosky,1982; Moran y cols., 1989).

Recientemente, los investigadores han descubierto una sustancia producida por las células del tubo digestivo que puede servir como señal de saciedad. Esta sustancia, el **péptido YY_{3-36}** (lo llamaremos **PYY**) se libera después de una comida en una cantidad proporcional a las calorías que se acaban de ingerir (Pedersen-Bjergaard y cols., 1996). Sólo los nutrientes provocaron que se liberara PYY; una gran cantidad de agua no produjo tal efecto. Baterham y cols. (2002) encontraron que las inyecciones de PYY disminuían significativamente la cantidad de alimento que comían ratas hambrientas. Debido a que el PYY interactúa con los receptores de péptidos en el hipotálamo que están implicados en el hambre y la saciedad, las acciones de esta última sustancia se discutirán más adelante en el presente capítulo, en un apartado dedicado a los mecanismos cerebrales de la conducta de ingesta.

Factores hepáticos

La saciedad producida por factores cefálicos y gástricos es anticipatoria; es decir, estos factores predicen que la comida que se halla en el aparato digestivo, una vez absorbida, restituirá finalmente las variables del sistema que provocan el hambre. La comida en la boca o en el estómago no restaura las reservas de nutrientes del organismo. Hasta que no se absorben los nutrientes de los intestinos, son las variables del sistema interno las que hacen que el hambre recobre sus valores normales. Parece ser que la última fase de la saciedad tiene lugar en el hígado, que es el primer órgano en saber que por fin el alimento está siendo recibido por los intestinos.

Las pruebas de que los detectores de nutrientes en el hígado desempeñan una función importante en la saciedad proceden de varias fuentes. Por ejemplo, Tordoff y Friedman (1988) inyectaron pequeñas cantidades de dos nutrientes, glucosa y fructosa, en la vena porta hepática. Las cantidades que emplearon eran similares a las que se producen cuando se está digiriendo una comida. Las infusiones «engañaron» al hígado: ambos nutrientes redujeron la cantidad de comida que comieron las ratas. La fructosa no puede atravesar la barrera hematoencefálica y las células del resto del organismo la metabolizan deficientemente, pero el hígado puede metabolizarla con facilidad. De ahí que la señal de este nutriente tiene que originarse en el hígado. Estos resultados indican claramente que cuando el hígado recibe nutrientes de los intestinos envía una señal al encéfalo, que produce saciedad. (Para ser más precisos, la señal *prolonga* la saciedad que ya ha sido iniciada por las señales que se originan en el estómago y el duodeno).

Factores metabólicos presentes en la sangre

La saciedad comienza con la ingestión de una comida, lo que es detectado por factores cefálicos, estomacales, duodenales y hepáticos. El hígado absorbe algunos nutrientes —en particular glucosa—, que convierte en glucógeno y almacena en el depósito de reservas a corto plazo. Pero pronto, el nivel de nutrientes en sangre comienza a elevarse. Cuando esto sucede, se dan una serie de cambios fisiológicos y el organismo entra en la fase de absorción del metabolismo. Quizá algunas señales derivadas de estos cambios proveen al encéfalo de una señal de saciedad.

Como se recordará, la fase de absorción del metabolismo se acompaña de un aumento del nivel de insulina en sangre. La insulina permite que otros órganos aparte del encéfalo metabolicen glucosa y promueve la entrada de nutrientes en los adipocitos, donde son convertidos en triglicéridos. Se recordará también que las células del encéfalo no necesitan insulina para metabolizar la glucosa. No obstante, el encéfalo tiene receptores de insulina (Unger y cols., 1989). ¿Cuál es la finalidad de esos receptores de insulina? La respuesta es que parece que detectan la insulina que hay en la sangre, lo cual le indica al encéfalo que el organismo probablemente está en la fase de ayuno del metabolismo. Así pues, la insulina puede funcionar como una señal de saciedad.

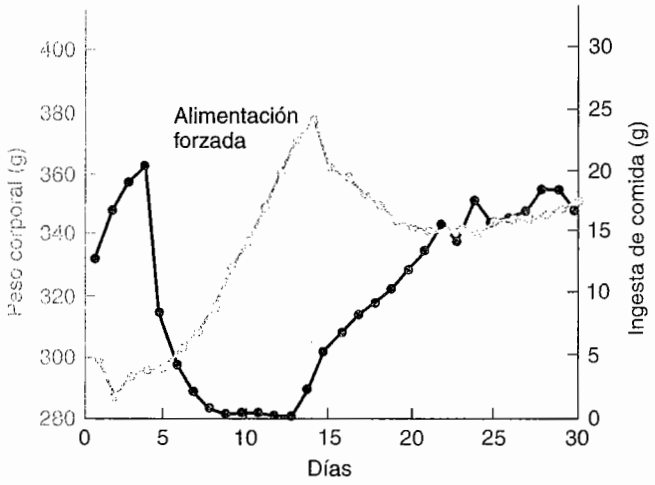
La insulina es un péptido y normalmente no debería ser admitida al encéfalo. Sin embargo, un mecanismo de transporte la transporta a través de la barrera hematoencefálica, y así llega a las neuronas del hipotálamo implicadas en la regulación del hambre y la saciedad. La

péptido YY_{3-36} (PYY) Péptido liberado por el aparato digestivo tras una comida, en cantidad proporcional a la cuantía de comida.

figura 12.14

Ingesta de comida y peso corporal en ratas que recibieron más aporte calórico del habitual mediante alimentación forzada. Su ingesta de comida disminuyó durante el período de alimentación forzada y no se recuperó hasta que su peso tornó a los valores normales.

(Modificado de Wilson, B. E., Meyer, G. E., Cleveland, J. C., and Weigle, D. S. *American Journal of Physiology,* 1990, *259,* R1148–R1155).



infusión de insulina en el tercer ventrículo inhibe la conducta de comer y ocasiona una pérdida de peso corporal (Woods y cols., 1979). Por otra parte, Brüning y cols. (2000) dispusieron una mutación en ratones que impedía la síntesis de receptores de insulina en el encéfalo sin afectar su producción en otra partes del cuerpo. Los ratones se volvieron obesos, especialmente cuando se les alimentó con una sabrosa dieta, de alto contenido en grasas, lo cual hubiera sido de esperar si faltara uno de los factores que promueve la saciedad.

Saciedad a largo plazo: señales del tejido adiposo

Hasta aquí se han examinado los factores de saciedad que se ocasionan al comer. Pero, como se vio en la primera parte de este capítulo, la cantidad total de grasa corporal parece depender de una regulación a largo plazo. Si se somete a un animal a alimentación forzada de modo que se vuelve más obeso de lo normal, cuando se le permita que elija cuánto quiere comer reducirá su ingesta de alimentos (Wilson y cols., 1990) (véase la ***figura 12.14***). Estudios similares han puesto de manifiesto que un animal ajustará apropiadamente su ingesta si se le da una dieta de alto o bajo contenido calórico. Y si se somete a un animal a una dieta que reduce su peso corporal, los factores gástricos de saciedad se hacen mucho menos eficaces (Cabanac y Lafrance, 1991). Así pues, las señales que proceden del depósito a largo plazo de nutrientes pueden o bien suprimir las señales del hambre o bien aumentar las señales de saciedad a corto plazo.

¿Cuál es exactamente la variable del sistema que permite que el *peso* corporal de la mayor parte de los organismos se mantenga relativamente estable? Parece bastante poco probable que el peso corporal se regule por sí mismo —esta variable tendría que ser medida mediante detectores situados en la suela de los zapatos o (en los que somos más sedentarios) en la piel de las posaderas—. Lo más probable es que se regulen ciertas variables relacionadas con la grasa corporal. La diferencia básica entre las personas obesas y las no obesas es la cantidad de grasa almacenada en el tejido adiposo. Tal vez el tejido graso proporciona una señal al encéfalo, que le informa de la cuantía de grasa almacenada. De ser así, la señal casi con toda seguridad es algún tipo de sustancia química, ya que cuando se seccionan los nervios del tejido graso del cuerpo de un animal su peso corporal no resulta afectado.

Durante años, los investigadores han tratado de identificar una señal procedente del tejido adiposo que pudiera informar al encéfalo acerca de cuantas reservas dispone el depósito a largo plazo. Finalmente lo han logrado. El descubrimiento llegó tras años de estudio con una cepa de ratones genéticamente obesos. Los **ratones *ob*** (como se llamó a esta cepa) tienen un bajo metabolismo, comen en exceso y se vuelven sumamente gordos. También manifiestan diabetes en la edad adulta, al igual que muchas de las personas obesas. Investigadores de varios laboratorios han descubierto la causa de su obesidad (Campfield y cols., 1995; Halaas y cols., 1995; Pelleymounter y cols., 1995). Un gen determinado, que recibe el nombre de *OB*, en condiciones normales produce una proteína a la que se ha llamado **leptina** (de la palabra griega *leptos*, «delgado»). Por lo general, la leptina es segregada por los adipocitos, los cuales contienen una gran cantidad de triglicéridos. Debido a una mutación genética, los adipocitos de un ratón ob no pueden producir leptina.

La leptina ejerce efectos significativos tanto sobre el metabolismo como sobre la toma de alimentos, actuando

ratón *ob* Cepa de ratones cuya obesidad y bajo índice metabólico se deben a una mutación que impide la producción de leptina.

leptina Hormona segregada por el tejido adiposo; disminuye la ingesta de comida y aumenta el metabolismo, básicamente inhibiendo las neuronas del núcleo arqueado que segregan NPY.

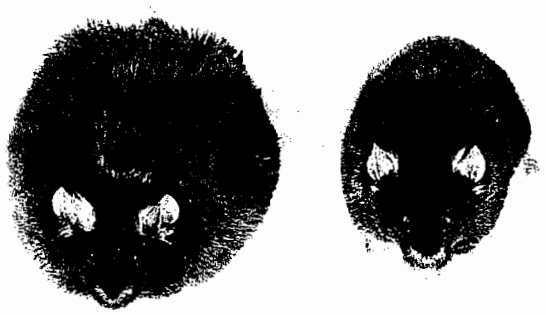


Figura 12.15

Efectos de la leptina sobre la obesidad en ratones de la cepa *ob* (obesos). El ratón ob de la izquierda no recibió tratamiento: el de la derecha recibió una inyección diaria de leptina.

(Foro por cortesía del Dr. J. Sholtis, *The Rockefeller University*. Copyright © 1995 Amgen, Inc).

como una hormona «antiobesidad». Si a un ratón *ob* se le administran diariamente inyecciones de leptina, aumenta su índice metabólico, se eleva su temperatura corporal, se vuelve más activo y come menos. Consecuentemente, su peso corporal retorna a los valores normales. En la figura 12.15 se muestra una fotografía de un ratón ob no tratado junto a un ratón ob al que se le administraron inyecciones de leptina (véase la ***figura 12.15***).

La leptina afecta al metabolismo y a la ingesta de comida en animales normales. Si se da diariamente leptina a ratas, éstas comen menos y pierden peso (Eckel y cols., 1998; Kahler y cols., 1998). En el estudio, la leptina afectó sólo a la cantidad de comida; los animales tomaron el mismo número de comidas al día. Estos resultados sugieren que la leptina sensibiliza al encéfalo ante las señales de saciedad que recibe del estómago y del duodeno, haciendo que se deje de comer antes de lo que se haría si ésta no actuara (véase ***figura 12.16***).

El candidato para el papel de factor de saciedad descubierto más recientemente es un producto intermedio de la síntesis de triglicéridos, el *malonilo-CoA*. Cuando el metabolismo de un animal está en fase de absorción, la concentración sanguínea de malonilo-CoA aumenta. Cuando el animal está ayunando, la concentración sanguínea de malonilo-CoA disminuye. Quizás, argumentan algunos investigadores, el malonilo-CoA podría aportar una señal al encéfalo, diciéndole que el organismo está repleto de nutrientes y que éstos se están almacenando aparte, en el tejido adiposo. Loftus y cols. (2000) elaboraron un fármaco que inactiva la enzima *ácido graso-sintasa*, la cual cataliza un paso fundamental de la síntesis de los ácidos grasos. Cuando se inhibe esta enzima, los niveles sanguíneos de malonilo-CoA se elevan. Loftus y colaboradores observaron que una sola inyección de esta sustancia, a la que denominaron *C75*, producía un cese inmediato de la ingesta y una pérdida drástica de peso corporal.

Otros muchos laboratorios han confirmado estos resultados. Por ejemplo, Kumar y cols. (2002) hallaron que inyecciones diarias de una dosis moderada de C75 reducían la ingestión de alimentos tanto en ratones normales como en ratones obesos (véase la ***figura 12.17***). La sustancia acabó por perder su potencia en los ratones normales, pero siguió suprimiendo la ingesta en los obesos hasta que perdieron una cantidad sustancial de peso. Tales resultados sugieren que el malonilo-CoA puede proporcionar al encéfalo una señal de saciedad a largo plazo, al igual que la leptina. Los efectos del malonilo-CoA sobre el cerebro se explicarán más adelante en este capítulo. Asimismo se estudiará el posible uso del C75 como un fármaco para el tratamiento de la obesidad.

El descubrimiento de la leptina ha suscitado un gran interés en los investigadores dedicados a buscar trata-

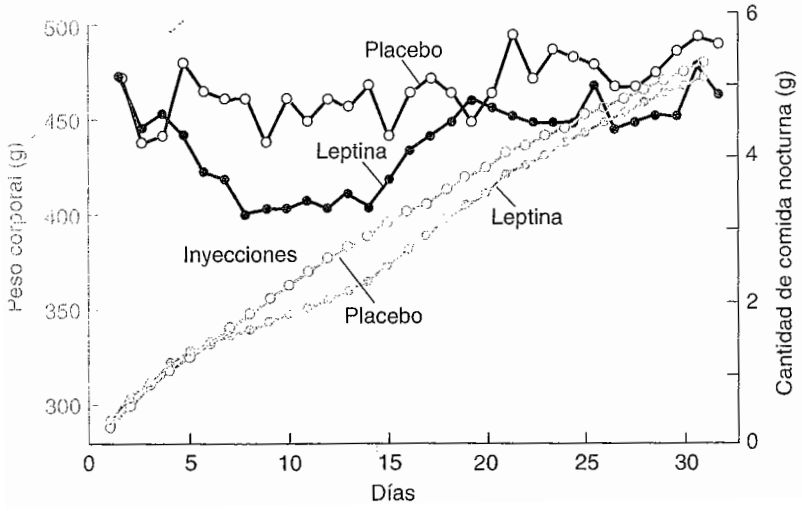
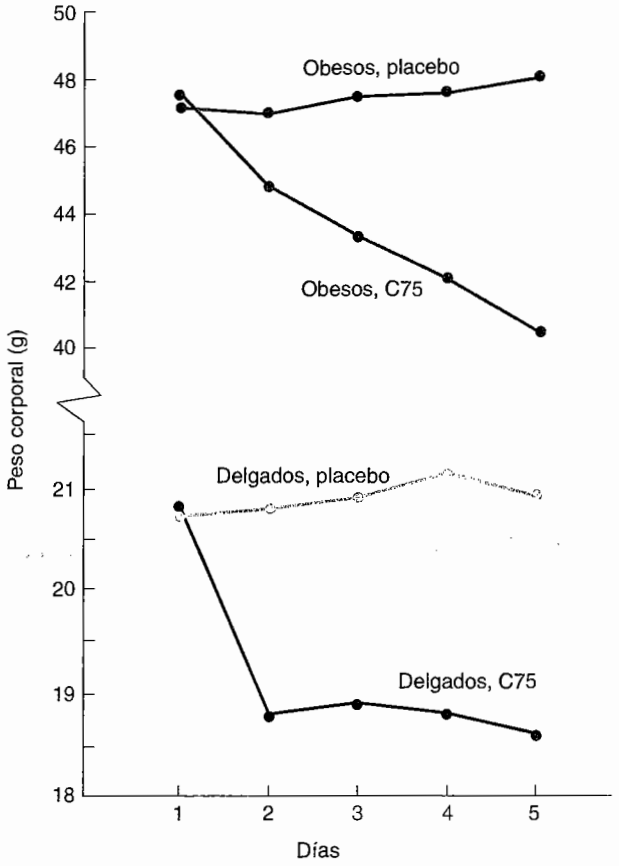


Figura 12.16

Peso corporal y cantidad de comida ingerida por ratas a las que se les inyectó diariamente leptina.

(Modificado de Kahler, A., Geary, N., Eckel, L. A., Campfield, L. A., Smith, F. J., y Langhans, W. *American Journal of Physiology*, 1998, *275*, R180-R185).



12.17

Conducta de ingesta de comida en ratas que recibieron una inyección diaria de C75 o de una sustancia placebo. El fármaco inhibió la acción de la enzima ácido graso-sintasa y elevó la concentración sanguínea de malonilo-CoA.
(Modificado de Kumar, M. V., Shimokawa, T., Nagy, T. R., y Lane, M. D. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 2002, *99*, 1921–1925).

mientos para la obesidad humana. Ya que es una hormona natural, podría suponer un modo de ayudar a la gente a perder peso sin utilizar fármacos con posibles efectos adversos. El inhibidor de ácidos grasos-sintasa C75 está causando asimismo conmoción, y se están desarrollando estudios para determinar si este fármaco puede administrarse con inocuidad a seres humanos.

resumen intermedio

¿Qué detiene la conducta de comer?

Debido al prolongado desfase que se da desde que se ingiere un alimento hasta que se digiere, la regulación de la ingesta de comida requiere un mecanismo de saciedad; sin este mecanismo comeríamos en exceso y perjudicaríamos a nuestro estómago. La retroalimentación que producen el gusto, el olor y la deglución de la comida proporciona la primera señal de saciedad; pero a menos que esta señal se siga de una retroalimentación procedente del estómago, indicando que ha absorbido la comida, el animal volverá a comer. El estómago tiene detectores de nutrientes que informan al encéfalo de cuanta comida ha recibido. Si se extrae algo de alimento del estómago, el animal come lo suficiente para reemplazarlo, y si el experimentador trata de engañar al animal inyectándole una solución salina en el estómago, la ingesta de alimentos no se reduce.

Las señales que se originan en los intestinos también pueden producir saciedad. Varios investigadores han sugerido que la pancreocimina (o colecistocinina —CCK—), liberada por el duodeno cuando recibe alimentos ricos en grasas procedentes del estómago, aporta una señal de saciedad. Parece ser que el efecto inhibitorio de la CCK sobre la ingesta de comida está mediado por receptores localizados en el píloro y se transmite al encéfalo vía el nervio Vago. También parece haber receptores de nutrientes en el duodeno, los cuales envían una señal de saciedad al encéfalo sin que intervenga hormona alguna; la infusión de un compuesto de lípidos y ácidos grasos suprime la conducta de alimentación falsa.

Otra señal de saciedad procede del hígado; éste detecta los nutrientes que se están recibiendo desde los intestinos. La infusión directa de glucosa o de fructosa (que no atraviesan la barrera hematoencefálica) en la vena porta hepática suprime la ingesta de comida en animales hambrientos. La insulina, que presenta un nivel elevado durante la fase de absorción del metabolismo, penetra en el encéfalo y activa a los receptores de insulina allí localizados, aportando otra señal de saciedad.

Las señales que se originan en los depósitos de reservas de nutrientes afectan a la ingesta de alimentos mediante un efecto a largo plazo. La alimentación forzada facilita la saciedad, mientras que el ayuno la inhibe. Los estudios realizados con ratones ob han llevado al descubrimiento de la leptina, una hormona peptídica segregada por tejido adiposo bien provisto de ácidos grasos, que aumenta el índice metabólico del organismo y disminuye la ingesta. La leptina reduce la cantidad de comida que se ingiere, al parecer aumentando la sensibilidad del encéfalo a las señales de saciedad a corto plazo. Un producto intermedio del metabolismo de los ácidos grasos, el malonilo-CoA, también parece suprimir la ingesta. El fármaco C75, que incrementa los niveles de malonilo-CoA en sangre, produce una drástica supresión de la conducta de comer y una disminución del peso corporal.

Mecanismos cerebrales

Aunque las señales de hambre y de saciedad se originan en el aparato digestivo y en los depósitos de reservas de nutrientes del organismo, el objetivo de esas

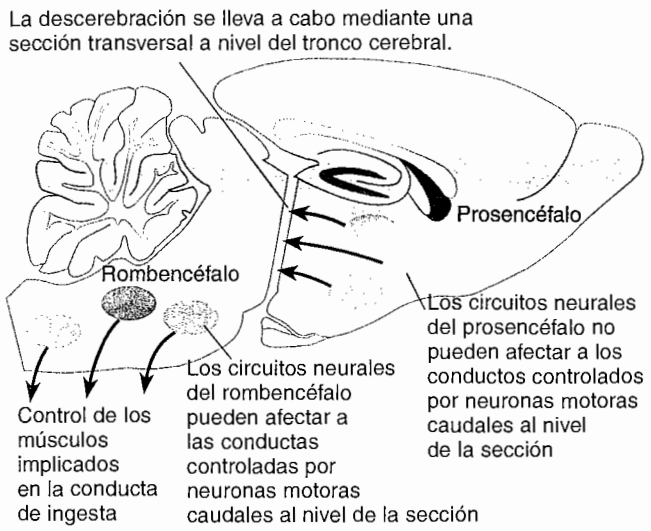


Figura 12.18

Descerebración. La intervención quirúrgica desconecta el prosencéfalo del rombencéfalo, de modo que los músculos implicados en la conducta de ingesta quedan controlados únicamente por mecanismos troncoencefálicos.

señales es el encéfalo. En este apartado se examinan algunas de las investigaciones acerca de los mecanismos encefálicos de la ingesta de comida y del metabolismo.

Tronco cerebral

Las conductas de ingesta son filogenéticamente antiguas: obviamente, todos nuestros antepasados comían y bebían, o morían. Por lo tanto, debería esperarse que las conductas básicas de ingesta, masticar o tragar, estén programadas por circuitos cerebrales filogenéticamente antiguos. En efecto, hay estudios que han demostrado que dichas conductas pueden ser realizadas por ratas descerebradas, a las que se les ha practicado una sección del encéfalo entre el diencéfalo y el mesencéfalo (Norgren y Grill, 1982; Grill y Kaplan, 1990). En una **descerebración** se desconectan las neuronas motoras del tronco del encéfalo y la médula espinal de los circuitos neurales de los hemisferios cerebrales (como la corteza cerebral y los ganglios basales), que normalmente los controlan. Las únicas conductas que los animales descerebrados pueden manifestar son aquellas directamente controladas por circuitos neurales localizados en el tronco del encéfalo (véase la ***figura 12.18***).

descerebración Procedimiento quirúrgico que divide el tronco del encéfalo, desconectando el rombencéfalo del prosencéfalo.

Una rata descerebrada no puede aproximarse a la comida e ingerirla; los investigadores tienen que ponerle la comida, líquida, dentro de la boca. Las ratas descerebradas pueden distinguir gustos diferentes; beben y tragan líquidos dulces o ligeramente salados, pero escupen los amargos. Incluso responden a señales de hambre y de saciedad. Beben más sacarosa después de que se les haya privado de comida durante 24 horas, y beben menos si se les inyecta antes algo de sacarosa directamente en el estómago. Estos estudios indican que en el tronco del encéfalo hay circuitos neurales que pueden controlar al menos algunos aspectos de la toma de alimentos.

El área postrema y el núcleo del haz solitario (en lo sucesivo los llamaremos AP/NHS) reciben información gustativa de la lengua, junto con varios tipos de información sensorial procedente de los órganos internos, incluyendo señales procedentes de los detectores en el estómago, duodeno e hígado. Por otra parte, ya se explicó que esta región parece contener una serie de receptores sensibles al combustible propio del encéfalo: la glucosa. Toda esta información se transmite a regiones del prosencéfalo más directamente implicadas en el control de la conducta de ingesta y del metabolismo. Los datos indican que los sucesos que provocan hambre aumentan la actividad de las neuronas del AP/NSH. Además, las lesiones de esta región suprimen tanto la alimentación glucoprívica como la lipoprívica (Ritter y Taylor, 1990; Ritter, Dinh y Friedman, 1994) (véase la ***figura 12.19***).

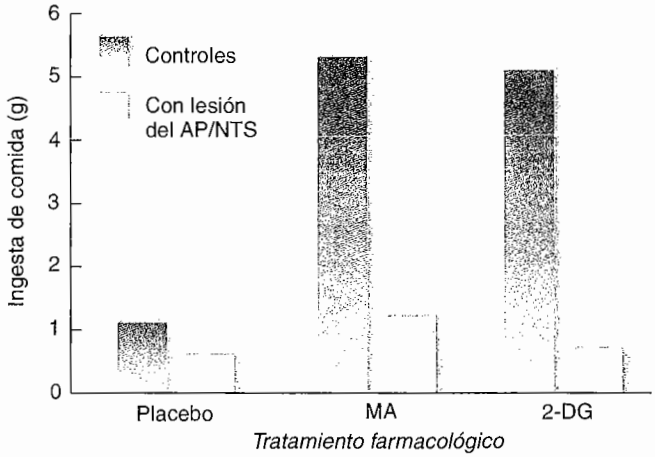
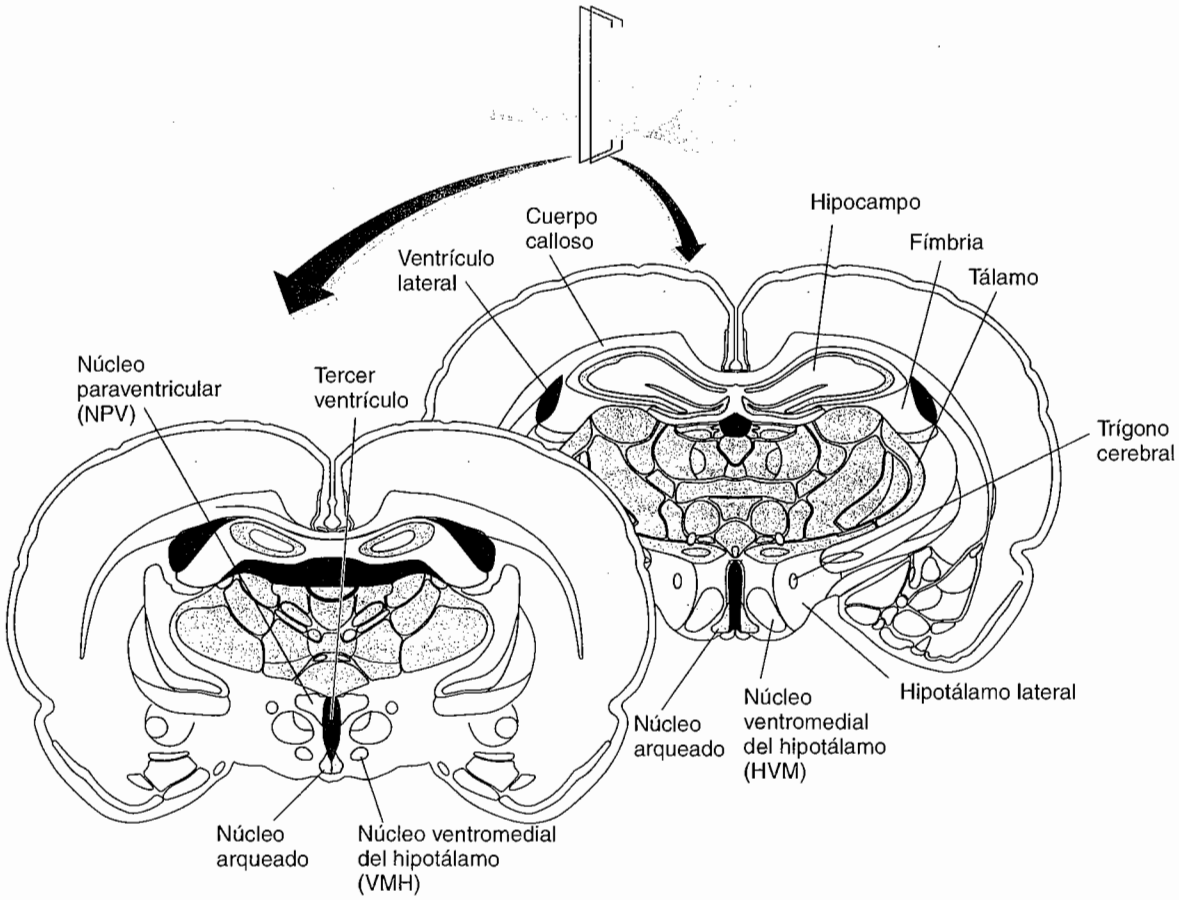


Figura 12.19

Efectos de lesión del núcleo del tracto solitario y el área postrema adyacente sobre el hambre por lipoprivación (tratamiento con MA) y el hambre por glucoprivación (tratamiento con 2-DG).

(Basado en datos de Ritter, S., y Taylor, J. S. *American Journal of Physiology,* 1990, *258,* R1395–R1401).



12.20

Secciones frontales a través de encéfalo de rata, en las que se muestra la localización de regiones del hipotálamo que intervienen en el control de la ingesta de alimentos y del metabolismo.

(Modificado de Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain.* New York: Elsevier, 1992).

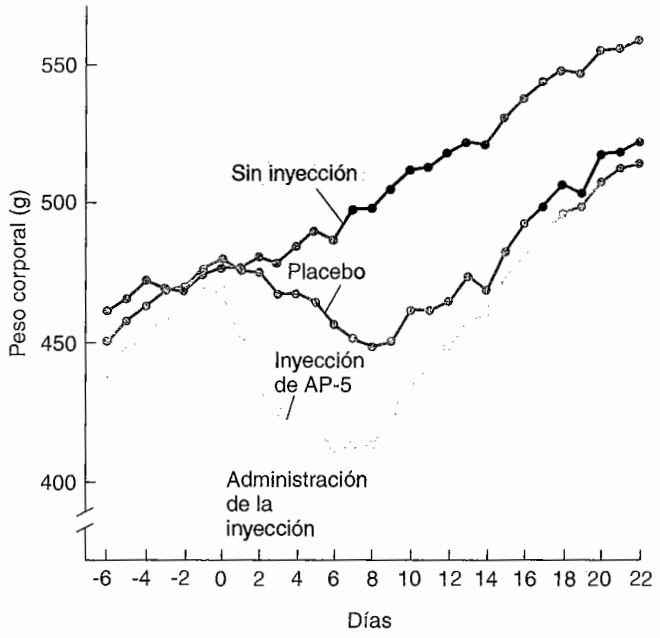
Hipotálamo

Los descubrimientos realizados durante la década de los cuarenta y de los cincuenta centraron la atención de los investigadores interesados en la conducta de ingesta en dos regiones del hipotálamo: el área lateral y el núcleo ventromedial. Durante muchos años, los investigadores pensaron que estas dos regiones controlaban el hambre y la saciedad, respectivamente; una sería el acelerador y la otra el freno. Los descubrimientos básicos fueron los siguientes: tras la lesión del hipotálamo lateral, los animales dejaban de comer o de beber (Anand y Brobeck, 1951; Teitelbaum y Stellar, 1954). La estimulación eléctrica de esa misma región estimulaba la conducta de comer, de beber o ambas. Por el contrario, las lesiones del núcleo ventromedial del hipotálamo provocaban una alimentación excesiva que desembocaba en obesidad mórbida, mientras que la estimulación eléctrica suprimía la ingesta (Hetherington y Ranson, 1942). (véase la ***figura 12.20***).

Papel en el hambre

Las investigaciones realizadas en la segunda mitad del siglo XX han demostrado que el hipotálamo lateral interviene ciertamente el control de la ingesta de alimentos. Las lesiones neurotóxicas del hipotálamo lateral practicadas mediante ácido iboténico, el cual destruye las células al tiempo que respeta los axones que atraviesan la región, produce un descenso duradero de la ingesta de alimentos y del peso corporal (Stricker, Swerdloff y Zigmond, 1978; Dunnett, Lane y Winn, 1985). Por otra parte, la estimulación del hipotálamo lateral con inyecciones directas de aminoácidos excitatorios provoca la ingesta (Stanley y cols., 1993a; Duva y cols., 2001); mientras que las inyecciones en dicha región de un antagonista del glutamato disminuyen la toma de alimentos (Stanley y cols., 1996) (véase la ***figura 12.21***).

En la actualidad se sabe que esas inyecciones activan dos poblaciones neuronales, localizadas en el hipotálamo



12.21

Peso corporal de ratas que recibieron dos inyecciones diarias de un antagonista del glutamato en el hipotálamo lateral.

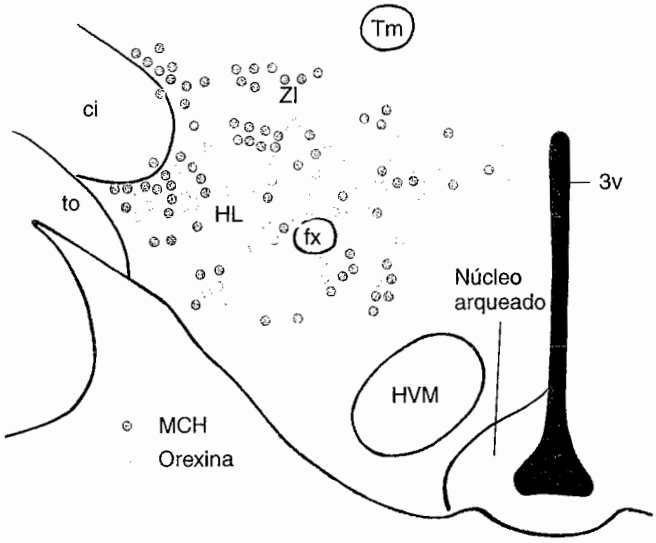
(Modificado de Stanley, B. G., Willett, V. L., Donias, H. W., Dee, M. G., y Duva, M. A. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology,* 1996, *270,* R443–R449).

lateral, que estimulan el hambre y reducen el índice metabólico; resguardando así los depósitos de energía del organismo. Las neuronas segregan dos neurotransmisores peptídicos diferentes: la **hormona concentradora de melanina** (**HCM**) y la **orexina** (véase la ***figura 12.22***).

La hormona concentradora de melanina recibió este nombre debido al papel que desempeña en la regulación de los cambios en la pigmentación de la piel en peces y otros vertebrados no mamíferos (Kawauchi y cols., 1983). En mamíferos actúa como neurotransmisor. La orexina (del griego *orexis*, «apetito») fue descubierta por Sakurai y cols. (1998), que estaban buscando un ligando de un receptor «huérfano» —una proteína que parecía ser un receptor ligado-a-membrana encontrado en el encéfalo—. De hecho, descubrieron dos ligandos ligeramente distintos, la orexina A y la orexina B, los cuales se unían a dos receptores algo diferentes. Estos péptidos se conocen hoy como *hipocretinas* —en particular, entre los investigadores que estudian el sueño—. Como se vio en el capítulo 9, la degeneración de las neuronas que segregan hipocretina-2 (también llamada orexina B) está implicada en la narcolepsia. Los datos revisados en dicho capítulo sugieren que participa en mantener el interruptor cerebral sueño-vigilia en la posición de «vigilia». En el capítulo 9 se utilizó el término *hipocretina* porque es el que usan la mayoría de los investigadores que se interesan por el sueño. En este capítulo se emplea el término *orexina* debido a que así lo hacen la mayor parte de los investigadores interesados en el control de la ingesta de alimentos.

Las inyecciones tanto de HCM como de orexina en los ventrículos laterales o en varias regiones del encéfalo inducen a comer. Por otra parte, si se priva de comida a ratas, aumentan los niveles de ARN mensajero para la HCM y la orexina en el hipotálamo lateral (Qu y cols. 1996; Sakurai y cols., 1998; Dube, Kalra y Kalra, 1999). Los investigadores se refieren a dichos péptidos como *orexígenos*, «sustancias químicas que inducen el apetito»:

Los axones de las neuronas que segregan HCM y orexina se proyectan a una serie de estructuras cerebrales que



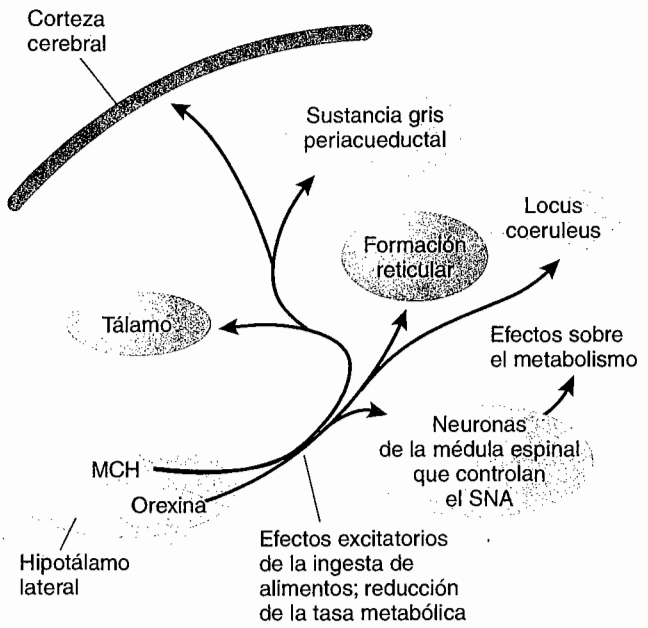
12.22

Neuronas que contienen hormona concentradora de melanina (HCM) y neuronas con orexina del hipotálamo lateral. Abreviaturas: ci = cápsula interna, to = tracto óptico, ZI = zona incierta, HL = hipotálamo lateral, fx = fornix o trígono cerebral, 3v = tercer ventrículo, tm = tracto mamilotalámico.

(Modificado de Elias, C. F., Saper, C. B., Maratos-Flier, E., Tritos, N. A., Lee, C., Kelly, J., Tatro, J. B., Hoffman, G. E., Ollmann, M. M., Barsh, G. S., Sakurai, T., Yanagisawa, M., y Elmquist, J. K. *Journal of Comparative Neurology,* 1998, *402,* 442–459).

hormona concentradora de melanina (HCM) Péptido neurotransmisor que se encuentra en un sistema de neuronas del hipotálamo lateral que estimulan el apetito y reducen el índice metabólico.

orexina Péptido neurotransmisor que se encuentra en un sistema de neuronas del hipotálamo lateral que estimulan el apetito y reducen el índice metabólico.



12.23

Conexiones entre las neuronas con HCM y las neuronas con orexina del hipotálamo lateral.

se sabe están implicadas en la motivación y el movimiento, entre ellas la neocorteza, la sustancia gris periacueductal, la formación reticular, el tálamo y el *locus coeruleus*. Estas neuronas establecen asimismo conexiones con neuronas de la médula espinal que controlan el sistema nervioso neurovegetativo, lo que explica cómo pueden afectar al índice metabólico del organismo (Sawchenko, 1998; Nambu y cols., 1999). En la ***figura 12.23*** se muestran dichas conexiones.

De estos dos péptidos hipotalámicos orexígenos, la HCM parece desempeñar el papel más importante. Los ratones con una mutación dirigida al gen HCM comen menos que los ratones normales y, en consecuencia, están por debajo de su peso (Shimada y cols., 1998). Aunque los ratones con una mutación dirigida contra la orexina comen algo menos que los ratones normales, se vuelven obesos en la vida adulta (Hara y cols., 2001).

Como se vio antes, las señales de hambre metabólica provocadas por glucoprivación o lipoprivación proceden de detectores en el hígado y el bulbo. ¿Cómo activan estas señales las neuronas de la HCM y de orexina en el hipotálamo lateral? Parte de la vía implica a un sistema de neuronas que segregan un neurotransmisor llamado **neuropéptido Y (NPY)**, un estimulador extremadamente potente de la ingesta de comida (Clark y cols., 1984). La infusión de NPY en el hipotálamo provoca una conducta de comer voraz, casi frenética. Las ratas a las que se les administra una infusión de este péptido trabajan duro, presionando una palanca repetidas veces por conseguir cada trozo de comida; incluso comen alimentos amargos a los que se les ha añadido quinina; y siguen bebiendo leche aun cuando hacerlo signifique recibir una descarga eléctrica en la lengua (Flood y Morley, 1991; Jewett y cols., 1992).

Parece ser que el neuropéptido Y tiene al menos dos lugares de acción en el hipotálamo. Cuando se inyecta en el hipotálamo lateral estimula la toma de alimentos (Stanley y cols., 1993b). En cambio, cuando se infunde en el **núcleo paraventricular (NPV)**, que se localiza en el hipotálamo medial alrededor de la parte dorsal del tercer ventrículo, ejerce efectos metabólicos como son la secreción de insulina y glucocorticoides, un descenso de la degradación de los triglicéridos del tejido adiposo y una bajada de la temperatura corporal (Wahlestedt y cols., 1987: Abe, Saito y Shimazu, 1989; Currie y Coscina, 1996) Estos efectos complementan el aumento de apetito, preservando los suministros de energía del organismo (véase de nuevo la ***figura 12.20***).

Las señales de hambre y saciedad afectan a los niveles de neuropéptido Y; Sahu, Kalra y Kalra (1988) hallaron que los niveles hipotalámicos de NPY aumentan tras privación de comida y disminuyen después de comer. Por su parte, Myers y cols. (1995) encontraron que las inyecciones hipotalámicas de una droga que bloquea los receptores del neuropéptido Y suprimen la ingesta de alimentos provocada por la privación de comida. En particular este último hallazgo proporciona una sólida prueba de que la ingesta normal de comida es incitada, al menos en parte, por el neuropéptido Y.

Las neuronas que segregan NPY se sitúan en el **núcleo arqueado**, localizado en el hipotálamo, en la base del tercer ventrículo. Este núcleo tiene asimismo células neurosecretoras cuyas hormonas controlan la secreción de la adenohipófisis (véase otra vez la ***figura 12.20***). Las neuronas NPY envían una densa proyección de axones al núcleo paraventricular —región donde las infusiones de NPY afectan a las funciones metabó-

neuropéptido Y (NPY) Neurotransmisor peptídico que se localiza en un sistema de neuronas del núcleo arqueado que estimulan la toma de alimentos y la secreción de insulina y glucocorticoides, y que disminuyen a degradación de los triglicéridos y la temperatura corpora.

núcleo paraventricular (PVN) Núcleo del hipotálamo situado al lado de la zona dorsal del tercer ventrículo; contiene neuronas implicadas en el control del sistema neurovegetativo y la hipófisis posterior.

núcleo arqueado Núcleo de la base del hipotálamo que controla las sustancias que segrega la hipófisis anterior; contiene neuronas secretoras de NPY, involucradas en la ingesta de alimentos y el control del metabolismo.

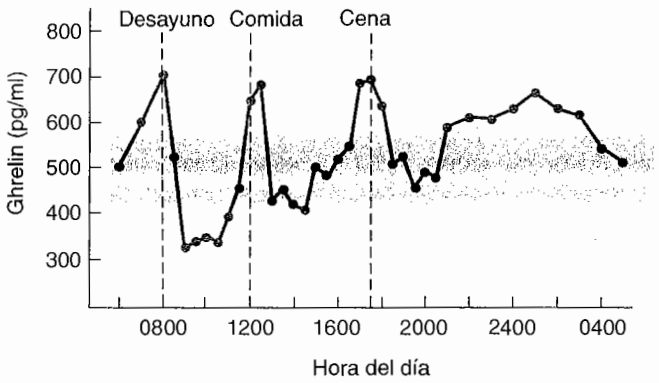


figura 12.24

Niveles de *ghrelin* en plasma sanguíneo humano. Se observa una elevación del nivel de este péptido antes de cada comida.

(Modificado Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., Schmidova, K., Wisse, B. E., y Weigle, D. S. *Diabetes*, 2001, *50*, 1714–1719).

licas (Bai y cols., 1985)—. También proyectan directamente a las neuronas de HCM y orexina del hipotálamo lateral (Broberger y cols., 1998; Elias y cols., 1998a). Probablemente, estas conexiones sean responsables de la alimentación que induce la activación de neuronas que contienen NPY.

Los terminales de las neuronas NPY liberan otro péptido orexígeno además del neuropéptido Y: el **péptido asociado a *agouti* (PRAG)** (también conocido por sus siglas en inglés, AGRP, de *agouti-related peptide*) (Hahn y cols., 1998). La historia que hay detrás del descubrimiento de este extrañamente denominado péptido se describirá en el próximo apartado, donde también se dirá algo más acerca de los receptores a los que sirve como ligando. Baste por ahora con saber que el PRAG es un potente y extremadamente duradero orexígeno. Se ha comunicado que la infusión de una pequeña cantidad de este péptido en el tercer ventrículo de ratas produce un aumento de la ingesta de alimentos que dura seis días (Lu y cols., 2001).

Los investigadores todavía no han determinado a través de qué vías las neuronas NPY del núcleo arqueado reciben información referente al estado de nutrición del animal. Estas neuronas reciben aferencias de diversas estructuras del prosencéfalo y el rombencéfalo, de modo que es posible que dichas conexiones transmitan información procedente de detectores sensibles a la glucoprivación y la lipoprivación (Li, Chen y Smith, 1999).

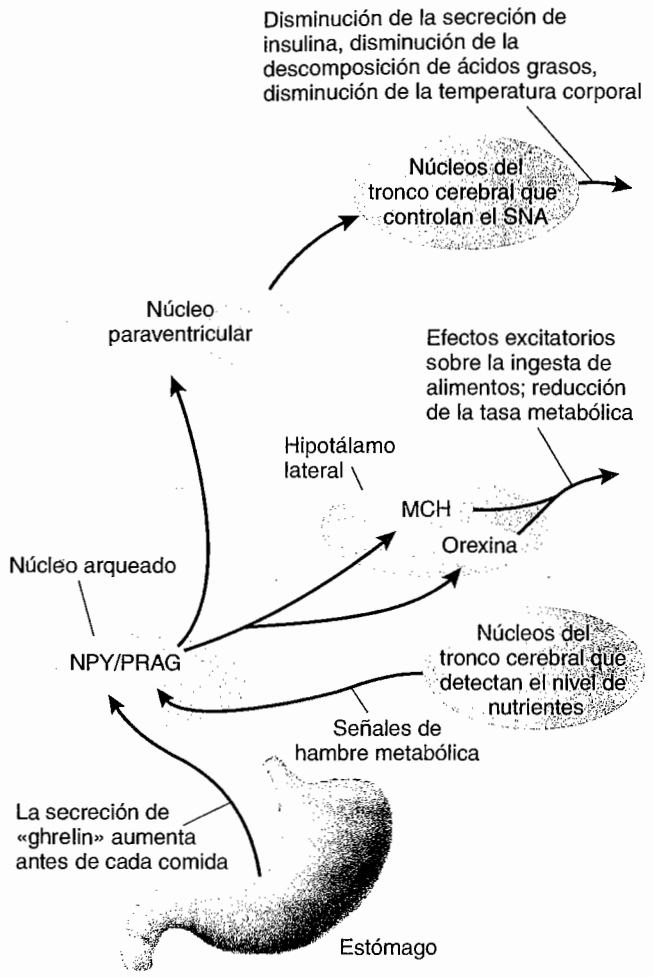
Recientemente, los investigadores han descubierto que el aparato digestivo (especialmente el estómago) libera una hormona peptídica denominada **ghrelin** (Kojima y cols., 1999). El nombre de *ghrelin* es una contracción de los términos ingleses *GH* (*growth hormone*, en castellano «somatotropina» u «hormona del crecimiento») y *releasin* («liberación»), lo que refleja el hecho de que este péptido interviene en el control de la liberación de la hormona del crecimiento, habitualmente abreviada *GH*. Aunque todavía no se conocen las señales fisiológicas que desencadenan que el estómago libere *ghrelin*, se ha descubierto que la concentración sanguínea de este péptido aumenta durante el ayuno y se reduce cuando el animal come. Cummings y cols. (2001) hallaron que, en seres humanos, la concentración sanguínea de *ghrelin* se eleva brevemente antes de cada comida; este hallazgo sugiere que dicho péptido puede relacionare con que se empiece a comer (véase la ***figura 12.24***).

Para complicar aún más las cosas, el *ghrelin* también lo producen las neuronas del encéfalo. Aún no se sabe cual es la importancia relativa del *ghrelin* que produce el estómago y del que producen las neuronas del encéfalo (Murakami y cols., 2002). Las inyecciones o infusiones subcutáneas de *ghrelin* en los ventrículos cerebrales ocasiona ganancia de peso, al aumentar la ingesta de alimentos y disminuir el metabolismo de las grasas (Tschöp, Smiley y Heiman, 2000; Nakazato y cols., 2001). Por otra parte, Shuto y cols. (2002) observaron que las ratas con una alteración genética que impide la producción de receptores de *ghrelin* en el hipotálamo comen menos y ganan peso más lentamente que las ratas normales. Estos estudios aportan una prueba convincente de que el *ghrelin* actúa como orexígeno. Parece ser que el *ghrelin* ejerce sus efectos sobre el apetito y el metabolismo estimulando receptores situados en neuronas que liberan NPY y PRAG. Willesen, Kristensen y Romer (1999) encontraron que más del 90 por ciento de las neuronas NPY/PRAG del núcleo arqueado del hipotálamo tienen receptores de *ghrelin*, mientras que Nakazato y cols. (2001) observaron que los fármacos que bloquean la acción del NPY y el PRAG suprimían la conducta de alimentación estimulada por el *ghrelin*.

En resumen, la actividad de las neuronas secretoras de HCM y de orexina localizadas en el hipotálamo lateral aumenta la ingesta de comida y disminuye el índice metabólico. Estas neuronas son activadas por otras del núcleo arqueado que segregan NPY. Las neuronas que contienen NPY también proyectan al núcleo paraventricular, el cual desempeña una función en el control de la secreción de insulina y del metabolismo. Una de las señales que activan el NPY/PRAG es el *ghrelin*, un

proteína asociada a *agouti* (AGRP) Neuropéptido que actúa como antagonista en los receptores MC-4 e incrementa la ingesta de alimentos.

ghrelin Hormona peptídica liberada por el estómago, que aumenta la toma de alimentos; también es producida por neuronas del encéfalo.



12.25

Conexiones entre las neuronas del NPY y el núcleo arqueado.

péptido orexígeno liberado por el estómago (véase la ***figura 12.25***).

Papel en la saciedad

Uno de los efectos más sorprendentes de una lesión cerebral localizada es la sobrealimentación y la obesidad que producen una lesión del hipotálamo ventromedial (HVM). Este efecto se debe al daño de los mecanismos cerebrales implicados en la saciedad y el control del metabolismo. Las lesiones del HVM no sólo destruyen el hipotálamo ventromedial sino también los axones que conectan el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) con estructuras del tronco del encéfalo. El NPV desempeña una función esencial en la coordinación y el control de muchos aspectos del metabolismo corporal.

Como ya se vio, la leptina, una hormona segregada por el tejido adiposo bien nutrido, inhibe la ingesta e incrementa el metabolismo del animal. Es ahora cuando se están descubriendo las interacciones entre esta señal de saciedad a largo plazo y los circuitos neurales implicados en el hambre La leptina produce sus efectos comportamentales y metabólicos uniéndose a receptores cerebrales —en particular, de neuronas que segregan los péptidos orexígenos NPY y PRAG (Hakansson y cols, 1996 ; Mercer y cols., 1996)—. Schwartz y cols. (1996) descubrieron que las infusiones de leptina en los ventrículos cerebrales, que inhiben la conducta de comer, inhiben también la producción del neuropéptido Y en el núcleo arqueado. Como se recordará, el núcleo arqueado contiene la mayor concentración de neuronas secretoras de NPY, y los axones de estas neuronas proyectan al NPV y a las neuronas de HCM y de orexina del hipotálamo lateral, las cuales estimulan el apetito.

Glaum y cols (1996) observaron que la activación de los receptores para leptina de las neuronas que segregan NPY localizadas en el núcleo arqueado tiene un efecto inhibitorio sobre estas neuronas. En consecuencia, la leptina reduce la cantidad de NPY y de PRAG que se libera en el hipotálamo (Wang y cols, 1997; Li y cols., 2000). López y cols. (2000) hallaron que la leptina inhibe asimismo la liberación de orexina que normalmente es estimulada por el ayuno. Así pues, la leptina inhibe la liberación de los orexígenos que se producen en el hipotálamo.

En el núcleo arqueado hay otros dos sistemas de neuronas secretoras de péptidos; ambos sirven de «sustancias químicas supresoras del apetito» anorexígenas. Douglass, McKinzie y Couceyro (1995) descubrieron un péptido que actualmente se denomina **CART** (siglas en inglés de *transcripción regulada por anfetamina y cocaína).* Cuando se administra cocaína o anfetamina a un animal, aumentan los niveles de este péptido, lo cual tal vez esté relacionado con el hecho de que dichas drogas suprimen el apetito. Al parecer, las neuronas secretoras de CART son importantes para controlar la saciedad. Si se priva a los animales de alimento, los niveles de CART descienden. Apenas se encuentra CART en los ratones *ob*, los cuales carecen de leptina, pero si se les inyecta leptina en los ventrículos cerebrales se estimula la producción de este péptido. Las inyecciones de CART en los ventrículos cerebrales de estos animales inhiben la alimentación, incluyendo la estimulada por NPY. Por último, la infusión de un anticuerpo de CART aumenta la alimentación (Kristensen y cols., 1998).

Las neuronas que contienen CART se encuentran en el núcleo arqueado y envían sus axones a diversos lugares, entre ellos otros muchos núcleos hipotalámicos, la

CART Transcripción regulada por cocaína y anfetamina; neurotransmisor peptídico que se localiza en un sistema de neuronas del núcleo arqueado que inhibe la ingesta de alimentos.

sustancia gris periacueductal y regiones de la médula espinal que controlan el sistema nervioso neurovegetativo (Koylu y cols., 1998). En este contexto, las conexiones más importantes probablemente sean las que se establecen con el núcleo paraventricular y con las neuronas del hipotálamo lateral que contienen HCM y orexina. La actividad de las neuronas CART eleva el índice metabólico a través de sus conexiones con el núcleo paraventricular, y parece inhibir a las neuronas de MCH y orexina, suprimiéndose así la ingesta de alimentos. Las neuronas CART tienen receptores de leptina que ejercen un efecto *excitatorio*; por lo tanto, parece ser que las neuronas secretoras de CART se encargan, al menos, de parte del efecto de saciedad ejercido por la leptina (Elias y cols., 1998b).

El segundo anorexígeno, la **α-melanotropina** (u hormona α-melanocito-estimulante —α-MSH—) tiene una historia interesante. El **ratón *agouti*** presenta una anomalía genética que origina una piel de color amarillo claro y obesidad que se manifiesta en la edad adulta, como sucede a menudo en los seres humanos (nos referimos a la obesidad, no a la piel amarillenta). La mutación no interfiere en la producción de ninguna proteína; hace que una proteína, que en condiciones normales sólo se produce en los folículos capilares, se produzca en todo el cuerpo. Dicha proteína es un antagonista del **receptor de melanocortina-4 (MC4-R)**: se une con el receptor y lo bloquea, provocando una ingesta excesiva y obesidad (Lu y cols., 1994). Otro ligando natural del receptor MC4 es la melanocortina, una hormona que estimula la producción de melanina, un pigmento oscuro encontrado en la piel y el cabello.

Hasta hace poco, los investigadores no tenían ninguna razón para sospechar que existieran receptores MC4 en el encéfalo o que éstos tuvieran algo que ver con la toma de alimentos o con el metabolismo. Pero Mountjoy y cols. (1994) descubrieron que dichos receptores pueden encontrarse en diversos lugares del encéfalo, entre ellos el núcleo arqueado. También encontraron dos ligandos naturales del receptor MC4 que se producen en el encéfalo: la a-MSH y la proteína asociada a *agouti* (PRAG). Estos péptidos tienen efectos contrarios sobre los receptores MC4: la α-MSH actúa como un agonista e inhibe la alimentación, mientras que el PRAG actúa como un antagonista y la estimula (tal como se vio en la sección anterior). Para hacerlo aún más complicado (¡lo siento!), la α-MSH se localiza en neuronas CART del núcleo arqueado, mientras que el PRAG se halla en neuronas NPY de dicho núcleo, y al parecer este par de péptidos se liberan conjuntamente. Esto significa que la leptina activa a las neuronas CART/α-MSH e inhibe a las neuronas NPY/PRAG. (Para referencias específicas, véase Elmquist, Elias y Saper, 1999). De modo que la leptina estimula la producción de los anorexígenos CART y α-MSH e inhibe la producción de los orexígenos NPY y PRAG.

Parece ser que el péptido α-MSH y el receptor MC4 son factores importantes en el control de la toma de alimentos. Aunque los receptores MC4 tienen dos ligandos naturales, uno con efecto orexígeno y otro con efecto anorexígeno, su función primaria parece ser suprimir el apetito; Huszar y cols. (1997) observaron que los ratones con una mutación dirigida al gen del receptor MC4 se hacían obesos. Los agonistas del receptor MC4 aumentan el índice metabólico así como suprimen la ingesta de alimentos; por tanto, la activación de este receptor reduce el peso corporal mediante su efecto sobre el metabolismo y sobre la conducta (Hwa y cols., 2001).

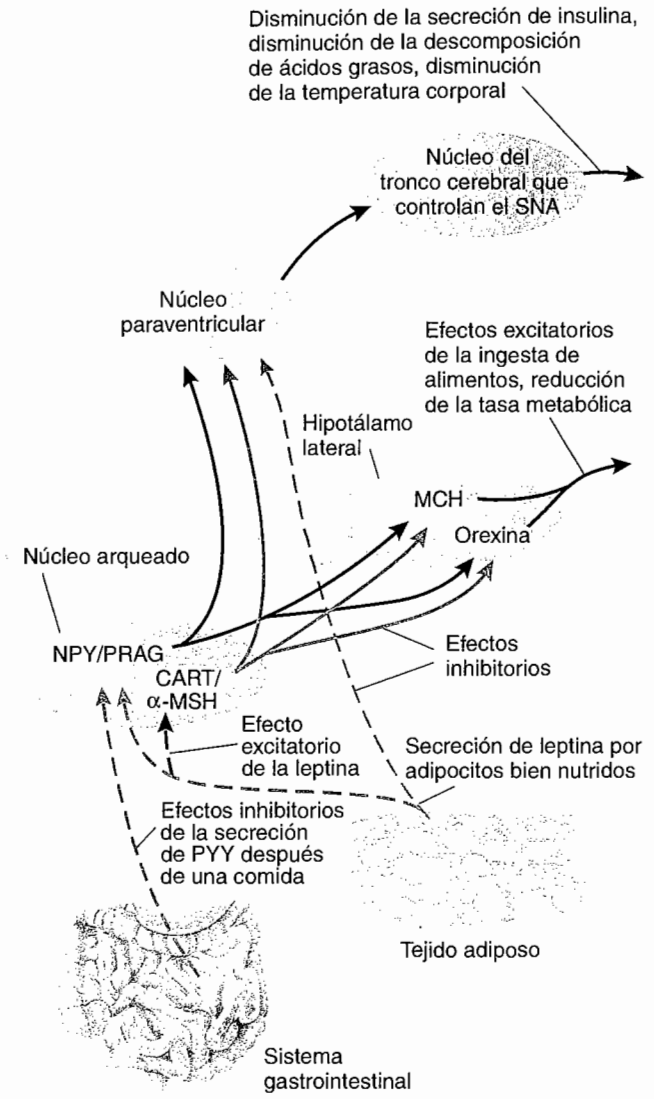
Previamente en este capítulo se ha mencionado un péptido anorexígeno, el PYY, que es producido por las células del aparato digestivo en una cantidad proporcional a las calorías que se acaban de ingerir. El PYY se une al receptor Y2, un autorreceptor inhibitorio que se encuentra en las neuronas NPY del núcleo arqueado del hipotálamo. Cuando el PYY se liga a los receptores Y2, elimina la liberación de NPY (y de PRAG, el otro péptido orexígeno liberado por dichas neuronas). Tanto la inyección periférica de PYY como su infusión directa en el núcleo arqueado del hipotálamo suprimen la toma de alimentos. Una sola inyección de PYY suprime la conducta de comer durante más de doce horas, tanto en seres humanos adultos como en ratas (Batterham y cols., 2002). Sí, se ha experimentado con PYY en seres humanos, como se verá más adelante en este capítulo en el apartado sobre la obesidad. Pudiera ser que el PYY fuera una muy importante señal de saciedad a corto plazo; Con toda probabilidad, varios laboratorios, incluyendo a los financiados por compañías farmaceúticas, están investigando activamente dicho péptido.

En resumen, parece que la leptina ejerce al menos algunos de sus efectos de saciedad estimulando receptores de neuronas del núcleo arqueado. La leptina inhibe a neuronas que segregan NPY/PRAG, lo que suprime la alimentación inducida por estos péptidos y evita que descienda el índice metabólico. La leptina activa a neuronas que contienen CART/α-MSH, lo cual inhibe a las neuronas secretoras de HCM y orexina localizadas en el hipotálamo lateral y frena su efecto estimulante del apetito. El PYY, liberado por el tubo digestivo inmediatamente

α-melanotropina (α-MSH) Neuropéptido que actúa como antagonista de los receptores MC-4 e inhibe la ingesta de comida.

ratón *agouti* Cepa de ratones cuyo pelaje amarillento y obesidad se deben a una mutación que causa la producción de un péptido que bloquea los receptores MC-4 del encéfalo.

receptor de melanocortina-4 (MC4-R) Receptor que se encuentra en el encéfalo y se une con la α-MSH y la proteína asociada a *agouti;* interviene en el control del apetito.



12.26

Conexiones entre las neuronas CART del núcleo arqueado y efectos de la leptina sobre neuronas de hipotálamo implicadas en el control del hambre, la saciedad y el índice metabólico.

después de cada comida, inhibe a las neuronas NPY/GRAP (véase la ***figura 12.26***).

Se recordará que el fármaco C75, el cual bloquea la síntesis de ácidos grasos, eleva la concentración sanguínea de malonilo-CoA e inhibe la ingesta de alimentos. Shimokawa, Kumar y Lane (2002) encontraron que el C75 bloquea el aumento de NPY y de PRAG producido por el ayuno e impide el descenso de los niveles de CART y α-MSH. Así pues, el malonilo-CoA funciona como un anorexígeno, interactuando con la liberación de péptidos hipotalámicos implicados en el control de la ingesta y el metabolismo.

Las infusiones de serotonina (5-HT) en diversas partes del encéfalo, entre ellas el NPV y el hipotálamo ventromedial, suprimen la conducta de comer (Leibowitz, Weiss y Suh, 1990). También la administración de agonistas de la serotonina inhibe la ingesta (Blundell y Halford, 1998). De hecho, tales drogas se han utilizado para el tratamiento de la obesidad en seres humanos. Por lo contrario, las drogas que destruyen neuronas serotoninérgicas, que inhiben la síntesis de 5-HT o que bloquean receptores de 5-HT tienen un efecto opuesto al de la 5-HT: *aumentan* la ingesta de comida, en especial de hidratos de carbono (Breisch, Zemlan y Hoebel, 1976; Saller y Stricker, 1976; Stallone y Nicolaïdis, 1989). Dryden y cols. (1995) observaron que una inyección IP de metisergida, un antagonista de 5-HT, aumentaba la secreción de NPY en el hipotálamo y (como se habrá supuesto) estimulaba la ingesta de comida. Este dato sugiere que las neuronas serotoninérgicas inhiben de algún modo la actividad de neuronas NPY. Por otra parte, los ratones con una mutación dirigida contra el receptor 5-HT_{2C} comen más y manifiestan obesidad en la edad madura (Nonogaki y cols., 1998).

Aún no se sabe cuáles son los circuitos neurales que median el efecto supresor de la 5-HT sobre la alimentación. Pese a que, como se vio, las infusiones de serotonina o los agonistas serotoninérgicos, en el NPV suprimen la ingesta, Fletcher y cols (1993) encontraron que las inyecciones IP de fenfluramina, un potente agonista serotoninérgico, siguen disminuyendo la ingestión de alimentos después de que se haya destruido el NPV. Estos efectos pueden implicar a circuitos del tronco del encéfalo: Li y Rowland (1995) hallaron que las inyecciones de fenfluramina aumentaban la producción de Fos en neuronas del AP/NSH y del núcleo parabraquial; y a su vez Li, Spector y Rowland (1994) observaron que el efecto supresor del apetito del fármaco se reducía tras la destrucción del núcleo parabraquial lateral, el cual conecta el AP/NSH con el hipotálamo.

resumen intermedio

Mecanismos cerebrales

El tronco del encéfalo contiene circuitos neurales que pueden controlar la aceptación o el rechazo de alimentos dulces o amargos, e incluso pueden ser modulados por la saciedad o por señales fisiológicas de hambre, tales como una disminución del metabolismo de la glucosa o el que haya comida en el aparato digestivo. El área postrema y el núcleo del haz solitario (AP/NHS) reciben señales procedentes de la lengua, el estómago, el intestino delgado y el hígado; y envían la información a muchas regiones del prosencéfalo. Estas señales interactúan entre sí y contribuyen a controlar la ingesta de comida. Las lesiones del AP/NHS alteran tanto el hambre debido a glucoprivación como el debido a lipoprivación.

La estimulación del hipotálamo lateral, ya sea eléctrica o mediante aminoácidos excitatorios, induce la conducta de comer; mientras que su lesión o la infusión localizada de antagonistas glutamatérgicos hacen que disminuya. En el hipotálamo lateral hay dos grupos de neuronas cuya actividad incrementa la ingesta y reduce el índice metabólico. Estas neuronas segregan los péptidos orexina y HCM (hormona concentradora de melanina). La privación de comida acrecienta el nivel de dichos péptidos; los ratones con una mutación dirigida contra la HCM comen menos de lo normal. Los axones de dichas neuronas proyectan la información a regiones cerebrales implicadas en la motivación, el movimiento y el metabolismo.

La liberación del neuropéptido Y por neuronas del hipotálamo lateral induce una ingesta de alimentos voraz, efecto que parece deberse a la conexión entre neuronas secretoras de NPY y neuronas que contienen orexina y HCM. Cuando se infunde NPY en el núcleo paraventricular, disminuye el índice metabólico. Los niveles de NPY se elevan si se priva de alimento a un animal y descienden cuando come. Un fármaco que bloquea los receptores de NPY suprime la toma de alimentos. Las neuronas NPY también liberan un péptido llamado PRAG. Este péptido actúa como antagonista de los receptores MC4 y estimula la ingesta.

Aunque las lesiones del hipotálamo ventromedial producen una ingesta excesiva de comida y obesidad, al parecer afectando al núcleo arqueado o alterando sus conexiones con otras regiones cerebrales. La leptina, hormona de saciedad a largo plazo segregada por tejido adiposo bien provisto de ácidos grasos, desensibiliza al encéfalo ante las señales de hambre. Se une a receptores localizados en el núcleo arqueado del hipotálamo, donde inhibe a neuronas secretoras de NPY, aumentando el índice metabólico y suprimiendo la ingesta. En el núcleo arqueado hay asimismo neuronas que segregan CART (transcripción regulada por cocaína y anfetamina), un péptido que suprime la ingesta de alimentos. Dichas neuronas, que son *activadas* por la leptina, tienen conexiones inhibitorias con neuronas del hipotálamo lateral que contienen MCH y orexina. Las neuronas CART segregan asimismo un péptido denominado α-MSH, el cual sirve de agonista en los receptores MC4 e inhibe la ingestión. El ma-lonilo-CoA, un producto intermedio de la síntesis de ácidos grasos que alcanza altos niveles durante la fase de absorción del metabolismo, igualmente suprime la conducta de comer, al parecer reduciendo los niveles de péptidos orexígenos hipotalámicos.

Una sustancia transmisora monoaminérgica, la 5-HT, ejerce un efecto inhibitorio de la ingesta de alimentos cuando se infunde en el NPV. Los agonistas serotoninérgicos se han utilizado para el tratamiento de la obesidad en seres humanos. El lugar de acción de tales drogas puede situarse en el tronco cerebral así como en el hipotálamo.

Trastornos de la alimentación

Desafortunadamente, ciertas personas tienen tendencia a padecer trastornos de la alimentación. Algunas personas se vuelven obesas, pese a que nuestra sociedad considere la obesidad poco atractiva y aun cuando las personas obesas por lo general presentan más problemas de salud que las personas con un peso normal y viven menos. Otras (especialmente las mujeres jóvenes) pueden obsesionarse por perder peso: comen poco y aumentan su nivel de actividad hasta que su peso corporal llega a ser extremadamente bajo —a veces con mortales consecuencias—. Y otras consiguen no perder ni ganar peso pero a menudo pierden el control de la ingesta, comiendo cantidades excesivas de comida y tomando después fuertes laxantes o provocándose el vómito. ¿Ha contribuido a explicar estos procesos lo que hemos aprendido sobre la fisiología del apetito?

Obesidad

La obesidad es un problema muy extendido que puede tener graves consecuencias sobre la salud. En los Estados Unidos, aproximadamente el 63 por ciento de los hombres y el 55 por ciento de la mujeres tienen sobrepeso, definido como un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25. La incidencia de la obesidad, definida como un ICM mayor de 30, se ha incrementado en un 50 por ciento en los últimos 20 años, siendo de aproximadamente un 18 por ciento en 1998. Por otra parte, la cantidad de niños con sobrepeso se ha duplicado (Must y cols., 1999; Yanovski y Yanovski, 1999; Hirsch, 2002). Los riesgos para la salud de la obesidad más conocidos incluyen enfermedades cardiovasculares, diabetes, accidentes cerebrovasculares, artritis y algunos tipos de cáncer.

Posibles causas

La obesidad, sin duda, se debe a varias causas, entre ellas el aprendizaje y las diferencias —innatas o adquiridas— de metabolismo. La conducta de comer, al igual que la mayoría de las conductas, está sujeta a modificaciones por aprendizaje. Por desgracia, muchos aspectos de las sociedades modernas, industrializadas, tienden a debilitar el control fisiológico de la ingesta de alimentos. Por ejemplo, de pequeños se nos enseña a comer todo lo que hay en el plato; en realidad, a muchos niños se les premia por comerse todo lo que se les ha puesto y se les castiga si no lo hacen. Como señalaron Birch y cols. (1987), la consecuencia de este tipo de educación puede ser que los niños se hagan menos sensibles al contenido nutritivo de sus dietas. A medida que crecemos, nuestras necesidades metabólicas disminuyen; y si seguimos comiendo

como lo hacíamos cuando éramos más jóvenes, tendemos a acumular grasas. Las señales inhibitorias asociadas con el consumo de alimentos ciertamente no son definitivas: pueden ser superadas por el hábito o por el simple placer de comer algo sabroso.

Tal como se verá, las diferencias genéticas —y sus efectos sobre el desarrollo del cerebro y los órganos implicados en el metabolismo— parecen ser responsables de la impresionante proporción de gente con obesidad exagerada. Pero, como se vio, el problema de la obesidad ha ido aumentando en los últimos años. Está claro que los cambios en la carga genética no pueden explicar este aumento; se han de considerar, entonces, las causas ambientales que han producido cambios en la conducta de las personas.

El peso corporal es el resultado de la diferencia entre dos factores: las calorías que se consumen y la energía que se gasta. Si se consumen más calorías de las que se gastan en forma de calor y energía, se gana peso. Si se gasta más de lo que se consume, se pierde peso. En las sociedades industrializadas modernas, se dispone de comida barata, oportuna, sabrosa, rica en grasas, lo que promueve un aumento de la ingesta. Los restaurantes de comida rápida están a mano, se puede aparcar (o incluso no es necesario en restaurantes en los que se puede comer en el coche) y el tamaño de las porciones que sirven ha aumentado en los últimos años. Últimamente, la gente ha empezado a comer fuera de casa con más frecuencia, y la mayoría de las veces lo hace en restaurantes económicos de comida rápida.

Claro está que estos restaurantes no son el único factor ambiental responsable del aumento de incidencia de la obesidad. Se pueden conseguir tentempiés en cómodas tiendas y máquinas expendedoras, e incluso en las cafeterías escolares se preparan comidas ricas en calorías, con alto contenido en grasa, y bebidas edulcoradas de las que pueden disponer sus jóvenes estudiantes. De hecho, los gerentes de los colegios a menudo dan la bienvenida a la instalación de máquinas expendedoras debido a los ingresos que proporcionan. En añadidura, los cambios de lugar de trabajo afectan al gasto de energías de la gente. La proporción de personas empleadas en trabajos que requieren un alto nivel de actividad física ha disminuido considerablemente, lo que significa que por término medio se necesita menos alimento que antes.

Una de las razones de que muchas personas tengan tanta dificultad para perder peso es que los factores metabólicos parecen tener un importante cometido en la obesidad. De hecho, la mayor parte de los casos de obesidad exagerada se deben, no a un *trastorno de la alimentación* (pese al título de este apartado), sino a un *trastorno metabólico.*

Así como los coches difieren en la eficacia de su combustible, lo mismo sucede con los organismos vivos, y los factores hereditarios pueden afectar al nivel de eficacia. Por ejemplo, los granjeros han criado ganado, cerdos y pollos por su eficacia en convertir el alimento en tejido muscular; y los investigadores han hecho lo mismo con las ratas (Pomp y Nielsen 1999). Las personas también difieren en este tipo de eficiencia. Aquellos que tienen un metabolismo eficaz tienen calorías de sobra para almacenarlas en el depósito de reservas de nutrientes a largo plazo; por lo tanto, tienen problemas para evitar que esas reservas aumenten. Los investigadores se han referido a este caso como un fenotipo «ahorrativo». Por lo contrario, las personas con un metabolismo poco eficaz (un fenotipo «derrochador») pueden ingerir copiosas comidas sin engordar. Un automóvil con un consumo eficaz es algo deseable, pero un organismo con un consumo eficaz corre el peligro de volverse obeso, al menos en un entorno donde la comida es barata y abundante.

Uno de los problemas al estudiar la importancia del metabolismo en el sobrepeso y la obesidad es lo difícil que resulta obtener medidas exactas de la ingesta de alimentos. Por supuesto, si se mantiene a los individuos en un laboratorio o una clínica donde se pueda controlar su ingesta, los investigadores pueden saber exactamente lo que comen. Pero un procedimiento semejante es caro, y los estudios a largo plazo son prácticamente imposibles. Pocas personas están dispuestas a pasar semanas o meses fuera de su casa y su trabajo, en un lugar donde pueda registrarse su toma de alimentos. Uno puede pensar que simplemente se podría pedirles que anoten todo lo que comen, lo que nos diría cuantas calorías de carbohidratos, grasas y proteínas consumen, y esto es lo que han hecho muchos estudios. Pero, hace tiempo se ha comprobado que las personas —especialmente las obesas— no registran con precisión todo lo que comen.

Son dos los factores que afectan la exactitud de los auto-informes de ingesta de alimentos. Los investigadores han descubierto que cuando las personas obesas participan en un estudio que obviamente está relacionado con factores implicados en tener sobrepeso, empiezan a comer menos —al menos, mientras dura el estudio—. Por ejemplo, Goris, Westerterp-Plantega y Westerterp (2000) encontraron que hombres obesos, mientras estaban participando en un estudio de obesidad, comían un 26 por ciento menos de lo que comían durante la semana anterior. Asimismo, al informar acerca su ingesta durante el estudio la valoraban un 12 por ciento por debajo de lo real. En particular subestimaban su ingesta de grasas. En estudios previos se había demostrado que dicha subestimación correlacionaba con el IMC: las personas con sobrepeso tendían más a dar estos informes por debajo de lo real. Tal como señaló Blundell (2000): «Cuanto más se dice a las personas que deberían reducir la cantidad de grasa de su dieta, más dicen ellos lo poco que comen de eso; sin embargo, la ingesta real no parece cambiar e incluso aumenta. Los individuos no quieren reconocer..., ni siquiera a sí mismos, lo que se meten en la boca». (p. 4).

Casi todo el exceso de peso corporal se transforma en grasas. Normalmente, se tiene una determinada cantidad de grasas en los depósitos de nutrientes a largo plazo, y se ingresa y se gasta a diario durante las fases de absorción y de ayuno del metabolismo, pero se mantiene estable la cantidad total. La obesidad se produce cuando los ingresos son superiores a los gastos. Básicamente, se consume energía de dos formas: mediante ejercicio físico y mediante producción de calor. En un estudio llevado a cabo por Levine, Eberhardt y Jensen (1998), se alimentó a personas no obesas con una dicta que contenía 1000 calorías más de las que necesitaban para mantener el peso. Aproximadamente el 39 por ciento de las calorías se transformaron en tejido graso, y cerca de un 26 por ciento en tejido magro, aumento del índice metabólico en reposo y energía requerida para digerir el alimento sobrante. El resto, aproximadamente un 33 por ciento, se destinó a un aumento de la actividad involuntaria: tono muscular, cambios posturales y movimientos de agitación nerviosa. Levine y su equipo denominaron este fenómeno «termogénesis de actividad sin ejercicio» o TASE. En un estudio de seguimiento realizado por Levine, Schleusner y Jensen (2000) se encontraron marcadas diferencias individuales en el nivel de TASE de los sujetos. Dicha variabilidad puede constituir una de las formas en que difieren las personas respecto a la eficacia de su metabolismo.

Las diferencias en el peso corporal (que posiblemente reflejan diferencias fisiológicas en el metabolismo o en el apetito) parecen tener una base hereditaria. Los estudios realizados con gemelos sugieren que entre el 40 y el 85 por ciento de la variabilidad en las grasas corporales se debe a diferencias genéticas (Price y Gottesman. 1991; Allison y cols., 1996; Comuzzie y Allison, 1998). Y, aparentemente, el entorno familiar en que se han educado las personas no tiene un efecto significativo en su peso corporal de adultos: Stunkard y cols. (1986) observaron que el peso de una muestra de individuos que habían sido adoptados cuando eran niños correlacionaba estrechamente con el de sus padres *biológicos*, pero no con el de los *adoptivos*. Sørensen y cols. (1989) llegaron a conclusiones similares en un estudio en el que se comparó a personas adoptadas con sus hermanos o medio hermanos «que tienen en común a uno sólo de los padres», con los que no habían crecido juntos.

¿Por qué se dan estas diferencias genéticas en la eficicacia metabólica? James y Trayhurn (1981) sugirieron que en determinadas condiciones ambientales la eficacia metabólica es ventajosa. Es decir, en lugares donde sólo se dispone intermitentemente de la cantidad suficiente alimento, ser capaz de mantenerse vivo con poca comida y de almacenar los nutrientes excedentes en forma de grasas cuando se dispone de comida durante algún tiempo es un rasgo tremendamente adaptativo. Cuando llega la hambruna, quienes sobreviven son las personas —y sus genes— con un metabolismo eficaz y reservas adecuadas de grasas; es decir, las que tienen un metabolismo eficaz y unas reservas suficientes de grasas. Por lo tanto, el índice metabólico de los individuos puede reflejar las condiciones del ambiente en que han vivido sus antepasados.

Los estudios epidemiológicos apoyan la hipótesis de James y Trayhurn. En la minúscula isla de Nauru, con tan solo 13 km^2 de territorio, hay una reserva de guano procedente de las aves marinas que en la actualidad está siendo explotada por compañías de fertilizantes, ya que es una importante fuente de fosfatos. La renta media *per capita* en Nauru ha pasado repentinamente de ser muy baja a ser una de las más altas en el mundo (Gibbs, 1996). Con esta prosperidad, han llegado un tipo de vida mucho menos activo y la capacidad de comprar caras comidas importadas. En el curso de una generación, los isleños de Nauru se han vuelto las personas más obesas de la tierra.

Ravussin y cols. (1994) estudiaron a dos grupos de indios Pima, que viven entre el suroeste de los Estados Unidos y el noroeste de México. Los nativos de los dos grupos parecían tener los mismos antecedentes genéticos: hablaban el mismo idioma y tenían en común tradiciones históricas. Los dos grupos se separaron hace unos 700-1000 años y ahora viven en condiciones ambientales muy diferentes. Los indios Pima del suroeste de los Estados Unidos consumen una dieta americana, rica en grasas, y pesan por término medio unos 90 kg, considerando a hombres y mujeres en conjunto. Por el contrario, el estilo de vida de los Pimas mexicanos es probablemente muy similar al de sus antepasados. Pasan muchas horas trabajando en una agricultura de subsistencia, consumen una dieta baja en grasas y pesan una media de 64 kg. El nivel de colesterol de los Pimas estadounidenses es mucho más alto que el de los Pimas mexicanos, y la tasa de diabetes es más de cinco veces mayor en los norteamericanos. Estos datos demuestran que los genes que favorecen un metabolismo eficaz son beneficiosos para quienes han de trabajar duro para obtener sus calorías, pero que esos mismos genes se vuelven una desventaja cuando las personas viven en un entorno en el que los requerimientos físicos son escasos y la comida rica en calorías es barata y abundante.

Los factores no genéticos también pueden afectar la eficacia del metabolismo. Estudios realizados con seres humanos y con animales de laboratorio sugieren que la sobrealimentación o la desnutrición tempranas pueden provocar obesidad en etapas posteriores de la vida. Primero, consideremos los efectos de la sobrealimentación. Davidowa y Plagemann (2001) compararon ratas adultas que habían sido sobrealimentadas en etapas tempranas de la vida con otras que habían sido alimentadas normalmente. Produjeron sobrealimentación con el simple procedimiento de separar algunas crías de algunas de las camadas, lo que hizo que las crías restantes recibieran más leche de sus madres. Las ratas que habían sido sobrealimentadas cuando eran crías manifestaron un sobrepeso persistente en la vida adulta. Además, la leptina dejó de ejercer el efecto de extinguir la frecuencia de descarga de las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo. Como

se vio, la leptina normalmente disminuye el apetito y aumenta la actividad metabólica. La sobrealimentación en épocas tempranas parece desensibilizar al cerebro ante los efectos antiobesidad de la leptina.

La desnutrición puede asimismo favorecer la obesidad. En los niños cuyo crecimiento está atrofiado debido a malnutrición durante la infancia, la incidencia de obesidad en la vida adulta es más alta. Hoffman y cols (2000) observaron que dicho efecto puede deberse a una elevada eficacia metabólica. Encontraron que los niños pobres desnutridos que vivían en barrios de chabolas de São Paulo (Brasil) presentaban un nivel más bajo de descomposición de grasas en condiciones de ayuno. Los investigadores sugirieron que tal incremento de la eficacia metabólica puede poner al niño en peligro de padecer obesidad en la vida adulta (suponiendo, claro está, que consigan obtener una cantidad suficiente de comida).

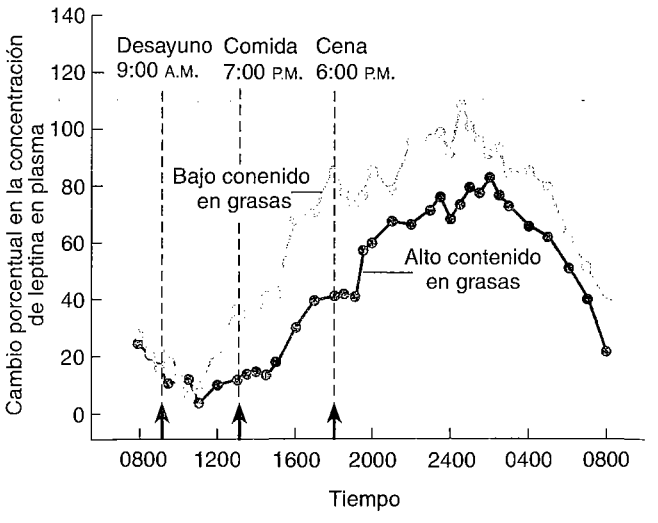
Como se vio antes, el estudio de los ratones *ob* llevó al descubrimiento de la leptina, la hormona secretada por tejido adiposo bien nutrido. La explicación de la obesidad en los ratones *ob* era sencilla: los animales no podían producir leptina. Tras este descubrimiento, los investigadores han estado intentando determinar si entender la función de la leptina puede ayudar a comprender al menos algunas de las causas de la obesidad en humanos.

Hasta el momento, los investigadores han encontrado varios casos de obesidad familiar provocada por la falta de leptina debido a la mutación del gen responsable de su producción (Montague y cols., 1997; Strobel y cols., 1998; Ozata, Ozdemir y Licinio, 1999), e indudablemente se descubrirán más. Farooqi y cols. (2001) localizaron tres familias no relacionadas con mutaciones que ocasionaron niveles algo bajos de leptina. Estas mutaciones también causaron obesidad. No obstante, este tipo de mutaciones es poco frecuente. De modo que no explican la inmensa mayoría de los casos de obesidad. Schwartz y cols (1996) hallaron que la concentración plasmática de leptina estaba relacionada con la cantidad total de grasa corporal, tanto en personas obesas como personas delgadas. Así pues, casi todos los investigadores opinan que si la leptina interviene en la obesidad humana, lo más probable es que lo haga reduciendo la *sensibilidad* a la hormona, no disminuyendo su secreción.

¿Cómo pueden diferir las personas en cuanto a su sensibilidad a la leptina? Un posible mecanismo sería una mutación del gen responsable de que se produzca el receptor de leptina. De hecho, tres cepas de roedores obesos —el *ratón db,* la *rata obesa* y la *rata Zucker*— presentan todas ellas mutaciones del gen del receptor de leptina (Gura, 1997). Pero la obesidad familiar en seres humanos debida a una anomalía del gen del receptor de leptina parece ser un fenómeno muy poco frecuente. (Clément y cols., 1998).

La leptina es un péptido, y los péptidos normalmente no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Pero existe un mecanismo activo que transporta las moléculas de leptina a través de esta barrera, de modo que la hormona pueda ejercer sus efectos comportamentales y metabólicos (Banks y cols., 1996; Golden, MacCagnan y Pardridge, 1997). Caro y cols. (1996) sugirieron que diferencias en la eficacia real de este sistema de transporte podrían ser una de las causas de obesidad. Si la cantidad de leptina que atraviesa la barrera hematoencefálica no es mucha, la señal de leptina que llega al encéfalo será más débil de lo que debe ser. Caro y su equipo observaron que, aunque en personas obesas el nivel de leptina en sangre era un 318 por ciento más alto, en el líquido cefalorraquídeo sólo era un 30 por ciento más elevado (lo cual probablemente se relacione con la concentración de la hormona en el encéfalo). Por tanto, las diferencias en la sensibilidad a la leptina podrían deberse a diferencias en el transporte de moléculas de leptina al encéfalo.

Los datos sugieren que los factores ambientales pueden afectar a la sensibilidad a la leptina. Como se sabe, una dieta rica en grasas contribuye a que se gane peso. Dicho efecto en parte se debe al hecho de que un gramo de grasa contiene aproximadamente nueve calorías, mientras que un gramo de hidratos de carbono o de proteínas tiene unas cinco. Pero parece que también hay otras razones. En un estudio con seres humanos, Havel y cols. (1999) observaron que comidas ricas en grasas provocaban un aumento menor de la concentración plasmática de leptina que las comidas pobres en grasas del mismo contenido calórico. Este dato sugiere que una dieta rica en grasas disminuye la fuerza del principal factor de la saciedad a largo plazo (véase la ***figura 12.27***).



12.27

Cambio porceptual en la concentración de leptina en plasma en respuesta a comidas con alto o bajo contenido en grasa, del mismo valor calórico.

(Modificado de Havel, P. J., Townsend, R., Chaump, L., y Teff, K. *Diabetes,* 1999, *48,* 334-341).

Como si duda se habrá observado, muchas personas ganan peso a medida que envejecen. Ciertamente, son varias las causas de esta tendencia, entre ellas un descenso del nivel de actividad física. Pero algunos datos indican que pueden darse cambios asociados a la edad en la sensibilidad a la leptina. Scarpace, Matheny y Tümer (2001) hallaron que las neuronas del hipotálamo en ratas obesas de edad avanzada respondían menos a la leptina que las de ratas con un peso normal. También observaron una reducción del 50 por ciento en la cantidad de receptores de leptina, lo que puede explicar esta diferencia. Como se vio antes en este capítulo, el receptor MC4 participa en el control de la ingesta de alimentos y el metabolismo. Varios grupos de investigadores (Vaisse y cols., 1998 ; Yeo y cols., 1998; Farooqi y cols, 2000) han encontrado familias con obesidad grave, causada por una mutación del receptor MC4. Parece ser que la mutación del receptor MC4 es la causa genética directa más frecuente de obesidad grave. Aproximadamente un 4 por ciento de estas personas tienen una mutación de dichos receptores (Barsh, Farooqi y O'Rahilly, 2000).

El último factor fisiológico que se mencionará en este apartado es una sustancia química conocida como **proteína de desacoplamiento (UCP)**. Esta proteína se localiza en las mitocondrias y puede ser uno de los factores que determinen el ritmo al que un animal quema sus calorías. En otras palabras, puede ser un factor que intervenga en la eficacia metabólica. La proteína de desacoplamiento fue descubierta por Nicholls y Wenner (1972) en el tejido adiposo pardo. Esta forma particular de tejido graso se dedica fundamentalmente a la producción de calor y se encuentra en muchas especies de animales, en especial las que necesitan aumentar su temperatura corporal tras la hibernación. (En los seres humanos desaparece poco después del nacimiento). La UCP afecta a las membranas de las mitocondrias, por lo que en vez de producir moléculas de ATP que la célula pueda usar como fuente de energía, la energía derivada de metabolizar combustible se «desperdicia» en forma de calor.

Más recientemente, los investigadores han descubierto otros dos tipos de proteína de desacoplamiento. La UCP2 se halla en el tejido adiposo blanco —el tipo de tejido adiposo que se utiliza para almacenar triglicéridos—. La UCP3 se encuentra en los músculos, y esta modalidad probablemente desempeña la función más importante en el metabolismo. Mediante métodos de genética molecular, Clapham y cols. (2000) crearon una cepa de ratones que producía un nivel anormalmente alto de UCP3 en sus músculos esqueléticos. Estos animales comían más que los ratones normales, pero estaban delgados y tenían un nivel mucho más bajo de grasa corporal. Por otra parte, Schrauwen y cols (1999) hallaron que los niveles de UCP3 de indios Pima correlacionaban negativamente con el índice de masa corporal y positivamente con el índice metabólico. En otras palabras, los indios Pima con niveles altos de UCP3 tenían un fenotipo «ahorrativo» que contribuía a protegerles de la obesidad.

Tratamiento de la obesidad

La obesidad es extremadamente difícil de tratar; el enorme éxito económico de los libros de dietas, las clínicas de adelgazamiento y los programas de reducción de peso demuestran los problemas que tienen las personas para perder peso. Para ser más precisos, muchos programas les ayudan a perder peso inicialmente, pero luego éste se recupera rápidamente. Kramer y cols. (1989) informaron de que cuatro o cinco años después de participar en un programa de modificación de conducta para perder peso que duró quince semanas, menos del 3 por ciento de los participantes lograron mantener la pérdida de peso conseguida durante el programa. Algunos expertos han sugerido que, dado que la tasa de éxito a largo plazo es extremadamente baja, quizá se debería dejar de tratar la obesidad hasta que tengan las terapias que se ofrecen sean más satisfactorias. Como Wooley y Garner (1994) dijeron:

> Deberíamos dejar de ofrecer tratamientos para perder peso ineficaces. Los investigadores que crean que han inventado una ratonera mejor deberían probarla en condiciones experimentales controladas antes de presentar su cebo a la población. Únicamente admitiendo que nuestros tratamientos no funcionan —y demostrando que somos conscientes de ello retirando su oferta— podremos empezar a superar un siglo de reclutar para el fracaso a las personas obesas.

Sea cual sea la causa de la obesidad, la verdad sobre el metabolismo es ésta: si el ingreso de calorías supera al gasto de calorías, las grasas corporales aumentan. Ya que es difícil aumentar lo suficiente el factor «gasto de calorías» de esta ecuación para hacer que el peso de una persona obesa recupere su valor normal, la mayoría de tratamientos de la obesidad intentan reducir el «ingreso de calorías». La extraordinaria dificultad que tienen las personas obesas para reducir su ingesta calórica durante un período prolongado de tiempo (es decir, durante el resto de sus vidas) ha llevado a inventar ciertos procedimientos extraordinarios. En este apartado se describirán métodos mecánicos, quirúrgicos y farmacológicos concebidos con el fin de que las personas obesas coman menos.

Comer requiere abrir la boca. Este hecho tan obvio llevó a desarrollar el procedimiento de atar las mandíbulas mediante un alambre en los dientes que impide que la per-

proteína de desacoplamiento (UCP) Proteína mitocondrial que facilita la transformación de de los nutrientes en calor.

sona abra la boca. Al paciente no se le permite ayunar; se le da una dieta líquida, que sorbe con una paja. Por supuesto, no hay garantías de que una persona ingiera menos calorías diarias por el simple hecho de que se le prive de la oportunidad de masticar. De hecho, Munro y cols. (1987) comunicaron que algunos de sus pacientes incluso conseguían ganar peso con una dieta líquida. Sin embargo, muchos pacientes logran perder peso. Por desgracia, casi todos ellos lo recuperan cuando se les quitan los alambres, y muchos se vuelven aún más obesos de lo que eran antes de empezar el tratamiento.

Para reducir la tasa de recidivas, algunos terapeutas sujetaron un hilo de nailon alrededor de la cintura de sus pacientes después de que éstos hubieran perdido peso con el procedimiento del alambre bucal. Los cabos del hilo se ataban de forma que el cordón no se pudiera quitar a no ser que se cortara. Desgraciadamente, esto es lo que hicieron casi la mitad de los pacientes.

Los cirujanos también han llegado a implicarse en el intento de ayudar a perder peso a las personas obesas. Los procedimientos que han desarrollado consisten bien en reducir la cantidad de comida que puede ingerirse durante una comida, o en obstaculizar la absorción de calorías por los intestinos. Las intervenciones quirúrgicas se han hecho en el estómago, en el intestino delgado o en ambos órganos.

El procedimiento quirúrgico más frecuente para reducir la ingesta de comida ha sido hacer más pequeño el estómago de la persona. En las intervenciones iniciales de hecho se extirpaba parte del estómago, pero siguiendo métodos más recientes se grapa una parte de éste para cerrarlo o se coloca una faja a su alrededor de modo que sólo pueda dilatarse hasta cierto límite —procedimiento conocido como *gastroplastia* (literalmente, «remodelamiento del estómago»)—. Lo ideal sería que la gastroplastia provocara una sensación de saciedad tras la ingesta de una pequeña cantidad de comida. Pero, en realidad, la cirugía suele producir *nimiedad* (ampulosidad), una sensación desagradable de sentirse lleno (del latín *nimius*, «ampuloso» o «excesivo»). Los pacientes dejan de comer, no porque se sientan satisfechos sino porque se sienten tan incómodos que no pueden seguir comiendo.

Los cirujanos han puesto a punto diversos procedimientos que reducen la absorción de alimento a nivel intestinal. Todos ellos reorganizan los intestinos, de forma que los alimentos recorren una vía más corta para llegar al intestino grueso, lo que reduce el tiempo de absorción de los nutrientes. Los nutrientes que no han sido absorbidos, naturalmente, se eliminan del cuerpo, por lo que no es de extrañar que dichas intervenciones produzcan por lo general diarreas y flatulencias (exceso de gases en el intestino. Muchos tipos de derivaciones intestinales quirúrgicas no se limitan a interferir en la absorción; también reducen la ingesta de comida al producir nimiedad. Tras algunas de estas intervenciones, la comida a medio digerir inunda regiones de los intestinos que normalmente sólo reciben alimentos bien digeridos, y esto resulta en una sensación de malestar.

Además de producir diarrea y flatulencia, las derivaciones intestinales quirúrgicas pueden provocar reacciones adversas tales como proliferación de bacterias y producción de toxinas en el segmento del intestino intervenido; déficit de hierro, de vitamina B_{12}, de vitamina B_1 o de proteínas; y anomalías en el metabolismo del calcio. Una carencia grave de vitamina B_1 (tiamina) puede dañar al sistema nervioso; tal como se verá en el capítulo 14, esto puede desembocar en una pérdida permanente de memoria. Por supuesto, si los médicos controlan cuidadosamente el estado del paciente tras la intervención quirúrgica, tales complicaciones pueden evitarse o remediarse; pero no todos los pacientes cooperan con los médicos en los cuidados posoperatorios.

Un tipo de terapia menos drástica de la obesidad —el ejercicio físico— brinda ventajas significativas. El ejercicio quema calorías, claro está, pero también parece tener efectos beneficiosos en el índice metabólico. Bunyard y cols. (1998) registraron en hombres de mediana edad que participaron en un programa de ejercicio aeróbico durante seis meses una disminución de grasa corporal y un aumento de sus necesidades energéticas diarias —un 5 por ciento en los hombres obesos y un 8 por ciento en los delgados—. (Recuérdese que tener un metabolismo menos eficaz significa que es más fácil evitar el aumento de peso). Gurin y cols. (1999) observaron que un programa de ejercicios ayudaba a niños obesos a perder grasa y tenía además la ventaja de aumentar la densidad ósea. Por supuesto, un programa de ejercicio físico regular requiere dedicarle tiempo y esfuerzo, lo que no todo el mundo puede —o quiere— hacer.

King y cols (2001) estudiaron la relación entre el tipo de trabajo y la actividad durante el tiempo de ocio, y el peso corporal de las personas. Comprobaron que los dos factores eran importantes. Las personas con trabajos que requieren más actividad física pesaban menos que las que tenían trabajos sedentarios, y las personas que decían hacer ejercicio moderado o intenso con regularidad pesaban menos que aquellas físicamente inactivas en su tiempo de ocio. De los dos factores, el nivel de actividad durante el tiempo de ocio era el más importante.

Otro tipo de terapia para la obesidad —el tratamiento farmacológico— promete buenos resultados. Los fármacos pueden ayudar a la gente a perder peso de tres modos: reduciendo la cantidad de comida que se ingiere, impidiendo que se digieran ciertos alimentos ingeridos y aumentando su índice metabólico (esto es, aportando un fenotipo «derrochador»).

Como se vio anteriormente en este capítulo, los agonistas serotoninérgicos inhiben la ingesta. En una revisión, Bray (1992) llegó a la conclusión de que los agonistas de la serotonina pueden resultar útiles en programas de adelgazamiento. No obstante, se observó que una de las drogas más utilizadas con esta finalidad, la fenfluramina,

tenía peligrosos efectos secundarios, incluyendo hipertensión pulmonar y lesiones en las válvulas cardíacas, razón que motivó su retirada del mercado en los Estados Unidos (Blundell y Halford, 1998). La fenfluramina actúa estimulando la liberación de 5-HT. Por suerte, otro fármaco, la sibutramina, tiene efectos tarapeúticos similares y aún no se ha asociado con efectos secundarios graves.

Un fármaco distinto, el orlistat, interfiere en la absorción de grasas por parte del intestino delgado. Como resultado, algunas de las grasas de la dieta de la persona atraviesan el aparato digestivo y se excretan con las heces. Un estudio placebo-comparativo con doble anonimato realizado por Hiel y cols. (1999) reveló que el orlistat ayudaba a las personas a mantener la pérdida de peso que habían logrado en un programa convencional de adelgazamiento.

Como se ha visto, el apetito puede estimularse activando receptores de NPY, HCM, orexina y *ghrelin*; y puede suprimirse gracias a la activación de receptores de leptina, CCK, CART y MC4. También puede inhibirse el apetito activando autorreceptores inhibitorios presinápticos Y2 mediante el PYY. El fármaco C75, que interfiere en el metabolismo de los ácidos grasos, abole drásticamente la toma de alimentos y reduce el peso corporal. La mayoría de estas sustancias orexígenas y anorexígenas afectan asimismo al metabolismo: las sustancias orexígenas tienden a disminuir el índice metabólico, mientras que las anorexígenas tienden a aumentarlo. Además, la proteína de desacoplamiento hace que los nutrientes se «quemen» —se conviertan en calor en vez de tejido adiposo—. ¿Son prometedores tales descubrimientos para el tratamiento de la obesidad? ¿Hay alguna posibilidad de que los investigadores descubran fármacos que estimulen o bloqueen estos receptores, reduciendo así el apetito de las personas y aumentando la velocidad a la que queman las calorías en vez de almacenarlas? Las empresas farmacéuticas así lo esperan y están trabajando firmemente para elaborar medicamentos que puedan lograrlo, ya que saben que habrá una gran cantidad de gente dispuesta a pagar por ellos.

La variedad de métodos —quirúrgicos, mecánicos, conductuales y farmacológicos— que los terapeutas y los cirujanos han puesto a punto para tratar la obesidad atestiguan la tenacidad del problema. La dificultad esencial, más allá de la que origina tener un metabolismo eficaz, es que comer es algo placentero y es fácil ignorar o hacer caso omiso de las señales de saciedad. Pese a que se ha obtenido relativamente poco éxito hasta ahora, personalmente somos optimistas respecto a lo que puede deparar el futuro. Pensamos que si se averigua más acerca de la fisiología de las señales de hambre, las señales de saciedad y el refuerzo que aporta comer, se podrán desarrollar fármacos seguros y eficaces que atenúen las señales que llevan a consumir alimentos y que refuercen las que llevan a dejar de hacerlo.

Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa

La mayor parte de las personas cuando tienen algún trastorno de alimentación tienden a comer demasiado. Sin embargo, algunas, en especial las chicas jóvenes adolescentes, presentan el problema contrario: comen demasiado poco, hasta llegar incluso a la inanición. Este trastorno se llama **anorexia nerviosa**. Otro trastorno de la ingesta, la **bulimia nerviosa**, se caracteriza por una pérdida del control de la ingesta de alimentos. (El término *bulimia* procede del griego *bous*, «buey», y *limos*, «hambre»). Las personas que padecen bulimia nerviosa se atracan periódicamente de comida, en particular de postres o aperitivos, y sobre todo por la tarde o por la noche. Estos regodeos normalmente se siguen de vómitos provocados o del uso de laxantes, y de sentimientos de depresión y culpa (Mawson, 1974; Halmi, 1978). Con esta mezcla de «atracones» y «purgas», la ingesta neta de nutrientes (y, en consecuencia, el peso corporal) de las personas con bulimia puede variar; Weltzin y cols. (1991) comunicaron que el 19 por ciento de éstas comen menos de lo normal, el 37 por ciento ingieren una cantidad normal de alimentos y el 44 por ciento comen en exceso. Los episodios de bulimia en algunos pacientes se acompañan de anorexia nerviosa. Ésta es más frecuente que la anorexia, y al parecer su incidencia va en aumento (Walsh y Devlin, 1998).

El significado literal de la palabra *anorexia* alude a una pérdida de apetito, pero a las personas que sufren este trastorno habitualmente les atrae —incluso les preocupa— la comida. Pueden disfrutar cocinando para otras personas, coleccionando recetas e incluso acumulando comida que no se comen. Broberg y Bernstein (1989) presentaron a jóvenes con anorexia y jóvenes muy delgadas (pero sin anorexia) un apetitoso y caliente bollo de canela. Lo trocearon y les dijeron que podían comer si querían. Durante los 10 minutos siguientes, los experimentadores les extrajeron muestras de sangre y analizaron su contenido de insulina. Observaron que ambos grupos de sujetos mostraban un aumento del nivel de insulina; sorprendentemente, el incremento era incluso mayor en las chicas con anorexia. Así pues, no se puede concluir que los sujetos con anorexia sencillamente no respondan a la comida (véase la ***figura 12.28***). Por cierto, como se habrá

anorexia nerviosa Trastorno que afecta más frecuentemente a mujeres jóvenes: preocupación excesiva por el sobrepeso que lleva a guardar dietas extremas y a menudo a hacer ejercicio físico compulsivamente; puede conducir a la inanición.

bulimia nerviosa Episodios de hambre e ingesta excesivos, que a menudo se siguen de vómitos provocados o purgas con laxantes; en ocasiones se observa en personas con anorexia nerviosa.

supuesto, los sujetos normales se comieron el bollo de canela pero no así los que sufrían anorexia, quienes dijeron no tener hambre.

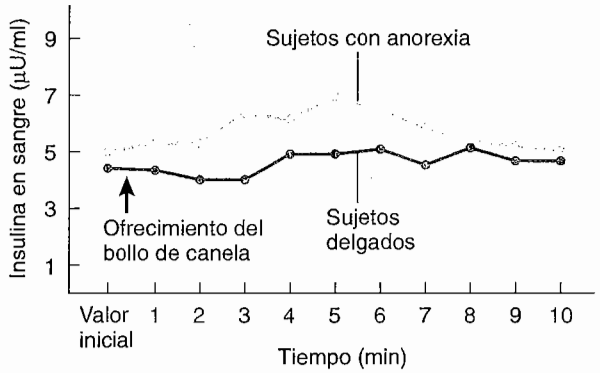
Aunque las personas con anorexia podrían no ser inconscientes de la finalidad de la comida, manifiestan un intenso temor a engordar, el cual persiste incluso cuando adelgazan peligrosamente. Muchas se entrenan montando en bicicleta, corriendo, o caminando y paseando casi constantemente. Los estudios realizados con animales sugieren que este aumento de actividad puede ser resultado del ayuno. Cuando se priva a ratas de comida, pasan cada vez más tiempo dando vueltas en una rueda de actividad si pueden disponer de ella, aun cuando hacerlo significa que los animales pierdan peso más rápidamente (Routtenberg, 1968). Algunos investigadores opinan que el ejercicio estimula la degradación de los lípidos en ácidos grasos y glicerol, reduciendo efectivamente la sensación de hambre. Wilckens, Schweiger y Pirke (1992) observaron que la conducta de dar vueltas en la rueda de actividad inducida por privación de comida podía inhibirse con drogas estimulantes de los receptores 5-HT_{1C}.

El hecho de que la anorexia nerviosa se manifieste principalmente en chicas jóvenes ha suscitado explicaciones tanto biológicas como sociales. La mayor parte de los psicólogos apoyan estas últimas, y concluyen que el factor responsable de este trastorno es la importancia que concede nuestra sociedad a la esbeltez —en particular en la mujer—. Sin embargo, el éxito de la terapia no es especialmente alentador: Ratnasuriya y cols. (1991) informaron de que sólo el 29 por ciento de un grupo de pacientes tratados de anorexia nerviosa tuvieron, después de veinte años, una recuperación satisfactoria. Casi el 15 por ciento de los pacientes habían muerto por suicidio o por complicaciones de la enfermedad. Muchas personas con anorexia padecen osteoporosis, y las fracturas de huesos son frecuentes. Cuando la pérdida de peso llega a ser grave, desaparece la menstruación. Algunos informes preocupantes (Artmann y cols., 1985; Herholz, 1996; Kingston y cols., 1996) señalaron que las imágenes de TAC revelaban una dilatación de los ventrículos y un ensanchamiento de los surcos de la corteza cerebral, lo cual indica reducción de tejido cerebral. El ensanchamiento de los surcos, pero no la dilatación ventricular, aparentemente remite después de la recuperación.

Hay claros indicios, procedentes básicamente de estudios realizados con gemelos, de que los factores hereditarios desempeñan un cometido importante en la manifestación de la anorexia (Russell y Treasure, 1989; Walters y Kendler, 1995; Kortegaard y cols., 2001). El que haya factores hereditarios sugiere que podrían estar involucradas anomalías en mecanismos fisiológicos. Como se supondrá, muchos investigadores han sugerido que la anorexia y la bulimia pueden deberse a anomalías bioquímicas o estructurales de los mecanismos cerebrales que controlan el metabolismo o la ingesta de comida. En una revisión de la literatura, Fava y cols. (1989) refirieron que en algunos estudios se habían encontrado pruebas de cambios en los niveles de NA, 5-HT y opiáceos en personas con anorexia nerviosa; y en los de NA y 5-HT en personas con bulimia nerviosa. Muchos investigadores han comunicado que los niveles endocrinos de pacientes con anorexia están alterados, pero estos cambios probablemente sean consecuencia del trastorno, no su causa. En la mayoría de los casos, el sistema endocrino recobra los valores normales cuando el paciente se recupera.

Algunos investigadores han sugerido que el neuropéptido Y pudiera desempeñar una función en la anorexia (Kaye y cols., 1990; Kaye y cols., 1996). Kaye y su equipo observaron elevados niveles de este péptido en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con anorexia cuyo peso era extremadamente bajo. No obstante, una vez que los pacientes recuperaban su peso normal, los niveles de neuropéptido Y volvían asimismo a ser normales. Los investigadores sugirieron que la elevación del nivel de NPY es una respuesta a la pérdida de peso y que, al menos en parte, explica la obsesión por la comida, característica de la anorexia. Por otra parte, el alto nivel de NPY probablemente sea responsable de que estas pacientes no tengan la menstruación. (Recuérdese que el neuropéptido Y suprime la ovulación en animales de laboratorio). Como cabría esperar, los niveles de leptina en el LCR de pacientes con anorexia cuyo peso está por debajo de lo normal son bajos. No obstante, si los pacientes empiezan de nuevo a comer, los niveles de leptina alcanzan los valores normales incluso antes de que se restituya el peso, lo cual puede dificultarles mantener la ganancia de peso (Mantzoros y cols., 1997).

No se puede descartar la posibilidad de que ciertas alteraciones bioquímicas de las funciones cerebrales relacionadas con el metabolismo o con la ingesta de alimentos



12.28

Efectos de ver y oler un bollo de canela caliente sobre la secreción de insulina en mujeres con anorexia y mujeres delgadas, no anoréxicas.

(Modificado Broberg, D. J., and Bernstein, I. L. *Physiology and Behavior,* 1989, *45,* 871–874).

subyazcan a la anorexia nerviosa. Las medidas de neurotransmisores, neuromoduladores y sus metabolitos en el líquido cefalorraquídeo son un índice tosco e indirecto de la liberación y la actividad de estas sustancias en el encéfalo. Por desgracia, no se dispone de un buen modelo animal de la anorexia para estudiarla en el laboratorio.

Los científicos han intentado tratar la anorexia nerviosa con muchos fármacos que aumentan el apetito en personas no anoréxicas o en animales de laboratorio —por ejemplo, medicaciones antipsicóticas, fármacos que estimulan los receptores adrenérgicos α_2, L-dopa y THC (el componente activo de la marihuana—. Desgraciadamente, ninguna de estas sustancias ha resultado ser eficaz en sí misma (Mitchell, 1989). En un estudio (Halmi y cols., 1986) se ha observado que la ciproheptadina, una sustancia antihistaminérgica que también tiene un efecto antiserotoninérgico, parecía acelerar la recuperación de los pacientes con anorexia. El fármaco ayudó sólo a los pacientes que no tenían bulimia; de hecho, interfirió en la recuperación de los pacientes que presentaban bulimia. Estos resultados aún no han sido corroborados por otras investigaciones. En cualquier caso, el hecho de que las personas con anorexia habitualmente estén obsesionadas por la comida (y tengan niveles altos de NPY en el líquido cefalorraquídeo) sugiere que este trastorno no se debe a la falta de hambre. Ha habido más suerte con la bulimia nerviosa; varios estudios sugieren que los agonistas de la serotonina, como por ejemplo la fluoxetina (una sustancia antidepresiva, más conocida como Prozac), pueden ayudar en el tratamiento de este trastorno (Advokat y Kutlesic, 1995; Kaye y cols., 2001). No obstante, la fluoxetina no ayuda a los pacientes con anorexia (Attia y cols., 1998).

La anorexia nerviosa es una enfermedad grave; conocer sus causas es algo más que una cuestión académica. Confiemos en que las investigaciones acerca del control biológico y social de la ingesta de comida y del metabolismo nos ayuden a comprender este enigmático y peligroso trastorno.

resumen intermedio

Trastornos de la alimentación

En dos tipos de trastornos de la alimentación, la obesidad y la anorexia/bulimia nerviosa, se dan graves problemas de salud. Aunque los efectos ambientales, como aprender a comerse todo lo que hay en el plato y presentar la comida de modo apetecible, pueden contribuir a que se coma en exceso, la principal causa de ello parece ser un metabolismo eficaz, que permite la fácil acumulación de grasas. El índice metabólico está controlado por factores hereditarios y factores ambientales. Los estudios sobre adopción no han encontrado pruebas de que el entorno familiar temprano ejerza un efecto significativo sobre el peso corporal en la edad adulta. Pero otros factores ambientales desempeñan una función relevante en la manifestación de la obesidad. Un elevado porcentaje de indios Pima residentes en Estados Unidos, cuyo régimen alimenticio tiene un alto contenido de grasas, llegan a ser obesos y, en consecuencia, padecen diabetes. Por lo contrario, los indios Pima de México, que trabajan duramente en una agricultura de subsistencia y cuya dieta es baja en grasas, se mantienen delgados y en ellos la obesidad es poco frecuente.

Hasta el momento hay pocas pruebas de que la obesidad humana se relacione con una secreción insuficiente de leptina, como es el caso de los ratones *ob*; en general, la personas obesas tienen elevados niveles de leptina en sangre. Tampoco existen datos evidentes de que en estas personas se de una anomalía en los receptores de leptina, como sucede en los ratones *db* y en las ratas *Zucker*. Una posible causa de la hiposensibilidad a la leptina en los individuos obesos pudiera ser que el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica fuera poco eficiente Por otra parte, una comida rica en grasas provoca un aumento de los niveles de leptina menor que una comida baja en grasas; y la obesidad debida a una dieta rica en grasas lleva a una disminución de la sensibilidad a la leptina. La causa genética precisa más significativa de la obesidad grave es la mutación del receptor MC4, el cual responde al orexígeno PRAG y al anorexígeno a-MSH.

Los investigadores han probado diversos tratamientos mecánicos, quirúrgicos y farmacológicos de la obesidad, pero aún no se ha encontrado una panacea. La mayor esperanza probablemente la aportan los fármacos: los agonistas específicos de la serotonina suprimen la ingesta y disminuyen el peso corporal. En la actualidad, muchas empresas farmacéuticas están intentando aplicar los resultados de los descubrimientos de orexígenos y anorexígenos descritos en este capítulo al desarrollo de fármacos para combatir la obesidad.

La anorexia nerviosa es un trastorno grave —que incluso pone en peligro la vida—. Aunque los pacientes con anorexia evitan comer, a menudo siguen preocupándose por la comida y su nivel de insulina aumenta cuando se les presenta un estímulo apetitoso. La bulimia nerviosa (que en ocasiones se asocia con la anorexia) consiste en episodios periódicos de atracones de comida seguidos por purgas. Los investigadores están empezando a estudiar las posibles anomalías en la regulación de neurotransmisores y neuropéptidos que parecen intervenir en el control de la ingesta normal de comida, para determinar si pueden desarrollarse tratamientos médicos de la anorexia y la bulimia. Hasta el momento, no se han encontrado fármacos eficaces para tratar la anorexia nerviosa; pero la fluoxetina, un agonista serotoninérgico utilizado en el tratamiento de la depresión, puede contribuir a eliminar los episodios de bulimia.

En este apartado y el anterior se han presentado varios neuropéptidos y péptidos periféricos que participan en el control de la toma de alimentos y el metabolismo. En la tabla 12.1 se resume la información sobre dichas sustancias (véase la ***tabla 12.1***).

12.1

Neuropéptidos y péptidos periféricos implicados en el control de la ingesta de alimentos y del metabolismo

NEUROPÉPTIDOS

Nombre	*Localización de los cuerpos celulares*	*Localización de los terminales*	*Interacción con otros péptidos*	*Efectos fisiológicos y comportamentales*
Hormona concentradora de melanina (HCM)	Región del hipotalámo lateral que rodea al trígono cerebral	Neocorteza, sustancia gris periacueductal, formación reticular, tálamo, locus coeruleus, neuronas de la médula espinal que controlan el sistema nervioso simpático	Inhibida por la leptina y CART/α-MSH; activada por NPY/PRAG	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico
Orexina	Región del hipotálamo lateral que rodea al trígono cerebral	Similar a la de las neuronas HCM	Inhibida por la leptina y CART/α-MSH; activada por NPY/PRAG	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico
Neuropéptido Y (NPY)	Núcleo arqueado del hipotálamo	Núcleo paraventricular, neuronas de la región perifornical que contienen HCM y orexina	Inhibida por la leptina	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico
Proteína relacionada con agouti (PRAG)	Núcleo arqueado del hipotálamo (se localiza junto con NPY)	Mismas regiones que las neuronas NPY	Inhibida por la leptina	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico; actúa como agonista de los receptores MC4
Transcripción regulada por cocaína y anfetamina (CART)	Núcleo arqueado del hipotálamo	Núcleo paraventricular, hipotálamo lateral, sustancia gris periacueductal, neuronas de la médula espinal que controlan el sistema nervioso simpático	Activada por la leptina	Supresión de la ingesta de alimentos, aumento del índice metabólico
α-melanotropina (a-MSH)	Núcleo arqueado del hipotálamo (se localiza junto con CART)	Mismas regiones que las neuronas CART	Activada por la leptina	Supresión de la ingesta de alimentos, aumento del índice metabólico; actúa como antagonista de los receptores MC4

PÉPTIDOS PERIFÉRICOS

Nombre	*Dónde se produce*	*Lugar de acción*	*Efectos fisiológicos y comportamentales*
Leptina	Tejido graso	Inhibe las neuronas NPY/PRAG; excita las neuronas CART/ α-MSH	Supresión de la ingesta, aumento del índice metabólico
Insulina	Páncreas	Similares a los de la leptina	Similares a los de la leptina
Ghrelin	Sistema gastrointestinal	Activa las neuronasNPY/PRAG	Ingesta de alimentos
Pancreocimina	Duodeno	Neuronas del píloro	Supresión de la ingesta de alimentos
Péptido YY_{3-36} (PYY)	Sistema gastrointestinal	Inhibe las neuronas NPY/PRAG	Supresión de la ingesta de alimentos

Lecturas recomendadas

Barsh, G. S., and Schwartz, M. W. Genetic approaches to studying energy balance: Perception and integration. *Nature Reviews: Genetics,* 2002, *3,* 589–600.

Bouchard, C., and Bray, G. A. *Regulation of Body Weight: Biological and Behavioral Mechanisms.* New York: John Wiley & Sons, 1996.

Bourque, C. W., Oliet, S. H., and Richard, D. Osmoreceptors, osmoreception, and osmoregulation. *Frontiers in Neuroendocrinology,* 1994, *15,* 231–274.

Brownell, K. D., and Fairburn, C. G. *Eating Disorders and Obesity: A Comprehensive Handbook.* New York: Guilford Press, 1995.

Chiesi, M., Huppertz, C., and Hofbauer, K. G. Pharmacotherapy of obesity: Targets and perspectives. *Trends in Pharmacological Sciences,* 2001, *22,* 247–254.

Havel, P. J. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: Short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine,* 2001, *226,* 963–977.

Johnson, A. K., and Thunhorst, R. L. The neuroendocrinology of thirst and salt appetite: Visceral sensory signals and mechanisms of central integration. *Frontiers in Neuroendocrinology,* 1997, *18,* 292–353.

Kreipe, R. E., and Mou, S. M. Eating disorders in adolescents and young adults. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America,* 2000, *27,* 101–124.

Direcciones de internet recomendadas

The Society for the Study of Ingestive Behavior (Sociedad para el estudio de la conducta de ingesta)

http://lshome.utsa.edu/SSIB/

La ingesta de comida y bebida son el tema de investigación de los científicos de esta sociedad. Esta página incluye enlaces con publicaciones, un boletín y enlaces relacionados con páginas sobre la conducta de ingesta.

Endocrine-Related Sites (Páginas Web relacionadas con la endocrinología)

http://www.endo-society.org/coolsite.htm

Esta página aporta una amplia serie de enlaces con sitios relacionados con temas endocrinológicos.

Eating Disorders (Trastornos de la ingesta de alimentos)

Esta página incluye datos acerca de los trastornos de alimentación así como enlaces con sitios que se ocupan de su tratamiento.

Nutrition and Obesity (Nutrición y obesidad)

http://www.niddk.nih.gov/health/nutrit/nutrit.htm

Esta página, proporcionada por los National Institutes of Health (NIH), incluye cuestiones y datos sobre nutrición y obesidad.

Obesity Links (Enlaces con páginas sobre obesidad)

http://www.dimensionsmagazine.com/links/scientific.html

Este sitio ofrece una serie de interesantes e informativas páginas referentes a la obesidad, pérdida de peso y tratamientos quirúrgicos de la obesidad.

North American Association for the Study of Obesity (NAASO) (Asociación de Norteamérica para el estudio de la obesidad)

http://naaso.org/calendar/

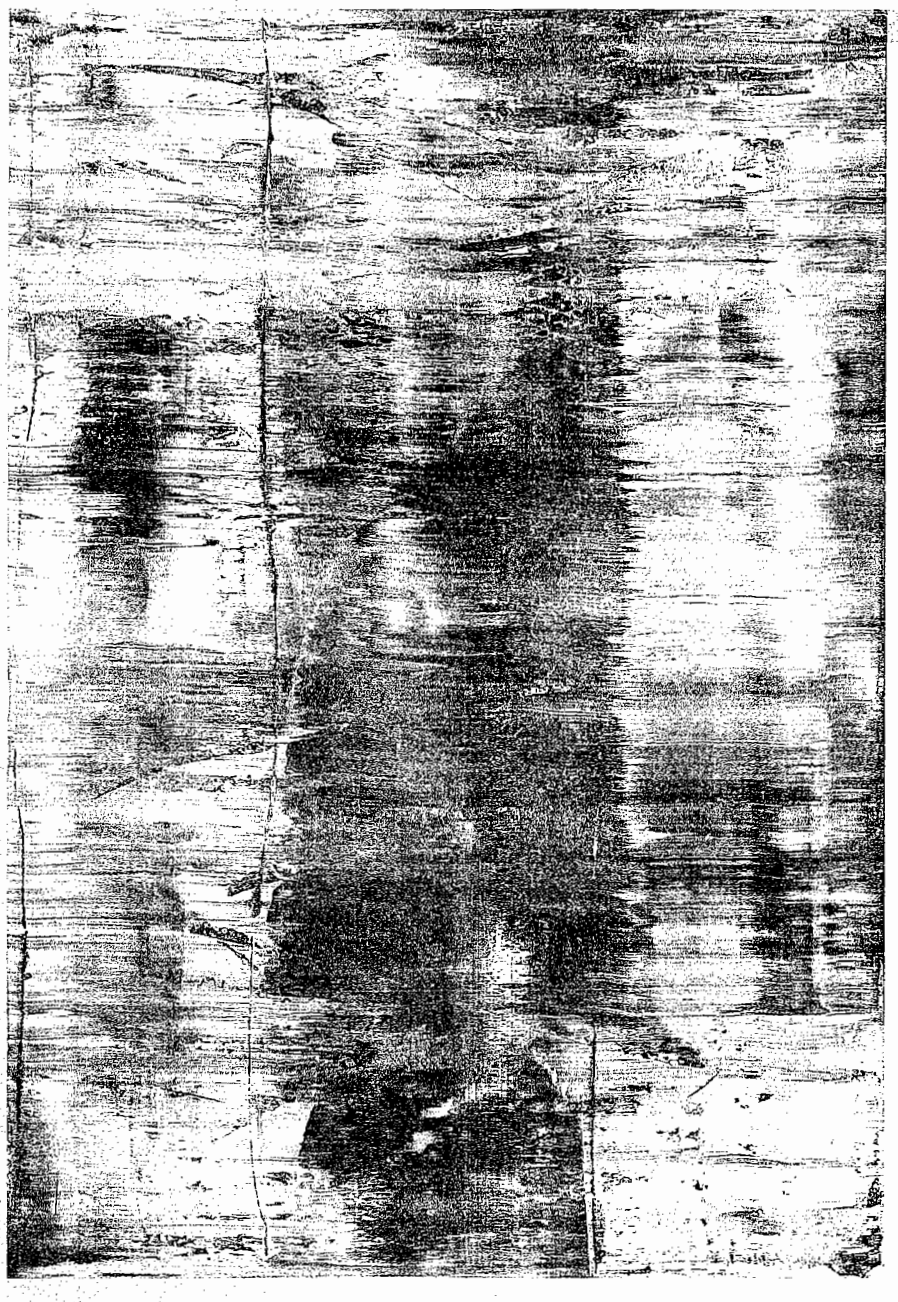
Esta es la página Web de la North American Association for the Study of Obesity, grupo dedicado al conocimiento y tratamiento de la obesidad. Este sitio da acceso a resúmenes online de la revista Obesity Research y a un grupo de discusión sobre la obesidad.

Eating Disorders Tutorials (Seminarios sobre trastornos de la alimentación)

http://psy71.dur.ac.uk/Education/index.html

En esta página Web hay una completa serie de enlaces con documentos y seminarios sobre trastornos de la alimentación.

18 Aprendizaje y memoria: mecanismos básicos



Gerhard Richter, *Abstract Painting (726),* 1990. © Gerhard Richter. © Tate Gallery, London/Art Resource, NY.

r e s u m e n

- **Naturaleza del aprendizaje**

Resumen intermedio

- **Aprendizaje y plasticidad sináptica**

Inducción de potenciación a largo plazo

Papel de los receptores NMDA

Mecanismos de plasticidad sináptica

Depresión a largo plazo

Otras formas de potenciación a largo plazo

Papel de la potenciación a largo plazo en el aprendizaje

Resumen intermedio

- **Aprendizaje perceptivo**

Aprender a reconocer estímulos visuales específicos

Memoria perceptiva a corto plazo

Resumen intermedio

- **Condicionamiento clásico**

Resumen intermedio

- **Condicionamiento instrumental y aprendizaje motor**

Ganglios basales

Corteza premotora

Refuerzo

Resumen intermedio

En 1954, James Olds, un joven profesor ayudante, diseñó un experimento para comprobar si la formación reticular interviene en el aprendizaje. Estudios recientes habían sugerido que la formación reticular estaba implicada en el nivel de activación: cuando se activaba, al parecer aumentaban la atención y la vigilancia del animal. Olds decidió situar un electrodo en el encéfalo de ratas para estimular eléctricamente la formación reticular Quizá la estimulación incrementaría la atención de la rata a su entorno y facilitaría que aprendiera una tarea de laberinto. Si los animales que habían sido estimulados aprendían la tarea más deprisa que los que no lo habían sido, su hipótesis tendría un sólido apoyo.

Olds consiguió la ayuda de Peter Milner, un estudiante graduado que tenía experiencia en el procedimiento quirúrgico requerido para implantar los electrodos en el encéfalo. Debido a que el procedimiento se había desarrollado hacía poco y no era muy preciso, uno de los electrodos acabó en un lugar equivocado —de hecho, cerca del extremo opuesto del encéfalo—. Esta equivocación fue una suerte para los investigadores, puesto que descubrieron un fenómeno que no hubieran observado de estar el electrodo situado donde pretendían ponerlo.

Olds y Milner habían escuchado una charla de otro psicólogo fisiológico, Neal Miller, quien refirió haber descubierto que la estimulación eléctrica de ciertas partes del encéfalo podía ser aversiva: los animales se esforzaban por evitar que se descargara la corriente. Los investigadores decidieron que antes de comenzar su estudio se asegurarían de que no se estaba produciendo la estimulación aversiva, ya que esto podría interferir en la ejecución del animal en el laberinto. La conducta de la mayoría de los animales no fue digna de mención, pero he aquí el informe de Olds sobre lo que sucedió cuando examinó a la rata con el electrodo colocado erróneamente:

> Apliqué una breve descarga de corriente eléctrica de ondas senoidales de 60 hercios cada vez que el animal se situaba en un rincón del recinto. El animal no se mantuvo fuera de aquel rincón, sino que más bien volvió rápidamente tras una breve escapatoria después de la primera estimulación, y regresó aún más deprisa tras la más breve escapatoria que siguió a la segunda estimulación. Cuando se hubo aplicado el tercer estímulo eléctrico, parecía indudable que el animal estaba «viniendo a por más» (Olds, 1973, p. 81).

Al darse cuenta de que acababan de contemplar algo verdaderamente importante, Olds y Milner colocaron más electrodos en el encéfalo de ratas, dejando que éstas presionaran una palanca que controlaba la descarga eléctrica al encéfalo. Las ratas aprendieron rápidamente a presionar la palanca con una frecuencia mayor de 700 veces por hora. En estudios posteriores se obtuvieron frecuencias de respuesta de varios miles de presiones por hora. El efecto reforzante de la estimulación eléctrica cerebral resultó ser muy potente: cuando se daba a elegir entre presionar la palanca y comer, beber o copular, los animales escogían la palanca.

El descubrimiento de Olds y Milner probablemente tuvo más impacto en Psicología que cualquier otro experimento realizado por psicólogos fisiológicos. Los artículos de la prensa popular especularon acerca de la naturaleza de los «centros del placer» en el encéfalo. Algunos escritores advirtieron de que una sociedad totalitaria podría controlar algún día a la población poniéndoles electrodos en el encéfalo y dándoles estimulación gratificante cuando hicieran lo que se suponía que tenían que hacer, y privándoles de ella cuando no lo hicieran. Tales especulaciones incitaron a Eliot Valenstein a escribir un libro desmitificando el fenómeno, viéndolo en perspectiva futura (Valenstein, 1973).

El interés por la estimulación cerebral reforzante ha disminuido, pero dado que los circuitos descubiertos por Olds y Milner son responsables del intenso potencial adictivo de drogas como la cocaína, la investigación que ellos comenzaron todavía continúa. Muchos investigadores están intentando comprender la función que desempeñan estos circuitos y cómo se relacionan con los efectos adictivos de las drogas y la eficacia de los refuerzos naturales. (Por cierto, resultó que la estimulación eléctrica de la formación reticular no facilita el aprendizaje, pero esa es otra historia).

Las experiencias nos cambian; afrontar nuestro entorno altera nuestra conducta, al modificar nuestro sistema nervioso. Como han manifestado muchos investigadores, el mayor reto de la investigación en Neurociencia es comprender la fisiología de la memoria. El encéfalo es complejo, y también lo son el aprendizaje y la memoria. Aunque los cambios que ocurren en células cerebrales individuales puedan ser relativamente sencillos, el encéfalo está compuesto por muchos miles de millones de neuronas. Por lo tanto, aislar e identificar los cambios específicos responsables de un determinado tipo de memoria resulta sumamente difícil. Del mismo modo, aunque los componentes de una determinada tarea de aprendizaje puedan ser sencillos, lo que ésta requiere de un organismo puede resultar complejo. La conducta que el investigador observa y evalúa puede ser sólo una de las muchas que cambian como resultado de una experiencia. Sin embargo, pese a estas dificultades, parece ser que los largos años de trabajo finalmente están dando su fruto. Basándose en los antiguos, se han desarrollado nuevas orientaciones y nuevos métodos, y se ha logrado un verdadero progreso en el conocimiento de la anatomía y la fisiología del aprendizaje y la memoria.

Naturaleza del aprendizaje

El término *aprendizaje* se refiere al proceso mediante el cual las experiencias modifican nuestro sistema nervioso y, por lo tanto, nuestra conducta. A estos cambios les llamamos *recuerdos.* Aunque resulta práctico describir los recuerdos como si fueran notas guardadas en archivadores, en verdad no es así cómo el cerebro refleja las experiencias. Las experiencias no se «almacenan»; más bien, cambian el modo en que percibimos, actuamos, pensamos y planificamos. Hacen esto cambiando la estructura del sistema nervioso, alterando los circuitos neurales que participan en percibir, actuar, pensar y planificar.

La función primordial de la capacidad de aprender es desarrollar conductas que se adapten a un entorno que cambia constantemente. La capacidad de aprender nos permite conseguir alimento cuando tenemos hambre, calor cuando tenemos frío y compañía cuando estamos solos. También nos permite evitar objetos o situaciones que podrían dañarnos. Sin embargo, el hecho de que el objetivo final del aprendizaje sea producir un cambio provechoso de la conducta no significa que el aprendizaje tenga lugar sólo en las regiones cerebrales que controlan el movimiento. El aprendizaje puede presentar al menos cuatro formas básicas: aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta, aprendizaje motor y aprendizaje relacional. En este capítulo se estudian los tres primeros tipos de aprendizaje; en el capítulo 14 se examinará el aprendizaje relacional.

El **aprendizaje perceptivo** es la capacidad para aprender a reconocer estímulos que ya se han percibido antes. La función básica de este tipo de aprendizaje es aportar la capacidad de identificar y catalogar objetos (incluyendo a otros miembros de nuestra especie) y situaciones. A menos que hayamos aprendido a reconocer algo, no podemos saber cómo deberíamos actuar ante ello (no nos beneficiaremos de nuestra experiencia con ello, y beneficiarse de la experiencia es lo que sobre todo caracteriza al aprendizaje).

En cada uno de nuestros sistemas sensoriales puede darse aprendizaje perceptivo. Podemos aprender a reconocer los objetos por su aspecto visual, por los sonidos que emiten, por la sensación táctil que producen o por su olor. Podemos reconocer a las personas por la forma de su cara, por cómo se mueven al caminar o por el sonido de su voz. Cuando las oímos hablar podemos reconocer las palabras que están diciendo y, quizás, su estado emocional. Como se verá, parece ser que el aprendizaje perceptivo se lleva a cabo fundamentalmente mediante cambios en la corteza sensorial asociativa. Es decir, aprender a reconocer estímulos visuales complejos implica cambios en la corteza visual de asociación, aprender a reconocer estímulos auditivos complejos implica cambios en la corteza auditiva de asociación, y así sucesivamente.

El **aprendizaje estímulo-respuesta** consiste en la capacidad de aprender a ejecutar una conducta determinada cuando se presenta un estímulo determinado. De modo que involucra el establecimiento de conexiones entre los circuitos que participan en la percepción y los que participan en el movimiento. La conducta podría ser una respuesta automática, como un reflejo de defensa, o una compleja secuencia de movimientos previamente aprendidos. El aprendizaje estímulo-respuesta incluye dos categorías principales de aprendizaje que han sido ampliamente estudiadas por los psicólogos: el *condicionamiento clásico* y el *condicionamiento instrumental.*

El **condicionamiento clásico** es una forma de aprendizaje en la que un estímulo sin importancia adquiere las propiedades de uno importante. Implica una *asociación entre dos estímulos.* Un estímulo que previamente tenía escasa repercusión en la conducta llega a ser capaz de producir una conducta refleja, típica de especie. Por ejemplo, una respuesta defensiva de parpadeo puede condicionarse a un tono. Si administramos un breve soplo de aire en el *ojo* de un conejo, automáticamente parpadeará. Dicha respuesta se denomina **respuesta incondicionada (RI)**, porque ocurre de modo incondicionado, sin ningún entrenamiento especial. El estímulo que la produce (el soplo de aire) se llama **estímulo incondicionado (EI)**. Iniciamos ahora el entrenamiento. Presentamos una serie de tonos breves de 1.000 Hz, cada uno de ellos seguido por un soplo de aire 500 ms más tarde. Después de varios ensayos, el conejo empieza a cerrar el párpado antes de que suceda el soplo. Se ha producido un condicionamiento clásico; el **estímulo condicionado (EC** —el tono de 1.000 Hz—) provoca ahora la **respuesta condicionada (RC)** —el parpadeo—) (véase la ***figura 13.1***).

¿Qué tipos de cambios se dan en el encéfalo cuando tiene lugar un condicionamiento clásico? En la figura 13.1 se representa un circuito neural simplificado que podría explicar este tipo de aprendizaje. Para simplificar, asumiremos que el EI (el soplo) es detectado por una sola neurona del sistema somatosensorial, y que el EC (el tono de

aprendizaje perceptivo Aprender a reconocer un estímulo determinado.

aprendizaje estímulo-respuesta Aprender a dar automáticamente una respuesta determinada ante un estímulo determinado; incluye el condicionamiento clásico y el instrumental.

condicionamiento clásico Una forma de aprendizaje: cuando un estímulo que inicialmente no produce una determinada respuesta se acompaña varias veces de un **estímulo incondicionado** que produce una respuesta defensiva o apetitiva (la **respuesta incondicionada**), el primer estímulo (desde entonces llamado **estímulo condicionado**) provoca por sí mismo la respuesta (desde entonces llamada **respuesta condicionada**).

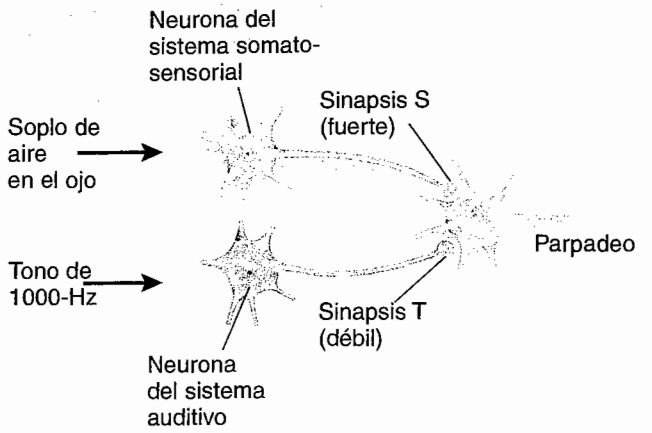


Figura 13.1

Modelo neural simplificado del condicionamiento clásico. Cuando se presenta un tono de 1.000 Hz justo antes de un soplo de aire en el ojo, la sinapsis T se refuerza.

1.000 Hz) es detectado por una sola neurona del sistema auditivo. También asumiremos que la respuesta (el parpadeo) está controlada por una sola neurona del sistema motor (véase la ***figura 13.1***).

Consideremos ahora cómo funciona el circuito. Si presentamos un tono de 1.000 Hz, vemos que el animal no muestra ninguna reacción debido a que la sinapsis que conecta la neurona sensible al tono con la neurona del sistema motor es débil. Es decir, cuando un potencial de acción alcanza el botón terminal de la sinapsis T (correspondiente al tono), el PEP que provoca en la dendrita de la neurona motora es demasiado reducido para hacer que la neurona emita un potencial de acción. Sin embargo, si presentamos un soplo de aire en un ojo, éste parpadea. Esta reacción ocurre porque la naturaleza ha dotado al animal de una sinapsis fuerte entre la neurona somatosensorial y la motoneurona que ocasiona el parpadeo (sinapsis S, de «soplo»). Para establecer un condicionamiento clásico, primero presentamos el tono de 1.000 Hz y luego, casi inmediatamente después, un soplo de aire. Después de repetir varias veces este emparejamiento de estímulos, vemos que se puede prescindir del soplo de aire: el tono de 1.000 Hz produce por sí mismo el parpadeo.

Hace más de cincuenta años, Hebb propuso un teorema que podría explicar cómo la experiencia cambia las neuronas de un modo que ocasionaría cambios en la conducta (Hebb, 1949). El **principio de Hebb** defiende que si una sinapsis se activa repetidamente al mismo tiempo que la neurona postsináptica emite potenciales de acción, tendrán lugar una serie de cambios en la estructura o en la neuroquímica de la sinapsis que la reforzarán. ¿Cómo se aplicaría el principio de Hebb a nuestro circuito? Si el tono de 1.000 Hz se presenta en primer lugar, la sinapsis débil T (de «tono») se activa. Si el soplo se administra inmediatamente *después*, entonces la sinapsis fuerte S se activa y hace que la motoneurona descargue impulsos nerviosos. La descarga neural refuerza en este caso cualquiera de las sinapsis con la motoneurona *que acaban de estar activas*. Por supuesto, esto implica a la sinapsis T. Después de varios emparejamientos de los dos estímulos, y tras varios aumentos de la fuerza sináptica, la sinapsis T llega a ser lo suficientemente fuerte como para hacer por sí misma que la motoneurona se active. Se ha dado el aprendizaje (véase la ***figura 13.1***).

Obviamente, el sistema auditivo del conejo tiene más de una neurona, como es el caso del sistema motor. Las neuronas del sistema auditivo establecen conexiones con todos los tipos de neuronas del sistema motor —con las que controlan los movimientos de las orejas y el hocico, correr, oler, masticar y otras cosas que pueden hacer los conejos—. Pero antes de que tenga lugar el aprendizaje, todas estas conexiones son débiles; la audición de un tono de 1.000 Hz produce una activación tan pequeña en las neuronas del sistema motor que el animal no da una respuesta manifiesta. (Por descontado, un ruido podría sobresaltar al animal, pero esta respuesta por lo general desaparece cuando el tono se presenta unas cuantas veces). De los miles de sinapsis del sistema motor que han sido activadas por el tono de 1.000 Hz, sólo se reforzarán las localizadas en las neuronas que han descargado en ese momento. Si se acaba de presentar el EI y el animal acaba de parpadear, la mayor parte de las células activadas recientemente serán las que controlan el parpadeo, y sólo las sinapsis con estas células se verán reforzadas.

Cuando Hebb formuló su hipótesis, no pudo comprobar si era cierto o falso. En la actualidad, por fin, las técnicas de laboratorio han progresado lo suficiente para poder determinar la fuerza de sinapsis individuales; y los investigadores están estudiando las bases fisiológicas del aprendizaje. Los resultados de algunas de estas aproximaciones se verán en el próximo apartado de este capítulo.

El segundo de los principales tipos de aprendizaje estímulo-respuesta es el **condicionamiento instrumental** (también llamado *condicionamiento operante*). Mientras que el condicionamiento clásico implica respuestas automáticas, típicas de especie, el condicionamiento instrumental implica conductas que se han aprendido. Y mientras que el condicionamiento clásico supone una asociación

principio de Hebb Hipótesis propuesta por Donald Hebb según la cual la base celular del aprendizaje implica el fortalecimiento de una sinapsis que se activa repetidamente cuando descarga la neurona postsináptica.

condicionamiento instrumental Una forma de aprendizaje por el cual los efectos de una conducta concreta en una situación concreta aumentan (reforzando) o disminuyen (castigando) la probabilidad de que se de dicha conducta; también se denomina condicionamiento operante.

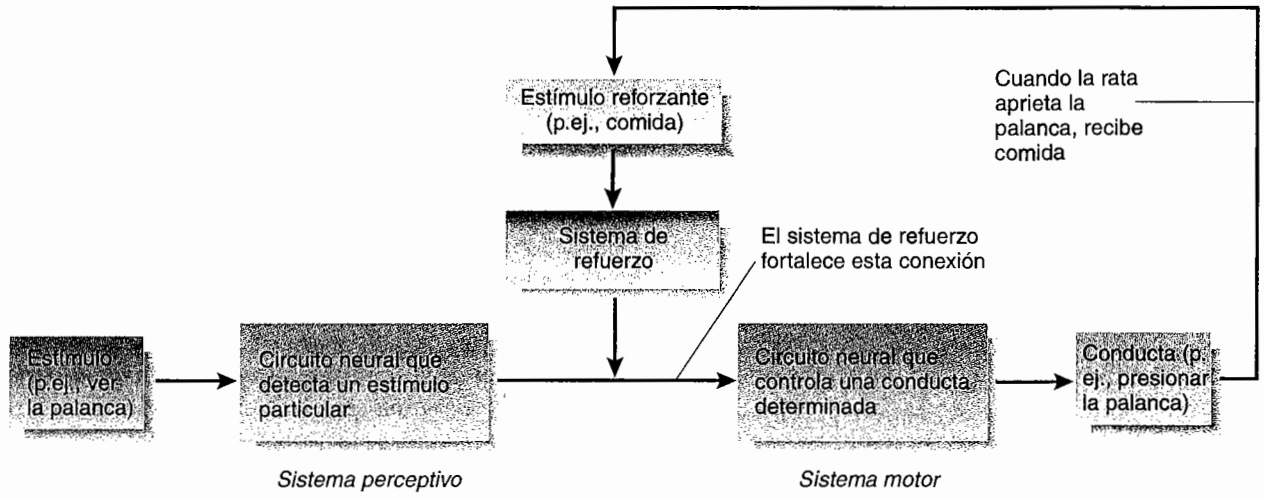


figura 13.2

Modelo neural simplificado del condicionamiento instrumental.

entre dos estímulos, el instrumental supone una *asociación entre una respuesta y un estímulo.* El condicionamiento instrumental es una forma más flexible de aprendizaje. Permite que un organismo modifique su conducta en función de las consecuencias que acarrea. Esto es, cuando una conducta se sigue de consecuencias favorables, ésta tiende a darse con mayor frecuencia; cuando se sigue de consecuencias desfavorables, tiende a realizarse con menos frecuencia. En conjunto, se alude a las «consecuencias favorables» como **estímulos reforzantes** y a las «consecuencias desfavorables» como **estímulos punitivos.** Por ejemplo, una respuesta que permite que un organismo hambriento encuentre alimento será reforzada, y una respuesta que cause dolor será castigada. (Los psicólogos suelen referirse a ellos como *refuerzos* —o *reforzadores*— y *castigos).*

Analicemos el proceso del refuerzo. En pocas palabras, el refuerzo produce cambios en el sistema nervioso de un animal que aumentan la probabilidad de que un determinado estimulo induzca una determinada respuesta. Por ejemplo, cuando se coloca por primera vez a una rata hambrienta en una jaula operante (una «jaula de Skinner»), no es muy probable que apriete la palanca instalada en uno de sus paneles. Sin embargo, si la aprieta y recibe algo de comida inmediatamente después, aumenta la probabilidad de que vuelva a dar esa respuesta. Dicho de otro modo, el refuerzo hace que ver la palanca sirva de estímulo que provoca la respuesta de apretarla. No es exacto decir simplemente que una determinada conducta se hace más frecuente. Si no hay palanca, una rata que ha aprendido a apretarla no levantará la pata en el aire. Se necesita *ver una palanca* para que produzca la respuesta. Así pues, el proceso del refuerzo refuerza una conexión entre los circuitos neurales implicados en la percepción (ver la palanca) y los implicados en el movimiento (apretar la palanca). Como se verá más adelante en este capítulo, el encéfalo tiene un mecanismo de refuerzo que controla tal proceso (véase la ***figura 13.2)***.

La tercera categoría principal de aprendizaje, el **aprendizaje motor**, es en realidad una forma especial de aprendizaje estímulo-respuesta. Simplificando, se puede considerar al aprendizaje perceptivo como el establecimiento de cambios en los sistemas sensoriales del encéfalo, al aprendizaje estímulo-respuesta como el establecimiento de conexiones entre sistemas sensoriales y sistemas motores, y al aprendizaje motor como el establecimiento de cambios en los sistemas motores. Pero, de hecho, el aprendizaje motor no puede suceder sin la guía sensorial del entorno. Por ejemplo, la mayoría de los movimientos de precisión implican la interacción con objetos: bicicletas, máquinas «del millón», agujas de hacer punto, etc. Incluso los que hacemos sin objetos, como los pasos de baile en solitario, suponen retroalimentación de las articulaciones, los músculos, el aparato vestibular, los ojos o el contacto entre los pies y el suelo. El aprendizaje motor se diferencia de otras formas de aprendizajes principalmente en el grado en que se aprenden nuevas formas de conducta: cuanto más desconocidas sean, más circuitos neurales de los sis-

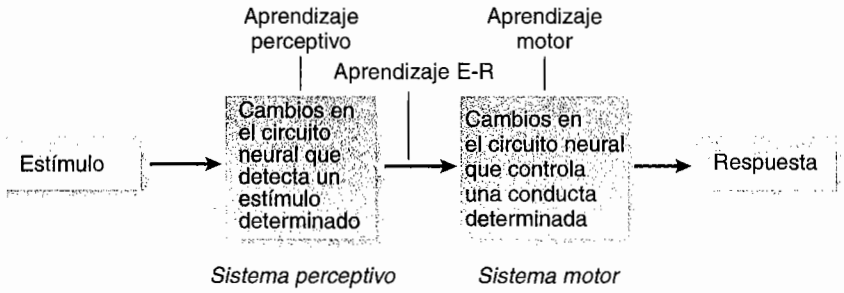
estímulo reforzante Un estímulo apetitivo que deriva de una conducta determinada, haciendo así que esa conducta sea más frecuente.

estímulo punitivo Un estímulo aversivo que deriva de una conducta determinada, haciendo así que esa conducta sea menos frecuente.

aprendizaje motor Aprender a ejecutar una nueva respuesta.

figura 13.3

Panorámica general de la relación entre aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta (E-R) y aprendizaje motor.



temas motores cerebrales han de ser modificarse (véase la ***figura 13.3***).

En una circunstancia concreta de aprendizaje pueden intervenir, en diferente grado, los tres tipos de aprendizaje que se han descrito aquí hasta ahora: perceptivo, estímulo-respuesta y motor. Por ejemplo, si se enseña a un animal a dar una nueva respuesta cada vez que se le presente un estímulo que no ha visto nunca, ha de aprender a reconocer ese estímulo (aprendizaje perceptivo) y a ejecutar la respuesta (aprendizaje motor); y tiene que establecerse una conexión entre estos dos nuevos recuerdos (aprendizaje estímulo-respuesta). Si se le enseña a ejecutar una respuesta que ya ha aprendido cada vez que se le presente un nuevo estímulo, sólo tendrán lugar un aprendizaje perceptivo y un aprendizaje estímulo-respuesta.

Las tres formas de aprendizaje descritas hasta aquí consisten básicamente en cambios que suceden en un sistema sensorial, entre un sistema sensorial y el sistema motor o en el sistema motor. Pero es evidente que el aprendizaje suele ser una cuestión más compleja. El cuarto tipo de aprendizaje supone aprender las *relaciones* que existen entre estímulos individuales. Por ejemplo, una forma de aprendizaje perceptivo algo más compleja requiere conexiones entre diferentes áreas de la corteza asociativa. Cuando oímos el maullido de un gato en la oscuridad podemos imaginar el aspecto del gato y lo que sentiríamos si le tocáramos la piel. Así pues, los circuitos neurales de la corteza auditiva de asociación que reconocen el maullido se conectan de algún modo con los circuitos correspondientes de la corteza visual de asociación y la corteza somatosensorial de asociación. Estas interconexiones se logran asimismo como resultado del aprendizaje.

La percepción de la localización espacial —*aprendizaje espacial*— implica también aprender las relaciones existentes entre diversos estímulos. Por ejemplo, pensemos en lo que tenemos que aprender para familiarizarnos con lo que hay en una habitación. Primero, hemos de aprender a reconocer cada uno de los objetos. Además, tenemos que aprender cómo se localizan uno respecto a otro. En consecuencia, cuando nos encontramos en un lugar determinado de la habitación, percibir esos objetos y su localización con respecto a nosotros nos indica exactamente dónde estamos.

Otros tipos de aprendizaje relacional son incluso más complejos. El *aprendizaje episódico* —recordar secuencias de acontecimientos (episodios) que se han presenciado— conlleva seguir la pista no sólo de estímulos individuales, sino también del orden en que suceden. El *aprendizaje observacional* (aprendizaje basado en observar e imitar a otras personas) supone recordar lo que otro hace, la situación en la que se realiza la conducta y la relación entre los movimientos de la otra persona y los propios. Como se verá en el capítulo 14, un sistema especial que incluye al hipocampo y a estructuras asociadas parece cumplir las funciones de coordinación que requieren muchos tipos de aprendizaje que van más allá del simple aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta y aprendizaje motor.

resumen intermedio

Naturaleza del aprendizaje

El aprendizaje produce cambios en el modo en que percibimos, actuamos, pensamos y sentimos. Lo hace provocando cambios en el sistema nervioso en los circuitos que se encargan de la percepción, en los que controlan los movimientos y en las conexiones entre ambos sistemas.

El aprendizaje perceptivo consiste básicamente en cambios en los sistemas perceptivos que nos posibilitan reconocer estímulos, de modo que podamos responder a ellos de manera adecuada. El aprendizaje estímulo-respuesta se asienta en conexiones entre sistemas perceptivos y sistemas motores. Las principales formas son el condicionamiento clásico y el condicionamiento instrumental. El condicionamiento clásico ocurre cuando un estímulo neutro se sigue de un estímulo incondicionado (EI) que de manera natural induce una respuesta incondicionada (RI). Tras este emparejamiento, el estímulo neutro se convierte en un estímulo condicionado (EC): pasa a inducir por sí mismo la respuesta condicionada (RC).

El condicionamiento instrumental acontece cuando una respuesta se sigue de un estímulo reforzante, tal como lo es el agua para un animal sediento. El estímulo reforzante aumenta la probabilidad de que otros estímulos presentes cuando se realizó la respuesta evoquen dicha respuesta. Ambas formas de aprendizaje estímulo-respuesta pueden ocu-

rrir como resultado del fortalecimiento de las conexiones sinápticas, tal como describió el principio de Hebb.

En cuanto al aprendizaje motor, aunque fundamentalmente supone cambios en los circuitos neurales que controlan el movimiento, está guiado por estímulos sensoriales; por lo tanto, en realidad es una forma de aprendizaje estímulo-respuesta. El aprendizaje relacional, la forma más compleja de aprendizaje, se describirá en el capítulo 14. Incluye la capacidad de reconocer objetos mediante más de una modalidad sensorial, de reconocer la localización relativa de los objetos en el entorno y de recordar la secuencia en que han ocurrido los acontecimientos durante episodios concretos.

Aprendizaje y plasticidad sináptica

Basándose sólo en consideraciones teóricas parecería que el aprendizaje ha de implicar plasticidad sináptica: cambios en la estructura o en la bioquímica de las sinapsis que alteran sus efectos sobre las neuronas postsinápticas. En los últimos años se ha observado una explosión de investigaciones sobre este tema, en gran parte estimuladas por el desarrollo de métodos que permiten a los investigadores observar cambios morfológicos y bioquímicos en estructuras microscópicas: los componentes presinápticos y postsinápticos de las sinapsis.

Inducción de potenciación a largo plazo

Tal como se vio en el primer apartado de este capítulo, el principio de Hebb postula que si una sinapsis está activa aproximadamente al mismo tiempo que lo está la neurona postsináptica, dicha sinapsis se fortalecerá. Como se verá en este apartado, la investigación acerca de un fenómeno que inicialmente se descubrió en la formación hipocampal ha confirmado el principio de Hebb y ha revelado al menos una de las maneras en que opera.

La estimulación eléctrica de circuitos de la formación hipocampal puede desembocar en cambios sinápticos a largo plazo que parecen figurar entre los responsables del aprendizaje. Lømo (1966) descubrió que la estimulación eléctrica de alta intensidad de los axones que conducen información desde la corteza entorrinal hasta la circunvolución dentada ocasionaba un aumento a largo plazo en la magnitud de los potenciales excitatorios postsinápticos en las neuronas postsinápticas; este incremento ha recibido el nombre de **potenciación a largo plazo.** (La palabra *potenciación* significa «fortalecer, hacer más potente»).

En primer lugar se revisará la anatomía. La **formación hipocampal** es una región especializada de la corteza límbica, localizada en el lóbulo temporal. (En la figura 13.17 se muestra dónde se localiza en el encéfalo humano). Debido a que la formación hipocampal está plegada en una dimensión y luego curvada en otra, tiene una forma tridimensional compleja. Por lo tanto, es difícil representar su aspecto en un diagrama bidimensional en una hoja de papel. Por suerte, la estructura de la formación hipocampal es sistemática: una sección de cualquier parte perpendicular a su curvo eje longitudinal contiene los mismos circuitos.

La formación hipocampal incluye el complejo subicular, el hipocampo propiamente dicho y la circunvolución dentada. En la figura 13.4(a) se muestra una microfotografía de una sección horizontal a través de la formación hipocampal del encéfalo de una rata y en la parte (b) se representan sus conexiones intrínsecas. Las principales aferencias y eferencias neocorticales de la formación hipocampal se conducen a través de la **corteza entorrinal.** Las neuronas de la corteza entorrinal transmiten la información afrente a las **células granulosas** de la **circunvolución dentada** mediante un haz de axones llamado **vía perforante.** Estas neuronas envían luego axones al **campo CA3** del hipocampo. El hipocampo también se denomina «asta de Amón» o, en latín, *cornu ammonis*. Este hecho puede parecer algo trivial, pero explica porqué sus dos divisiones principales se denominan CAl y CA3. (También existen los campos CA2 y CA4, pero aquí no será necesario hablar de ellos). Los terminales de las fibras procedentes de la circunvolución dentada establecen sinapsis con espinas dendríticas de las **células piramidales** del campo CA3. Los cuerpos celulares de

potenciación a largo plazo Aumento a largo plazo de la excitabilidad de una neurona ante una aferencia sináptica determinada, debido a la recurrente actividad de alta frecuencia de dicha aferencia.

formación hipocampal Estructura del prosencéfalo situada en el lóbulo temporal, que constituye una parte importante del sistema límbico; incluye al hipocampo mismo (asta de Amón), la circunvolución dentada y el subículo.

corteza entorrinal Región de la corteza límbica que constituye la principal fuente de aferencias a la formación hipocampal.

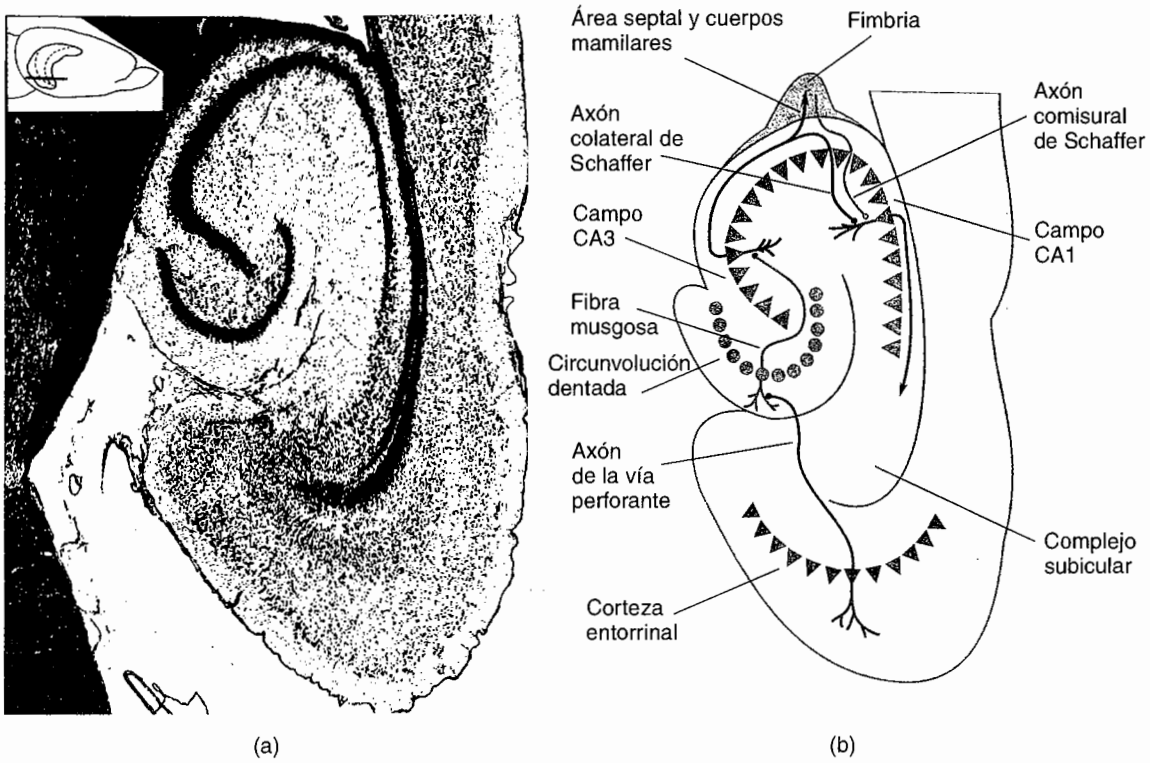
célula granulosa Una pequeña célula granular; las células de este tipo que se encuentran en la circunvolución dentada envían sus axones al campo CA3 del hipocampo.

circunvolución dentada Parte de la formación hipocampal; recibe aferencias de la corteza entorrinal y las proyecta al campo CA3 del hipocampo.

vía perforante Sistema de axones que viajan desde las células de la corteza entorrinal a la circunvolución dentada de la formación hipocampal.

campo CA 3 Parte del hipocampo; recibe aferencias de la circunvolución dentada y proyecta al campo CA1.

célula piramidal Tipo de neuronas de gran tamaño con forma de pirámide; se hallan en la corteza cerebral y el asta de Amón en la formación hipocampal.



13.4

Conexiones entre las partes constituyentes de la formación hipocampal.
(Fotografía de Swanson, L.W., Köhler, C. y Björklund, A., en *Handbook of Chemical Neuroanatomy*. Vol. 5: *Integrated Systems of the CNS*, Part I. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987).

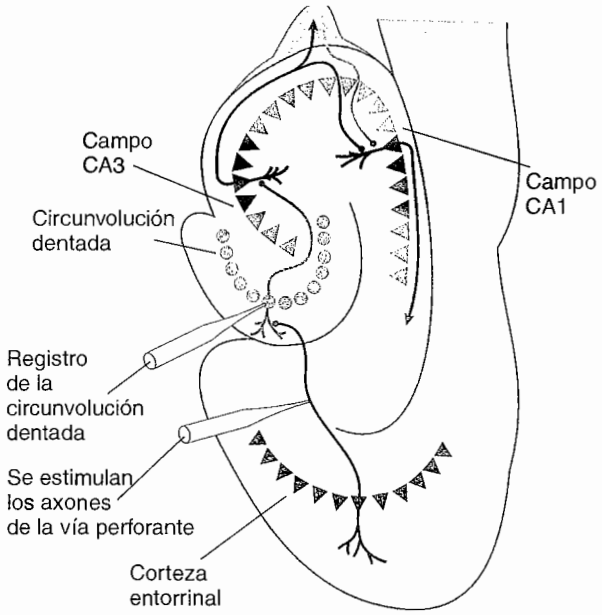
estas células tienen la forma que sugiere su nombre. El axón surge de la base de la pirámide y se dirige hacia abajo, mientras que un grueso y largo tronco dendrítico se dirige hacia arriba. Esta dendrita y sus ramificaciones están salpicadas de unas 30.000 espinas dendríticas. Como se verá, es en esas espinas donde ocurren los cambios estructurales y bioquímicos responsables de la potenciación a largo plazo.

Los axones de las células piramidales de CA3 se ramifican en dos direcciones. Una de ellas termina en el **campo CA1** adyacente, donde forma sinapsis con las espinas dendríticas de otras células piramidales. La otra rama viaja a través del trígono cerebral hacia estructuras del prosencéfalo basal, entre ellas el área septal y los cuerpos mamilares. Otro sistema de axones conecta las células piramidales de CA1 de un hemisferio cerebral con las correspondientes del otro. Las células piramidales de CA1 constituyen la principal fuente de eferencias del hipocampo: envían axones a neuronas del complejo subicular, cuyos axones proyectan a su vez desde la formación hipocampal a la corteza entorrinal y también al prosencéfalo basal a través de la *fimbria* [franja] (véase la ***figura 13.4***).

En la figura 13.5 puede verse un procedimiento típico para producir potenciación a largo plazo. Se coloca un electrodo de estimulación en los axones de la vía perforante y un electrodo de registro en la circunvolución dentada, cerca de las neuronas granulosas que reciben aferencias de estos axones (véase la ***figura 13.5***). En primer lugar, se administra una única descarga de estimulación eléctrica a la vía perforante, y se registra la resultante población de PEPs en la circunvolución dentada. La **población de PEPs** es una medida extracelular de los potenciales excitatorios postsinápticos (PEPs) producidos por las sinapsis de los axones de la vía perforante con las neuronas granulosas de la circunvolución dentada La amplitud de la primera población de PEPs indica la fuerza de las conexiones sinápticas *antes* de que haya ocurrido la potenciación a largo plazo. Ésta puede inducirse estimulando los axones de la vía perforante con una salva de unas cien descargas de estimulación eléctrica, administradas en pocos segundos. La prueba de que ha ocurrido la potenciación a largo plazo se obtiene administrando de manera periódica descargas sueltas a la vía perforante y registrando la respuesta de la circunvolución dentada. Si la res-

campo CA1 Parte del hipocampo; recibe aferencias del campo CA3 y proyecta fuera de la formación hipocampal a través del subículo.

población de PEPs Potencial evocado que representa los PEPs de una población de neuronas.

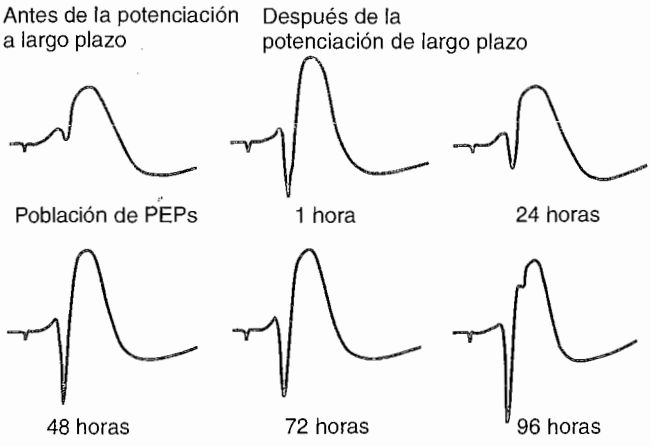


13.5

Procedimiento para provocar la potenciación a largo plazo.

puesta es mayor que antes de la administración de estimulación de alta frecuencia, se ha producido potenciación a largo plazo (véase la ***figura 13.6***).

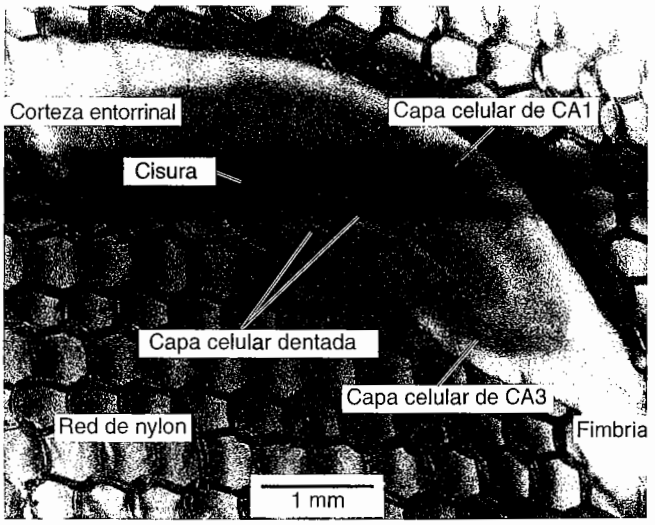
La potenciación a largo plazo puede provocarse en otras regiones de la formación hipocampal y, tal como se verá, en otros lugares del encéfalo. El fenómeno puede persistir varios meses (Bliss y Lømo, 1973). Puede producirse asímismo en secciones aisladas de la formación hipocampal así como en el encéfalo de animales vivos, lo que permite a



13.6

Registro de una población de PEPs en la circunvolución dentada antes y después de la estimulación eléctrica que origina la potenciación a largo plazo.

(De Berger, T. W. *Science*, 1984, 224, 627-630. Copyright 1984 por la *American Association for the Advancement of Science*).

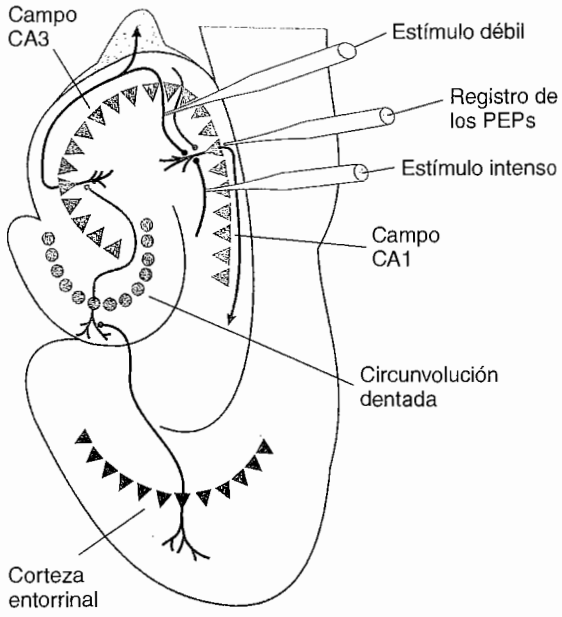


13.7

Fotografía de una sección del hipocampo en un cultivo hístico.

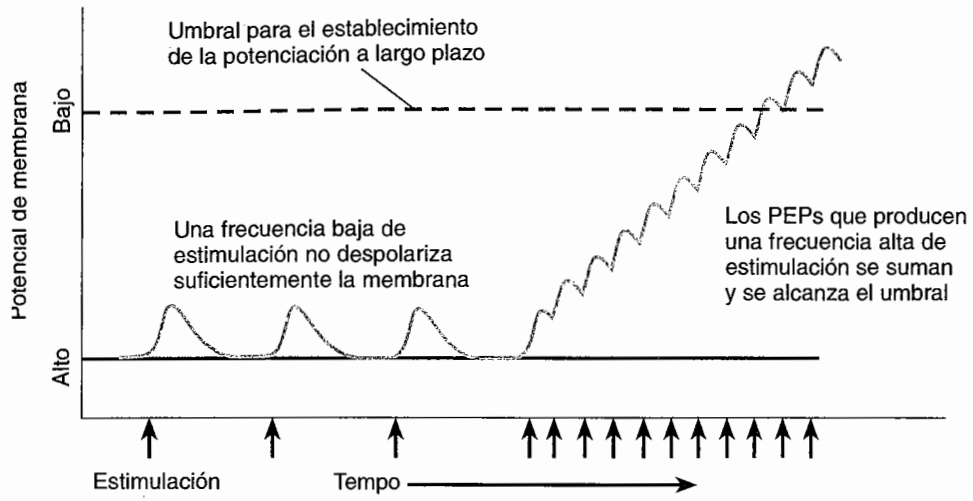
(De Teyler, T. J. **Brain Research Bulletin**, 1980, 5, 391-403. Reproducido con permiso).

los investigadores estimular neuronas individuales y obtener registros de ellas, y analizar los cambios bioquímicos. Se extrae el encéfalo del cráneo, se secciona el complejo hipocampal y se colocan las secciones en una cubeta que contiene un líquido similar al líquido intersticial, a una temperatura controlada. La figura 13.7 muestra una sección de 400 micrómetros de la formación hipocampal conservada en un recipiente hístico. En condiciones óptimas, la sección se mantiene viva durante varios días (véase la ***figura 13.7***).



13.8

Un procedimiento utilizado para instaurar la potenciación a largo plazo asociativa.



13.9

Papel de la sumación en la potenciación a largo plazo. Si se estimulan los axones rápidamente, los PEPs que producen los botones terminales se suman y la membrana postsináptica se despolariza lo suficiente para que ocurra la potenciación a largo plazo. Si los axones se estimulan lentamente, los PEPs no se suman y no se da la potenciación a largo plazo.

Muchos experimentos han demostrado que la potenciación a largo plazo en secciones hipocampales puede seguir el principio de Hebb. Es decir, cuando las sinapsis débiles y fuertes de una misma neurona se estimulan aproximadamente al mismo tiempo, la sinapsis débil se fortalece. Este fenómeno se denomina **potenciación a largo plazo asociativa,** puesto que se produce debido a la asociación (en el tiempo) entre la actividad de dos grupos de sinapsis (véase la ***figura 13.8)***.

Papel de los receptores NMDA

La potenciación a largo plazo no asociativa requiere algún tipo de efecto aditivo. Esto es, una serie de pulsos administrados a una alta frecuencia en una sola ráfaga producirá potenciación a largo plazo, pero no así la misma cantidad de pulsos administrados a baja frecuencia. (De hecho, como se verá, la estimulación de baja frecuencia puede acarrear el efecto contrario: *depresión* a largo plazo). Ahora se conoce la razón de este fenómeno. Un ritmo rápido de estimulación hace que los potenciales excitatorios postsinápticos se sumen porque cada uno de los sucesivos PEPs ocurre antes de que el anterior se haya extinguido. Esto significa que la estimulación rápida despolariza la membrana postsináptica mucho más que la lenta (véase la ***figura 13.9)***.

Varios experimentos han demostrado que se da un fortalecimiento sináptico cuando las moléculas del neurotransmisor se unen a receptores postsinápticos localizados en una espina dendrítica que ya está despolarizada. Kelso, Ganong y Brown (1986) encontraron que si utilizaban microelectrodos para despolarizar artificialmente las neuronas de CA1 y luego estimulaban a los axones que formaban sinapsis con ellas, las sinapsis se fortalecían. Sin embargo, si la estimulación de las sinapsis y la despolarización de la neurona ocurrían en momentos diferentes no se observaba efecto alguno; así pues, los dos acontecimientos tenían que darse juntos (véase la ***figura 13.10)***.

Experimentos como los que se acaban de describir indican que la potenciación a largo plazo requiere dos sucesos: activación de las sinapsis y despolarización de la neurona postsináptica. La explicación de este fenómeno, al menos en algunas regiones del encéfalo, reside en las características de un tipo muy especial de receptor. Como se vio en el capítulo 4, el neurotransmisor excitatorio más importante del encéfalo es el ácido glutámico (generalmente denominado *glutamato)*. También se vio que los efectos postsinápticos del glutamato están mediados por varios tipos diferentes de receptores. Uno de ellos, el receptor NMDA, desempeña una función primordial en la potenciación a largo plazo.

El **receptor NMDA** tiene algunas propiedades poco frecuentes. Se encuentra en la formación hipocampal, espe-

potenciación a largo plazo asociativa Potenciación a largo plazo en la que la estimulación concomitante de las sinapsis débiles y fuertes que recibe una determinada neurona fortalece las sinapsis débiles.

receptor NMDA Receptor ionotrópico especializado para el glutamato que controla un canal de calcio habitualmente bloqueado por iones de Mg^{2+}; está implicado en la potenciación a largo plazo.

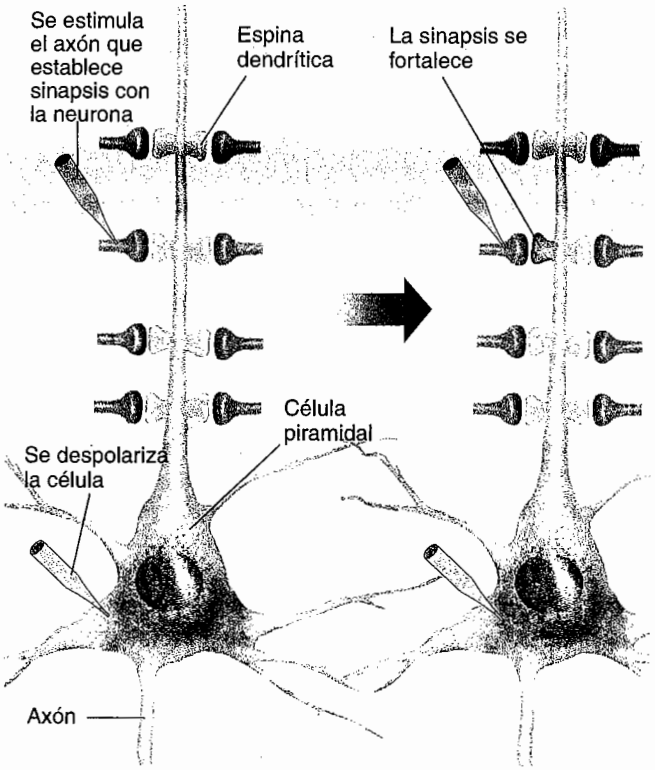


figura 13.10

Potenciación a largo plazo El reforzamiento sináptico tiene lugar cuando las sinapsis están activas mientras la membrana de la célula postsináptica está despolarizada.

cialmente en el campo CA1. Recibe su nombre del fármaco que lo activa específicamente: *N*-metil-D-aspartato. El receptor NMDA controla un canal iónico de calcio. Sin embargo, este canal habitualmente está bloqueado por un ión de magnesio (Mg^{2+}), el cual impide que los iones de calcio penetren en la célula incluso cuando el receptor es estimulado por el glutamato. Pero si la membrana postsináptica está despolarizada, el Mg^{2+} es expulsado del canal iónico y éste deja paso libre a los iones de Ca^{2+}. Así, estos últimos entran en la célula a través de canales controlados por receptores NMDA sólo cuando el glutamato está presente *y* la membrana postsináptica está despolarizada. Esto significa que el canal iónico controlado por el receptor NMDA es un canal iónico controlado por neurotransmisor *y* por voltaje (véase la ***figura 13.11*** y la ***animación 13.1: El receptor NMDA***).

La prueba más sólida que implica a los receptores NMDA en la potenciación a largo plazo procede de la investigación con fármacos que bloquean los receptores NMDA, como hace el **AP5** (2-amino-5-fosfonopentanoato). Este compuesto impide que se establezca la potenciación a largo plazo en el campo CA1 y en la circunvolución dentada. Sin embargo, no repercute en la potenciación a largo

Para saber más acerca del receptor NMDA, véase el CD interactivo.

AP5 2-amino-5-fosfonopentanoato; compuesto que bloquea los receptores NMDA.

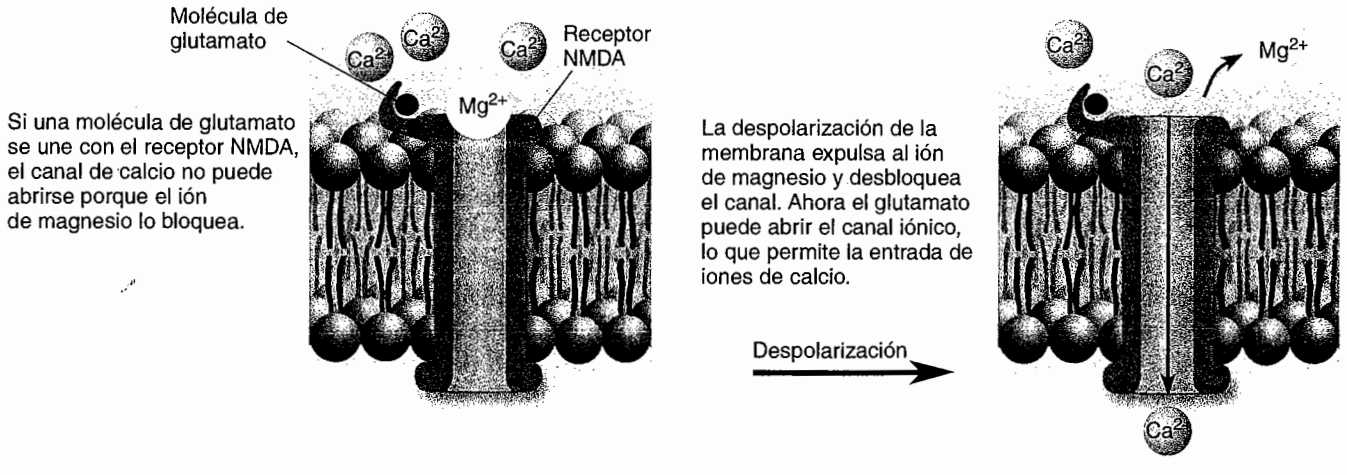


figura 13.11

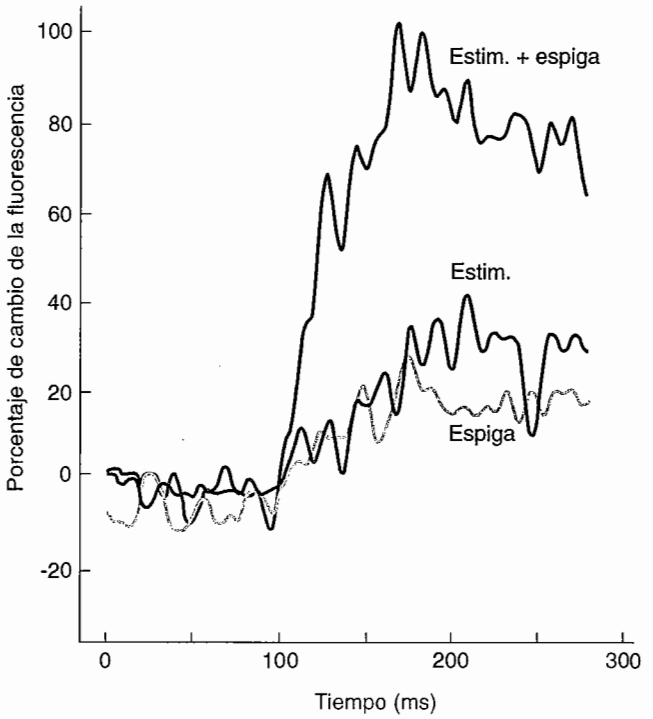
El receptor NMDA, un neurotransmisor y canal iónico controlado por voltaje. (a) Cuando la membrana postsináptica presenta un potencial de reposo, el Mg^{2+} bloquea el canal iónico, impidiendo la entrada de Ca^{2+}. (b) Cuando la membrana está despolarizada, el ión de magnesio es desalojado. Así, la adhesión del glutamato a los lugares de unión hace que los canales iónicos se abran, permitiendo que entren los iones de calcio en la espina dendrítica.

plazo que ya se ha establecido (Brown y cols., 1989). Así pues, aunque para la potenciación a largo plazo se requiere la activación de los receptores NMDA, la transmisión en las sinapsis potenciadas implica a receptores *no*-NMDA —fundamentalmente, **receptores AMPA—.**

Los biólogos celulares han descubierto que muchas células se sirven de los iones de calcio como segundos mensajeros. La entrada de iones de calcio a través de canales iónicos controlados por receptores NMDA es una etapa esencial de la potenciación a largo plazo. Lynch y cols. (1984) demostraron esto inyectando EGTA directamente en las células piramidales del hipocampo. Esta sustancia química se une al calcio y lo hace insoluble, destruyendo su actividad biológica. La EGTA bloqueó el establecimiento de la potenciación a largo plazo en las células en que se inyectó; su excitabilidad no aumentó con la estimulación de alta frecuencia de los axones que establecían sinapsis con ellas. Sin embargo, las células vecinas, en las que no se inyectó EGTA, mostraron potenciación a largo plazo.

En el capítulo 2 se aprendió que sólo los axones pueden producir potenciales de acción. En realidad, también pueden darse en las dendritas de algunos tipos de neuronas piramidales, entre ellas las del campo CA1 de la formación hipocampal. El umbral de excitación para las **espigas dendríticas** (así se llaman estos potenciales de acción) es bastante elevado. Hasta donde se sabe, únicamente ocurren cuando se desencadena un potencial de acción en el axón de la neurona piramidal. La oleada de reflujo de la despolarización a través del soma celular desencadena una espiga dendrítica, la cual se propaga hacia arriba hasta el tronco de la dendrita. Esto significa que siempre que una neurona piramidal descarga potenciales de acción, todas sus espinas dendríticas se despolarizan durante un corto tiempo.

El desarrollo de una técnica especial, la microscopía de barrido láser de dos fotones, ha hecho posible que actualmente los investigadores puedan visualizar espinas individuales de las dendritas de neuronas piramidales vivas en secciones de hipocampo. Yuste y sus colegas (Yuste y Denk, 1995; Yuste y cols., 1999) inyectaron calcio-verde-1, una tinción fluorescente que les permitió observar la entrada de calcio, en neuronas piramidales individuales de CA1 de secciones hipocampales. Hallaron que la actividad de sinapsis individuales desencadenaba la entrada de una pequeña cantidad de calcio en la espina dendrítica. El flujo hacia el interior de calcio ocurría en unos cuantos milisegundos y no se propagaba a las espinas adyacentes. Cuando se originaba un potencial de acción en el axón de la neurona piramidal, una oleada despolarizante retrocedía hacia la dendrita, causando la entrada de una pequeña cantidad de calcio en la dendrita y en todas sus espinas. Cuando estos dos sucesos —activación de sinapsis individuales y despolarización de toda la dendrita— ocurrían al mismo tiempo, penetraba una gran cantidad de calcio en las espinas activas. La cantidad de calcio que entraba era mucho mayor que la suma de las dos reducidas cantidades. Cuando se añadió AP5 a la solución en que estaban sumergidas las secciones, entraba muy poco calcio en las espinas dendríticas, lo cual indica que los receptores NMDA eran responsables de este fenómeno (recuérdese que el AP5 bloquea los receptores NMDA). (Véase la ***figura 13.12***).



13.12

Resultados del experimento de Yuste y Denk (1995). Cambios en la concentración de calcio en espinas dendríticas individuales, evaluados mediante el porcentaje de cambio en la fluorescencia. *Estim.* = sólo estimulación del axón; *Espiga* = sólo desencadenamiento del potencial de acción; *Estim. + espiga* = estimulación del axón y desencadenamiento del potencial de acción simultáneamente.
(Modificado de Yuste, R. y Denk, W. *Nature*, 1995, 375, 682-684).

Un estudio realizado por Magee y Johnston (1997) demostró que el acontecimiento simultáneo de activación sináptica y espiga dendrítica fortalece a la sinapsis activa. Los investigadores midieron tanto la entrada de calcio en dendritas individuales de células piramidales de CA1 como los potenciales excitatorios postsinápticos producidos por la activación de terminales que establecían sinapsis con esas dendritas. Al igual que Yuste y colaboradores, encontraron que cuando las sinapsis se activaban al mismo tiempo que se había desencadenado una espiga dendrítica, se producían «puntos calientes» de entrada de calcio cerca de las sinapsis activadas. Además, aumentaba la amplitud del

receptor AMPA Receptor ionotrópico glutamatérgico que controla un canal de sodio; cuando está abierto produce PEPs.

espiga dendrítica Potencial de acción que se da en la dendrita de algunos tipos de células piramidales.

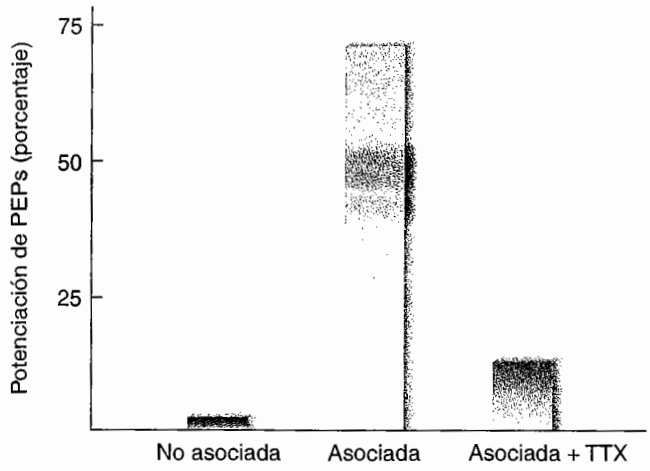


figura 13.13

Potenciación a largo plazo producida por la asociación de activación sináptica con espigas dendríticas desencadenadas por la estimulación de células piramidales. El efecto se abolió mediante la infusión de TTX, que bloquea la generación de espigas dendríticas.

(Modificado de Magee, J. C. y Johnston, D. *Science*, 1997, 275, 209-213).

potencial excitatorio postsináptico producido por estas sinapsis activadas. En otras palabras, estas sinapsis se habían reforzado. Para confirmar que se requerían las espigas dendríticas para que ocurriera la potenciación, los investigadores infundieron una pequeña cantidad de TTX (tetrodotoxina) en la base de la dendrita justo antes de desencadenar un potencial de acción. (La tetrodotoxina impidió la formación de espigas dendríticas al bloquear los canales iónicos controlados por voltaje). En estas condiciones no hubo potenciación (véase la ***figura 13.13***).

Considerando lo que se ha aprendido hasta aquí sobre la potenciación asociativa a largo plazo, se puede prever el papel que representan los receptores NMDA en este fenómeno. Si se activan por sí mismas las sinapsis débiles no sucede nada, puesto que la membrana de la espina dendrítica no se despolariza lo suficiente para que se abran los canales de calcio controlados por los receptores NMDA. (Recuérdese que para que se abran estos canales, la membrana postsináptica ha de despolarizarse y desalojar a los iones Mg^{2+} que habitualmente los bloquean). Pero si la actividad de las sinapsis fuertes localizadas en alguna otra parte de la neurona postsináptica ha provocado que ésta descargue, entonces una espiga dendrítica despolarizará a la membrana postsináptica lo suficiente como para que el calcio penetre a través de los canales iónicos controlados por receptores NMDA. Así, las propiedades especiales de los receptores NMDA explican no sólo la existencia de la potenciación a largo plazo, sino también su naturaleza asociativa (véase la ***figura 13.14*** y la ***animación 13.2: PLP asociativa.)***

Para saber más sobre la PLP asociativa, véase el CD interactivo.

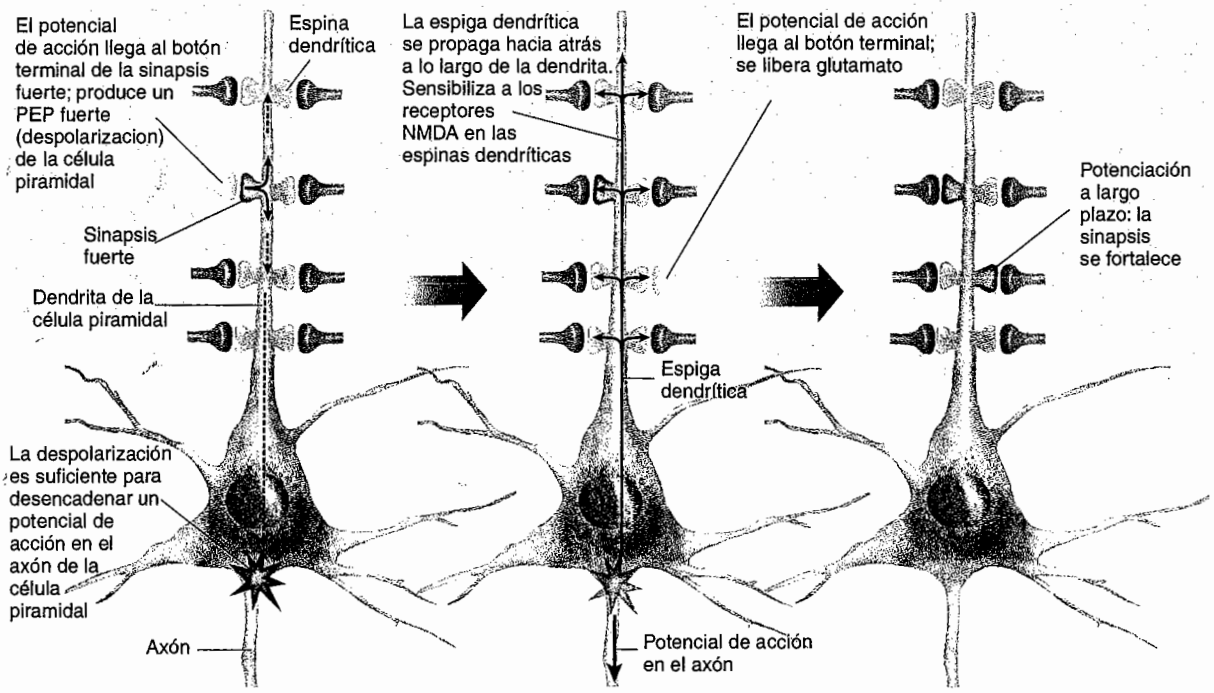
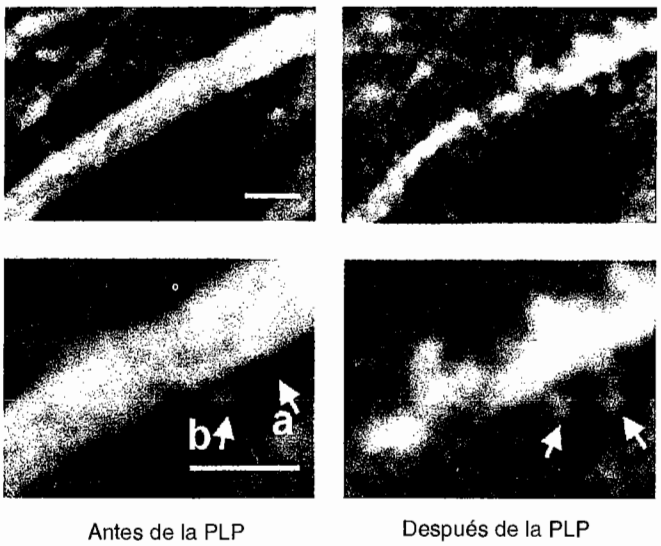


figura 13.14

Potenciación a largo plazo asociativa. Si la actividad de las sinapsis fuertes es suficiente para desencadenar un potencial de acción en la neurona, la espiga dendrítica despolarizará la membrana de las espinas dendríticas, sensibilizando así a los receptores NMDA de modo que cualquier sinapsis débil activa en ese momento resultará reforzada.

Mecanismos de plasticidad sináptica

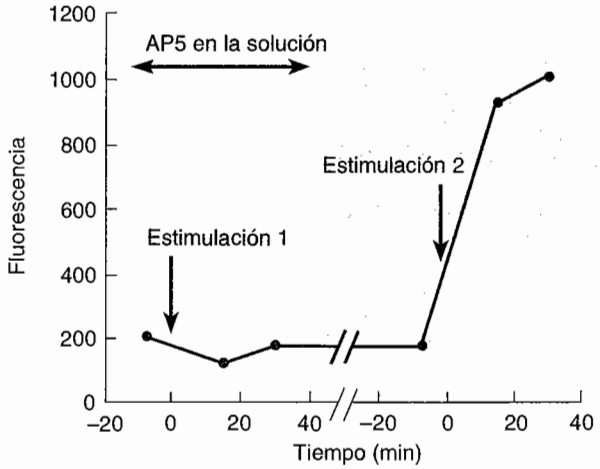
¿A qué se debe el incremento de la fuerza sináptica que ocurre durante la potenciación a largo plazo? Las investigaciones señalan que se dan al menos dos tipos de modificaciones cuando una sinapsis se fortalece: las sinapsis individuales se refuerzan y se producen nuevas sinapsis. Parece ser que el fortalecimiento de una sinapsis individual se logra gracias a un aumento de la cantidad de receptores AMPA postsinápticos —esto es, receptores glutamatérgicos **no** NMDA— existentes en dicha sinapsis. Por ejemplo, Liao, Hessler y Malinow (1995) registraron los potenciales postsinápticos producidos por la actividad de sinapsis individuales sobre espinas dendríticas de neuronas piramidales de CA1. Despolarizando la membrana postsináptica o manteniéndola en el potencial de reposo, pudieron controlar si el Mg^{2+} bloqueaba o no los receptores NMDA. Al principio, encontraron pruebas de que las espinas de muchas de las sinapsis contenían sólo receptores NMDA. Pero después de que se indujera potenciación a largo plazo en las aferencias de esas neuronas, observaron que las espinas también contenían entonces receptores AMPA. Así pues, parece ser que uno de los efectos de la potenciación a largo plazo es la inserción de nuevos receptores AMPA en la membrana postsináptica. Cuando hay más receptores AMPA, el glutamato liberado por el botón terminal ocasiona un potencial postsináptico más amplio.



13.15

Microscopía de barrido con láser de dos fotones de la región CA1 de secciones hipocampales de tejido vivo que muestra la distribución de receptores AMPA en el interior de las espinas dendríticas tras potenciación a largo plazo. Los receptores AMPA se marcaron con una molécula de tinte fluorescente. Las dos fotografías de la parte inferior son ampliaciones de las de la parte superior. Las flechas *a* y *b* señalan las espinas dendríticas que se colmaron de receptores AMPA después de que se indujera la potenciación a largo plazo.

(De Shi, S.-H., Hayashi, Y., Petralia, R. S., Zaman, S. H., Wenthold, R. J., Svoboda, K., y Malinow, R. *Science*, 1999, *284*, 1811-1816).



13.16

Cambios de fluorescencia en espinas dendríticas de neuronas CA1 (lo que indica la existencia de receptores AMPA) tras estimulación eléctrica con o sin AP5 en el líquido que baña las secciones hipocampales. El AP5 bloqueó los receptores NMDA e impidió el movimiento de los receptores AMPA en el interior de las espinas.

(Modificado de Shi, S.-H., Hayashi, Y., Petralia, R.S., Zaman, S. H., Wenthold, R. J., Svoboda, K. y Malinow, R. *Science*, 1999, 284, 1811-1816).

¿De dónde proceden estos nuevos receptores AMPA? Shi y cols. (1999) prepararon un gen para una subunidad del receptor AMPA que llevaba acoplada una molécula de un tinte fluorescente. Utilizaron un virus inofensivo para introducir este gen en neuronas de secciones hipocampales. Tal procedimiento permitió a los investigadores usar un microscopio de barrido láser de dos fotones para ver la localización exacta de los receptores AMPA en las espinas dendríticas de neuronas de CA1. Indujeron una potenciación a largo plazo estimulando axones que formaban sinapsis con esas dendritas. Antes de que se hubiera inducido ésta, observaron receptores AMPA agrupados en la base de las espinas dendríticas. Quince minutos después de la inducción de la potenciación a largo plazo, los receptores AMPA inundaron las espinas y se desplazaron hasta sus extremos —su localización en la membrana postsináptica—. Este movimiento de los receptores AMPA era impedido por AP5, el fármaco que bloquea los receptores NMDA (véanse las ***figuras 13.15*** y ***13.16***).

Como se vio, la entrada de iones de calcio en las espinas dendríticas es el acontecimiento que inicia el proceso que desemboca en la potenciación a largo plazo. El paso siguiente parece implicar a la **CaM-KII**

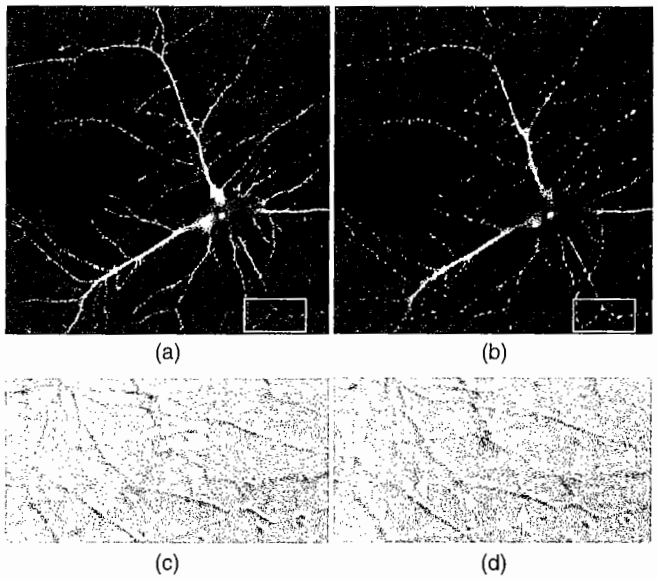
CAM-KII Calcio calmodulina cinasa tipo II, una enzima que ha de ser activada por el calcio; podría facilitar que se constituya la potenciación a largo plazo.

(calcio calmodulina cinasa tipo II), una enzima que se halla en las espinas dendríticas. La CaM-KII es una enzima *controlada por calcio*, que está inactiva hasta que un ión de calcio se une a ella y la activa. Muchos estudios han demostrado que la CaM-KII desempeña una función esencial en la potenciación a largo plazo. Por ejemplo, Silva y cols. (1992a) produjeron una mutación dirigida del gen responsable de la producción de CaM-KII en ratones. Éstos no tenían anomalías neuroanatómicas evidentes, y la respuesta de sus receptores NMDA fue normal. Sin embargo, los investigadores no pudieron inducir potenciación a largo plazo en el campo CA1 de secciones hipocampales obtenidas de estos animales. Lledo y cols. (1995) encontraron que al inyectar directamente CaM-KII activada en células piramidales se reproducían los efectos de la potenciación a largo plazo: la transmisión sináptica en dichas células se reforzaba.

Shen y Meyer (1999) se sirvieron de un virus para insertar una molécula con un tinte fluorescente acoplada a la CaM-KII en un cultivo de neuronas hipocampales. Observaron que después que se hubiera inducido la potenciación a largo plazo, las moléculas de CaM-KII se concentraban en la densidad postsináptica de las espinas dendríticas, lugar donde se localizan los receptores postsinápticos (véase la ***figura 13.17***).

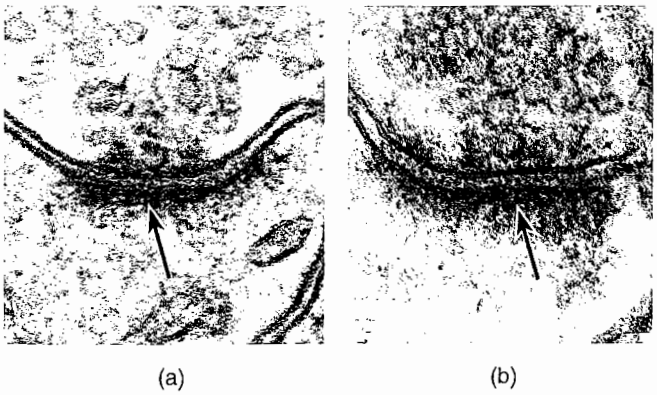
Como se estudió en el capítulo 3, cuando se examinan las sinapsis con un microscopio electrónico, se observa una franja oscura justo dentro de la membrana postsináptica. Esta franja, conocida como *densidad postsináptica*, contiene una serie de proteínas: receptores, enzimas, proteínas mensajeras y proteínas de anclaje —proteínas estructurales que fijan en su lugar a los receptores, enzimas y mensajeros (Allison y cols., 2000)—. Dosemeci y cols. (2001) observaron que cuando se exponía a neuronas hipocampales de un cultivo celular a altos niveles de glutamato, la densidad postsináptica se hacía más densa al migrar allí nuevas proteínas, entre ellas, la CaM-KII (véase la ***figura 13.18***.)

Lisman y Zhabotinsky (2001) presentaron un modelo hipotético para explicar el papel que desempeña la CaM-KII activada en la inserción de nuevos receptores AMPA en la membrana postsináptica. Los receptores NMDA normalmente están ensamblados a una proteína de anclaje, denominada PSD95, que se localiza dentro de la membrana postsináptica. Las investigaciones han demostrado que la CaM-KII activada puede ligarse a un componente intracelular del receptor NMDA —y también a un conjunto de proteínas de enlace que pueden unirse a los receptores NMDA—. Los receptores AMPA son transportados en vesículas hasta la membrana postsináptica de las espinas dendríticas. Se unen a los receptores NMDA, las proteínas de enlace se ligan a ellos, y luego los receptores AMPA se unen a las proteínas de enlace (véase la ***figura 13.19***).



13.17

Migración de moléculas de CaM-KII a las zonas densas de las espinas dendríticas después de potenciación a largo plazo. (a) Una neurona piramidal del hipocampo, teñida para detectar la presencia de CaM-KII, antes de la estimulación del receptor NMDA. (b) La misma neurona tras estimulación del receptor NMDA. (c) Ampliación del área de (a) marcada con un rectángulo blanco. La presencia de CAM-KII se indica en verde. (d) Ampliación del área de (b) marcada con un rectángulo blanco. (d) La CAM-KII que se ha trasladado al interior de las espinas dendríticas se indica en rojo.
(De Shen, K. y Meuyer, T. *Science*, 1999, *284*, 162-166).



13.18

Aumento de grosor de la densidad postsináptica (flechas) de espinas dendríticas expuestas a niveles altos de glutamato. La incorporación de nuevas proteínas, incluyendo CaM-KII, aumentó la densidad. (a) Sinapsis no estimulada. (b) Sinapsis estimulada por altos niveles de glutamato.

(De Dosemeci, A., Tao-Cheng, J.-H., Vinade, L., Winters, C. A., Pozzo-Miller, L-. y Reese, T. S. *Proceedings of the National Academy of Science*, USA, 2001, *98*, 10428-10432).

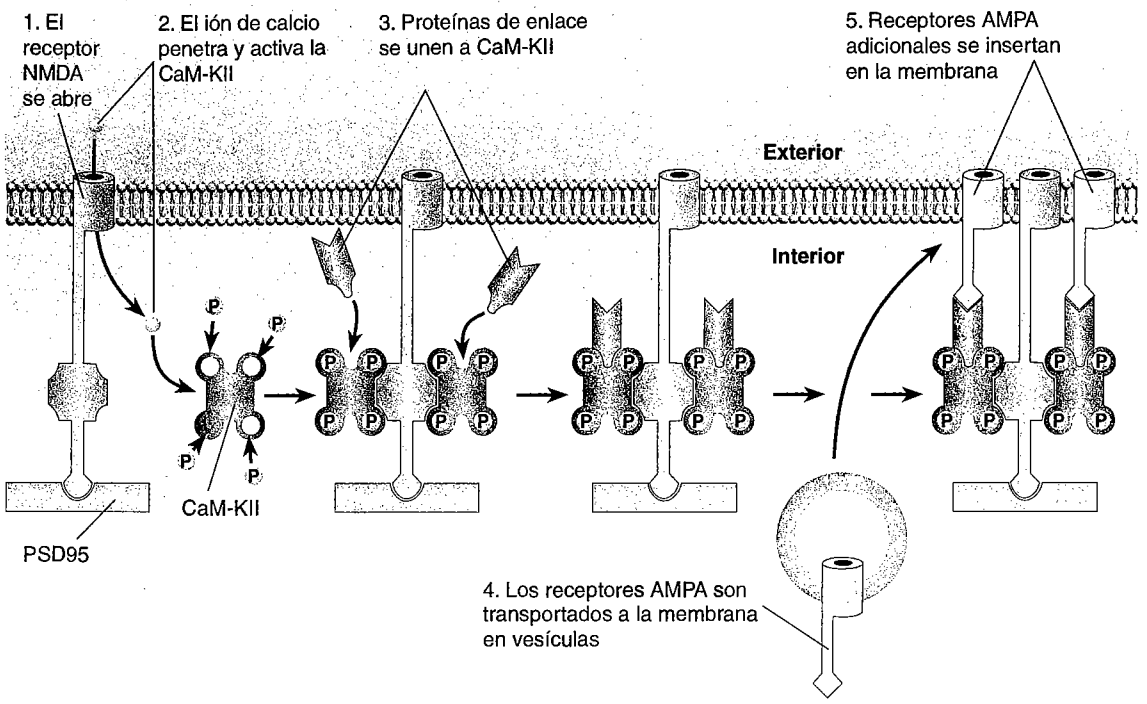


Figura 13.19

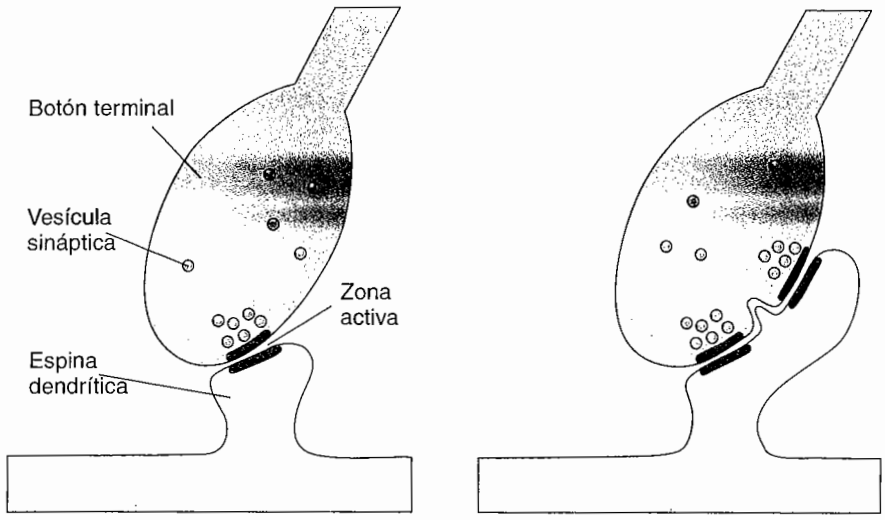
Modelo hipotético que describe la inserción de nuevos receptores AMPA en la membrana postsináptica de espinas dendríticas tras potenciación a largo plazo. Cuando hay glutamato y la membrana está despolarizada, se abren los receptores NMDA. Los iones de calcio penetran y activan las moléculas de CaM-KII, añadiendo grupos fosfato (P), proceso conocido como *fosforilación*. Proteínas de enlace se unen a la CaM-KII activada, y los receptores AMPA, transportados a la membrana postsináptica en vesículas, se unen a estas proteínas. La adición de nuevos receptores AMPA produce potenciales postsinápticos de mayor amplitud cuando los botones terminales liberan glutamato.
(Modificado de Lisman, J., Schulman, H. y Cline, H. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2002, *3*, 175-190).

Un segundo cambio que parece asociarse a la potenciación a largo plazo es la proliferación de nuevas conexiones sinápticas. Buchs y Muller (1996) utilizaron una tinción especial que marcaba el calcio con el fin de identificar las espinas dendríticas que formaban parte de sinapsis que habían experimentado potenciación a largo plazo. Observaron que la mayoría de las densidades postsinápticas de las espinas marcadas parecían estar «perforadas». Edwards (1995) sugirió que la espina dendrítica desarrolla una protuberancia parecida a un dedo que se proyecta en el botón terminal, dividiendo la zona activa en dos partes. Entonces cada zona activa crece. En el botón terminal, se introducen más elementos del mecanismo necesario para la liberación del neurotransmisor en la membrana presináptica. Luego se insertan más receptores AMPA en la membrana postsináptica de la espina dendrítica (véase la ***figura 13.20*** y la ***animación 13.3: PLP de larga duración***).

Para saber más sobre la PLP de larga duración, véase el CD interactivo.

Toni y cols. (1999) hallaron pruebas a favor de la idea de que las sinapsis perforadas son un punto intermedio en el camino de producción de nuevas sinapsis. Estos investigadores provocaron potenciación a largo plazo en secciones hipocampales y después las trataron con un compuesto que precipita la entrada de calcio. Cortaron el tejido en secciones muy finas y prepararon micrografías electrónicas que revelaban la localización del calcio intracelular. Escanearon estas micrografías y emplearon un programa informático para obtener reconstrucciones tridimensionales de sinapsis que habían sido sometidas a potenciación a largo plazo, como lo indicaba la presencia de una gran cantidad de calcio. Al examinar diferentes cortes hipocampales tras distintos intervalos después de la inducción de potenciación a largo plazo, pudieron seguir la evolución de los cambios estructurales. En un principio vieron sinapsis perforadas, pero éstas desaparecieron pronto, y en su lugar se triplicaron los botones terminales que establecían sinapsis con dos o más espinas. No observaron sinapsis con espinas múltiples cuando trataron previamente las secciones hipocampales con una sustancia química que impide el establecimiento de la potenciación a largo plazo (véanse las ***figuras 13.21 y 13.22).***

Los investigadores opinan que la potenciación a largo plazo también puede implicar un tercer tipo de modifi-



Antes de la potenciación a largo plazo

(a)

Después de la potenciación a largo plazo: se produce una sinapsis perforada

(b)

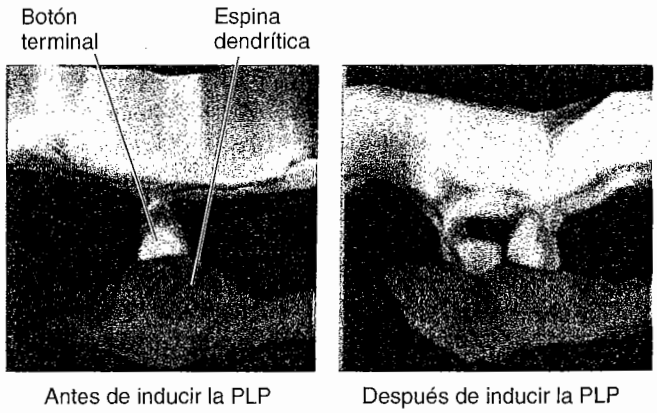
13.20

Cambios que posiblemente produce la potenciación a largo plazo en la estructura de las sinapsis sobre espinas dendríticas (a) Antes de la potenciación a largo plazo. (b) Después de la potenciación a largo plazo. La espina dendrítica desarrolla una protuberancia similar a un dedo que presiona el botón terminal, dividiendo la zona activa en dos partes. Cada zona activa se desarrolla y en la membrana presináptica del botón terminal se insertan más mecanismos necesarios para la liberación del neurotransmisor.

(Modificado de Hosokawa, T., Rusakov, D A., Bliss, T. V. P. y Fine, A. *Journal of Neuroscience*, 1995, *15*, 5560-5573).

cación sináptica: cambios *presinápticos*, tales como un aumento de la cantidad de glutamato liberado por los botones terminales. Pero ¿cómo puede un proceso que ocurre a nivel postsináptico, en las espinas dendríticas, producir cambios presinápticos? Una posible respuesta la aporta el descubrimiento de que una simple molécula, el monóxido de nitrógeno, lleva mensajes de una célula a otra. Conforme se expuso en el capítulo 4, el monóxido de nitrógeno [u óxido nítrico (NO)] es un gas soluble producido a partir del aminoácido arginina gracias a la actividad de una enzima conocida como **monóxido de nitrógeno-sintasa.** Los investigadores han hallado que el NO actúa como mensajero en muchas partes del organismo; por ejemplo, interviene en el control de los músculos de las paredes intestinales, dilata los vasos sanguíneos de las regiones cerebrales en las que aumenta el metabolismo, y estimula los cambios de los vasos sanguíneos que ocasionan la erección del pene (Culotta y Koshland, 1992). Una vez producido, el NO se degrada en poco tiempo. Es decir, si se produjera en espinas dendríticas de la formación hipocampal podría difundirse sólo a los botones terminales cercanos, donde produciría cambios relacionados con la inducción de potenciación a largo plazo.

Varios experimentos sugieren que el NO podría ser, en efecto, un mensajero retrógrado involucrado en la potenciación a largo plazo. *(Retrógrado* significa «que se mueve hacia atrás»; en este contexto, se refiere a los mensajes que se transmiten desde la espina dendrítica hacia el botón terminal). Casi simultáneamente, cuatro laboratorios comunicaron que los fármacos que bloquean la enzima monóxido de nitrógeno-sintasa impedían el establecimiento de potenciación a largo plazo en secciones hipocampales (O'Dell y cols., 1991; Schuman y Madison, 1991; Bon y cols., 1992; Haley, Wilcox y Chapman, 1992). Endoh, Maiese y Wagner (1994) encontraron que un tipo de NO-sintasa activada por el calcio se halla en varias regiones del encéfalo, entre ellas la circunvolución dentada y los campos CA1 y CA3 del hipocampo. Por último, Zhang y Wong-Riley (1996) observaron que la mayoría de las células que contienen NO-sintasa también contienen receptores NMDA. Pese a que existen sólidas pruebas de



Antes de inducir la PLP

Después de inducir la PLP

13.21

Resultados del estudio de Toni y cols. (1999). Reconstrucciones tridimensionales de sinapsis en secciones hipocampales antes y después de la potenciación a largo plazo. La potenciación a largo plazo aumentó la cantidad de sinapsis con múltiples espinas dendríticas.

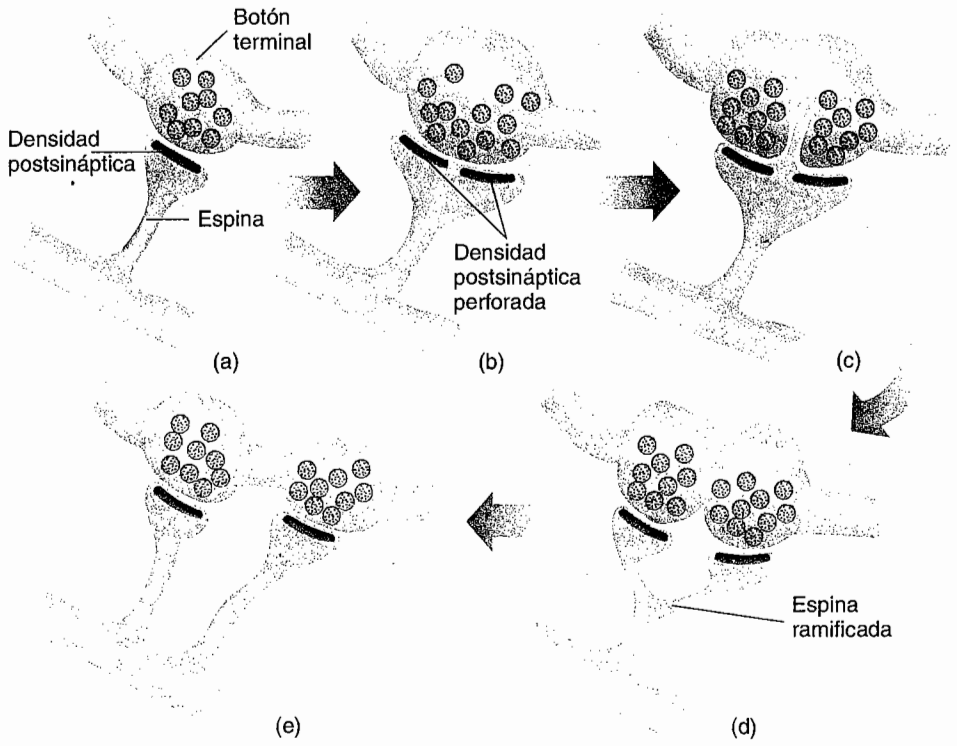
(Cortesía de Dominique Muller, Universidad de Ginebra, Suiza).

monóxido de nitrógeno-sintasa Enzima responsable de la producción de monóxido de nitrógeno.

Figura 13.22

Serie hipotética de cambios que suceden en las sinapsis después de la potenciación a largo plazo.

(Modificado de Sorra, K. E., Fiala, J. C. y Harris, K. M. Critical assessment of the involvement of perforations, spinules , and spine branching in hippocampal synapse formation. *Journal of Comparative Neurology*, 1998, *398*, 225-240).



que el NO es una de las señales que utilizan las espinas dendríticas para comunicarse con los botones terminales, la mayoría de los investigadores piensan que debe haber otras señales más. Después de todo, las alteraciones en las sinapsis requieren cambios coordinados en los elementos presinápticos y postsinápticos.

Durante varios años después de su descubrimiento, los investigadores creyeron que la potenciación a largo plazo suponía un proceso único. Desde entonces se ha hecho evidente que ésta consta de varias fases. La potenciación a largo plazo de *larga duración* —es decir, la que dura más de unas pocas horas— requiere la síntesis de proteínas. Frey y sus colegas (Frey y cols., 1988; Frey y Morris, 1997) hallaron que fármacos que bloquean la síntesis de proteínas podían bloquear el establecimiento de potenciación a largo plazo de larga duración en el campo CA1. Si se administraba la droga antes, durante o inmediatamente después de que se suministrara una salva prolongada de estimulación, ocurría la potenciación a largo plazo, pero desaparecía unas cuantas horas después. Sin embargo, si se administraba la droga una hora después de estimular las sinapsis, la potenciación persistía. Al parecer, la síntesis de proteínas necesaria para que se establezca la fase más tardía, de larga duración, de la potenciación a largo plazo se lleva a cabo en el plazo de una hora de estimulación.

¿Dónde tiene lugar la síntesis de proteínas? Como se vio, la potenciación a largo plazo afecta a sinapsis individuales. Sólo se fortalecen las sinapsis que están activadas cuando se despolariza la membrana postsináptica. Pero la síntesis de proteínas normalmente ocurre en el soma celular. Si la fase de larga duración de la potenciación a largo plazo requiere síntesis de proteínas, parecería que las proteínas sintetizadas en el soma tendrían que distribuirse sólo a las espinas dendríticas apropiadas. Pero ¿cómo podría efectuarse este proceso de distribución dirigida?

La respuesta es que la síntesis de proteínas se produce donde éstas se necesitan: en las propias dendritas. Hay estudios que han demostrado que las dendritas contienen todo lo que necesitan para sintetizar proteínas: ribosomas, ARNs mensajeros, ARNs de transferencia y varias enzimas que participan en el proceso (Tiedge y Brosius, 1996; Steward y Schuman, 2001). El análisis de los ARN mensajeros presentes en las dendritas indica que éstos codifican para la producción de componentes de la densidad postsináptica: proteínas de anclaje, proteínas cinasas y receptores. Está claro que dichos productos podrían estar implicados en el establecimiento de los cambios estructurales requeridos para la potenciación a largo plazo de larga duración.

La figura 13.23 resume los aspectos bioquímicos expuestos en este subapartado. El autor supone que el lector puede sentirse abrumado por todos los términos nuevos que se han introducido, y espera que la figura le ayude a dilucidar el tema. Los datos revisados hasta el momento indican que la entrada de iones calcio a través de canales controlados por receptores NMDA activa la CaM-KII, una proteína cinasa controlada por calcio. La CaM-KII activada

se traslada a la densidad postsináptica de las espinas dendríticas, donde prepara a los receptores AMPA, enviados a las espinas dendríticas en vesículas, para unirse con receptores NMDA, los cuales están anclados en cadenas de PSD95, la proteína de anclaje que mantiene a las moléculas en su lugar en la densidad postsináptica. Además, la potenciación a largo plazo inicia una serie de rápidos cambios en la estructura sináptica, tales como el desarrollo de una densidad sináptica perforada (véase la ***figura 13.23***). La entrada de calcio también activa una NO sintasa controlada por calcio, y entonces el NO recién producido probablemente se difunda fuera de la espina dendrítica, de vuelta al botón terminal. Allí, puede que desencadene reacciones químicas aún no conocidas que aumenten la liberación de glutamato (véase la ***figura 13.23***). Por último, la potenciación a largo plazo de larga duración requiere la síntesis de nuevas proteínas, las cuales pueden incluir componentes del citoesqueleto, proteínas cinasas y receptores (véase la ***animación 3.4: Bioquímica de la PLP***).

Para saber más acerca de la bioquímica de la PLP, véase el CD interactivo.

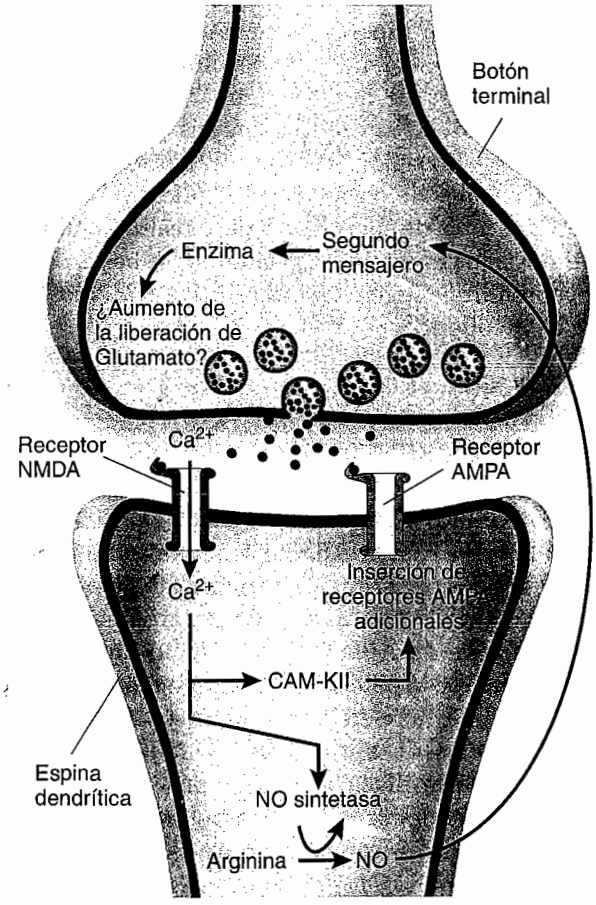


figura 13.23

Potenciación a largo plazo. Resumen de las reacciones químicas que parece desencadenar la entrada de una cantidad adecuada de calcio en la espina dendrítica.

Depresión a largo plazo

Ya se ha mencionado anteriormente que la estimulación de baja frecuencia de las aferencias sinápticas a una célula, puede *disminuir* en lugar de aumentar la fuerza de sus sinapsis. Este hecho, llamado **depresión a largo plazo,** también tiene una función en el aprendizaje. Al fin y al cabo, aunque hay una elevada cantidad de sinapsis en el encéfalo, ésta es limitada, pero los animales pueden seguir aprendiendo a lo largo de su vida. Por ello, no parece probable que cuando una sinapsis se ha reforzado permanezca así para siempre. Dudek y Bear (1992) estimularon los colaterales de Schaffer aferentes a las neuronas de CA1 en secciones hipocampales con 900 pulsos de corriente eléctrica, con una frecuencia de 1 a 50 Hz. Hallaron que las frecuencias por encima de 10 Hz ocasionaban potenciación a largo plazo, mientras que las frecuencias por debajo de 10 Hz causaban depresión a largo plazo. Ambos efectos eran bloqueados cuando se aplicaba AP5, un bloqueante del receptor NMDA; por tanto, ambos efectos requieren la activación de este tipo de receptores (véase la ***figura 13.24***).

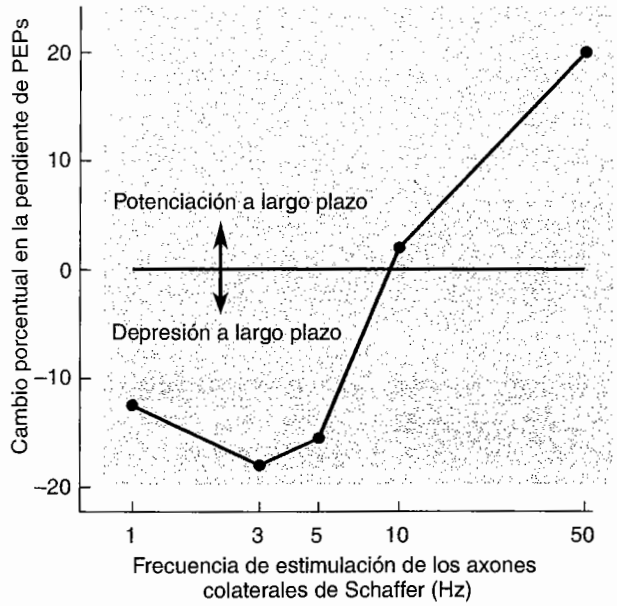


figura 13.24

Potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo. Cambios en la sensibilidad de las sinapsis de los axones colaterales de Schaffer con las células piramidales tras estimulación eléctrica de varias frecuencias

(Modificado de Dudek, S. M. y Bear, M. F. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1992, *89*, 4363-4367).

depresión a largo plazo (DLP) Disminución, que perdura a largo plazo, de la excitabilidad de una neurona ante una aferencia sináptica determinada, debido a la estimulación de los botones terminales mientras que la membrana postsináptica está hiperpolarizada o sólo ligeramente despolarizada.

Stanton y Sejnowski (1989) comprobaron que la depresión a largo plazo asociativa puede darse en el campo CA1. Observaron que cuando un aferencia débil se asociaba con un aferencia fuerte se producía potenciación a largo plazo. Sin embargo, cuando se estimulaban las dos aferencias en momentos distintos, se producía *depresión* a largo plazo. Otros estudios han demostrado que la depresión a largo plazo se ocasiona cuando las aferencias sinápticas se activan en el momento en que la membrana postsináptica está o bien ligeramente despolarizada o hiperpolarizada (Debanne, Gähwiler y Thompson, 1994: Thiels y cols., 1996).

Como se vio, la potenciación a largo plazo conlleva un aumento de la cantidad de receptores AMPA en la membrana postsináptica de las espinas dendríticas. Parece ser que la depresión a largo plazo implica el mecanismo opuesto: una *disminución* del número de receptores AMPA (Carroll y cols., 1999).Y así como los receptores AMPA son transportados a las espinas dendríticas por vesículas durante la potenciación a largo plazo, son retirados de las espinas en vesículas durante la depresión a largo plazo (Lüscher y cols., 1999)

Así pues, al menos en algunas sinapsis el principio de Hebb parece operar en ambas direcciones: las aferencias que se relacionan con aferencias fuertes (o con activación de la neurona postsináptica) se refuerzan, mientras que las aferencias que *no* se relacionan con aferencias fuertes (o se relacionan con *falta de activación* de la neurona postsináptica) se debilitan. Puede que este mecanismo permita que se inviertan cambios sinápticos previamente establecidos cuando cambian las circunstancias ambientales.

Otras formas de potenciación a largo plazo

La potenciación a largo plazo se descubrió en la formación hipocampal y se ha estudiado más en esta región que en otras, pero también se da en otras partes del encéfalo. Hasta ahora se ha demostrado en las áreas prefrontal, piriforme, entorrinal, motora y visual de la corteza; en el tálamo y en la amígdala (Gerren y Weinberger, 1983; Clugnet y LeDoux, 1990; Aroniadou y Teyler, 1991; Baranyi, Szente y Woody, 1991; Lynch y cols., 1991). Incluso se ha demostrado en secciones de neocorteza humana extirpadas durante intervenciones quirúrgicas para tratar convulsiones epilépticas (Chen y cols., 1996). Los receptores NMDA probablemente estén implicados en la potenciación que tiene lugar en la corteza piriforme y la entorrinal y en la amígdala, pero no hay informes de investigaciones sobre el papel de estos receptores en otras regiones. Al menos una de las formas de potenciación a largo plazo que ocurre en la corteza visual no involucra a los receptores NMDA (Aroniadou y Teyler, 1991).

Dentro de la formación hipocampal, la mayor concentración de receptores NMDA se halla en el campo CA1 del hipocampo y en la circunvolución dentada. Sin embargo, en la región del campo CA3 que recibe aferencias de las fibras musgosas de la circunvolución dentada hay muy pocos receptores NMDA (Monaghan y Cotman, 1985). La estimulación de alta frecuencia de las fibras musgosas produce una potenciación a largo plazo que decae gradualmente a lo largo de un período de varias horas (Lynch y cols., 1991). El AP5, fármaco que bloquea los receptores NMDA e impide el establecimiento de la potenciación a largo plazo en las neuronas del campo CA1, no tiene efectos sobre la potenciación a largo plazo del campo CA3. Todavía no se sabe cuál es el mecanismo responsable de la potenciación a largo plazo en el campo CA3.

En los últimos años, el fenómeno de la potenciación a largo plazo ha recibido una considerable atención por parte de científicos interesados por las bases celulares del aprendizaje, y su interés parece estar justificado. El hecho de que la potenciación a largo plazo pueda producirse en varias regiones además de en la formación hipocampal sugiere que los mecanismos subyacentes a este fenómeno pueden estar esparcidos en el encéfalo. El descubrimiento de las funciones del receptor NMDA aporta una sólida prueba de que, al menos, existe un mecanismo que produce el tipo de sinapsis postuladas por Hebb hace medio siglo. No obstante, existen asimismo otros mecanismos de plasticidad sináptica, y poco es lo que se sabe acerca de ellos. El progreso realizado durante los últimos años en la investigación de las bases celulares del aprendizaje sugiere que algún día llegaremos realmente a entenderlo.

Papel de la potenciación a largo plazo en el aprendizaje

Si los cambios sinápticos que constituyen el aprendizaje se llevan a cabo mediante la potenciación a largo plazo, sería de esperar que la alteración de la potenciación a largo plazo alterara también el aprendizaje; y así es. La inyección de AP5 en la formación hipocampal, lo que interrumpe la potenciación a largo plazo mediada por NMDA, interfiere en el aprendizaje. Además, algunas experiencias de aprendizaje producen cambios sinápticos en la formación hipocampal. Puesto que la función que desempeña el hipocampo en el aprendizaje es compleja, las investigaciones sobre este tema se estudiarán en el capítulo 14, que se ocupa del aprendizaje relacional.

Varios estudios han demostrado que la potenciación a largo plazo interviene en el condicionamiento clásico y el instrumental; dichos trabajos se estudiarán más adelante en este capítulo.

resumen intermedio

Aprendizaje y plasticidad sináptica

El estudio de la potenciación a largo plazo en la formación hipocampal ha sugerido que existe un mecanismo que podría ser responsable de, al menos, algunos de los cambios sinápticos que ocurren durante el aprendizaje. Un circuito de neuronas atraviesa la formación hipocampal, desde la corteza entorrinal a la circunvolución dentada, a los campos CA3 y CA1, y al subículo. La estimulación de alta frecuencia de los axones de este circuito fortalece las sinapsis: lleva a un incremento del tamaño de los PEPs en las espinas dendríticas de las neuronas postsinápticas. También puede darse potenciación a largo plazo asociativa, mediante la cual las sinapsis débiles son fortalecidas por la acción de las fuertes. De hecho, lo único que se necesita para que ocurra la potenciación a largo plazo es que la membrana postsináptica esté despolarizada al mismo tiempo que las sinapsis están activas.

En el campo CA1 y en la circunvolución dentada, los receptores NMDA desempeñan una función especial en la potenciación a largo plazo. Estos receptores, sensibles al glutamato, controlan los canales de calcio pero sólo pueden abrirlos si la membrana ya está despolarizada. Así, la combinación de despolarización de la membrana (por ejemplo, por una espiga dendrítica producida por la actividad de las sinapsis fuertes) y de la activación de un receptor NMDA produce la entrada de iones calcio. El aumento de calcio activa diversas enzimas controladas por calcio, entre ellas la CaM-KII. La inhibición de CaM-KII afecta a la potenciación a largo plazo; probablemente, esta enzima hace que se inserten receptores AMPA en la membrana de la espina dendrítica, aumentando así su sensibilidad al glutamato liberado por el botón terminal. Este cambio se acompaña de variaciones estructurales en la forma de la espina dendrítica, como es la aparición de una sinapsis perforada por «dedos» insertados en el botón terminal, lo cual podría ser el primer paso hacia la formación de más sinapsis. La potenciación a largo plazo puede implicar asimismo cambios presinápticos, mediante la activación de NO-sintasa, una enzima que se encarga de la producción de monóxido de nitrógeno (u óxido nítrico). Este gas soluble puede difundirse a los botones terminales cercanos, donde facilita la liberación de glutamato. La potenciación a largo plazo, duradera, requiere la síntesis de proteínas, lo cual parece ocurrir en la dendrita adyacente a las espinas dendríticas.

La depresión a largo plazo ocurre cuando una sinapsis es activada cuando la membrana postsináptica está hiperpolarizada o sólo ligeramente despolarizada. Si la potenciación y la depresión a largo plazo únicamente sucedieran en la formación hipocampal, su descubrimiento seguiría siendo un hallazgo interesante, pero el hecho de que también se produzcan en muchas otras regiones del encéfalo sugiere que han de representar un importante papel en muchos tipos de aprendizaje.

Aprendizaje perceptivo

El aprendizaje nos permite adaptarnos a nuestro entorno y responder a los cambios que se dan en él. En particular, nos dota de la capacidad de realizar la conducta apropiada en la situación apropiada. Las situaciones pueden ser tan sencillas como oír una sirena o tan complejas como la interacción social de un grupo de personas. La primera parte del aprendizaje implica aprender a percibir estímulos determinados.

El aprendizaje perceptivo entraña aprender *acerca de* las cosas, no *qué hacer* cuando se presentan. (Aprender qué hacer es un tema que se examinará en los apartados siguientes de este capítulo). El aprendizaje perceptivo puede implicar aprender a reconocer estímulos absolutamente nuevos, o a reconocer cambios o variaciones en estímulos conocidos. Por ejemplo, si un amigo se cambia de peinado o cambia sus gafas por lentes de contacto, nuestra memoria visual de esa persona cambia. También aprendemos que determinados estímulos se hallan en determinados lugares o contextos o cuando se dan otros estímulos. Incluso podemos aprender y recordar *episodios* concretos: secuencias de acontecimientos que ocurren en un momento y lugar determinados. Las formas más complejas de aprendizaje perceptivo se estudiarán en el capítulo 14, dedicado al aprendizaje relacional.

El aprendizaje perceptivo sencillo —aprender a reconocer estímulos concretos o categorías de estímulos— parece darse en las regiones correspondientes de la corteza sensorial asociativa. Es decir, aprender a reconocer un sonido concreto tiene lugar en la corteza auditiva de asociación; aprender a reconocer un objeto concreto mediante la vista tiene lugar en la corteza visual de asociación, y así sucesivamente. En este apartado se describen investigaciones sobre aprendizaje perceptivo que ilustran algunos de los progresos realizados en el conocimiento de dicho tema.

Aprender a reconocer estímulos visuales específicos

En mamíferos con un encéfalo grande y complejo el reconocimiento visual de los objetos se efectúa mediante circuitos neuronales de la corteza visual asociativa. El aprendizaje visual puede darse muy rápidamente y la cantidad de elementos que pueden recordarse es enorme. De hecho, Standing (1973) mostró 10.000 diapositivas en color a un grupo de personas, encontrando que los sujetos eran capaces de reconocer la mayoría de ellas transcurridas varias semanas. Otros primates pueden recordar elementos que sólo han visto durante unos cuantos segundos, y tal experiencia cambia la respuesta de neuronas de la corteza visual de asociación (Rolls, 1995b).

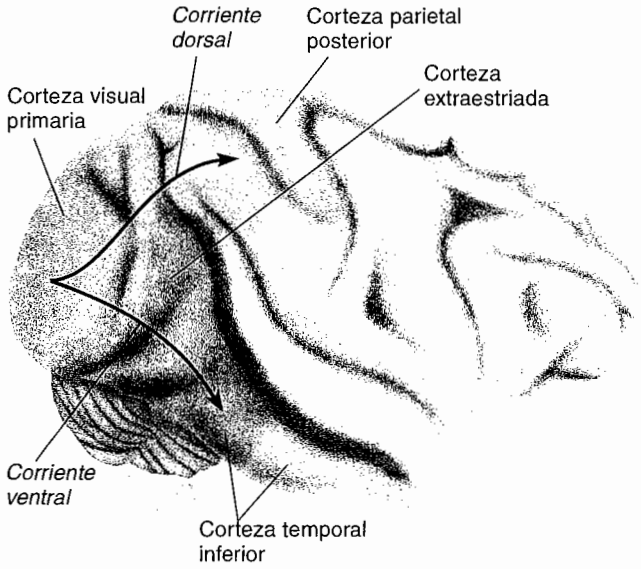


figura 13.25

Principales divisiones de la corteza visual del macaco de la India. Las flechas indican la dirección principal del flujo de información en las corrientes dorsal y ventral.

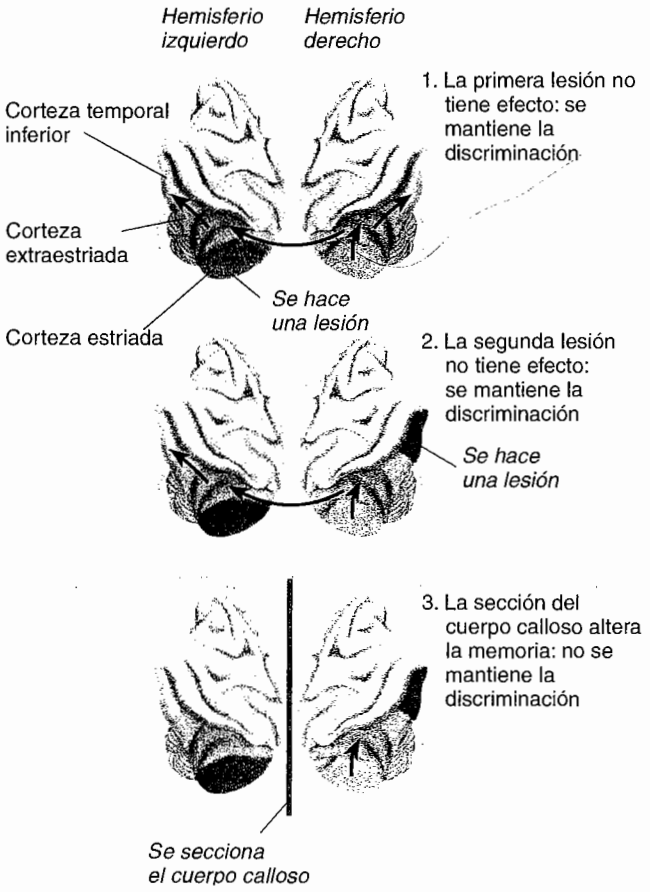


figura 13.26

Procedimiento utilizado por Mishkin (1966). Las flechas indican el flujo de información desde la corteza estriada a la corteza extraestriada, y de ahí a la corteza temporal inferior. No se representan todos los grupos de referencia de los que se valió el experimento.
(Modificado de Mishkin, M., en *Frontiers in Physiological Psychology*, editado por R. W. Russell, Nueva York: Academic Press, 1966).

Como se vio en el capítulo 6, la corteza visual primaria recibe información del núcleo geniculado lateral del tálamo. En el interior de la corteza visual primaria, módulos individuales de neuronas analizan la información procedente de regiones delimitadas de la escena visual referentes a movimiento, orientación, color, disparidad binocular y frecuencia espacial. La información acerca de cada uno de dichos atributos se recoge en subregiones de la corteza extraestriada, la cual rodea a la corteza visual primaria (corteza estriada). Por ejemplo, hay regiones específicas dedicadas a analizar la forma, el color y el movimiento. Después de analizar los atributos específicos de la escena visual, las subregiones de la corteza extraestriada envían el resultado de su análisis al siguiente nivel de la corteza visual de asociación. Según se explicó en el capítulo 6, el segundo nivel de la corteza visual asociativa se divide en dos «corrientes». La *corriente ventral,* implicada en el reconocimiento de objetos, comienza en la corteza extraestriada y sigue su curso en dirección ventral hacia la corteza temporal inferior. La co*rriente dorsal,* que participa en la percepción de la localización de los objetos, se inicia igualmente en la corteza extraestriada del lóbulo occipital, pero continúa en dirección dorsal hacia la corteza parietal posterior. Como han señalado algunos investigadores, la función de la corriente ventral atañe al *qué* de la información visual; la de la corriente dorsal atañe al *dónde* (véase la ***figura 13.25***).

En muchos estudios se ha demostrado que las lesiones que afectan a la corteza inferotemporal —la cual forma parte de la corriente ventral— alteran la capacidad de discriminar entre diferentes estímulos visuales. Mishkin (1966) descubrió que si se impedía la llegada de la información visual a la corteza inferotemporal, los monos perdían la capacidad de distinguir entre diferentes configuraciones visuales. En primer lugar, extirpó la corteza estriada de uno de los hemisferios cerebrales y examinó la capacidad de los animales para discriminar configuraciones visuales. Su rendimiento fue bueno. Luego extirpó la corteza inferotemporal contralateral: tampoco se produjeron déficits. Por último, seccionó el cuerpo calloso, con lo cual aisló el resto de la corteza inferotemporal del resto de la corteza visual primaria. Esta vez, los animales ya no pudieron ejecutar la tarea de discriminación visual. Por lo tanto, se puede concluir que para discriminar configuraciones visuales se requiere la integridad de la corteza inferotemporal y que ésta tiene que recibir información procedente de la corteza visual primaria (véase la ***figura 13.26***).

Las personas con una lesión la corteza visual de asociación presentan déficits similares a los observados en

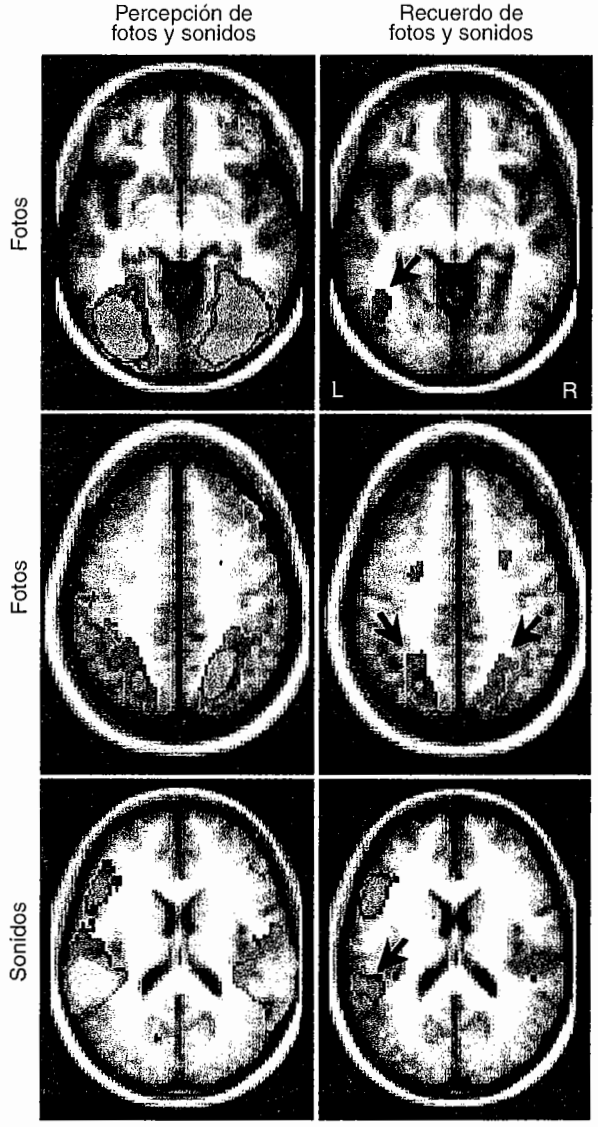
monos. Dichas lesiones dificultan su capacidad de percibir (y por tanto, de aprender a reconocer) determinados tipos de información visual. Tal como se vio en el capítulo 6, quienes sufren un daño en la corteza temporal inferior pueden tener una visión excelente pero no pueden reconocer objetos familiares, cotidianos —tales como tijeras, pinzas o bombillas— ni las caras de amigos y familiares.

Supuestamente, aprender a reconocer un determinado estímulo visual se efectúa mediante cambios en las conexiones sinápticas de la corteza temporal inferior, las cuales establecen nuevos circuitos neurales —cambios como los descritos en el apartado anterior de este capítulo—. Al final, cuando el animal vuelve a ver el mismo estímulo y se transmite el mismo patrón de actividad a la corteza inferotemporal, dichos circuitos se vuelven a activar. Esta actividad constituye el reconocimiento del estímulo —la «lectura en voz alta» de la memoria visual, por así decirlo—.

Como se expuso en el capítulo 6, algunas neuronas de la corteza temporal inferior presentan una notable especificidad en las características de sus respuestas, lo que sugiere que forman parte de circuitos que detectan la presencia de estímulos específicos. Por ejemplo, las neuronas localizadas cerca del surco temporal superior se activan cuando al animal se le enseñan imágenes de rostros. Baylis, Rolls y Leonard (1985) hallaron que la mayoría de estas neuronas responden ante rostros de individuos *determinados*. Rolls y Baylis (1986) observaron que las respuestas de algunas de estas neuronas no varían aunque la imagen sea borrosa o cambie de color, tamaño o distancia. Por tanto, estas neuronas forman parte de circuitos neuronales que reconocen la identidad de rostros determinados, y no que simplemente responden ante una visión concreta.

Veamos algunos datos de estudios con seres humanos a favor de la conclusión de que la activación de circuitos neurales de la corteza sensorial de asociación constituye la «lectura en voz alta» de la memoria perceptiva. Hace ya muchos años, Penfield y Perot (1963) descubrieron que al estimular la corteza visual y auditiva de asociación de pacientes a los que se les estaba realizando cirugía de la epilepsia, éstos relataban recuerdos de imágenes o sonidos —por ejemplo, imágenes de una calle conocida o el sonido de la voz de su madre—. (Se recordará del capítulo 3 que la cirugía de la epilepsia se lleva a cabo bajo anestesia local, de modo que los cirujanos pueden examinar los efectos de la estimulación cerebral sobre las funciones cognitivas del paciente).

Más recientemente, estudios de neuroimagen funcional han hallado que las tareas que requieren recuerdo de información visual o auditiva activan las regiones correspondientes de la corteza sensorial de asociación. Wheeler y cols. (2000) presentaron a sujetos cuarenta palabras impresas seguidas de o bien imágenes o bien sonidos. Por ejemplo, la palabra PERRO se seguía de una imagen de un perro o del sonido de un ladrido. Una vez que los sujetos habían aprendido los pares de estímulos, se medía con RMf el grado de activación cerebral mientras miraban cada palabra. *No* vieron ninguna imagen ni escucharon ningún sonido mientras se estaba explorando así su encéfalo. Los resultados indicaron que las palabras impresas servían de estímulo para inducir el recuerdo visual o auditivo que previamente se había asociado con ellos. Las palabras emparejadas con imágenes activaban principalmente la corteza visual de asociación, mientras que las palabras emparejadas con sonidos activaban básicamente la corteza auditiva de asociación (véase la ***figura 13.27***).



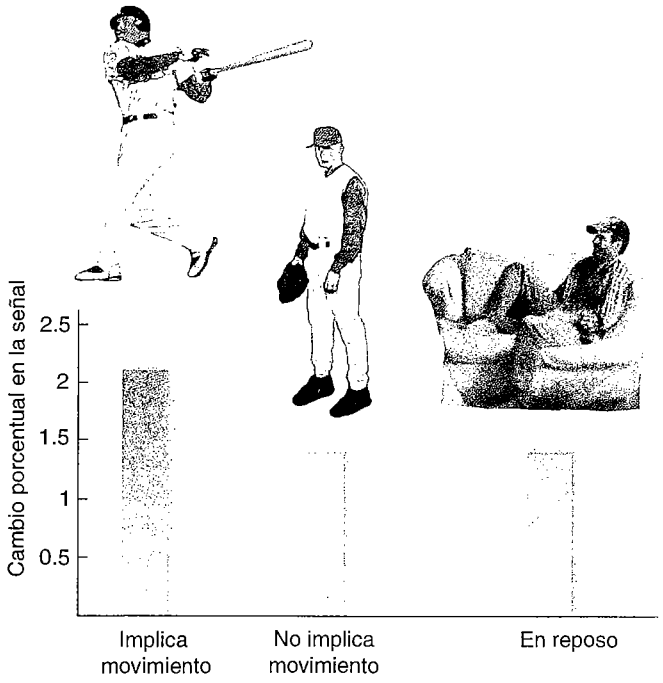
13.27

Activación que causa la recuperación de recuerdos auditivos (en rojo/naranja) y visuales (en verde/azul), observada mediante imágenes de RMf. Los sujetos leen palabras que previamente se habían acompañado de sonidos o de imágenes.

(De Wheeler, M. E., Petersen, S. E. y Buckner, R. L. *Proceedings of the National Academy of Science*, USA, 2000, *97*, 11125-11129).

Kourtzi y Kanwisher (2000) encontraron que tipos específicos de información visual pueden activar regiones muy específicas de la corteza visual de asociación. Tal como se vio en el capítulo 6, dos regiones adyacentes de la corteza visual asociativa, MT y MST, desempeñan un papel esencial en la percepción del movimiento. (En dicho capítulo se describe el caso de una mujer con una lesión en dichas áreas que no podía detectar el movimiento aunque, por lo demás, tenía una visión normal. También se vio que la estimulación magnética transcraneal de esas regiones interfiere en la detección del movimiento en sujetos normales). Kourtzi y Kanwisher enseñaron a sujetos fotografías que implicaban movimiento —por ejemplo, un atleta preparado para lanzar un disco—. Observaron que imágenes como esas, pero no imágenes de personas quietas, activaban el área MT/MST. Obviamente, las fotografías no se movieron, pero es de suponer que los recuerdos de los sujetos contenían información sobre movimientos que habían visto antes (véase la ***figura 13.28***).

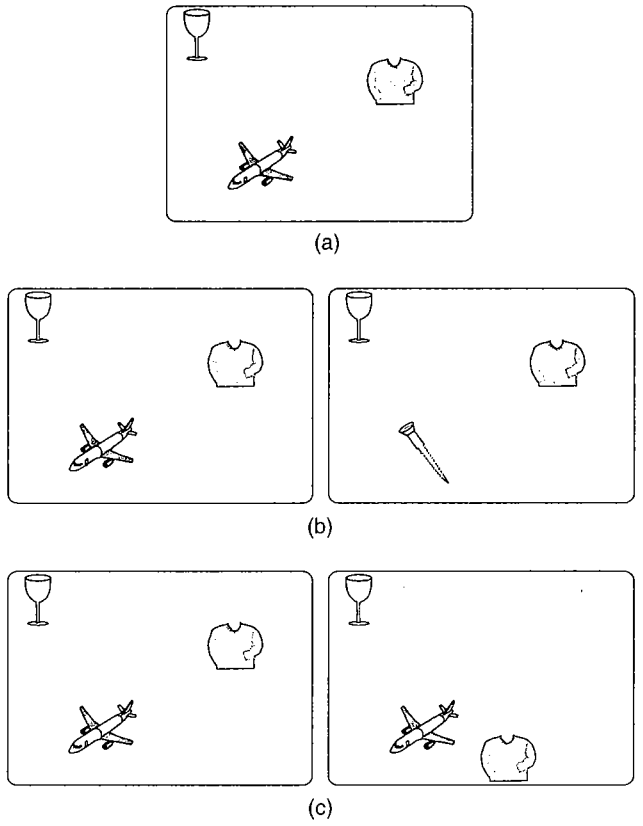
Moscovitch y cols., (1995) demostraron que la evocación de recuerdos perceptivos de la identidad y la localización de objetos en el cerebro humano requiere la actividad de las corrientes ventral y dorsal, respectivamente. Estos investigadores registraron la actividad del encéfalo humano durante el recuerdo de la identidad y localización de estímulos visuales —en otras palabras, la recuperación de recuerdos perceptivos de objetos y su localización—. Primero hicieron que un grupo de personas examinaran y memorizaran 28 imágenes diferentes, como las que se representan en la figura 13.29. En cada imagen había un conjunto de tres objetos colocados en un lugar específico de la pantalla. Más tarde se les mostró a los sujetos un par de imágenes, una que ya habían visto antes y otra que no habían visto nunca, y se les pidió que indicaran cuál era cuál. Las imágenes diferían en uno de dos aspectos. Durante la *tarea de recuperación de recuerdos de objetos,* uno de los objetos de la imagen conocida se reemplazó por un objeto nuevo. Durante la *tarea de recuperación de recuerdos espaciales,* los tres objetos eran los mismos, pero uno de ellos se presentó en un lugar diferente. Mientras realizaban estas tareas se registró el flujo sanguíneo cerebral regional de los sujetos mediante TEP (véase la ***figura 13.29***).



13.28

Evidencia de recuperación de recuerdos visuales del movimiento. Las barras representan el nivel de activación, medido con RMf, de las regiones MT/MST, regiones de la corteza visual de asociación que responden al movimiento. Los sujetos miraron fotografías de escenas estáticas o escenas que implicaban un movimiento similar a los que aquí se representan.

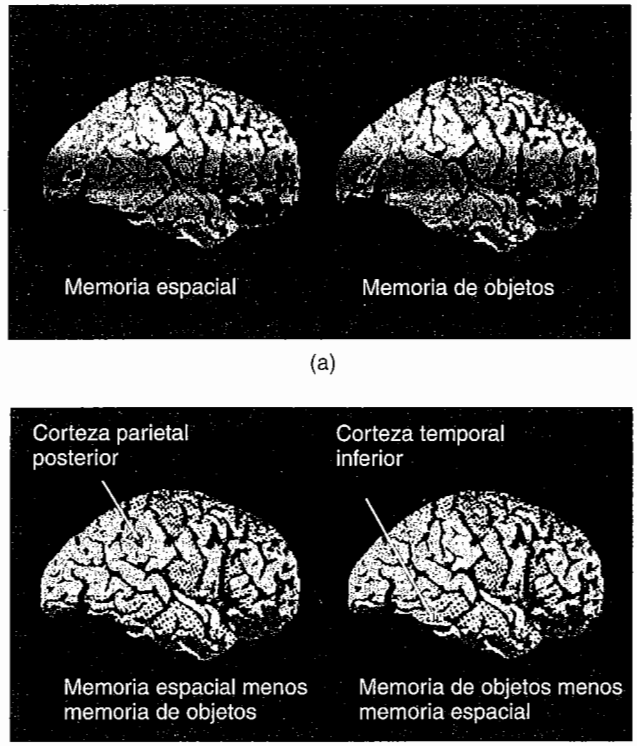
(Modificado de Kourtzi, A. y Kanwisher, N. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2000, 12, 48-55.)



13.29

Ejemplos del tipo de estímulos utilizados en el estudio con TEP de Moscovitch y cols (1995). (a) Uno de los estímulos a recordar. (b) Tarea de recuperación de recuerdo de objetos. Uno de los objetos de la figura de la derecha no es el correcto. (c) Tarea de recuperación de recuerdo espacial. Uno de los objetos de la figura de la derecha está situado en un lugar erróneo.

(Modificado de Moscovitch, M., Kapur, S., Koehler, S. y Houle, S. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995, *92*, 3721-3725).



13.30

Resultados del examen con TEP durante la tarea representada en la figura 13.29.

(De Moscovitch, M., Kapur, S., Koehler, S. y Houle, S. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995, *92*, 3721-3725).

Los resultados del experimento se muestran en la figura 13.30. Las dos tareas estimularon la actividad de la corteza visual de asociación en el lóbulo occipital, temporal y parietal, así como en una región de la corteza frontal (véase la ***figura 13.30a***). Las dos imágenes de abajo revelan las diferencias que hay entre las dos imágenes de arriba. Como puede verse, la tarea de recuerdo de objetos activó la corriente ventral de la corteza temporal inferior, mientras que la tarea de recuerdo espacial activó la corriente dorsal en la corteza parietal posterior (véase la ***figura 13.30b***).

Memoria perceptiva a corto plazo

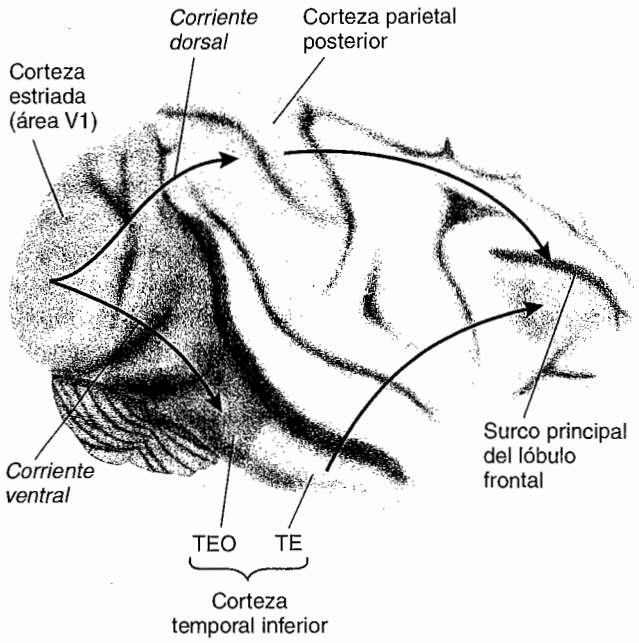
Hasta ahora, todos los estudios aquí mencionados implican reconocimiento de estímulos, ya sea de un objeto determinado o de su localización. A menudo, todo lo que se necesita es reconocer: se ve un estímulo e inmediatamente se da la respuesta apropiada. Pero a veces la situación requiere aplazar esta respuesta, incluso hasta que el estímulo ya no puede verse. Por ejemplo, supongamos que hemos conducido hasta un gran aparcamiento, y dado que deberemos cargar muchos paquetes, nos gustaría aparcar lo más cerca posible de la entrada de la tienda que está justo enfrente de nosotros. Miramos a la izquierda y vemos un sitio a unos 30 metros. Después miramos a la derecha y vemos otra plaza libre a unos 15 metros. Comparamos mentalmente las distancias y giramos a la derecha. Ya que no podemos mirar al mismo tiempo a ambos lados, tenemos que comparar la distancia a la segunda plaza con nuestro recuerdo de la distancia a la primera. Dicho de otro modo, hemos tenido que comparar una percepción con un recuerdo a corto plazo de algo que acabamos de percibir. Una **memoria a corto plazo** es un recuerdo que dura poco tiempo —por lo general, unos cuantos segundos— de un estímulo o un acontecimiento.

Como se vio en el subapartado anterior, *aprender* a reconocer un estímulo conlleva que se den cambios sinápticos en las regiones pertinentes de la corteza sensorial asociativa, las cuales establecen nuevos circuitos neuronales. El *reconocimiento* de un estímulo tiene lugar cuando las aferencias sensoriales activan esta serie de circuitos neurales. La *memoria a corto plazo* de un estímulo implica la actividad de estos circuitos —o de otros circuitos que son activados por ellos—; actividad que continúa incluso después de que el estímulo desaparezca. Por ejemplo, aprender a reconocer la cara de un amigo involucra cambios en la fuerza sináptica en nuestra corteza visual de asociación, reconocer que está presente implica la activación de los circuitos que se han establecido debido a dichos cambios, y recordar que está todavía en la habitación aun cuando miremos a otra parte implica que la actividad de estos circuitos (o de circuitos relacionados) continúe.

Muchos estudios acerca de la memoria a corto plazo emplean una **tarea de emparejamiento demorado con la muestra**, la cual requiere que el animal recuerde un determinado estímulo durante un período de tiempo. A un sujeto se le presenta un estímulo (la muestra) y luego, tras un cierto tiempo, tiene que indicar cuál de varias alternativas es la misma que la muestra. Estos estudios han demostrado que las neuronas de la corteza temporal inferior que se activan al ver un determinado estímulo continuarán descargando durante el intervalo de demora —después de que el estímulo se haya retirado— (Fuster y Jervey (1981). Presumiblemente, estas neuronas forman parte de circuitos de neuronas que reconocen determinados estímulos, y su actividad mantenida durante el período de demora representa la memoria a corto plazo de esos estímulos. Hay también experimentos que han comprobado que las neuronas del lóbulo parietal posterior —pertenecientes a la corriente dorsal— retienen información sobre la localización de un estímulo visual que se acaba de percibir (Constantinidis y Steinmetz, 1996).

memoria a corto plazo Memoria de un estímulo que acaba de percibirse.

tarea de emparejamiento demorado con la muestra Tarea que requiere que el sujeto indique cuál de diversos estímulos es el que acaba de percibir.

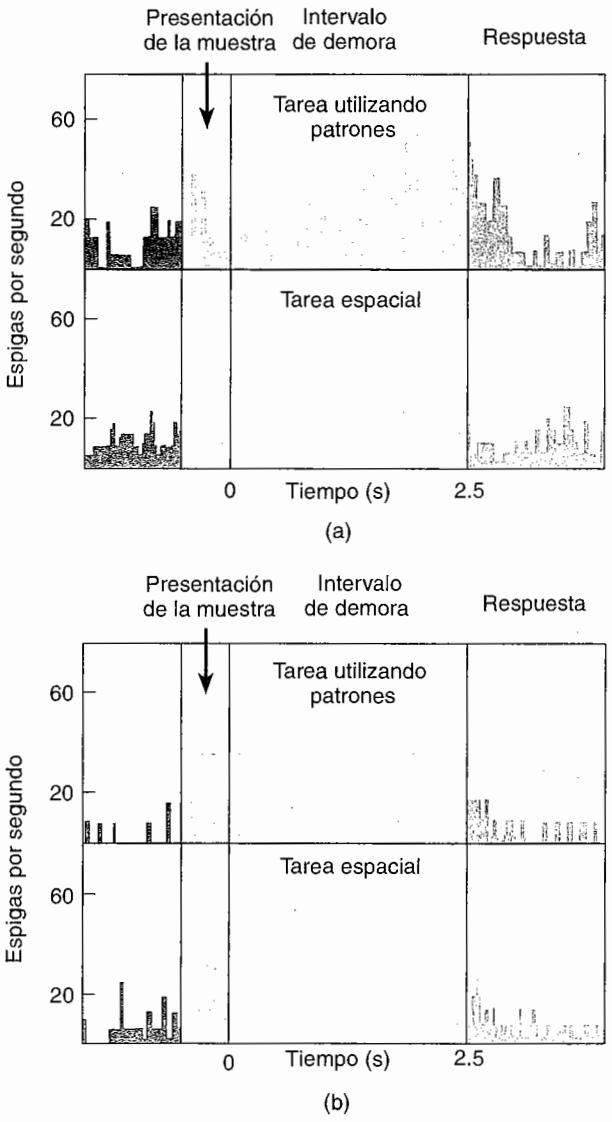


13.31

Conexiones de las corrientes dorsal y ventral de la corteza visual de asociación con la corteza prefrontal.

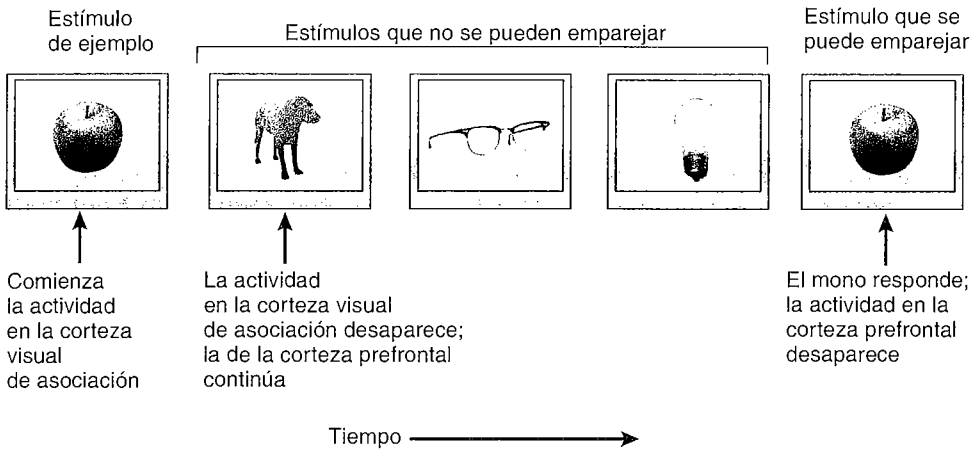
Como se mencionó en el capítulo 6, la estimulación magnética transcraneal (EMT) de la corteza visual de asociación interfiere en la percepción visual. La EMT induce una débil corriente eléctrica en el encéfalo que altera la actividad neural, interfiriendo así en las funciones normales de la región estimulada. Oliveri y cols. (2001) enseñaron a unos sujetos una tarea de emparejamiento demorado con la muestra, la cual requería que recordaran o bien figuras abstractas o la localización de un cuadrado blanco en una pantalla de vídeo. En algunos ensayos los investigadores aplicaron EMT en la corteza asociativa correspondiente a la corriente ventral o a la corriente dorsal durante el periodo de demora, después de que el estímulo de muestra se hubiera retirado. Hallaron que, como se esperaba, la estimulación de la corriente ventral interfería en la memoria a corto plazo de configuraciones visuales, mientras que la estimulación de la corriente dorsal alteraba la memoria a corto plazo de la localización. En un estudio similar que exploró una modalidad sensorial diferente, Harris y cols. (2002) encontraron que la EMT aplicada a la corteza somatosensorial afectaba a la memoria somatosensorial a corto plazo (recordar la frecuencia con que vibraba un estímulo aplicado en la punta del dedo).

Aunque los circuitos neurales responsables de aprender a reconocer estímulos concretos parecen residir en la corteza visual de asociación, la memoria perceptiva a corto plazo implica también a otras regiones cerebrales —especialmente la corteza prefrontal—. Por ejemplo, las dos regiones principales de la corteza visual de asociación —la corriente ventral de la corteza temporal inferior y la corriente dorsal de la corteza parietal posterior— tienen conexiones directas y recíprocas con la corteza prefrontal. En el encéfalo del mono, la corriente dorsal está conectada con la región que se halla dentro y justo por detrás del *surco principal*; mientras que la corriente ventral tiene conexiones con la región situada delante de este surco (Wilson, Ó Scalaidhe y Goldman-Rakic, 1993) (véase la ***figura 13.31***). De hecho, la corteza prefrontal está implicada en la memoria a corto plazo de todas las modalidades sensoriales. El daño de esta región o la desactivación temporal por enfriamiento de la corteza afecta a la ejecución de una serie de tareas de emparejamiento demorado con la



13.32

Respuestas de neuronas de la corteza prefrontal durante tareas visuales de emparejamiento con la muestra. (a) Respuestas de una neurona en la zona ventral al surco principal. (b) Respuestas de una neurona del surco principal. (Modificado de Wilson, F. A. W., Ó Scalaidhe, S. P. O. y Goldman-Rakic, P. S. *Science*, 1993, *260*, 1955-1958).



13.33
Procedimiento utilizado en el experimento de Miller, Erickson y Desimone (1996).

muestra que se sirven de estímulos visuales, táctiles o auditivos (Passingham, 1975; Bauer y Fuster, 1976; Shindy, Posley y Fuster, 1994; Bodner, Kroger y Fuster, 1996).

Como se vio, los investigadores han observado que las neuronas de la corteza visual de asociación parecen codificar la memoria a corto plazo de estímulos visuales. Varios estudios han comprobado que neuronas de la corteza prefrontal hacen lo mismo. Hay muchas neuronas de esta región que responden selectivamente a estímulos visuales determinados (configuraciones o localizaciones espaciales) y mantienen su actividad durante el intervalo de aplazamiento de la respuesta de una tarea de emparejamiento demorado con la muestra (Wilson, Ó Scalaidhe y Goldman-Rakic, 1993; Miller, Erickson y Desimone, 1996). En la figura 13.32 se muestran las respuestas de neuronas localizadas dorsal y ventralmente al surco central. Como se puede ver, las neuronas de la región dorsal se activaron durante el periodo de demora de una tarea espacial, mientras que las de la región ventral se activaron durante el intervalo de demora de una tarea que utilizó configuraciones de estímulos (véase ***figura 13.32***).

Un estudio de Courtney y cols. (1998) con neuroimagen funcional halló que dos regiones de la corteza prefrontal humana se activaban también durante una tarea de emparejamiento demorado con la muestra. La corteza prefrontal dorsolateral llegaba a activarse durante el intervalo de demora cuando los estímulos eran configuraciones distintas; a su vez, la corteza prefrontal inferior lo hacía cuando los estímulos eran localizaciones espaciales específicas. Por lo tanto, el modelo de conexiones que existe en el encéfalo humano se parece al observado en el encéfalo del mono.

Pero ¿por qué ha de haber actividad neural que codifique información sensorial en los lóbulos frontales? Mantener en dos lugares distintos del cerebro información equivalente sobre estímulos recién percibidos sería derrochar. En realidad, la actividad de la corteza visual asociativa y la de la corteza prefrontal parecen desempeñar funciones distintas. Miller, Erickson y Desimone (1996) adiestraron a monos en una tarea de emparejamiento demorado con la muestra en la que los estímulos a emparejar se presentaban en serie, uno cada vez, tras el intervalo de demora. En cuanto el animal veía un estímulo de la prueba que correspondía con el estímulo muestra, daba una respuesta. Si era correcta, se le recompensaba al animal con zumo de fruta.

Miller y sus colegas observaron que la actividad específica producida por el estímulo continuaba dándose durante el intervalo de demora, tanto en la corteza visual de asociación como en la corteza prefrontal, hasta que presentaban un estímulo de prueba que no se correspondía con el de muestra. En este momento desaparecía la actividad de la corteza de asociación visual que representaba al estímulo de muestra, pero se mantenía la de la corteza prefrontal. Esta última continuaba hasta que los experimentadores presentaban un estímulo de prueba que se correspondía con el estímulo muestra, momento en el cual el animal respondía. Así pues, es posible que la actividad de la corteza prefrontal pueda retener la memoria a corto plazo del estímulo muestra, permitiendo a la corteza visual de asociación ocuparse de la percepción visual. A fin de cuentas, un animal tiene que poder percibir nueva información incluso mientras está reteniendo una memoria visual a corto plazo (véase la ***figura 13.33***).

Otro posible cometido de la corteza prefrontal en la memoria a corto plazo es representar la información que se acaba de percibir en términos de asociaciones aprendidas previamente. Por ejemplo, supongamos que un animal aprende una **tarea de emparejamiento asociado.** El animal aprende que si ve el estímulo A, recibirá una recompensa si elige el estímulo B. Si ve el estímulo C, se le recompensará si escoge el estímulo D, y así sucesivamente. Analicemos el papel que puede desempeñar la corteza prefrontal en una tarea de emparejamiento asociado demorada. Ve el estímulo A en una pantalla de vídeo, y luego la pantalla se queda en blanco. Ya ha aprendido que el estímulo B es la opción correcta, y aguarda a

tarea de emparejamiento asociado Tarea que requiere que el sujeto aprenda a reconocer pares de estímulos.

que éste se presente en la pantalla. ¿Qué información cabría esperar que se represente en la corteza prefrontal? Rainer, Rao y Miller (1999) hallaron que al principio del intervalo de demora las neuronas de la corteza prefrontal codificaban información sobre el estímulo A, la muestra, pero después cambiaban al estímulo B: la opción correcta. Este cambio tiene sentido. Quizá la representación del estímulo que el mono estaba esperando le dice a la corteza visual asociativa que esté atenta al estímulo B. Como señalaron Rainer y sus colegas, si se está buscando una llave se puede utilizar la memoria visual a largo plazo para imaginar qué aspecto tiene la llave. Entonces si la información que se está recibiendo del sistema visual coincide con esta imagen, se acaba de ver justo lo que se estaba buscando.

Quintana y Fuster (1992) observaron que, bajo ciertas condiciones, las neuronas de la corteza prefrontal codifican asimismo información relativa a la *respuesta* que el animal está a punto de hacer, y no simplemente del estímulo que ha visto (o está esperando ver). Los investigadores enseñaron a monos una tarea de respuesta demorada en la que el color de una señal luminosa indicaba cuál de dos posibles respuestas debía darse. Una luz amarilla significaba que el mono tenía que apretar el botón de la derecha tras un período de espera, y una luz azul significaba que debía apretar el botón de la izquierda. Así pues, en cuanto los monos veían el estímulo sabían qué respuesta tenían que dar. Los investigadores observaron que algunas neuronas de la corteza prefrontal codificaban información sobre el color de la señal luminosa durante el periodo de demora, pero otras codificaban información acerca de la naturaleza de la respuesta que iba a darse.

El estudio de Quintana y Fuster sugiere que ciertas tareas permiten que el sujeto recuerde una *respuesta,* no simplemente el estímulo que se ha presentado. Por ejemplo, si alguien nos muestra una palabra escrita podemos recordar qué aspecto tiene la palabra, cómo suena o qué movimientos que tendríamos que hacer para pronunciarla. Podemos, por lo tanto, predecir que ver una palabra activará en primer lugar a neuronas de la corteza visual de asociación, pero que después también se activarán neuronas de la corteza auditiva de asociación o de la corteza motora de asociación. Como se verá en el capítulo 15 al estudiar las capacidades verbales, esto parece ser exactamente lo que sucede.

resumen intermedio

Aprendizaje perceptivo

El aprendizaje perceptivo ocurre como resultado de cambios en las conexiones sinápticas en el interior de la corteza sensorial de asociación. La lesión de la corteza temporal inferior de un mono (el nivel superior de la corteza visual de asociación) altera la discriminación visual. Los estudios de registro eléctrico han demostrado que algunas neuronas responden preferentemente a determinados estímulos complejos, entre ellos los rostros. Los estudios de neuroimagen funcional con seres humanos han puesto de manifiesto que la recuperación de recuerdos de imágenes, sonidos, movimientos o localizaciones espaciales activan las regiones correspondientes de la corteza sensorial de asociación.

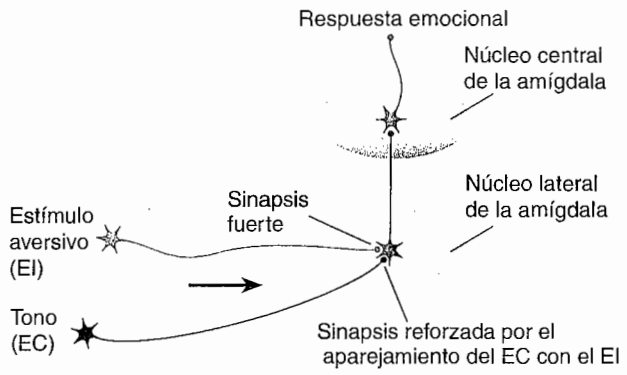
La memoria perceptiva a corto plazo implica la actividad mantenida de neuronas de la corteza sensorial de asociación. Los estudios de registro eléctrico han revelado que algunas neuronas de la corteza temporal inferior codifican la información presentada durante el período de prueba (cuando se presenta la muestra) de una tarea de emparejamiento demorado con la muestra, y que éstas continúan descargando durante el periodo de aplazamiento de la respuesta. En seres humanos, la estimulación magnética transcraneal de varias regiones de la corteza sensorial de asociación altera la memoria perceptiva a corto plazo. La corteza prefrontal dorsolateral también interviene en la memoria a corto plazo. Las lesiones o la desactivación temporal de esta región cerebral afectan a la ejecución de tareas de emparejamiento demorado con la muestra utilizando varias modalidades sensoriales diferentes. Las neuronas de dicha región codifican información relativa al estímulo que ha de recordarse o, en ciertas tareas, las respuestas que han de darse.

Condicionamiento clásico

Los neurocientíficos han estudiado las bases anatómicas y fisiológicas del condicionamiento clásico sirviéndose de muchos modelos, tales como el reflejo de retirada del manto en *Aplysia* (un invertebrado marino), o el reflejo palpebral del conejo (Carew, 1989; Lavond; Kim y Thompson, 1993). Se ha escogido un modelo sencillo del condicionamiento clásico en mamíferos —la respuesta emocional condicionada— para ilustrar los resultados de tales investigaciones.

El núcleo central de la amígdala desempeña un importante papel organizando un patrón de respuestas emocionales, tanto aprendidas como no aprendidas, provocadas por los estímulos aversivos. Como se expuso en el capítulo 11, cuando se activa este núcleo sus conexiones eferentes con otras regiones cerebrales desencadenan varias respuestas comportamentales, neurovegetativas y endocrinas provocadas por los estímulos aversivos. La mayor parte de los estímulos que ocasionan una respuesta emocional aversiva no son intrínsicamente aversivos: hemos de *aprender* a sentir miedo ante ellos. El núcleo central de la amígdala forma parte de un sistema fundamental que interviene en una forma específica de aprendizaje estímulo-respuesta (E-R): las respuestas emocionales condicionadas mediante condicionamiento clásico.

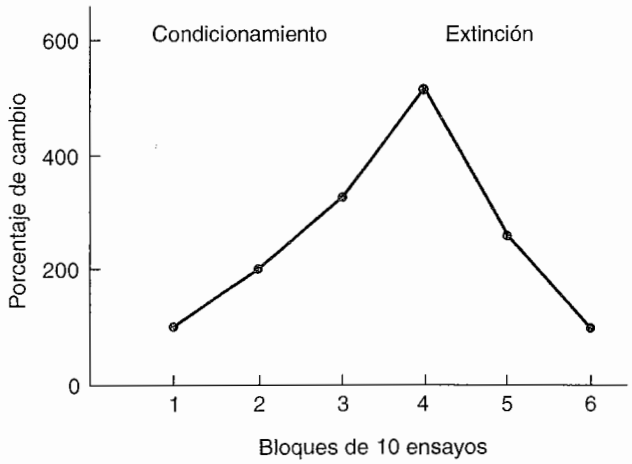
Un estímulo aversivo, como una descarga eléctrica dolorosa en una pata, produce una serie de respuestas



13.34

Probable localización de los cambios de fuerza sináptica producidos por la respuesta emocional condicionada mediante condicionamiento clásico derivada de emparejar un tono con una descarga eléctrica en la pata.

comportamentales, neurovegetativas y hormonales: parálización, aumento de la tensión arterial, secreción de hormonas suprarrenales de estrés, etc. Una respuesta emocional condicionada clásicamente se establece emparejando un estímulo neutro (por ejemplo, un tono de una frecuencia determinada) con un estímulo aversivo (como una breve descarga en la pata). Según se vio en el capítulo 11, después de que estos estímulos se hayan emparejado, el tono se convierte en un EC: cuando se presenta sólo provoca por sí mismo un tipo de respuestas idénticas a las producidas por el estímulo incondicionado.



13.35

Cambio en la frecuencia de descarga de neuronas de la amígdala lateral en respuesta al tono, respecto a los valores iniciales.

(Modificado de Quirk, G. J., Repa, J. C. y LeDoux, J. E. *Neuron*, 1995, *15*, 1029-1039).

Una respuesta emocional condicionada puede darse sin que intervenga la corteza auditiva (LeDoux y cols., 1984); así pues esta exposición se limitará a los componentes subcorticales de dicho proceso. La información relativa al EC (el tono) llega al núcleo lateral de la amígdala. Este núcleo también recibe información del EI (la descarga en la pata), procedente del sistema somatosensorial. Por lo tanto, estas dos fuentes de información convergen en el núcleo lateral, lo cual significa que los cambios responsables del aprendizaje podrían tener lugar en esta zona.

En la figura 13.34 se representa un circuito neural hipotético. En el núcleo lateral de la amígdala hay células piramidales cuyos axones proyectan al núcleo central. Los botones terminales de neuronas que transmiten información auditiva y somatosensorial al núcleo lateral establecen sinapsis con espinas dendríticas de estas células piramidales. Cuando una rata se enfrenta a un estímulo doloroso, se activan las sinapsis fuertes del núcleo lateral; como resultado, las neuronas piramidales de dicho núcleo comienzan a descargar, lo que activa a neuronas del núcleo central, evocando una respuesta emocional no aprendida (incondicionada). Si el estímulo doloroso se empareja con un tono, las sinapsis débiles de la amígdala lateral resultan reforzadas gracias al principio de Hebb (véase la ***figura 13.34)***.

Esta hipótesis ha recibido un apoyo considerable. Las lesiones del núcleo lateral o central de la amígdala (pero no de otras regiones de la amígdala) alteran las respuestas emocionales condicionadas en las que intervienen un estímulo auditivo sencillo como EC y una descarga eléctrica en la pata como EI (Kapp y cols., 1979; Nader y cols, 2001). De modo que los cambios sinápticos responsables de este aprendizaje parecen tener lugar en este circuito.

Wilensky, Schafe y LeDoux (1999) inactivaron temporalmente la amígdala lateral mediante una infusión de muscimol, un compuesto que activa los receptores para GABA inhibitorios, suprimiendo así las descargas neuronales. Encontraron que si la amígdala lateral estaba inactivada durante el entrenamiento, los animales no adquirían una respuesta emocional condicionada cuando se emparejaba el EC con el EI.

Quirk, Repa y LeDoux (1995) obtuvieron pruebas de cambios sinápticos en el núcleo lateral de la amígdala. En ratas con libertad de movimientos, registraron la actividad de las neuronas de este núcleo antes, durante y después de emparejar un tono con una descarga en la pata. Tras pocos ensayos, las neuronas se hicieron más sensibles al tono y muchas que previamente no habían respondido a él empezaron a hacerlo (véase la ***figura 13.35)***. El mayor aumento se observó en las respuestas de latencia corta, que se reciben directamente desde el tálamo; así pues, los cambios sinápticos tienen que haberse producido en el circuito que se representa en la figura 13.34, no en otras regiones cerebrales. Maren (2000) confirmó estos resultados y también encontró que existía una relación entre la magnitud del incremento en la frecuencia de descarga

de las neuronas del núcleo lateral y la magnitud de la respuesta emocional condicionada.

Collins y Paré (2000) enseñaron a animales una tarea de respuesta emocional condicionada *diferencial*. Presentaron dos tonos de frecuencias diferentes. Uno de ellos (el EC^+) se seguía de una breve descarga en la pata. El otro (el EC^-) siempre se presentó sólo. Después de varios ensayos los animales manifestaron una respuesta emocional condicionada cuando se presentaba el EC^+, pero no cuando se presentaba el EC^-. Los registros eléctricos de la actividad de neuronas individuales de la amígdala lateral mostraron que después de que hubiera tenido lugar el aprendizaje, el EC^+ inducía una respuesta mayor, mientras que el EC^- producía una *menor*. Por lo tanto, el condicionamiento diferencial puede haber producido tanto una potenciación a largo plazo como una depresión a largo plazo en la amígdala lateral (véase la ***figura 13.36***).

Datos de varios estudios apoyan la hipótesis de que los cambios en la amígdala lateral responsables de la adquisición de una respuesta emocional condicionada implican potenciación a largo plazo. Se ha demostrado experimentalmente que la potenciación a largo plazo puede tener lugar en las conexiones sinápticas del núcleo lateral de la amígdala. Por ejemplo, Clugnet y LeDoux (1990) encontraron que la estimulación del núcleo geniculado medial producía potenciación a largo plazo en la amígdala lateral. Y lo que es más, Rogan y LeDoux (1995) observaron que cuando se producía potenciación a largo plazo en el núcleo lateral de la amígdala, las neuronas allí localizadas se volvían más sensibles a los estímulos auditivos.

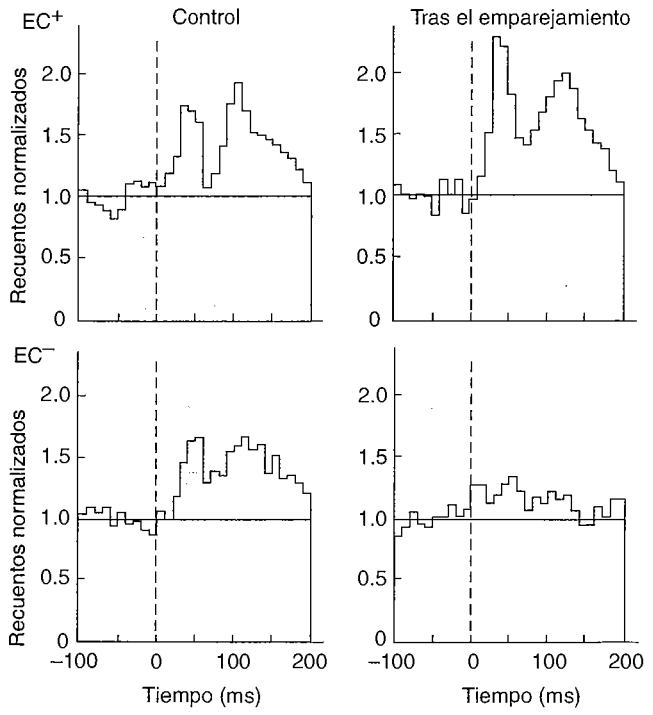


Figura 13.36

Efectos del condicionamiento clásico diferencial sobre la actividad neural de la amígdala lateral. El EC+ se emparejó con una breve descarga eléctrica en la pata, pero no así el EC-. Después de que hubiera tenido lugar el entrenamiento, la respuesta al EC+ fue mayor que antes y la respuesta al EC- fue menor.

(Modificado de Collins, D. R. y Paré, D. *Learning and Memory*, 2000, *7*, 97-103).

Como se ha visto, la potenciación a largo plazo en al menos algunas regiones del encéfalo se logra mediante la activación de receptores NMDA. Las investigaciones sugieren que estos receptores participan asimismo en la plasticidad sináptica que sucede en la amígdala. Rodrigues, Schafe y LeDoux (2001) utilizaron un compuesto llamado *ifenoprodilo* para bloquear la subunidad NR2B del receptor NMDA. Los investigadores hallaron que la infusión de este fármaco en la amídgdala lateral bloquea la adquisición de la respuesta emocional condicionada, pero no su manifestación. Esto es, si el ifenoprodilo se infundía justo antes del entrenamiento, los animales no adquirían la respuesta emocional condicionada, pero si se infundía el fármaco a animales que ya habían adquirido la respuesta emocional condicionada, éstos continuaban dando la respuesta cuando se presentaba el EC. Por otra parte, como se verá en el capítulo 14, una manipulación genética que aumente la cantidad de receptores NR2B en el prosencéfalo del ratón facilita tanto la potenciación a largo plazo como la adquisición de una respuesta emocional condicionada (Tang y cols., 1999). Estos estudios indican claramente que la potenciación a largo plazo en la amígdala lateral, mediada por receptores NMDA, desempeña una función básica en el establecimiento de las respuestas emocionales condicionadas.

Algunos resultados experimentales sugieren que la plasticidad sináptica controlada por la activación de receptores NMDA podría intervenir asimismo en la *extinción* de una respuesta emocional condicionada clásicamente. El condicionamiento clásico no siempre se mantiene indefinidamente. Si, después de que se haya establecido un condicionamiento clásico emparejando un EC con un EI, se presenta varias veces el EC sólo, la respuesta condicionada finalmente desaparecerá —este proceso se denomina **extinción**—. Falls, Miserendino y Davis (1992) encontraron que treinta presentaciones de exclusivamente el EC eran suficientes para extinguir una respuesta emocional condicionada con el procedimiento clásico. Sin embargo, si inyectaban AP5 en la amígdala justo antes de estos treinta ensayos de extinción, la respuesta *no* se extinguía. Santini, Muller y Quirk (2001) confirmaron estos resultados empleando una sustancia diferente para bloquear

extinción En el contexto del condicionamiento clásico, se refiere a la reducción o supresión de una respuesta condicionada al presentar repetidamente el estímulo condicionado sin el estímulo incondicionado.

los receptores NMDA. Por tanto, parece ser que tanto para el aprendizaje como para la extinción se requiere la plasticidad sináptica mediada por receptores NMDA.

Como se vio antes en este capítulo, para la potenciación a largo plazo duradera se necesita la síntesis de proteínas. Schafe y LeDoux (2000) observaron que la anisomicina, un fármaco que impide la potenciación a largo plazo duradera al alterar la síntesis de proteínas, también bloquea la retención a largo plazo de la respuesta emocional condicionada cuando se inyecta en la amígdala lateral. En consecuencia, la potenciación a largo plazo duradera parece ser esencial para esta forma de aprendizaje estímulo-respuesta.

resumen intermedio

Condicionamiento clásico

Ya se ha discutido la respuesta emocional condicionada en el capítulo 11 y en el apartado anterior de este capítulo, donde se expuso el aprendizaje perceptivo. Cuando se empareja un estímulo auditivo (EC) con una descarga eléctrica en la pata (EI), los dos tipos de información convergen en el núcleo lateral de la amígdala. Este núcleo está conectado, directamente y a través del núcleo basal y el núcleo basal accesorio, con el núcleo central; el cual es responsable de los diversos componentes de la respuesta emocional. Las lesiones de cualquier parte de este circuito alteran la respuesta.

Los registros de neuronas individuales del núcleo lateral de la amígdala indican que el condicionamiento clásico cambia la respuesta de las neuronas al EC. Parece ser que el mecanismo de plasticidad sináptica que opera en este sistema es la potenciación a largo plazo mediada por receptores NMDA. La estimulación eléctrica de alta frecuencia de las aferencias a la amígdala lateral produce potenciación a largo plazo, mientras que cuando dicho fenómeno se da en la amígdala lateral aumenta la respuesta de las neuronas allí localizadas ante estímulos auditivos. Por otra parte, la infusión de un bloqueante del receptor NMDA en la amígdala lateral impide que ocurra el condicionamiento clásico, pero no repercute en el condicionamiento que se ha establecido previamente. Los fármacos que bloquean los receptores NMDA impiden asimismo la extinción de una respuesta emocional condicionada.

Condicionamiento instrumental y aprendizaje motor

El condicionamiento instrumental (operante) es el medio a través del cual nosotros (y otros animales) nos beneficiamos de la experiencia. Si, en una situación concreta, nuestra respuesta tiene consecuencias favorables, tenderemos a dar esa respuesta otra vez. En ocasiones es una respuesta que ya sabemos ejecutar, lo que significa que todo lo que se requiere es un fortalecimiento de las conexiones entre los circuitos neurales que detectan los estímulos relevantes y los que controlan la respuesta relevante. Pero si se trata de una respuesta que no hemos realizado nunca es probable que nuestra ejecución sea lenta y torpe. A medida que practiquemos la respuesta, nuestra conducta se irá haciendo más rápida, fluida y automática. En otras palabras, se habrá producido asimismo un aprendizaje motor. En este apartado primero se describen las vías neurales implicadas en el condicionamiento instrumental y de su pariente cercano, el aprendizaje motor; y luego se analizan las bases neurales del refuerzo.

Ganglios basales

Conforme se vio anteriormente en este capítulo, el condicionamiento instrumental conlleva el fortalecimiento de conexiones entre los circuitos neurales que detectan un determinado estímulo con otros circuitos que producen una determinada respuesta. Está claro que los circuitos subyacentes al condicionamiento instrumental surgen de diversas regiones de la corteza sensorial de asociación, donde tiene lugar la percepción, y terminan en la corteza motora de asociación del lóbulo frontal, la cual controla los movimientos. Pero, ¿cuáles son las vías responsables de estas conexiones y dónde ocurren los cambios sinápticos responsables de que suceda el aprendizaje?

Existen dos vías principales entre la corteza sensorial de asociación y la corteza motora de asociación: conexiones transcorticales directas y conexiones vía ganglios basales y tálamo. (También hay una tercera vía, que implica al cerebelo y el tálamo; pero hasta hace poco los neurocientíficos han prestado poca atención a su papel en el condicionamiento instrumental). Parece ser que ambas vías participan en el condicionamiento instrumental, aunque desempeñan papeles diferentes.

Las conexiones directas entre la corteza sensorial de asociación y la corteza motora de asociación están involucradas, como se vio antes, en la memoria a corto plazo. Junto con la formación hipocampal, participan asimismo en la adquisición de memorias episódicas —memorias perceptivas complejas de secuencias de acontecimientos que hemos presenciado o nos han contado—. (La adquisición de este tipo de memorias se estudia en el capítulo 14). Las conexiones transcorticales también intervienen en la adquisición de conductas complejas que implican deliberación o conocimiento. Por ejemplo, una persona que está aprendiendo a conducir un coche con cambio manual de marchas, podría decir: «Veamos, piso el embrague, muevo la palanca de cambio de marchas a la izquierda y luego hacia delante —así, ya está la marcha metida—; ahora dejo de apretar el embrague —¡oh! se ha calado—, tendría que haber dado más gas. Vea-

mos, aprieto el embrague, giro la llave...». Memorizar una serie de reglas (o tener alguien que nos instruya sentado a nuestro lado) nos ofrece un guión a seguir. Por descontado, este proceso no tiene que poder oírse, ni siquiera implicar movimientos reales de los músculos del habla; una persona puede pensar con palabras, dándose una actividad neural que no produce ninguna conducta manifiesta. (Los animales que no pueden comunicarse mediante el lenguaje pueden adquirir respuestas complejas observando e imitando la conducta de otros animales).

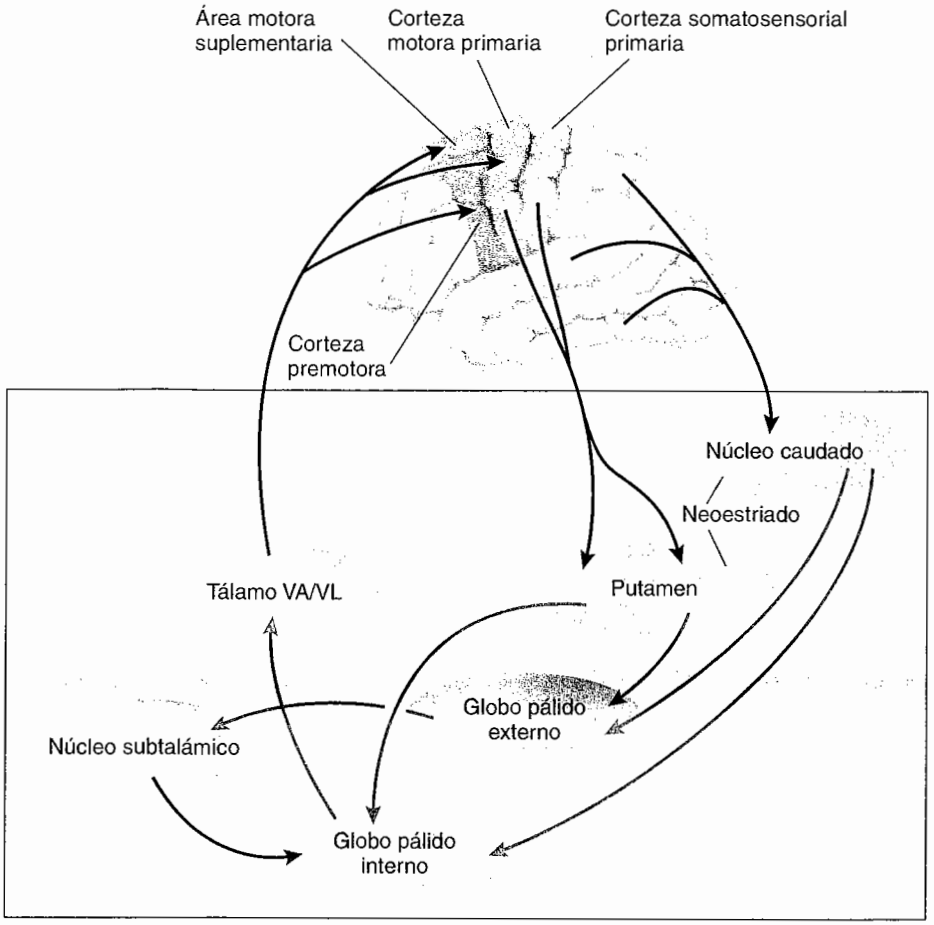
Al principio, ejecutar una conducta basándose en la observación o siguiendo un conjunto de reglas resulta lento y laborioso. Y debido a que gran parte de los recursos cerebrales se dedican a recordar las reglas y aplicarlas a nuestra conducta, no podemos responder a otros estímulos del entorno —tenemos que hacer caso omiso de lo que pueda distraernos—. Pero luego, con la práctica, la conducta se hace mucho más fluida. Finalmente, acabaremos por realizarla sin pensar y podremos hacer con facilidad al mismo tiempo otras cosas, como mantener una conversación con los otros ocupantes del coche.

La evidencia sugiere que cuando las conductas aprendidas se vuelven automáticas y rutinarias, son «transferidas» a los ganglios basales. El proceso parece operar como sigue. Cuando llevamos a cabo deliberadamente una conducta compleja, los ganglios basales reciben información acerca de los estímulos presentes y de las respuestas que estamos haciendo. Al principio, los ganglios basales son «observadores» pasivos de la situación, pero a medida que la conducta se repite una y otra vez empiezan a aprender qué es lo que tienen que hacer. Al final acaban por encargarse de casi todos los detalles del proceso, dejando libres a los circuitos transcorticales para hacer otras cosas. Ya no necesitamos pensar en lo que estamos haciendo.

Antes de discutir algunas de las pruebas que apoyan la idea de que los ganglios basales están involucrados en el condicionamiento instrumental, se revisará la anatomía de los ganglios basales, descrita ya en el capítulo 8. El neoestriado —el núcleo caudado y el putamen— recibe información sensorial de todas las regiones de la corteza cerebral. También recibe información procedente de los lóbulos frontales respecto a los movimientos que se han planificado o están en curso. (Así, como puede verse, los ganglios basales cuentan con toda la información que necesitan para controlar los progresos de alguien que está aprendiendo a conducir). Las eferencias del núcleo caudado y el putamen se envían a otra parte de los ganglios basales: el globo pálido. Las eferencias de esta estructura se transmiten a la corteza frontal: a las áreas premotora y motora suplementaria, donde se planifican los movimientos, y a la corteza motora primaria, desde donde se ejecutan (véase la ***figura 13.37***).

13.37

Diagrama esquemático de los ganglios basales y sus conexiones.



Revisemos algunas de las pruebas a favor de que los ganglios basales intervienen en el aprendizaje. En estudios con animales de laboratorio se ha encontrado que las lesiones de los ganglios basales afectan al condicionamiento instrumental, pero no a otras formas de aprendizaje. Divac, Rosvold y Szcwarcbart (1967) observaron que las lesiones del núcleo caudado en monos dificultaban aprender una tarea sencilla de condicionamiento instrumental —una tarea de discriminación visual—. Gaffan y sus colaboradores (Gaffan y Harrison, 1987; Gaffan y Eacott, 1995) comprobaron que seccionar todas las conexiones entre la corteza visual de asociación y la corteza frontal, *excepto* las que atraviesan los ganglios basales, no repercutía en los resultados obtenidos en una tarea de discriminación visual. Razonando por exclusión, concluyeron que la adquisición de la respuesta en esta tarea tenía que implicar a las conexiones a través de los ganglios basales.

Varios trabajos han obtenido resultados similares en ratas. En un estudio de seguimiento a otro realizado por Packard, Hirsh y White (1989), McDonald y White (1993) examinaron el rendimiento en tres tareas de aprendizaje diferentes de tres grupos de animales, con lesiones en tres regiones cerebrales diferentes. Una de las tareas implicaba aprendizaje episódico (recordar los lugares en los que había estado la rata en el día), otra requería aprender que un determinado estímulo se asociaba con un refuerzo, y la tercera involucraba una tarea instrumental: una sencilla discriminación de intensidad luminosa. El daño de la formación hipocampal sólo alteraba el aprendizaje episódico, la lesión de la amígdala sólo afectaba a la capacidad de aprender a asociar un estímulo con un refuerzo, y la lesión del núcleo caudado y el putamen disminuía la capacidad para aprender la tarea instrumental. Es obvio que diferentes vías neurales intervienen en diferentes tipos de aprendizaje.

Levy y cols. (1997) hicieron que unos monos ejecutaran una tarea en la que tenían que retener información en la memoria a corto plazo sobre o bien la localización o bien la identidad de estímulos visuales. Utilizaron el procedimiento de autorradiografía con 2-DG para analizar si durante estas tareas se activaba el núcleo caudado. Observaron que recordar información espacial aumentaba la actividad de neuronas de la cabeza del núcleo caudado, la cual recibe aferencias de la corriente dorsal de información visual (a través de la corteza prefrontal dorsolateral); y que recordar información sobre la identidad de un objeto elevaba la actividad de neuronas del cuerpo del núcleo caudado, el cual recibe aferencias directamente de la corriente ventral.

Fernández Ruiz y cols. (2001) corroboraron que los ganglios basales participan en una tarea de discriminación operante. Los investigadores destruyeron las partes del núcleo caudado y el putamen que reciben información visual desde la corriente ventral. Encontraron que aunque las lesiones no alteraron el aprendizaje perceptivo visual, la capacidad de los monos para aprender a dar una respuesta operante guiada visualmente estaba afectada.

Como se vio en el apartado anterior, la potenciación a largo plazo parece ser un factor fundamental en el condicionamiento clásico. Esta forma de plasticidad neural parece estar implicada asimismo en el condicionamiento instrumental. Packard y Teather (1997) hallaron que bloquear los receptores NMDA en los ganglios basales mediante una inyección de AP5 perturbaba el aprendizaje guiado por una señal visual sencilla.

Los estudios con seres humanos también indican que los ganglios basales tienen un papel importante en el aprendizaje automático, no deliberado. Los investigadores han estudiado a personas con la enfermedad de Parkinson, un trastorno neurológico que afecta a los ganglios basales. Como se mencionó en los capítulos 4 y 8, la enfermedad de Parkinson se debe a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriatal. Los cuerpos celulares de estas neuronas se hallan en la sustancia negra del mesencéfalo, y sus axones acaban en el neoestriado: el núcleo caudado y el putamen. Cuando dicha degeneración provoca que la liberación de dopamina en el neoestriado disminuya hasta un nivel suficientemente bajo, los ganglios basales dejan de funcionar normalmente.

En el pasado, los síntomas de la enfermedad de Parkinson se han descrito como «déficits motores». No obstante, algunos de ellos pueden considerarse fallos de las memorias automáticas. Por ejemplo, aunque los pacientes con la enfermedad de Parkinson tienen suficiente fuerza muscular, les cuesta llevar a cabo muchas de las tareas cotidianas, como levantarse de una silla. Además, si alguien tropieza con ellos cuando están de pie, es probable que se caigan, y no adelantarán las manos para sujetarse. Por supuesto, estos síntomas pueden calificarse de déficits motores. Pero también pueden verse como un fallo en recordar cómo se hace algo. Levantarse de una silla no suele considerarse como una conducta aprendida, pero seguramente debe serlo. Supone inclinarse hacia adelante para situar el centro de gravedad sobre los pies antes de empezar a contraer los músculos extensores de las piernas. Salvo que la enfermedad esté muy avanzada, estos pacientes pueden levantarse de una silla pero para ello necesitan cierto tiempo, como si tuvieran que pensar cómo se hace. Igualmente, no pensamos que extender las manos hacia adelante para frenar la caída sea una respuesta aprendida, pero quizá lo sea.

Varios experimentos han demostrado que las personas con enfermedades que afectan a los ganglios basales tienen déficits que definitivamente pueden atribuirse a dificultades en el aprendizaje de respuestas automáticas. Por ejemplo, Owen y cols. (1992) hallaron que los pacientes con enfermedad de Parkinson tenían dificultades para aprender una tarea de discriminación visual. Los pacientes tuvieron un rendimiento normal en una prueba de

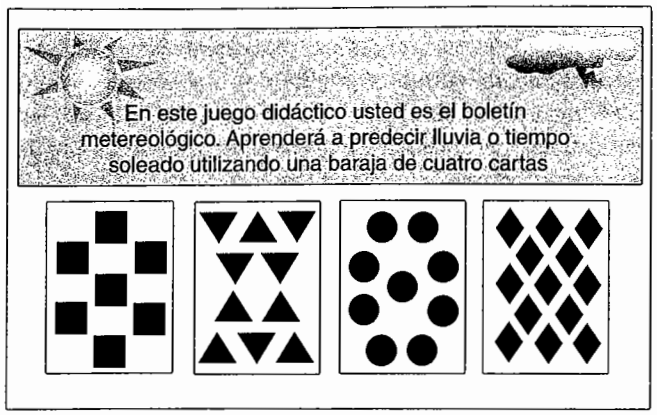


figura 13.38

Tarea de aprendizaje de probabilidades utilizada por Knowlton, Mangels y Squire.

(Modificado de Knowlton, B. J., Mangels, J. A. y Squire, L. R. *Science*, 1996, *273*, 1399-1402).

reconocimiento visual, lo que indica que su alteración no se debía a un déficit perceptivo. Partiot y cols. (1996) hallaron que pacientes con enfermedad de Parkinson mostraban un déficit en tareas en las que se necesita retener la información en la memoria a corto plazo. Paulsen y cols. (1993) encontraron que pacientes con enfermedad de Huntington (una enfermedad neurodegenerativa de los ganglios basales) no lograban aprender una secuencia de apretar un botón.

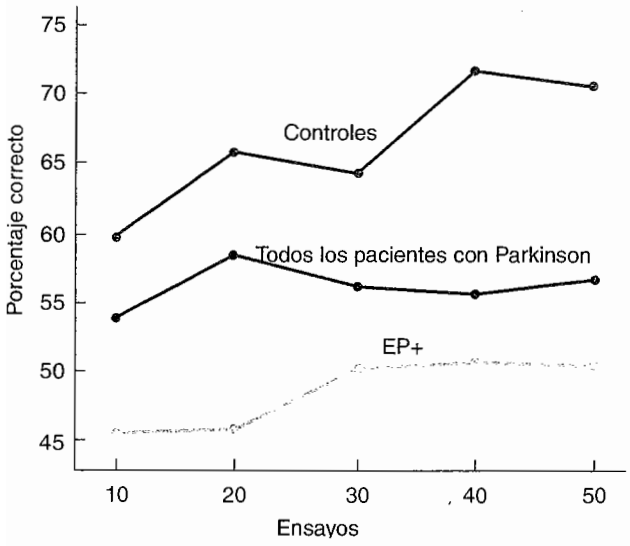


figura 13.39

Resultados de los sujetos en la tarea ilustrada en la figura 13.38. La curva denominada EP+ hace referencia a los pacientes con enfermedad de Parkinson que presentaron los síntomas motores más acentuados.

(Modificado de Knowlton, B. J., Mangels, J. A. y Squire, L. R. *Science*, 1996, 273, 1399-1402).

Knowlton, Mangels y Squire (1996) descubrieron que pacientes con enfermedad de Parkinson tenían un bajo rendimiento en una tarea de aprendizaje de probabilidades. La tarea pretendía que predijeran el tiempo. En cada ensayo se les enseñaron de una a tres cartas, cada una de las cuales con una configuración determinada. Cada configuración predecía o bien un tiempo soleado o bien lluvia, con una probabilidad de un 25 a un 75 por ciento (véase la ***figura 13.38***). Los sujetos normales mejoran gradualmente en esta tarea, pero la mayoría de ellos siguen sin ser conscientes de lo que han aprendido: no pueden explicar en qué reglas se basan para predecir el tiempo. Knowlton y sus colaboradores hallaron que los pacientes con Parkinson grave no conseguían aprender esta tarea. Evidentemente, estos resultados no pueden atribuirse a un déficit motor (véase la ***figura 13.39***).

Corteza premotora

Los datos revisados indican que los ganglios basales intervienen en el aprendizaje. Y, tal como se vio en el apartado previo de este capítulo, la corteza prefrontal dorsolateral, junto con la corteza sensorial de asociación, están implicadas en el recuerdo de los estímulos que se acaban de percibir y, en algunos casos, la respuesta que está a punto de darse. Como se vio en el capítulo 8, la mayoría de las eferencias de los ganglios basales se dirigen, a través del tálamo, hacia la corteza premotora y el área motora suplementaria adyacente (véase la ***figura 13.40***). Puesto que estas regiones corticales participan en la planificación y ejecución de los movimientos, cabría esperar que también lo hicieran en el aprendizaje, especialmente en el aprendizaje motor.

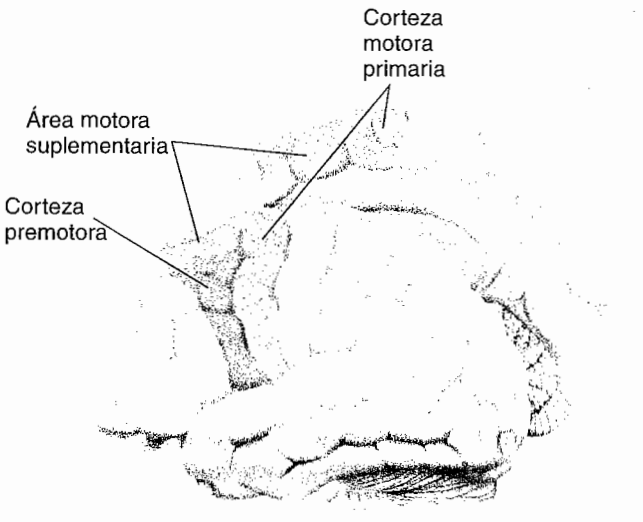
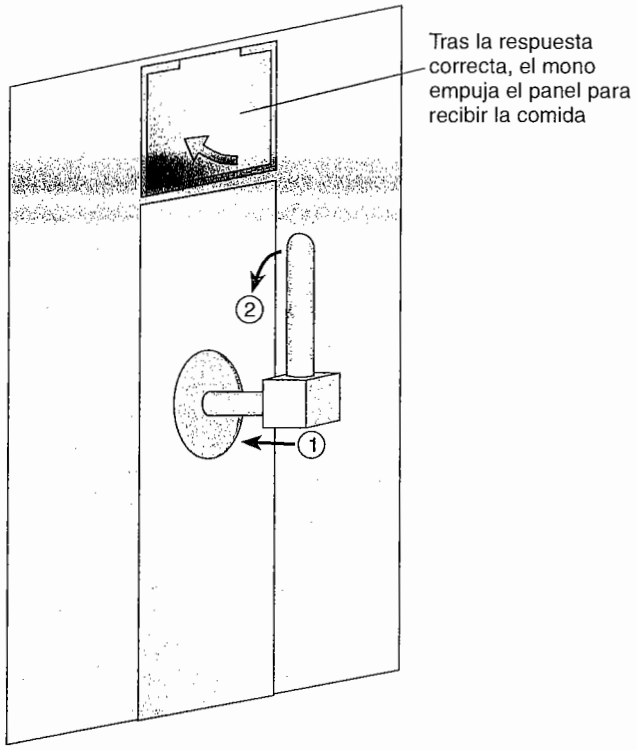


figura 13.40

Corteza promotora: corteza promotora lateral y área motora suplementaria.



13.41

Palanca empleada en el experimento de Chen y cols. (1995). Al mono se le requirió (1) presionar la palanca, (2) girarla a la izquierda, recibiendo por ello una ración de comida en la casilla situada encima de la palanca tras ejecutar cada componente de la secuencia.

(Modificado de Chen, Y.-C., Thaler, D., Nixon, P. D., Stern, C. E. y Passingham, R. E. *Experimental Brain Research*, 1995, *102*, 461-473).

Una considerable cantidad de estudios indican que así es. Parece ser que la lesión del área motora suplementaria no afecta marcadamente el rendimiento en tareas de discriminación sencillas, en las que un estímulo sirve de señal para que el sujeto de una respuesta. Sin embargo, afecta la capacidad de aprender secuencias de respuestas en las que la ejecución de una respuesta constituye la señal de que ha de darse la respuesta siguiente. Chen y cols. (1995) descubrieron que las lesiones del área motora suplementaria afectaban gravemente la capacidad del mono para ejecutar una sencilla secuencia de dos respuestas. La tarea requería que presionaran una palanca y luego la giraran a la izquierda; tras cada respuesta recibían un cacahuete (véase la ***figura 13.41***).

En un estudio de registro de neuronas individuales se llegó a conclusiones similares. Mushiake, Inase y Tanji (1991) adiestraron a monos para que realizaran una serie de respuestas memorizadas, apretando tres botones siguiendo una secuencia determinada. Mientras los monos estaban ejecutando esta tarea se activaron más de la mitad de las neuronas del área motora suplementaria. Sin embargo, cuando la secuencia estaba pautada por estímulos visuales —los monos sólo tenían que apretar el botón iluminado—, estas neuronas mostraban una escasa actividad.

Shima y Tanji (2000) enseñaron a monos seis secuencias de tres respuestas motoras. Por ejemplo, una de las secuencias consistía en apretar, tirar y luego girar. Registraron la actividad de neuronas del área motora suplementaria, encontrando neuronas cuya actividad parecía codificar componentes de estas secuencias. Por ejemplo, algunas neuronas respondían justo antes de que ocurriera una secuencia determinada de tres movimientos; otras respondían entre dos respuestas determinadas; y otras lo hacían cuando el mono se estaba preparando para dar la última respuesta de la secuencia. Supuestamente, dichas neuronas pertenecían a circuitos que codificaban la información necesaria para realizar las seis secuencias.

Shima y Tanji (1998) inactivaron temporalmente el área motora suplementaria en monos inyectándoles muscimol. Observaron que después de inactivar esta región, los monos aún podían alcanzar objetos o hacer determinados movimientos en respuesta a señales visuales, pero ya no podían hacer la secuencia de tres movimientos que habían aprendido previamente.

En un estudio de TEP con seres humanos se obtuvieron resultados semejantes. Hikosaka y cols. (1996) enseñaron a unos sujetos una secuencia de movimientos de presionar botones y mientras tanto se examinó su actividad cerebral mediante una TEP. Durante el aprendizaje, se activó la región anterior del área motora suplementaria; y luego, durante la ejecución de la secuencia aprendida, se activó la región posterior del área motora suplementaria —la parte inmediatamente adyacente a la corteza motora primaria—. Como han demostrado los estudios anatómicos, las regiones anterior y posterior del área motora suplementaria tienen diferentes aferencias y eferencias. La región posterior parece estar «río abajo» (a un nivel inferior) respecto a la región anterior. Sólo la región posterior tiene conexiones directas con la corteza motora primaria (Luppino y cols., 1993).

La otra región principal de la corteza motora de asociación, la corteza premotora, parece intervenir programando los movimientos complejos y utilizando la información sensorial para escoger un movimiento determinado. Por ejemplo, Kakei, Hoffman y Strick (2001) registraron la actividad eléctrica de neuronas individuales de la corteza promotora de monos mientras los animales realizaban movimientos en diferentes direcciones colocando las muñecas en diferentes posiciones. Encontraron que se activaban diferentes neuronas cuando se hacían diferentes movimientos y que la mayoría de ellas parecían codificar la dirección del movimiento en el espacio, independientemente de cuál fuera la postura del brazo. Estos resultados sugieren que la corteza promotora parece ocuparse de en qué parte del espacio se ha de hacer el movimiento, no de las contracciones musculares concre-

tas que tienen que hacerse para producir dicho movimiento. Es decir, esas neuronas se relacionan con los objetivos de los movimientos, no con los detalles de las contracciones musculares necesarias para alcanzar dichos objetivos.

Los resultados de varios estudios sugieren que la corteza promotora se encarga de servirse de estímulos arbitrarios para indicar qué movimiento debe hacerse. Por ejemplo, alcanzar un objeto que vemos en un lugar determinado se requiere información espacial *no arbitraria*, —esto es, la información visual que aporta la localización del objeto especifica el lugar exacto donde debemos dirigir nuestro movimiento para alcanzarlo—. No obstante, tenemos la capacidad de aprender a hacer movimientos basados en información *arbitraria* —información que no se relaciona directamente con el movimiento que esto señala—. Por ejemplo, una persona puede señalar un objeto determinado cuando alguien lo nombra, o un bailarín puede hacer un movimiento determinado cuando el coreógrafo se lo pide. Diferentes lenguas usan diferentes voces para designar los objetos, y diferentes coreógrafos pueden inventar diferentes nombres para los movimientos que adoptan en sus danzas. O a una persona se le puede decir: «Mueva la mano izquierda cuando escuche el zumbido y tóquese la nariz cuando escuche la campanilla». Las asociaciones entre estos estímulos y los movimientos a los que aluden son arbitrarias y han de aprenderse.

Kurata y Hoffman (1994) adiestraron a monos para que movieran la mano hacia la derecha o la izquierda en respuesta a una señal, según fuera espacial o no espacial. La señal espacial instaba a los animales a moverla en la dirección indicada por las señales luminosas situadas a la derecha y a la izquierda de su mano. La señal no espacial consistía en un par de luces, una roja y otra verde, situadas en medio de la imagen. La señal roja indicaba un movimiento hacia la izquierda, mientras que la verde indicaba un movimiento hacia la derecha. Los investigadores inactivaron temporalmente la corteza promotora con inyecciones de muscimol. Cuando se inactivó esta región, los monos pudieron seguir moviendo la mano hacia una señal luminosa localizada a la izquierda o a la derecha (una señal no arbitraria), pero ya no pudieron hacer el movimiento adecuado cuando se iluminaban las señales roja o verde.

Se han observado resultados análogos en personas con daño en la corteza promotora. Halsband y Freund (1990) descubrieron que pacientes con este tipo de lesiones podían aprender a hacer seis movimientos diferentes en respuesta a pistas espaciales, pero no a pistas visuales arbitrarias. Es decir, eran capaces de aprender a señalar una de las seis localizaciones en las que acababan de ver un estímulo visual, pero no de aprender a utilizar un conjunto de pistas visuales, auditivas y táctiles para ejecutar movimientos determinados.

En un estudio de neuroimagen funcional, Grafton, Fagg y Arbib (1998) enseñaron a personas a servirse de señales espaciales para alcanzar uno de tres objetos y luego cogerlo de uno de dos modos diferentes. Hallaron que cuando el tipo de asimiento que tenían que emplear se indicaba mediante señales visuales arbitrarias (el color de una luz), se activaban la corteza parietal y la corteza premotora dorsal. Como se vio en el capítulo 6, la corteza parietal, parte de la corriente dorsal del procesamiento visual, interviene en guiar los movimientos señalados por estímulos visuales. Por ejemplo, el daño de esta región afecta a la capacidad de las personas de adaptar la forma de su mano en vista del tamaño y la forma del objeto al que se dirigen y piensan coger (Jakobson y cols., 1991). De hecho, la corteza parietal es una de las principales fuentes de aferencias a la corteza premotora dorsal (Tanne y cols., 1995).

Refuerzo

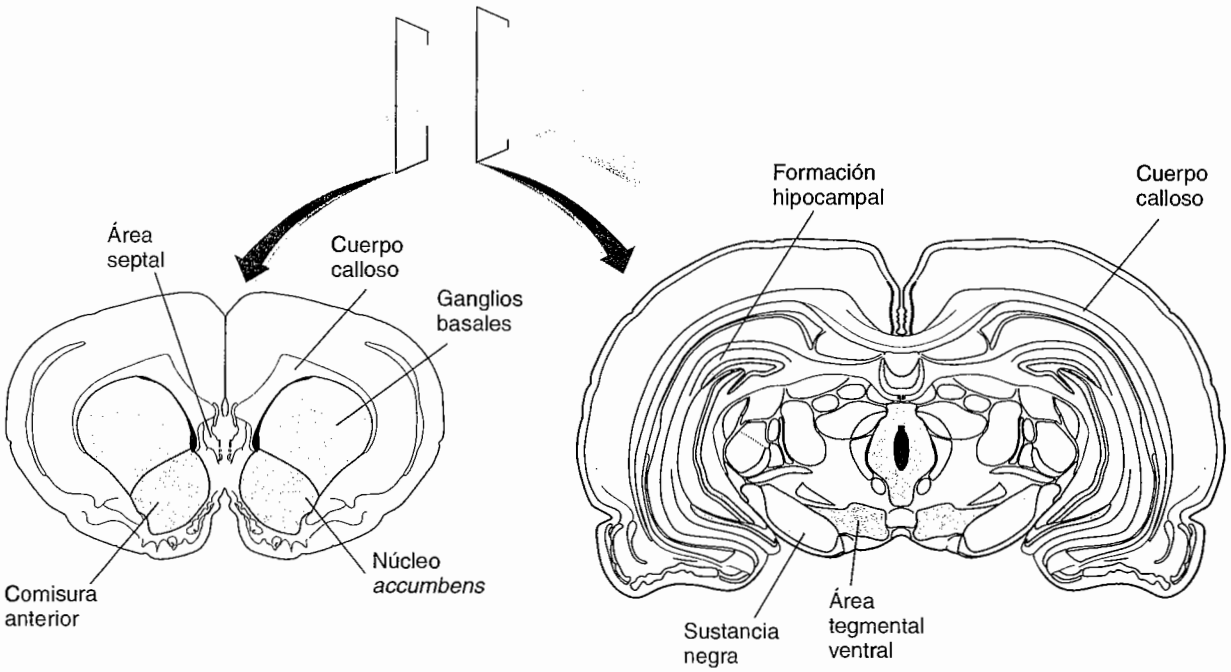
El aprendizaje nos proporciona un medio para beneficiarnos de nuestra propia experiencia —de dar respuestas que tengan consecuencias favorables—. Cuando suceden cosas buenas (es decir, cuando ocurren estímulos reforzantes), se activan los mecanismos cerebrales del refuerzo y se facilita que se establezcan cambios sinápticos. El descubrimiento de la existencia de tales mecanismos del refuerzo se dio por casualidad.

Circuitos neurales implicados en el refuerzo

Como se ha podido leer en el caso que introduce este capítulo, la conducta de un animal puede ser reforzada mediante estimulación eléctrica del encéfalo. Las investigaciones subsiguientes han encontrado que la estimulación de muchas partes del cerebro tiene efectos reforzantes (Olds y Fobes, 1981). El mejor punto, y el más relevante, es el **haz prosencefálico medial** (HPM), un fascículo de axones que viajan siguiendo un eje rostro-caudal desde el mesencéfalo hasta la zona rostral del prosencéfalo basal. El HPM atraviesa el hipotálamo lateral, y es en esta región donde la mayor parte de los investigadores sitúa la punta de sus electrodos.

Aunque bien puede haber más de un mecanismo de refuerzo, la actividad de las neuronas dopaminérgicas desempeña una función especialmente importante en este fenómeno. Como se vio en el capítulo 4, existen tres sistemas principales de neuronas dopaminérgicas: el *sistema nigroestriatal*, el *sistema mesolímbico* y el *sistema mesocortical*.

haz prosencefálico medial (HPM) Fascículo de fibras que transcurre en dirección rostrocaudal a través del prosencéfalo basal y el hipotálamo lateral; la estimulación eléctrica de estos axones tiene un efecto reforzante.



13.42

Secciones frontales de un encéfalo de rata en el que se muestra la localización del área tegmental ventral y del núcleo *accumbens*.
(Modificado de Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. Nueva York: Elsevier, 1992).

El sistema mesolímbico se origina en el **área tegmental ventral** (ATV) del mesencéfalo y se proyecta en dirección rostral a varias regiones prosencefálicas, entre ellas la amígdala, el hipocampo y el **núcleo *accumbens* (NAC).** Este núcleo se halla en el prosencéfalo basal, localizado rostralmente al área preóptica y justo al lado del área septal. (De hecho, el nombre completo de esta región es *nucleus accumbens septi*, o «núcleo inclinado hacia el área septal») (véase la ***figura 13.42***). El sistema mesocortical también desempeña un papel en el refuerzo. Este sistema surge asimismo del área tegmental ventral, pero se proyecta hacia la corteza prefrontal, la corteza límbica y el hipocampo.

Un conjunto importante de datos experimentales indican que las proyecciones de la vía mesolímbica que terminan en el núcleo *accumbens* son las responsables, al menos en parte, de los efectos reforzantes de la estimulación eléctrica cerebral. Estas neuronas tienen también una función destacada en los efectos reforzantes de la anfetamina y la cocaína, así como de otras drogas adictivas. (Dicha función se tratará más detalladamente en el capítulo 16). Los tratamientos que estimulan los receptores dopaminérgicos del núcleo *accumbens* llegan a reforzar conductas; de modo que los animales presionarán un pedal que produce la estimulación eléctrica del área tegmental ventral, del haz prosencefálico medial o del propio núcleo *accumbens* (Routtenberg y Malsbury, 1969; Crow, 1972; Olds y Fobes, 1981). También presionarán una palanca que les administra una inyección directa en el núcleo *accumbens* de cantidades mínimas de dopamina o de anfetamina (Hoebel y cols., 1983; Guerin y cols., 1984). Y en el caso de que se inyecte directamente en el núcleo *accumbens* un fármaco que bloquee los receptores dopaminérgicos, la estimulación eléctrica de la vía mesolímbica se hace menos reforzante (Stellar, Kelley y Corbett, 1983) (véase la ***figura 13.43***).

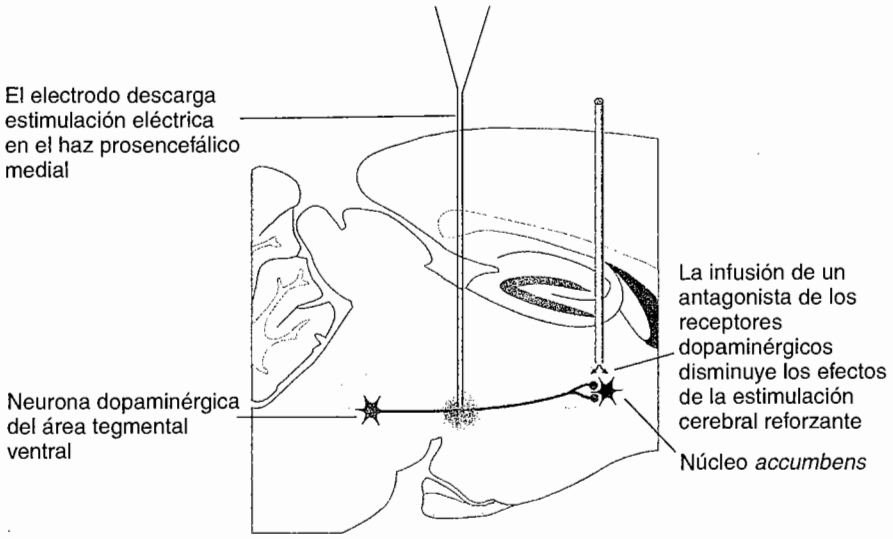
En el capítulo 5 se describió una técnica de investigación denominada *microdiálisis*, que permite al investigador analizar el contenido del líquido intersticial en una región especifica del encéfalo. Los investigadores que han utilizado esta técnica han demostrado que la estimulación eléctrica reforzante del haz prosencefálico medial o del área tegmental ventral, así como la administración de cocaína o de anfetamina, ocasionan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (Moghaddam y Bunney, 1989;

área tegmental ventral (ATV) Grupo de neuronas dopaminérgicas localizadas en la zona ventral del mesencéfalo cuyos axones forman los sistemas mesolímbico y mesocortical; desempeña una función básica en el refuerzo.

núcleo *accumbens* Núcleo del prosencéfalo basal cercano al área septal; recibe botones terminales que segregan dopamina pertenecientes a neuronas que proceden de la zona ventral del área tegmental y se piensa que está implicado en el refuerzo y la atención.

figura 13.43

Experimento de Stellar, Kelley y Corbet (1983). El bloqueo de los receptores dopaminérgicos en el núcleo *accumbens* reduce los efectos reforzantes de la estimulación eléctrica del haz prosencefálico medial.



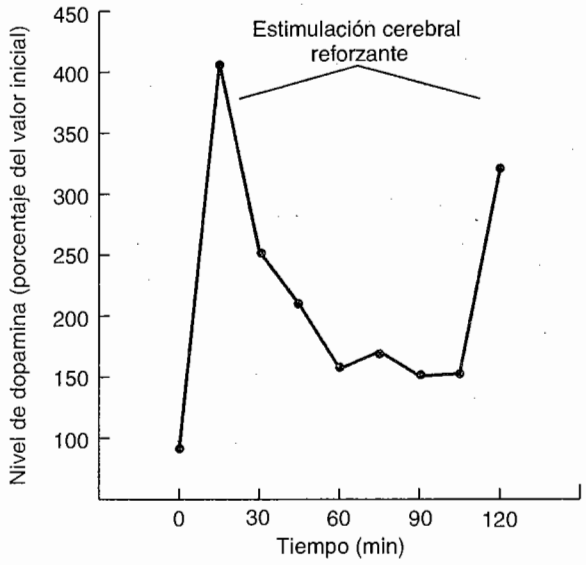
Nakahara y cols., 1989; Phillips y cols., 1992) (véase la ***figura 13.44).*** En estudios de microdiálisis también se ha observado que refuerzos naturales, como agua, comida o una pareja sexual, estimulan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens.* Por lo tanto, parece ser que los efectos de la estimulación cerebral reforzante son similares en muchos aspectos a los de los reforzadores naturales.

Aunque no se instalan sondas de microdiálisis en el encéfalo humano con fines experimentales, los estudios de neuroimagen funcional han demostrado que los sucesos reforzantes activan el núcleo *accumbens* en seres humanos. Por ejemplo, Knutson y cols. (2001) descubrieron que este núcleo se hace más activo (y, posiblemente, libere dopamina) cuando a un grupo de personas se les presentaron estímulos indicativos de que recibirían dinero. Aharon y cols. (2001) encontraron que varones jóvenes heterosexuales apretaban una palanca mediante la cual se mostraban fotografías de hermosas mujeres (pero no de hombres atractivos) y que al ver estas fotografías aumentaba la actividad del núcleo *accumbens.*

Hay que señalar que en los estudios con microdiálisis se ha hallado que los estímulos aversivos, así como los reforzantes, pueden originar que se libere dopamina en varias partes del encéfalo, incluyendo el núcleo *accumbens* (Salamone, 1992). Así pues, es evidente que el refuerzo no es la única función de las neuronas dopaminérgicas; parece ser que estas neuronas intervienen asimismo en el estrés. Además, debido a que la estimulación de tantas regiones cerebrales resulta reforzante, el sistema mesolímbico es sólo uno de los muchos sistemas de refuerzo. Este sistema es, con diferencia, al que se le ha prestado mayor atención; poco se sabe acerca de otros posibles mecanismos.

Funciones del sistema del refuerzo

¿Qué nos dice la estimulación reforzante del cerebro acerca de los mecanismos cerebrales implicados en el condicionamiento instrumental? La mayoría de los investigadores opinan que la estimulación eléctrica de algunas partes del encéfalo tiene un carácter reforzante porque activa los mismos sistemas que son activados por los refuerzos naturales, como la comida, el agua o el contacto sexual. Un sistema de refuerzo ha de cumplir dos funciones: detectar la presencia de un estímulo reforzante (es decir, reconocer que acaba de suceder algo bueno) y fortalecer las conexiones entre neuronas que detectan los estímulos que sirven para discriminar (como la visión de una palanca) y



figura

Liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, medida con microdiálisis, producida cuando una rata presionaba una palanca que descargaba un estímulo eléctrico en el área tegmental ventral.

(Modificado de Phillips, A. G., Coury, A., Fiorino, D., LePiane, F. G., Brown, E. y Fibiger, H. C. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1992, *654,* 199-206).

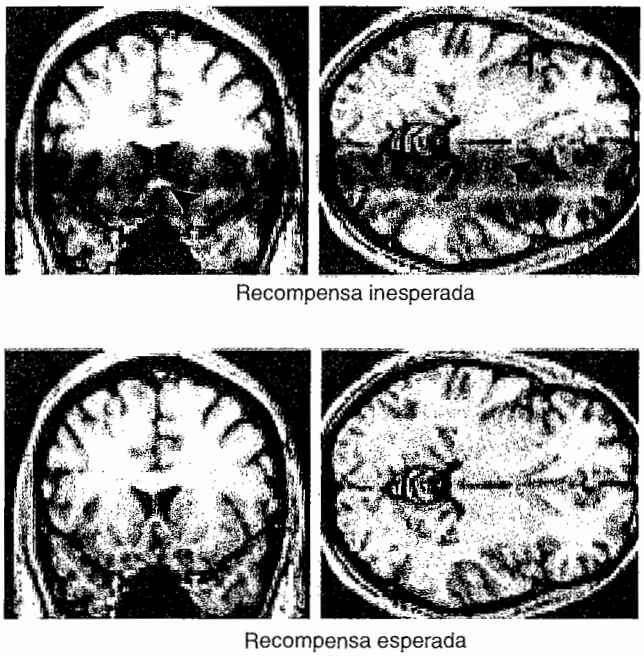
las neuronas que producen la respuesta instrumental (apretar la palanca) (véase de nuevo la ***figura 13.2***).

Asumiendo que el mecanismo propuesto es correcto, siguen pendientes varias preguntas: ¿Qué es lo que activa a las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo, provocando que sus botones terminales liberen dopamina? ¿Qué función desempeña la liberación de dopamina en el fortalecimiento de las conexiones sinápticas? ¿Dónde tienen lugar estos cambios sinápticos? En el resto de este apartado se analizan las investigaciones que han propuesto algunas respuestas preliminares a estas cuestiones.

Detección de estímulos reforzantes El refuerzo se produce cuando circuitos neurales detectan un estímulo reforzante y provocan la activación de neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. La detección de un estímulo reforzante no es algo sencillo; un estímulo que sirve de refuerzo en una ocasión puede no hacerlo en otra. Por ejemplo, la presencia de comida reforzará la conducta de un organismo hambriento, pero no la de uno que acaba de comer. Así pues, el sistema de refuerzo no se activa automáticamente cuando están presentes determinados estímulos; su activación depende también del estado del animal.

En general, si un estímulo induce al animal a iniciar una conducta apetitiva (esto es, si hace que se aproxime al estímulo en lugar de alejarse de él), dicho estímulo puede reforzar la conducta del animal. Cuando acontece el estímulo, se activa el mecanismo cerebral de refuerzo, y la conexión entre el estímulo discriminativo y la respuesta instrumental se fortalece.

Los estudios de Schultz y sus colaboradores en los que registraron la actividad de neuronas dopaminérgicas en el núcleo *accumbens*, han descubierto que el sistema de refuerzo parece ser activado por estímulos reforzantes *inesperados*. Por ejemplo, Mirenowicz y Schultz (1994, 1996) enseñaron a monos una tarea operante que requería que dieran una respuesta al escuchar un estímulo auditivo. Durante el entrenamiento, las neuronas dopaminérgicas del ATV respondían rápidamente cuando se administraba el estímulo reforzante (un sabroso líquido). Sin embargo, una vez que los animales habían aprendido la tarea, las neuronas del ATV se activaban cuando se presentaba el estímulo auditivo, pero no cuando se administraba el estímulo reforzante. Los animales no sabían exactamente cuando se presentaría el estímulo auditivo, de modo que, en este sentido, el sonido les sorprendía. No obstante, sabían que si daban entonces la respuesta, recibirían una recompensa. En un estudio de neuroimagen funcional realizado por Berns y cols. (2001) se obtuvieron resultados similares en seres humanos. La figura 13.45 muestra que cuando se vierte inesperadamente una pequeña cantidad de zumo de fruta en la boca de personas, el núcleo *accumbens* se activaba; pero cuando la administración de zumo era previsible no se daba tal actividad (véase la ***figura 13.45***). Los estudios de Schultz y colaboradores sugieren que la activación de las neuronas dopaminérgicas



13.45

Efectos de refuerzos esperados e inesperados (sorbos de zumo de fruta) sobre la actividad del núcleo *accumbens* (flechas) en seres humanos, tal como se observa en imágenes de RM funcional.

(De Berns, G, S., Mc Clure, S. M., Pagnoni, G. y Montague, P. R. *Journal of Neuroscience*, 2001, *2*, 2793-2798).

del ATV notifica a otros circuitos del encéfalo que acaba de ocurrir un suceso que tiene valor informativo respecto a un estímulo potencialmente reforzante. En otras palabras, la actividad de dichas neuronas envía una señal de que hay algo que aprender. Si la administración del refuerzo ya se esperaba, entonces no hay nada tenga que aprenderse.

Los estudios de Schultz y colaboradores indican que las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral no sólo son activadas por estímulos reforzantes primarios, tales como comida, sino también por estímulos reforzadores condicionados —en este caso, el sonido que le indicó al mono que si daba la repuesta se le recompensaría—. Cuando un estímulo neutro se empareja varias veces con un estímulo reforzante, adquiere la capacidad de actuar por sí mismo como estímulo reforzante —se convierte en un estímulo **reforzador condicionado**—. El proceso de condicionamiento clásico es responsable de este fenómeno: la respuesta que da un animal al reforzador primario llega a unirse al reforzador condicionado. Del mismo modo, cuando un estímulo neutro se empareja con

estímulo reforzador condicionado Estímulo previamente neutro que tras ser emparejado con un estímulo apetitivo puede llegar a reforzar una respuesta por sí mismo.

un estímulo aversivo, se convierte en un **estímulo punitivo condicionado.** Nuestra conducta puede ser reforzada por una gran variedad de reforzadores condicionados, entre ellos dinero, buenas calificaciones o palabras de elogio. También puede ser castigada por estímulos punitivos condicionados, como multas, malos resultados académicos o demostraciones de reproche.

¿Cuáles son los circuitos neurales responsables de detectar la presencia de un estímulo reforzante (primario o condicionado) y luego activar a las neuronas dopaminérgicas de dicha región? El área tegmental ventral recibe aferencias de muchas regiones del encéfalo. Pese a que todavía es muy poco lo que se sabe sobre cómo se detectan los estímulos reforzantes, las tres aferencias que posiblemente desempeñen la función más importante en el refuerzo sean las procedentes de la amígdala, el hipotálamo lateral y la corteza prefrontal.

Tal como se vio en el capítulo 11 y de nuevo en este capítulo, la amígdala interviene en el condicionamiento clásico de respuestas emocionales. Varios estudios han demostrado que el complejo de la amígdala basolateral (integrado por los núcleos lateral, basal y basal accesorio) es imprescindible para aprender asociaciones entre estímulos neutros y estímulos reforzantes, lo que incluye el establecimiento de reforzadores condicionados. Por ejemplo, la destrucción de la amígdala o su desconexión del sistema visual no repercute en la capacidad de los monos para reconocer determinados estímulos visuales mediante la vista, pero altera su capacidad de recordar cuál de ellos se había emparejado previamente con comida (Spiegler y Mishkin, 1981; Gaffan, Gaffan y Harrison, 1988).

Hatfield y cols. (1996) adiestraron a ratas normales y ratas con lesiones neurotóxicas en la amígdala basolateral para acercarse a un recipiente con pienso y comer un poco de él cada vez que se encendía una luz. Todas las ratas aprendieron a hacerlo. Luego se sometió a las ratas a cuatro sesiones destinadas a establecer un estímulo auditivo como reforzador condicionado. Durante estas sesiones los experimentadores emparejaron un tono de 1.500 Hz con la luz. Los resultados se presentan en la figura 13.46. Como puede verse, todas las ratas aprendieron a meter la cabeza en el recipiente de comida cuando se encendía la luz, pero las ratas con lesión en la amígdala basolateral no exploraron el recipiente de comida cuando se presentó el tono (véase la ***figura 13.46***). En un estudio con monos se observaron resultados similares (Parkinson y cols., 2001).

La amígdala basolateral tiene conexiones directas tanto con el ATV como con el núcleo *accumbens*. Howland, Taepavarapruk y Phillips (2002) encontraron que la estimulación de la amígdala basolateral producía un incremento duradero de la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, estimado mediante microdiálisis. Supuestamente, estas conexiones se activan cuando un estímulo neutro se empareja con un estímulo reforzante, lo que lleva al establecimiento de un reforzador condicionado.

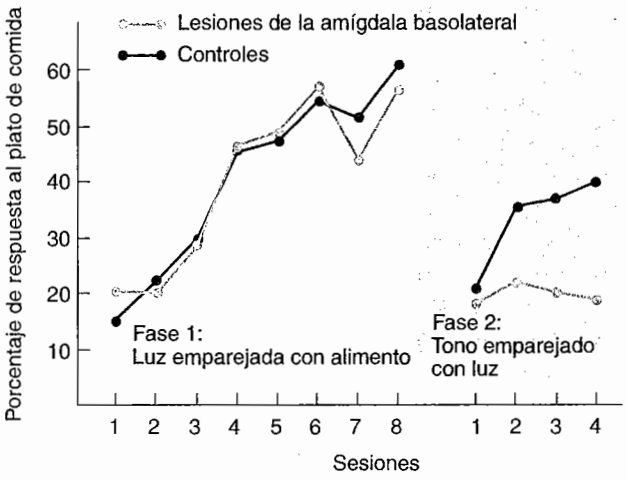


Figura 13.46

Efectos de lesiones en la amígdala basolateral sobre el refuerzo condicionado. Durante la primera fase, todos los animales aprendieron a alcanzar el recipiente con comida y a comer la comida que se les daba cada vez que se encendía la luz. Las ratas normales, pero no las ratas con lesiones en la amígdala basolateral, aprendieron a alcanzar el recipiente con comida cuando se presentaba el tono. (Modificado de Holland, P. C. y Gallagher, M. *Trends in Cognitive Sciences*, 1999, *3*, 65-73. Basado en datos de Hatfield y cols., 1996).

Las aferencias del área tegmental ventral procedentes del hipotálamo lateral parecen intervenir asimismo en la detección de los estímulos reforzantes. Por ejemplo, Burton, Rolls y Mora (1976) estudiaron las características de la respuesta de neuronas individuales del hipotálamo lateral y de la sustancia *innominata* (una región próxima al prosencéfalo basal). Observaron que algunas neuronas allí localizadas respondían tanto a la visión como al sabor de la comida, pero *sólo si el animal estaba hambriento*. Rolls y colaboradores (1986) descubrieron que la frecuencia de descarga de esas neuronas se relacionaba con la preferencia del animal por un tipo particular de alimento. Una vez que el animal había comido todo lo que quería de un alimento determinado, la frecuencia de descarga de estas neuronas disminuía. Luego, si los investigadores presentaban un nuevo alimento que el mono quería comer, la frecuencia de descarga aumentaba de nuevo. En principio, las conexiones entre neuronas como éstas y neuronas del área tegmental ventral podrían transmitir información acerca de la presencia de estímulos reforzantes.

La corteza prefrontal es también una importante fuente de aferencias al área tegmental ventral. Los botones terminales de los axones que conectan estas dos áreas segregan

estímulo punitivo condicionado Estímulo previamente neutro al que ha seguido un estímulo aversivo, y luego puede llegar a castigar una respuesta por sí mismo.

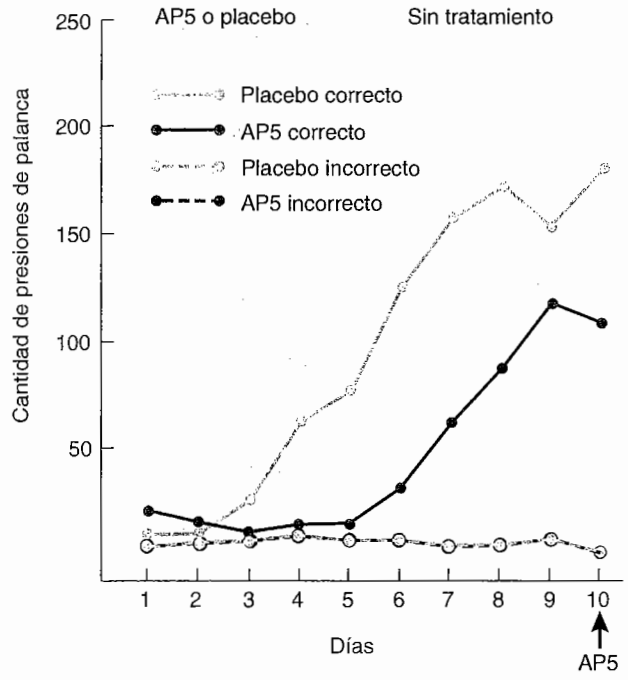
glutamato, un neurotransmisor excitatorio; y la actividad de dichas sinapsis provoca que las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral descarguen una salva de disparos, lo cual aumenta en gran medida la cantidad de dopamina que liberan en el núcleo *accumbens* (Gariano y Groves, 1988). En general, la corteza prefrontal se relaciona con discurrir estrategias, planificar, evaluar los progresos realizados para alcanzar una meta, juzgar la conveniencia de la propia conducta, y aspectos relacionados (Mesulam, 1986). Tal vez la corteza prefrontal ponga en marcha los mecanismos de refuerzo cuando estime que la conducta que se está desarrollando acerca al organismo a sus objetivos— en otras palabras, que la estrategia actual es operativa—.

Incluso las conductas internas, como pensar y planificar, pueden estar sujetas al refuerzo: Por ejemplo, recordemos la última vez que estuvimos reflexionando sobre un problema y, de repente, se nos ocurrió una idea que podía ayudarnos a solucionarlo. ¿No nos sentimos de pronto eufóricos y felices? Sería interesante poder registrar la actividad de los axones que llevan la información desde la corteza prefrontal hasta el área tegmental ventral en momentos como ese.

Fortalecimiento de las conexiones neurales: dopamina y plasticidad neural Al igual que el condicionamiento clásico, el condicionamiento instrumental involucra el fortalecimiento de sinapsis de neuronas que acaban de estar activadas. No obstante, el condicionamiento instrumental implica tres elementos: un estímulo discriminativo, una respuesta y un estímulo reforzante. ¿Cómo se combinan las manifestaciones neurales de estos tres elementos?

Imaginemos a una rata hambrienta que está aprendiendo a presionar una palanca para obtener comida. Como en el condicionamiento clásico, uno de los elementos (el estímulo discriminativo —en este caso, la palanca—) activa sinapsis débiles sobre neuronas motoras responsables de un movimiento que hace apretar la palanca. El segundo elemento —la circunstancia particular que sucedió induciendo al animal a presionarla— activa sinapsis fuertes, haciendo que las neuronas descarguen. El tercer elemento entra en juego sólo si la respuesta se sigue de un estímulo reforzante. Si esto sucede, el mecanismo de refuerzo desencadena la secreción de un neurotransmisor o un neuromodulador en toda la región donde están ocurriendo los cambios sinápticos. Esta sustancia química es el tercer elemento; sólo si está presente pueden fortalecerse las sinapsis. Parece ser que la dopamina desempeña esta función. Varios estudios sugieren que la potenciación a largo plazo es imprescindible para que se de el condicionamiento instrumental y que la dopamina refuerza la potenciación a largo plazo. Así pues, la dopamina puede representar el tercer elemento descrito en el párrafo anterior.

Kelley, Smith-Roe y Holahan (1997) hallaron que la infusión de AP5 en el núcleo *accumbens* impedía que las ratas aprendieran a presionar un pedal rara recibir una ración de comida. Sin embargo, la infusión de AP5 no tuvo efectos sobre la conducta de los animales que ya habían aprendido a apretar la palanca. Estos resultados indican que el bloqueo de los receptores NMDA del núcleo *accumbens* (y, por lo tanto, la supresión del establecimiento de potenciación a largo plazo en dicho lugar) interfiere en el aprendizaje, pero no en la ejecución, de una tarea que ya se ha aprendido (véase la ***figura 13.47***). En un estudio subsiguiente realizado por Baldwin y cols. (2000) se descubrió que el condicionamiento instrumental puede alterarse mediante la infusión de AP5 en dos otras partes del encéfalo que, como se acaba



13.47

Efectos del AP-5, un bloqueante del NMDA, o del condicionamiemto instrumental. En el aparato había dos palancas y sólo las respuestas en la palanca «correcta» se reforzaron con comida. Durante las primeras cuatro sesiones, a los animales se les administró una infusión de AP5 o de una sustancia placebo en el núcleo accumbens. Durante este tiempo, los animales tratados con placebo empezaron a presionar la palanca «correcta». Los animales tratados con el fármaco no lo hicieron; así pues, el AP5 alteró la adquisición de la respuesta en esta tarea. Sin embargo, el tratamiento con AP5 en el décimo día no tuvo efectos sobre la conducta de los animales que ya habían aprendido la tarea.

(Modificado de Kelley, A. E., Smith-Roe, S. L. y Holahan, M. R. *Proceedings of the National Academy of Science*, USA, 1997, *94*, 12174-12179).

de ver, representan un papel en esta forma de aprendizaje: la amígdala y la corteza prefrontal.

Smith-Roe y Kelley (2000) encontraron que la presencia de dopamina y la activación de los receptores NMDA en el núcleo *accumbens* parecen ambos ser necesarios para que tenga lugar el condicionamiento instrumental. Observaron que una dosis baja de un antagonista de los receptores dopaminérgicos D1 o una dosis baja de AP5 en el núcleo *accumbens* no repercutían en la capacidad de las ratas para aprender a apretar la palanca. Sin embargo, la infusión simultánea de las mismas dosis de los dos fármacos alteraba gravemente la capacidad de los animales para aprender dicha tarea.

Como se mencionó antes, la corteza prefrontal puede activar el sistema de refuerzo cuando detecta que la conducta del animal le está llevando a alcanzar una meta. Pero la corteza prefrontal es un *órgano de actuación* de las neuronas dopaminérgicas así como una fuente de su control. Por ejemplo, Stein y Belluzzi (1989) observaron que las ratas presionarán una palanca si esto produce la inyección de un agonista dopaminérgico en dicha región. Duvauchelle y Ettenberg (1991) hallaron que si se estimula eléctricamente la corteza prefrontal de una rata mientras el animal se halla en un lugar preciso, éste aprenderá a preferir dicho lugar a otros en los que no recibió la estimulación. Parece ser que este aprendizaje implica la liberación de dopamina, ya que la inyección de un fármaco que bloquee los receptores dopaminérgicos lo impide. Asimismo, en un estudio de microdiálisis llevado a cabo por Hernández y Hoebel (1990) se descubrió que los niveles de dopamina en la corteza prefrontal aumentaban cuando las ratas estaban ejecutando una tarea de presionar una palanca, reforzada por comida.

La dopamina modula la potenciación a largo plazo en la corteza prefrontal así como en el núcleo *accumbens*. Gurden, Tassin y Jay (1999) descubrieron que la estimulación del ATV reforzaba la potenciación a largo plazo, producida por estimulación eléctrica del hipocampo, en la corteza prefrontal. Gurden, Takita y Jay (2000) hallaron que la infusión de agonistas de los receptores D1 en la corteza prefrontal también lo hacía, pero que los antagonistas D1 afectaban a la potenciación a largo plazo. Un estudio de Rosenkranz y Grace (1999) sugiere que la dopamina puede facilitar la potenciación a largo plazo asimismo en la amígdala basolateral. Estos datos aportan más pruebas de que la dopamina desempeña un papel modulador de la plasticidad sináptica en partes del encéfalo que están implicadas en el refuerzo.

resumen intermedio

Condicionamiento instrumental y aprendizaje motor

El condicionamiento instrumental comporta el fortalecimiento de conexiones entre circuitos neurales que detectan estímulos y circuitos neurales que producen respuestas. Parece ser que una de las sedes de estos cambios son los ganglios basales, especialmente en lo que se refiere a los cambios responsables del aprendizaje de conductas automatizadas y rutinarias. Los ganglios basales reciben desde la neocorteza información sensorial e información sobre la planificación de movimientos. El daño de los ganglios basales afecta al condicionamiento instrumental en animales de laboratorio, y la enfermedad de Parkinson altera las respuestas motoras automáticas (en contraposición a las respuestas deliberadas), e incluso altera el aprendizaje de ciertas tareas que no implican el aprendizaje de movimientos determinados. Estudios de registro eléctrico, de lesión y de neuroimagen funcional indican que el área motora suplementaria interviene en el aprendizaje de secuencias de movimientos y que la corteza promotora está implicada en la selección de movimientos concretos para dar una respuesta a estímulos arbitrarios.

Olds y Milner descubrieron que las ratas llegaban a ejecutar una respuesta que ocasionaba la administración de corriente eléctrica al encéfalo a través de un electrodo implantado en su interior; por lo tanto, la estimulación era reforzante. Estudios posteriores encontraron que la estimulación eléctrica de muchas regiones cerebrales tenía efectos reforzantes, pero que la del haz prosencefálico medial producía los efectos más intensos y fiables.

Aunque en el refuerzo pueden estar implicados varios neurotransmisores, uno de ellos es particularmente importante: la dopamina. Los cuerpos celulares del principal sistema de neuronas dopaminérgicas se localizan en el área tegmental ventral, y sus axones proyectan al núcleo accumbens, la corteza prefrontal y la amígdala.

La infusión de agonistas dopaminérgicos directamente en el núcleo accumbens refuerza la conducta de un animal. Tanto los animales de laboratorio como los seres humanos pueden administrarse a sí mismos agonistas dopaminérgicos, tales como anfetamina y cocaína; los animales de laboratorio llegan a presionar una palanca para obtener una inyección de anfetamina, suministrada directamente en el núcleo accumbens. Los estudios de microdiálisis han demostrado asimismo que los reforzadores naturales y artificiales estimulan la liberación de dopamina en dicho núcleo. El sistema de neuronas que detecta los estímulos reforzantes y activa las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico y el mesocortical probablemente implique a la amígdala , el hipotálamo lateral y la corteza prefrontal; estas neuronas descargan en respuesta a diversos tipos de estímulos capaces de reforzar la conducta de un animal. La lesión de la amígdala afecta al refuerzo condicionado. La corteza prefrontal también podría desempeñar un papel en el refuerzo que tiene lugar cuando la conducta que estamos realizando nos lleva más cerca de conseguir una meta.

La dopamina induce plasticidad sináptica al facilitar la potenciación asociativa a largo plazo. Existen datos indicativos de que la dopamina puede facilitar la potenciación a largo plazo en el núcleo accumbens, la amígdala y la corteza prefrontal.

Lecturas recomendadas

Gazzaniga, M. S.: *The Mind's Past.* Berkeley, CA: University of California Press, 1998.

Lisman, J., Schulman, H. y Cline, H.: *The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. Nature Reviews: Neuroscience,* 2002, *3,* 175-190.

McGaugh, J. L., Weinberger, N. M. y Lynch, G.: *Brain and Memory: Modulation and Mediation of Neuroplasticity.* Nueva York, Oxford University Press, 1995.

Squire, L. R. y Kandel, E. R.: *Memory: From Mind to Molecules.* Nueva York: Scientific American Library, 1999.

Direcciones de internet recomendadas

Neural Plasticity and LTP Page
(Plasticidad neural y página sobre la PLP)

http://hallux.medschool.hscbklyn.edu/~eric/#Plastica

Página de seminarios relacionados con la plasticidad neural y la potenciación a largo plazo.

Medial Temporal Lobe and Memory
(Lóbulo temporal medial y memoria)

http://thalamus.wustl.edu/course/limbic.html

Esta página contiene una panorámica de la anatomía del sistema límbico, que incorpora varias figuras que ilustran la anatomía de la amígdala y del hipocampo.

Learning and Memory
(Aprendizaje y memoria)

http://brembs.net/

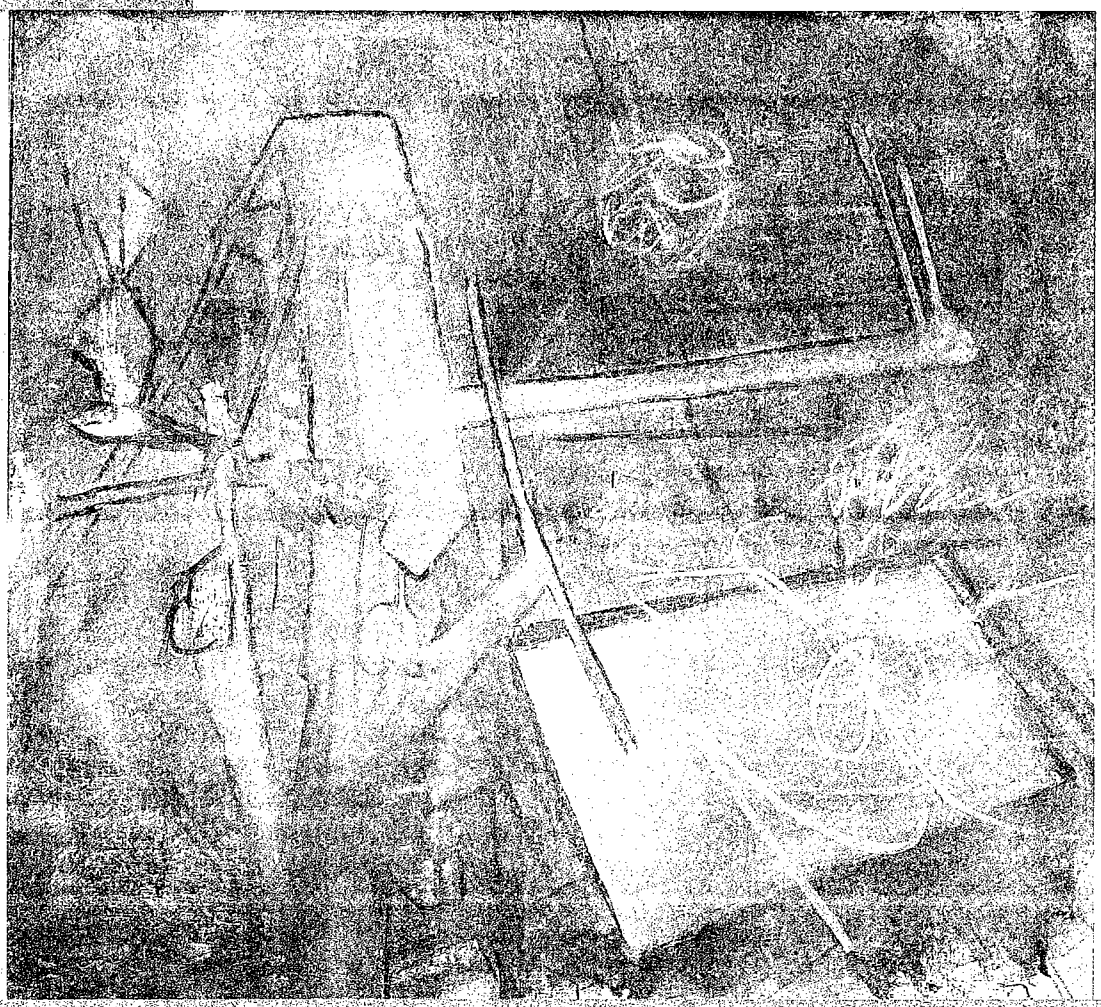
Esta página proporciona un seminario básico acerca de los mecanismos del aprendizaje y la memoria.

Tutorials on Learning and Memory
(Seminarios sobre aprendizaje y memoria)

http://psy7l.dur.ac.uk/Education/memory/index.html

Página que enlaza con un seminario sobre los mecanismos del aprendizaje y la memoria

Aprendizaje relacional y amnesia



Roberto Matta-Echaurren, *L'Inconneur (El Inexperto)*, 1951. © 2003 Artists Rights Society (ARS) New York/ADAGP, Paris. © Erich Lessing/Art Resource, NY.

r e s u m e n

- **Amnesia anterógrada en seres humanos**
- Descripción básica
- Capacidades de aprendizaje preservadas
- Memoria declarativa y no declarativa
- Amnesia anterógrada: fallo del aprendizaje relacional
- Anatomía de la amnesia anterógrada
- Papel del lóbulo temporal medial en la memoria espacial
- Papel del lóbulo temporal medial en la recuperación de recuerdos
- Confabulación: papel de la corteza prefrontal en la evaluación de la veracidad de los recuerdos
- *Resumen intermedio*
- **Aprendizaje relacional en animales de laboratorio**
- Recordar los lugares visitados
- Percepción espacial y aprendizaje
- Papel de la formación hipocampal en la consolidación de la memoria
- Células de lugar de la formación hipocampal
- Papel de la potenciación a largo plazo en el aprendizaje relacional
- Modulación de las funciones hipocampales por aferencias monoaminérgicas y colinérgicas
- Explicaciones teóricas del funcionamiento hipocampal
- *Resumen intermedio*

El paciente H. M. padecía una amnesia relativamente pura. Su capacidad intelectual y su memoria verbal inmediata parecen ser normales. Puede repetir siete cifras en orden directo y cinco en orden inverso, puede mantener una conversación, formular frases y realizar cálculos aritméticos mentalmente. No puede acordarse de los acontecimientos que ocurrieron varios años antes de su intervención quirúrgica, pero puede evocar muy bien los recuerdos más antiguos. No presentó ningún cambio de personalidad después de la intervención y parece ser habitualmente educado y afable.

Sin embargo, desde la intervención ha sido incapaz de aprender nada nuevo. No puede identificar por su nombre a las personas que conoció después de la operación (realizada en 1953, cuando tenía 27 años). Su familia se cambió de domicilio después de su intervención y él nunca aprendió a orientarse en su nuevo barrio. (Actualmente vive en una institución, donde pueden cuidar de él). Es consciente de su trastorno y a menudo dice cosas como éstas:

> Cada día no tiene relación con los demás, sean cuales sean las satisfacciones o los disgustos que haya tenido... Incluso ahora mismo me estoy preguntado si he dicho o hecho algo inconveniente. Verá, en este momento todo me parece claro, pero ¿qué acaba de pasar hace un momento? Eso es lo que me preocupa. Es como despertar de un sueño: no recuerdo nada (Milner, 1970, p. 37).

H. M. puede recordar una reducida cantidad de información verbal siempre que no se le distraiga; la repetición constante permite que mantenga la información en su memoria inmediata durante bastante tiempo. Sin embargo, la repetición no parece tener ningún efecto a largo plazo: si se distrae un momento, olvida por completo lo que estaba repitiendo. Desempeña muy bien las tareas repetitivas. Desde luego, ya que olvida tan pronto lo que ha sucedido antes, no se aburre con facilidad. Puede leer indefinidamente la misma revista o reírse de los mismos chistes, creyendo cada vez que son recientes y nuevos. Acostumbra a pasar el tiempo resolviendo crucigramas y viendo la televisión.

En el capítulo 13 se examinaron formas relativamente simples de aprendizaje, que pueden entenderse como cambios en los circuitos neuronales que detectan determinados estímulos o como un fortalecimiento de las conexiones entre neuronas que analizan información sensorial y neuronas que producen respuestas. Pero la mayoría de las formas de aprendizaje son más complejas: la mayor parte de los recuerdos de objetos y sucesos reales se relacionan con otros recuerdos. Ver la fotografía de un viejo amigo puede hacer recordar su nombre y los movimientos de fonación que hay que hacer para pronunciarlo. Asimismo puede hacer recordar cosas que se han hecho con ese amigo: lugares que se han visitado, conversaciones que se han mantenido y experiencias que se han compartido. Cada uno de estos recuerdos puede incluir una serie de acontecimientos, a los que se añaden imágenes visuales y sonidos, que se podrán recordar en la secuencia adecuada. Obviamente, los circuitos neurales de la corteza visual de asociación que reconocen la cara del amigo se conectan con circuitos de muchas otras regiones del encéfalo, y estos circuitos se conectan con muchos otros. En este capítulo se examinan las investigaciones sobre aprendizaje relacional, el cual incluye el establecimiento y la recuperación de recuerdos de acontecimientos y episodios.

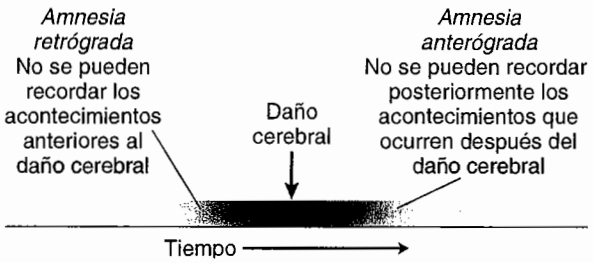
Amnesia anterógrada en seres humanos

Uno de los fenómenos más espectaculares e intrigantes que causan las lesiones cerebrales es la amnesia anterógrada; ésta, a primera vista, parece ser una incapacidad de aprender nueva información. No obstante, cuando se examina este fenómeno más detenidamente se observa que las capacidades básicas de aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta y aprendizaje motor se mantienen, aunque el aprendizaje relacional complejo, del tipo que se acaba de describir, ha desaparecido. En el presente apartado se estudia la naturaleza de la amnesia anterógrada en seres humanos y su sustrato anatómico. En el apartado siguiente se analizan las investigaciones referentes a este tema realizadas con animales de laboratorio.

El término **amnesia anterógrada** se refiere a las dificultades para aprender información nueva. Una persona con amnesia anterógrada pura puede recordar sucesos ocurridos en el pasado, en la época previa a que ocurriera la lesión cerebral; pero no puede retener la información con que se encontró *después de la lesión.* En contraposición, el término **amnesia retrógrada** alude a la incapacidad de recordar acontecimientos que ocurrieron antes de que tuviera lugar la lesión cerebral (véase la ***figura 14.1***). Como se verá, la amnesia anterógrada pura es poco frecuente; habitualmente se da también un cierto grado de amnesia retrógrada respecto a los sucesos ocurridos durante un período de tiempo previo a la lesión.

amnesia anterógrada Amnesia de los acontecimientos que ocurren después de alguna alteración cerebral, como un traumatismo craneoencefálico o ciertas enfermedades cerebrales degenerativas.

amnesia retrógrada Amnesia de los acontecimientos que precedieron a una alteración cerebral, como traumatismo craneoencefálico o choque electroconvulsivo.



figura

Definición esquemática de la amnesia retrógrada y la amnesia anterógrada.

En 1889, Sergei Korsakoff, un médico ruso, describió por primera vez un grave dterioro de la memoria provocado por daño cerebral, trastorno que ha recibido su nombre. El síntoma más básico del **síndrome de Korsakoff** es una amnesia anterógrada grave: los pacientes parecen incapaces de fijar nuevos recuerdos, aunque todavía consiguen recordar los antiguos. Pueden conversar con normalidad y recordar acontecimientos que sucedieron mucho antes de que ocurriera el daño cerebral, pero no son capaces de recordar acontecimientos sucedidos después.

El síndrome de Korsakoff, por lo general (pero no siempre) es una consecuencia del alcoholismo crónico. El trastorno se debe en realidad a una deficiencia de tiamina (vitamina B_1), causada por el alcoholismo (Adams, 1969; Haas, 1988). Debido a que los alcohólicos reciben una importante cantidad de calorías del alcohol que ingieren, su dieta suele ser deficiente, de modo que su ingesta de vitaminas es, en consecuencia, escasa. Por otra parte, el alcohol interfiere en la absorción intestinal de tiamina. La deficiencia resultante produce daño cerebral. La tiamina es esencial para uno de los pasos del metabolismo: la carboxilación del piruvato, un producto intermedio en la degradación de carbohidratos, grasas y aminoácidos. En ocasiones, el síndrome de Korsakoff se manifiesta en personas que han estado gravemente desnutridas y por ello se les han administrado infusiones intravenosas de glucosa; las células cerebrales resultan dañadas al disponer repentinamente de glucosa sin tener la cantidad adecuada de tiamina para metabolizarla, probablemente debido a que acumulan piruvato. De ahí que el tratamiento médico habitual sea administrar tiamina junto con la glucosa intravenosa a los pacientes gravemente desnutridos. La localización del daño cerebral que origina el síndrome de Korsakoff se estudiará más adelante en este capítulo.

Otro síntoma del síndrome de Korsakoff es la **confabulación**. Cuando a una persona que sufre este trastorno se le pregunta sobre lo que le ha ocurrido recientemente, a menudo se inventa algo en vez de decir simplemente: «No lo recuerdo». (Adviértase que *confabular* tiene la misma raíz que *fábula*). En las confabulaciones pueden mezclarse cosas que han ocurrido en realidad, o pueden ser por completo ficticias. Las personas que confabulan no están tratando de engañar deliberadamente; parecen creer que lo que están diciendo ha sucedido realmente. Más adelante en este capítulo se describirán algunas investigaciones sobre la confabulación.

La amnesia anterógrada también puede deberse a lesiones del lóbulo temporal. Scoville y Milner (1957) refirieron que la extirpación bilateral de la región medial del lóbulo temporal producía en seres humanos un deterioro mnésico que, aparentemente, era idéntico al observado en el síndrome de Korsakoff. Se habían realizado una treintena de intervenciones en sujetos psicóticos en un intento de aliviar su trastorno mental, pero hasta que tal intervención se le practicó al paciente H. M. no se descubrió la amnesia anterógrada. La conducta de los pacientes psicóticos estaba ya tan alterada que no se había detectado su amnesia. Sin embargo, el paciente H. M. tenía un nivel de inteligencia razonable y no era psicótico; por lo que su déficit posoperatorio se descubrió inmediatamente. Se le había practicado la intervención quirúrgica como tentativa de tratar sus extremadamente graves síntomas de epilepsia, la cual no podía controlarse siquiera con elevadas dosis de medicamentos anticonvulsivos. Parece ser que la epilepsia había sido provocada por un traumatismo craneoencefálico que sufrió cuando, a la edad de nueve años, le atropelló una bicicleta (Corkin y cols., 1997).

La intervención quirúrgica solucionó satisfactoriamente las crisis epilépticas de H. M., pero se hizo evidente que la operación le había producido un grave deterioro de memoria. Posteriormente, Scoville y Milner (1957) examinaron a ocho de los pacientes psicóticos que tenían un grado de lucidez suficiente como para cooperar con ellos. Una evaluación minuciosa reveló que algunos de estos pacientes también padecían amnesia anterógrada; el déficit de memoria parecía darse sólo si se había extirpado el hipocampo. Los investigadores concluyeron que el hipocampo era la estructura fundamental destruida por la cirugía. Desde que se descubrió que la lobectomía temporal medial bilateral provoca amnesia anterógrada, los neurocirujanos dejaron de hacerlas y actualmente tienen la precaución de intervenir sólo en uno de los lóbulos temporales.

síndrome de Korsakoff Amnesia anterógrada permanente provocada por un daño cerebral resultante de alcoholismo crónico o malnutrición.

confabulación Relato de recuerdos de acontecimientos que no han ocurrido, sin intención de engañar; se observa en personas con síndrome de Korsakoff.

Descripción básica

La historia de H. M. y sus déficits de memoria se han descrito en la introducción de este capítulo (Milner, Corkin y Teuber, 1968; Milner, 1970; Corkin y cols., 1981). Debido a que es un caso de amnesia relativamente pura, se ha estudiado exhaustivamente. Milner y sus colaboradores basaron las siguientes conclusiones en este patrón de déficits:

1. *El hipocampo no es la sede de la memoria a largo plazo, ni es necesario para la recuperación de recuerdos a largo plazo.* Si lo fuera, H. M. no hubiera sido capaz de recordar acontecimientos de etapas tempranas de su vida, no hubiera sabido como hablar ni cómo vestirse, etc.
2. *El hipocampo no es la sede de la memoria inmediata (a corto plazo).* Si lo fuera, H. M. no hubiera sido capaz de mantener una conversación, porque no recordaría el tiempo suficiente lo que el otro le había dicho como para pensar en una respuesta.
3. *El hipocampo interviene en la transformación de la memoria inmediata (a corto plazo) en memoria a largo plazo.* Esta conclusión se basa en una hipótesis concreta sobre la función de la memoria: la memoria inmediata de un acontecimiento se retiene mediante la actividad neural, y la memoria a largo plazo consiste en cambios bioquímicos o estructurales relativamente permanentes de las neuronas. Esta conclusión parece explicar razonablemente el hecho de que, cuando se le presentaba información nueva, H. M. parecía comprenderla y recordarla mientras estaba pensando en ella, pero nunca consiguió registrar la información de modo permanente.

Como se verá, estas tres conclusiones son demasiado simples. Estudios posteriores de pacientes con amnesia anterógrada indican que los hechos son más complejos (y más interesantes) de lo que parecían en un principio. Pero para apreciar el significado de los hallazgos de investigaciones más recientes, se han de comprender estas tres conclusiones y recordar los datos que condujeron a ellas.

Muchos psicólogos piensan que el aprendizaje consta de, al menos, dos fases: memoria a corto plazo y memoria a largo plazo. Entienden la memoria a corto plazo como un modo de almacenar temporalmente una cantidad limitada de información, y la memoria a largo plazo como un medio de almacenar una cantidad ilimitada (o, por lo menos, una cantidad considerablemente elevada) de información de manera permanente. La **memoria a corto plazo** es una memoria inmediata de los estímulos que se acaban de percibir. Se puede recordar un nuevo elemento de información (como un número de teléfono) durante tanto tiempo como se quiera practicando un tipo particular de conducta: la repetición. Sin embargo, una vez que se deja de repetir la información, se podrá o no ser capaz de recordarla más tarde; es decir, la información podrá ser almacenada, o no, como **memoria a largo plazo**.

La memoria a corto plazo sólo puede retener una cantidad limitada de información. Para comprobar este hecho, léanse los siguientes números sólo una vez y luego, con los ojos cerrados, repítanse.

1 4 9 2 3 0 7

Seguramente no se habrán tenido problemas para recordarlos. Ahora, inténtese recordar la siguiente serie de números, leyéndolos una sola vez antes de cerrar los ojos.

7 2 5 2 3 9 1 6 5 8 4

Muy pocas personas son capaces de repetir once números; de hecho, quizás ni siquiera se haya intentado hacerlo al ver que eran muchos números. Por lo tanto, la memoria a corto plazo tiene límites definidos. Claro está que, si se quisiera hacerlo, se podrían recitar los números una y otra vez hasta memorizarlos; es decir, se podría repasar la información existente en la memoria a corto plazo hasta que finalmente se almacenara como memoria a largo plazo. Ésta no tiene límites conocidos; como sugiere su nombre, es relativamente duradera. Supuestamente, es el resultado de cambios en la fuerza de las sinapsis, tales como los cambios responsables de la potenciación a largo plazo. Si se deja de pensar en algo que se acaba de percibir (es decir, algo que está en la memoria a corto plazo), se puede recordar o no la información más tarde. Sin embargo, la información de la memoria a largo plazo no necesita repetirse continuamente; una vez que se ha aprendido algo se puede dejar de pensar en ello hasta que se necesite la información en un futuro.

El modelo más sencillo del proceso de memoria sostiene que la información sensorial ingresa en la memoria a corto plazo, la repetición la mantiene allí y, por último, la información sigue su camino hasta la memoria a largo plazo, donde se almacena de modo permanente. La transformación de la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo se ha denominado **consolidación**, ya que los recuerdos, por decirlo así, se «solidifican» (véase la ***figura 14.2***).

Ahora se pueden entender las conclusiones originales de Milner y colaboradores: si la memoria a corto plazo

memoria a corto plazo Memoria inmediata de los acontecimientos, que puede consolidarse o no en memoria a largo plazo.

memoria a largo plazo Memoria relativamente estable de acontecimientos que ocurrieron en un pasado lejano, por contraposición a la memoria a corto plazo.

consolidación Proceso por el cual las memorias a corto plazo se convierten en memorias a largo plazo.

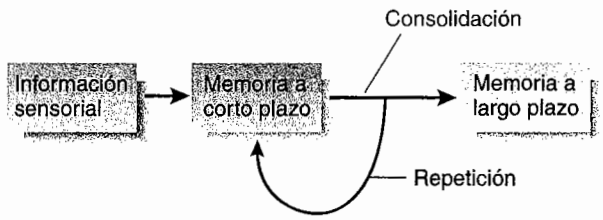


figura 14.2

Modelo simplificado del proceso de aprendizaje.

de H. M. está intacta y puede recordar acontecimientos previos a la intervención, el problema ha de ser que la consolidación no ocurre. Así pues, el papel de la formación hipocampal en la memoria consiste en consolidar (convertir la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo).

Capacidades de aprendizaje preservadas

El déficit de memoria de H. M. resulta sorprendente y espectacular. Sin embargo, cuando se estudia más detenidamente a H. M. y a otros pacientes con amnesia anterógrada se hace evidente que la amnesia no constituye una incapacidad total de aprendizaje. Cuando se entrena y se examina adecuadamente a los pacientes, se observa que tienen capacidad de llevar a cabo tres de los cuatro tipos principales de aprendizaje descritos en el capítulo 13: aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta y aprendizaje motor.

En primer lugar se analizará el aprendizaje perceptivo. En la figura 14.3 se muestran dos de los elementos de una prueba para apreciar la capacidad de reconocer dibujos incompletos; obsérvese que los dibujos se van completando sucesivamente (véase la ***figura 14.3***). Primero se muestra a los sujetos la versión menos completa (serie I) de cada uno de los veinte dibujos diferentes. Si no reconocen una de las figuras (la mayoría de las personas no reconocen la serie I), se les presenta una versión más completa hasta que la identifican. Una hora más tarde, se vuelve a examinar a los sujetos para evaluar su grado de retención, empezando por la serie I. A H. M. se le aplicó esta prueba, y, cuando se le volvió a pasar una hora después, mostró una mejoría considerable (Milner, 1970). Al aplicársela cuatro meses más tarde, *aún* seguía mostrando esta mejoría. Su rendimiento no era tan bueno como el de los sujetos normales del grupo de referencia, pero daba señales inequívocas de retención a largo plazo. (Puede intentarse hacer esta tarea viendo la ***animación 14.1: Tareas de memoria implícita: dibujos incompletos.)***

Para saber más acerca los dibujos incompletos, véase el CD interactivo



figura 14.3

Ejemplos de dibujos incompletos.

(Reproducido con autorización del autor y los editores de Gollin, E. S.: Developmental studies of visual recognition of incomplete objects. *Perceptual and Motor Skills*, 1960, *11*, 289-298).

Johnson, Kim y Risse (1985) hallaron que pacientes con amnesia anterógrada podían aprender a reconocer rostros y melodías. Interpretaron melodías desconocidas de canciones coreanas a pacientes amnésicos, y observaron que al examinarles más tarde preferían estas melodías a las que no habían oído nunca. Los investigadores también les presentaron fotografías de dos hombres, junto con la historia de sus vidas. Uno de ellos era deshonesto, mezquino y depravado, y el otro era lo suficientemente amable como para invitar a otra persona a cenar a su casa. Veinte días después, los pacientes con amnesia dijeron que les gustaba más la fotografía del hombre «amable» que la del «deshonesto».

Los científicos han logrado asimismo demostrar que H. M. y otros sujetos con amnesia eran capaces de un aprendizaje estímulo-respuesta. Por ejemplo, Woodruff-Pak (1993) advirtió que H. M. y otro paciente con amnesia anterógrada podían aprender una respuesta de parpadeo adquirida mediante condicionamiento clásico. H. M. incluso demostraba recordar la tarea dos años más tarde: volvió a adquirir la respuesta tras una décima parte del número de ensayos que se habían necesitado la vez anterior. Sidman, Stoddard y Mohr (1968) lograron enseñar al paciente H. M. una tarea de condicionamiento



14.4

Tarea de dibujo en espejo.

instrumental —una tarea de discriminación visual en la que se le daba dinero cuando la respuesta era correcta—.

Por último, varios estudios han demostrado que pacientes con amnesia anterógrada tienen capacidad de aprendizaje motor. Milner y sus colegas presentaron a H. M. una tarea de dibujo en espejo (Milner, 1965). Este procedimiento requiere que el sujeto marque con un lápiz el contorno de una figura (en este caso, una estrella) mientras la está viendo en un espejo (véase la ***figura 14.4***). Esta tarea puede parecer sencilla, pero en realidad es más bien difícil y se precisa cierto entrenamiento para hacerla bien. Con la práctica, H. M. llegó a tener habilidad en la tarea de dibujo en espejo; sus errores disminuyeron considerablemente durante la primera sesión, y esta mejoría se mantuvo en los días siguientes a la prueba. (El autor ha elaborado una versión computarizada de esta tarea en la ***animación 14.1: Tareas de memoria implícita: dibujo en espejo.)***

Para saber más acerca del dibujo en espejo, véase el CD interactivo.

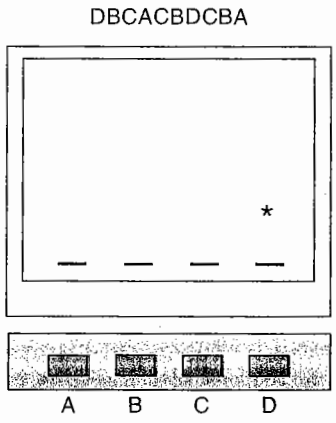
Reber y Squire (1998) averiguaron que sujetos con amnesia anterógrada podían aprender a apretar una tecla de modo secuencial. Sentados frente a una pantalla de ordenador, veían que aparecía un asterisco —aparentemente al azar— en uno de cuatro posibles emplazamientos. Su tarea consistía en pulsar aquella de las cuatro teclas que correspondía al emplazamiento del asterisco. En cuanto lo hacían; éste cambiaba a una nueva posición y ellos pulsaban la tecla correspondiente (véase la ***figura 14.5***).

Aunque los experimentadores no se lo decían a los sujetos, la secuencia de pulsaciones de la tecla especificada por el asterisco móvil no era aleatoria. Por ejemplo, ésta podía ser DBCACBDCBA, una serie de 10 elementos que se repetía continuamente. Con la práctica, los sujetos llegaron a hacer la tarea cada vez más deprisa. Es obvio que su ritmo aumentaba porque habían aprendido la secuencia, ya que si ésta cambiaba, su rendimiento disminuía. Los sujetos con amnesia aprendieron la tarea exactamente igual que los sujetos normales.

Como se puede ver, los pacientes con amnesia anterógrada tienen capacidad de diversos tipos de aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta, y aprendizaje motor.

Memoria declarativa y no declarativa

Si los pacientes con amnesia pueden aprender semejantes tareas, cabría preguntarse ¿por qué se les llama *amnésicos*? La respuesta es la siguiente: aunque los pacientes pueden aprender a realizarlas, no recuerdan nada respecto a haberlas aprendido. No recuerdan a los experimentadores, ni la habitación en la que tuvo lugar el entrenamiento, ni los instrumentos que se utilizaron, ni algún suceso que ocurriera durante el entrenamiento. Aunque H. M. aprendió a reconocer los dibujos incompletos, decía no haberlos visto nunca. Aunque los pacientes amnésicos del estudio de Johnson, Kim y Risse aprendieron a preferir algunas de las melodías coreanas, no reconocían haberlas oído antes; ni tampoco recordaban haber visto las fotografías de los dos hombres jóvenes. Aunque H. M. adquirió satisfactoriamente mediante condicionamiento clásicamente una respuesta de parpa-



14.5

Procedimiento utilizado en el estudio de Reber y Squire (1998). Los sujetos pulsaban la tecla correspondiente, siguiendo la secuencia indicada por el movimiento del asterisco que aparece en la pantalla.

deo, no recordaba al experimentador, ni el aparato ni la cinta que llevaba en la cabeza para sujetar el dispositivo que soplaba aire en su ojo.

En el experimento de Sidman, Stoddard y Mohr, pese a que H. M. aprendió a ejecutar la respuesta correcta (apretar un panel con el dibujo de un círculo), no podía recordar haberlo hecho. Así, cuando H. M. ya había aprendido la tarea, los investigadores le interrumpieron, hicieron que contara su dinero (para distraerle un rato) y le pidieron que dijera lo que se suponía tenía que hacer. H. M. pareció sorprenderse con la pregunta; no tenía la más remota idea. Pero cuando volvieron a presentarle los estímulos dio inmediatamente la respuesta correcta. Por último, aunque los sujetos con amnesia del estudio de Reber y Squire obviamente aprendieron la secuencia de movimientos de los dedos, eran por completo inconscientes de que en realidad se trataba de una secuencia: creían que el movimiento del asterisco era aleatorio.

Ya debería estar claro que los términos *aprendizaje* y *memoria* se refieren a una serie de procesos diferentes. Por ejemplo, tal como se vio en los capítulos 11 y 13, la amígdala interviene en el aprendizaje emocional —especialmente en el establecimiento de las respuestas emocionales condicionadas—. El estudio realizado por Bechara y cols. (1995) demostró que el hipocampo y la amígdala desempeñan funciones muy distintas en la formación de los recuerdos emocionales y los episódicos. Los investigadores estudiaron a pacientes con lesiones cerebrales diferentes. El paciente S. M. tenía un daño bilateral de la amígdala, mientras que el paciente W. C. tenía un daño bilateral del hipocampo. Se les presentó a los pacientes una serie aleatoria de luces rojas, verdes, amarillas y azules. Cada vez que se presentaba la luz azul, los experimentadores hacían sonar una bocina de barco que hacía un ruido muy fuerte —y muy desagradable—. El ruido provocó una reacción emocional en todos los sujetos: un cambio en la resistencia eléctrica de la piel debido al aumento de actividad del sistema nervioso simpático. El paciente W. C., que tenía daño hipocampal, presentó una respuesta emocional condicionada: un cambio en la resistencia de la piel cuando se presentaba la luz azul. Como se podría predecir, el paciente S. M., con lesión en la amígdala, no mostró dicha respuesta. Por lo tanto, las lesiones de la amígdala alteran el establecimiento de respuestas emocionales condicionadas sencillas, pero no así las lesiones del hipocampo.

memoria declarativa Memoria que puede expresarse verbalmente, como el recuerdo de los acontecimientos que sucedieron en el pasado de una persona.

memoria no declarativa Memoria cuya formación no depende de la formación hipocampal; término genérico que incluye a la memoria perceptiva, de estímulo-respuesta y motora.

Al preguntar a los pacientes acerca de lo que había ocurrido, se observó el patrón opuesto. El paciente S. M., con lesión en la amígdala, dijo que la bocina de barco había sonado cada vez que se presentaba la luz azul. El paciente W. C., que tenía daño hipocampal, no pudo recordar nada de lo sucedido durante el procedimiento experimental. (Un tercer paciente, R. H., sufría daño bilateral tanto del hipocampo como de la amígdala. En este paciente ambos tipos de aprendizaje estaban afectados). Es evidente que los recuerdos episódicos y los recuerdos emocionales condicionados implican circuitos neurales diferentes; saber que un estímulo se asocia con el suceso de un acontecimiento nocivo no es lo mismo que tener una respuesta condicionada de miedo ante ese estímulo.

Obviamente, la distinción entre lo que las personas con amnesia anterógrada pueden o no pueden aprender es importante, ya que refleja la organización básica del proceso de aprendizaje. Es evidente que hay al menos dos categorías principales de memoria. Los psicólogos les han dado varios nombres diferentes. Por ejemplo, algunos investigadores (Eichenbaum, Otto y Cohen, 1992; Squire, 1992) sugieren que los pacientes con amnesia anterógrada no pueden establecer **memorias declarativas**, que se han definido como aquellas «explícitamente disponibles para el recuerdo deliberado de hechos, acontecimientos o estímulos específicos» (Squire, Shimamura y Amaral, 1989, p. 218). Es obvio que el término *declarativa* procede de *declarar*, el cual significa «proclamar, anunciar». Dicho término refleja el hecho de que los pacientes con amnesia anterógrada no pueden hablar de las experiencias vividas a partir del momento de la lesión cerebral. Por tanto, según Squire y sus colaboradores, la memoria declarativa es memoria de acontecimientos y hechos acerca de los que se puede pensar y hablar.

La otra categoría de memoria, a menudo denominada **memoria no declarativa**, incluye casos de aprendizaje perceptivo, estímulo-respuesta y motor de los que no necesariamente se es consciente. (Algunos psicólogos se refieren a estas dos categorías como memorias *explícita* e *implícita*, respectivamente.) Las memorias no declarativas parecen operar de manera automática. No requieren un intento deliberado de memorizar algo por parte de quien aprende. No parecen incluir hechos; en cambio, controlan comportamientos. Ante una pregunta sobre un hecho que se ha aprendido o sobre algo que se ha experimentado, se evocan imágenes en el sistema de memoria declarativa (o explícita) que pueden describirse con palabras. Por ejemplo, supongamos que alguien nos pregunta cuántas ventanas tiene nuestra casa. Si nunca antes hemos respondido a esa pregunta, probablemente lo hagamos recorriendo mentalmente la casa, yendo de habitación en habitación y contando las ventanas que vemos. La pregunta evoca la imagen (es decir, hace que invoquemos un recuerdo), que entonces se examina.

Por lo contrario, las memorias no declarativas (implícitas) no son algo sobre lo que se pueda contestar preguntas. Supongamos que aprendemos a montar en bicicleta. Lo hacemos de modo bastante consciente y establecemos una memoria declarativa de nuestros intentos: quién nos ayudó a aprender, por dónde fuimos, cómo nos sentimos, cuantas veces nos caímos, etc. Pero también formamos memorias no declarativas del tipo estímulo-respuesta y motor: *aprendemos a montar* en bicicleta. Aprendemos a hacer ajustes automáticos con las manos y el cuerpo que mantengan nuestro centro de gravedad encima de las ruedas. La mayoría de nosotros no es capaz de describir las reglas que rigen esa conducta. Por ejemplo, ¿qué se supone que se debería hacer si uno está a punto de caerse hacia la derecha mientras monta en bicicleta? Muchos ciclistas dirían que lo compensan inclinándose hacia la izquierda. Pero están equivocados: lo que en realidad hacen es girar el manillar a la derecha. Inclinar el cuerpo hacia la izquierda de hecho haría que se cayeran antes, porque ello forzaría a la bicicleta aún más hacia la derecha. Lo importante es que, pese a haber aprendido a hacer los movimientos adecuados (lo cual implica un aprendizaje estímulo-respuesta y un aprendizaje motor), no necesariamente son capaces de describir con palabras cuáles son esos movimientos.

Graf, Squire y Mandler (1984) demostraron que existe aprendizaje perceptivo de estímulos verbales en sujetos con amnesia anterógrada. Presentaron listas de palabras de seis letras a sujetos con amnesia y sin amnesia, pidiéndoles que estudiaran atentamente cada una de las palabras y las calificaran atendiendo a cuánto les gustaban. El objetivo de la calificación era asegurarse de que los sujetos dedicaran cierto tiempo a pensar en cada palabra. Luego les administraron dos tipos de pruebas de memoria. En el caso de *memoria explícita* (memoria declarativa) se les pedía a los sujetos que recordaran las palabras que habían visto. En el caso de *memoria implícita* (memoria no declarativa) presentaban tarjetas con las tres primeras letras de las palabras. Por ejemplo, si una de las palabras presentadas había sido DEFINIR, se les mostraba una tarjeta con las letras DEF. Varias otras palabras de siete letras, además de *definir*, empiezan con las letras DEF, tales como *defecar, defecto, defensa, deferir, déficit* y *deforme*, así que hay varias respuestas posibles. Los investigadores pidieron sólo a los sujetos que dijeran la primera palabra que se les ocurriera que empezara con esas letras. Como se representa en la figura 14.6, los sujetos con amnesia recordaron explícitamente menos de la mitad de las palabras que los sujetos del grupo de referencia, pero ambos grupos tuvieron un rendimiento similar en la tarea de memoria implícita (véase la ***figura 14.6***).

En la tabla 14.1 se enumeran las tareas de memoria declarativa y no declarativa hasta aquí descritas.

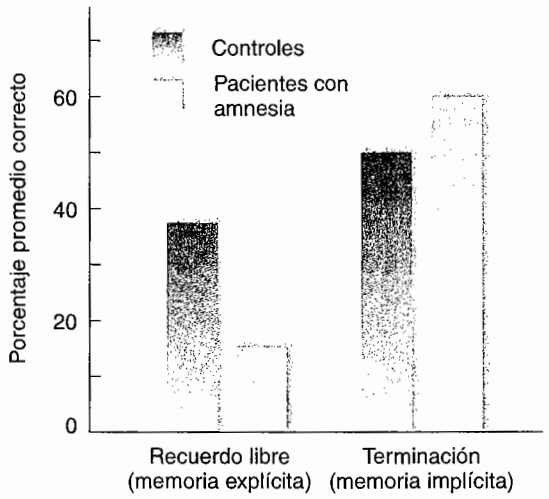


Figura 14.6

Memoria explícita e implícita de pacientes con amnesia y sujetos del grupo de referencia. El rendimiento de los pacientes con amnesia se vio afectado cuando se les instruyó para que intentaran recordar palabras que habían visto previamente, pero no cuando se les pidió que dijeran la primera palabra que les viniera a la cabeza.
(Basado en datos de Graf, Squire y Mandler, 1984).

Amnesia anterógrada: fallo del aprendizaje relacional

Como se ha visto, la amnesia anterógrada parece ser una pérdida de la capacidad de establecer nuevas memorias declarativas; la capacidad de establecer nuevas memorias no declarativas (perceptivas, de estímulo-respuesta o motoras) se conserva. ¿Qué son, exactamente, las memorias declarativas? ¿Son memorias *verbales*? ¿Se trata sólo de que las personas con amnesia anterógrada no pueden aprender nueva información verbal?

Es evidente que el aprendizaje verbal *está* afectado en la amnesia anterógrada. Gabrieli, Cohen y Corkin (1988) observaron que no parece que el paciente H. M. hubiera aprendido ninguna palabra incorporada a la lengua inglesa después de su operación. Por ejemplo, H. M. definió los términos ingleses *biodegradable* (igual en castellano) como «dos grados», *flower child* (niño hippie) como «persona joven que cultiva flores»; y *soul food* (cocina tradicional de los negros americanos) como «indulgencia». Conforme señalaron los investigadores, el inglés actual era para H. M, hasta cierto punto, una lengua extranjera. Pero las memorias declarativas no son necesariamente memorias *verbales*; consisten en volver a describir cosas o acontecimientos de los que se ha tenido una experiencia previa.

La amnesia anterógrada consiste en algo más que un déficit de memoria verbal. Pensemos en las formas más complejas de memoria declarativa: los recuerdos de epi-

Tabla 14.1

Ejemplos de tareas de memoria declarativa y no declarativa

TAREAS DE MEMORIA DECLARATIVA	
Recordar experiencias pasadas	
Aprender palabras nuevas	
Recordar palabras (DEF___)	
TAREAS DE MEMORIA NO DECLARATIVA	**TIPO DE APRENDIZAJE**
Dibujos incompletos	Perceptivo
Reconocimiento más rápido de palabras e imágenes	Perceptivo
Reconocimiento de rostros	Perceptivo (¿y estímulo-respuesta?)
Reconocimiento de melodías	Perceptivo
Condicionamiento clásico (palpebral)	Estímulo-respuesta
Condicionamiento instrumental (escoger círculo)	Estímulo-respuesta
Dibujo en espejo	Motor
Secuencia de pulsación de una tecla	Motor
Respuesta emocional condicionada (luz azul + bocina de barco)	Estímulo-respuesta
Completar palabras (DEF___)	Estímulo-respuesta

sodios concretos. La **memoria episódica** consiste en un repertorio de percepciones de acontecimientos, organizadas temporalmente e identificadas por un contexto particular. Por ejemplo, analicemos nuestro recuerdo acerca del desayuno de esta mañana. Yo me he puesto la bata y las zapatillas, he bajado las escaleras, he hecho café, me he tomado un zumo de naranja, he hecho unas tortitas, y me lo he comido en la mesa que está al lado de la ventana. Si quisiera (y pensara que al lector le interesa), podría dar muchos más detalles. Lo que importa es que la memoria contiene muchos sucesos, organizados en el tiempo. Pero ¿diríamos que mi memoria es una memoria *verbal*? Está claro que no; lo que recuerdo acerca de mi experiencia de esta mañana son percepciones de una serie de *acontecimientos*, no una serie de *palabras*. No recuerdo palabras sino percepciones: la imagen de la nieve cayendo fuera, la sensación del suelo frío reemplazada por el calor confortable de las zapatillas, el olor de los granos de café al abrir el recipiente, el ruido áspero del molinillo de café, etc.

¿Qué ha desatado mis recuerdos del desayuno de esta mañana? En este caso, los suscitaron mis reflexiones sobre cómo explicar un determinado concepto. Pero supongamos que alguien nos pide que le hablemos de nuestro desayuno de hoy. Sus palabras nos traerán a la mente recuerdos sobre lo que ha ocurrido, y luego le describiríamos estos recuerdos. Esto parece bastante sencillo, pero en realidad lo que ocurre ha de ser extraordinariamente complejo. La frase el *desayuno de esta mañana* nos hace pensar en un episodio concreto. Nuestra memoria contiene muchos detalles acerca de muchos desayunos, y, si quisiéramos, podríamos describir gran cantidad de ellos. La característica que los distingue es el contexto: el desayuno de hoy, el de ayer, el primer desayuno en la habitación de un hotel de París, etc. ¿Cómo los mantenemos cada uno en su lugar y hablamos del desayuno pertinente?

Obviamente, los recuerdos han de estar organizados. Cuando alguien nos pregunta acerca del desayuno de esta mañana, sus palabras traen a nuestra mente un *conjunto* de memorias perceptivas (recuerdos de acontecimientos que sucedieron en un momento y lugar determinados). ¿Qué tiene que ver la formación hipocampal con dicha habilidad? La explicación más probable es que durante la experiencia original de algún modo vincule una serie de percepciones, de manera que sus recuerdos, asimismo, quedan ligados. La formación hipocampal nos capacita para aprender la *relación* que existe entre los estímulos que estaban presentes en dicho momento —el *contexto* en el cual ocurrió el episodio— y los acontecimientos en sí mismos. Como se expuso anteriormente, quienes padecen amnesia anterógrada pueden establecer memorias perceptivas. Como han demostrado los estudios de aprendizaje perceptivo (*priming*), una vez que han visto algo es más probable que lo reconozcan en una ocasión posterior. Pero sus memorias perceptivas están aisladas; los recuerdos referentes a objetos y acontecimientos específicos no están vinculados entre sí o al contexto en el que sucedieron. De manera que ver a una persona determinada no les hace acordarse de otras veces en que la han visto, ni las cosas que han hecho juntos. La amnesia anterógrada parece consistir en una pérdida de la capacidad para aprender lo que se refiere a relaciones entre estímulos, incluyendo el momento y el lugar en el que sucedieron y el orden en que ocurrieron.

¿Por qué se ha introducido aquí el término *aprendizaje relacional*? ¿Por qué no se utiliza sólo el término *declarativo*? Si únicamente se tiene en cuenta a seres humanos, quizá no habría razón alguna para introducir un nuevo término. Pero, tal como se verá más adelante, los animales que carecen de lenguaje también pueden presentar

memoria episódica Memoria de un conjunto de percepciones de sucesos, organizadas en el tiempo y reconocidas por darse en un contexto determinado.

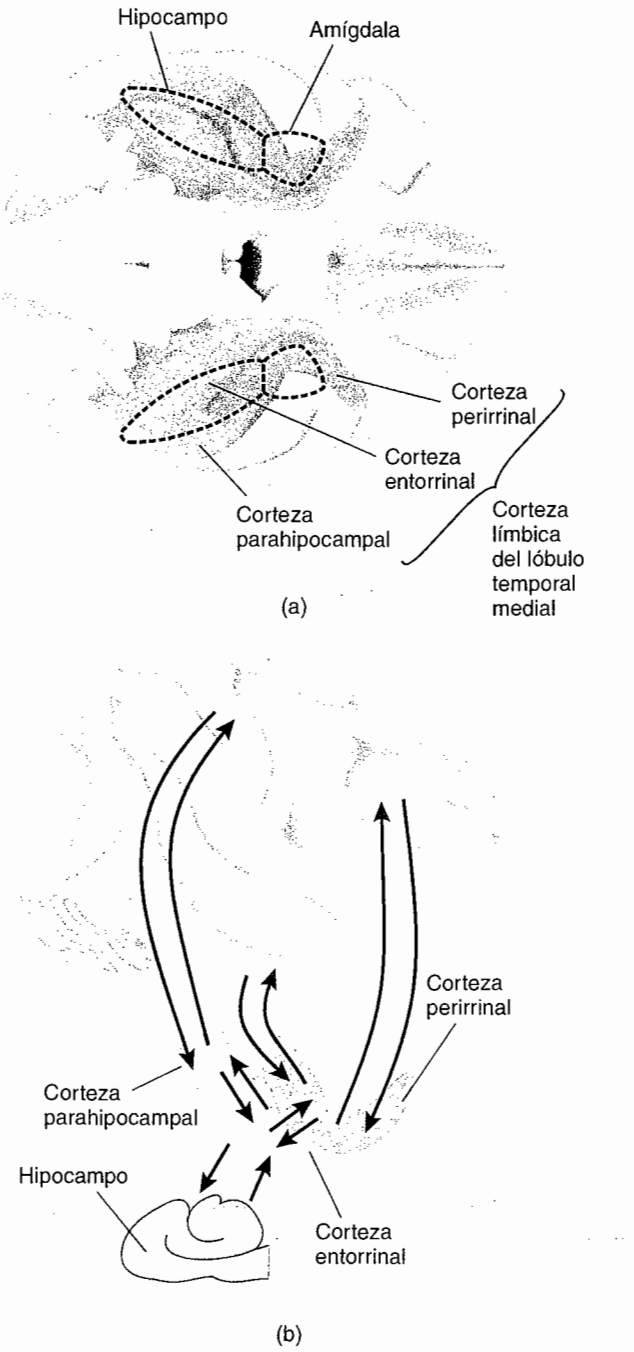
amnesia anterógrada. Y es evidente que el término *declarativo* no puede aplicarse a animales que son incapaces de hablar. Por lo tanto, hay que ir más allá de la distinción entre verbal y no verbal para comprender cuáles son las funciones que se han alterado. Y eso es exactamente lo que se hará cuando se consideren, más adelante en este capítulo, las investigaciones realizadas con animales de laboratorio. Allí se explicará más detenidamente la noción de aprendizaje relacional, en la sección dedicada a las hipótesis sobre el funcionamiento del hipocampo.

Anatomía de la amnesia anterógrada

El fenómeno de la amnesia anterógrada (y sus implicaciones para la naturaleza del aprendizaje relacional) ha llevado a los investigadores a estudiarlo en animales de laboratorio. Pero, antes de revisar aquí dichas investigaciones (que han aportado algunos resultados muy interesantes), deberíamos examinar el daño cerebral que origina la amnesia anterógrada. Hay algo que se sabe a ciencia cierta: la lesión del hipocampo, o de regiones que le suministran aferencias y que reciben sus eferencias, produce amnesia anterógrada.

Conexiones de la formación hipocampal con el resto del encéfalo

Como se vio en el capítulo 13, la formación hipocampal incluye a la circunvolución dentada, los campos CA del propio hipocampo y el subículo (y sus subregiones). La aferencia más importante que recibe la formación hipocampal proviene de la corteza entorrinal; las neuronas de ésta última tienen axones que terminan en la circunvolución dentada, en el campo CA3 y en el campo CA1. A su vez, la corteza entorrinal recibe sus aferencias de la amígdala, de varias regiones de la corteza límbica y de todas las regiones de neocorteza asociativa; ya sea directamente o a través de dos regiones adyacentes de corteza límbica: la **corteza perirrinal** y la **corteza parahipocampal**. En conjunto, estas tres regiones constituyen la corteza límbica del lóbulo temporal medial (véase la ***figura 14.7***).



14.7

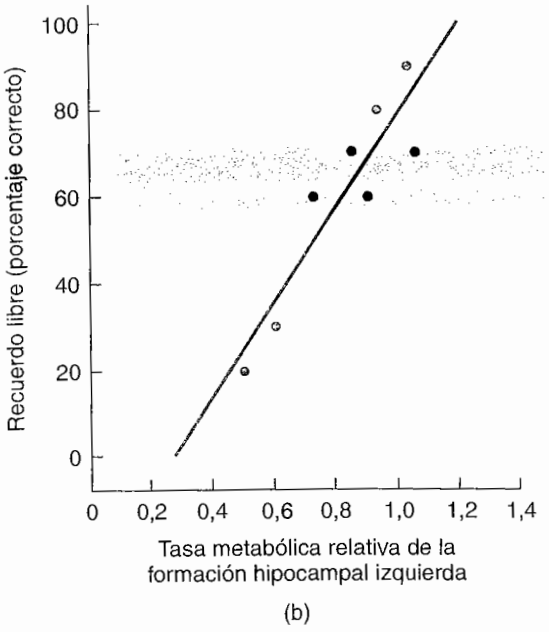
Conexiones corticales de la formación hipocampal. (a) Vista de la base del encéfalo de mono. (b) Conexiones con la corteza cerebral.

corteza perirrinal Región de la corteza límbica adyacente a la formación hipocampal que, junto con la corteza parahipocampal, transmite información entre la corteza entorrinal y otras regiones cerebrales.

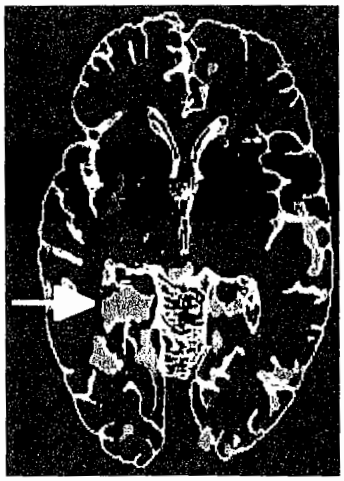
corteza parahipocampal Región de la corteza límbica adyacente a la formación hipocampal que, junto con la corteza perirrinal, transmite información entre la corteza entorrinal y otras regiones cerebrales.

Las eferencias del sistema hipocampal proceden básicamente del campo CA1, y del subículo. La mayoría de estas eferencias son enviadas de vuelta, a través de la corteza entorrinal, perirrinal y parahipocampal, a las mismas regiones de la corteza asociativa que aportan las aferencias.

Como se mencionó antes en este capítulo, el hipocampo no es dónde se almacena la memoria a corto plazo



(b)



(a)

14.8

Implicación de la formación hipocampal en la codificación de la memoria declarativa. (a) Regiones cuya actividad metabólica durante el aprendizaje se relacionó con la probabilidad de recordarlo posteriormente. Los colores «cálidos» indican una relación positiva; los colores «fríos», una relación negativa. La flecha señala la formación hipocampal. (b) Porcentaje de respuestas correctas durante una tarea de recuerdo libre en función del índice metabólico de la formación hipocampal izquierda de los nueve sujetos del estudio. (Modificado de Alkire, M. T., Haier, R. J., Fallon, J. H., y Cahill, L. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1998, *95,* 14506-14510).

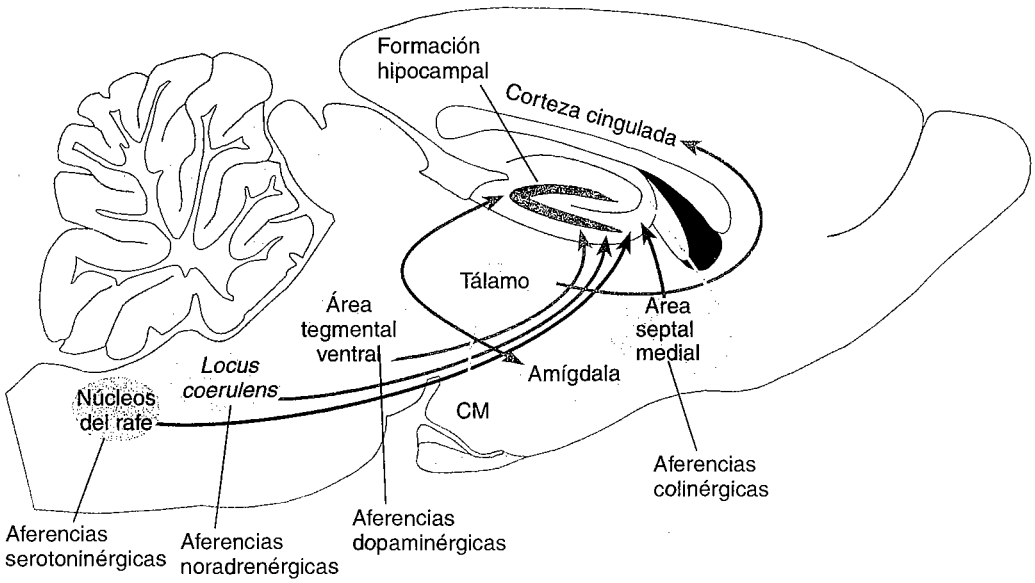
ni la memoria a largo plazo; después de todo, los pacientes que tienen lesionada la formación hipocampal pueden recordar sucesos que ocurrieron antes de que se produjera la lesión, y su memoria a corto plazo es relativamente normal. Pero, sin lugar a dudas, la formación hipocampal interviene en el proceso mediante el que se establecen las memorias declarativas. La mayor parte de los investigadores opinan que el proceso opera más o menos cómo sigue: el hipocampo recibe información de lo que está sucediendo desde la corteza sensorial y motora asociativa y algunas regiones subcorticales, como los ganglios basales y la amígdala. Procesa dicha información y luego, a través de sus conexiones eferentes con estas regiones, modifica las memorias que allí se están consolidando, ensamblándolas de un modo que permitirá recordar las relaciones entre sus elementos: por ejemplo, el orden en que se producen los acontecimientos, el contexto en el que se percibe un elemento concreto, y así sucesivamente. Sin la formación hipocampal, sólo se tendrían recuerdos independientes, aislados, sin la conexión que hace posible recordar episodios y contextos.

Si el hipocampo modifica los recuerdos mientras se están estableciendo, las experiencias que se traducen en memorias declarativas deberían activar la formación hipocampal. De hecho, en varios estudios se ha encontrado que esta suposición es cierta. En términos generales, la información gráfica o espacial activa la formación hipocampal derecha, mientras que la información verbal activa la formación hipocampal izquierda. Por ejemplo, Brewer y cols. (1998), hicieron que sujetos normales miraran una serie de complejas fotografías en color y más tarde estudiaron su capacidad para decir si las recordaban. (Como se ha visto, las personas con amnesia anterógrada son capaces de realizar un aprendizaje perceptivo, pero no pueden decir si han visto un elemento determinado). Mientras los individuos estaban examinando las imágenes por primera vez, los investigadores registraron su actividad cerebral regional mediante RM funcional. Brewer y sus colegas observaron que las imágenes que los sujetos tenían más probabilidad de recordar posteriormente eran las que provocaban la máxima activación de la región hipocampal derecha, lo que sugiere que dicha región interviene en la fase de codificación del establecimiento de la memoria. En un estudio de Alkire y cols. (1998) se comprobó que la activación de la formación hipocampal izquierda se relacionaba con la capacidad de recordar una lista de palabras: los sujetos con el mayor grado de activación tuvieron el mejor rendimiento en recuerdo de palabras (véase ***figura 14.8***).

La formación hipocampal recibe asimismo aferencias procedentes de regiones subcorticales a través del trígono cerebral. Hasta donde se sabe, estas aferencias seleccionan y modulan las funciones de la formación hipocampal, pero no le proporcionan información específica. (Una analogía puede ayudar a entender esta diferenciación. Una antena provee a la radio de la información que se está emitiendo, mientras que el interruptor, el mando del volumen y el dial de emisoras controlan las funciones de la radio). La formación hipocampal recibe aferencias dopaminérgicas desde el área tegmental ventral, noradrenérgicas desde el *locus coeruleus*, serotoninérgicas desde los núcleos del rafe y colinérgicas desde el área septal medial. La liberación de estos neurotransmisores modula las funciones hipocampales. Asimismo, la formación hipocampal envía, a través del trígono cerebral, un conjunto de fibras eferentes a núcleos de los cuerpos mamilares, localizados en la parte caudal del hipotálamo. *Parece* ser que estas fibras contienen información que ha sido procesada por la formación hipocampal. Los cuerpos

Figura 14.9

Vista sagital medial del encéfalo de rata, en la que se representan las principales conexiones subcorticales de la formación hipocampal.

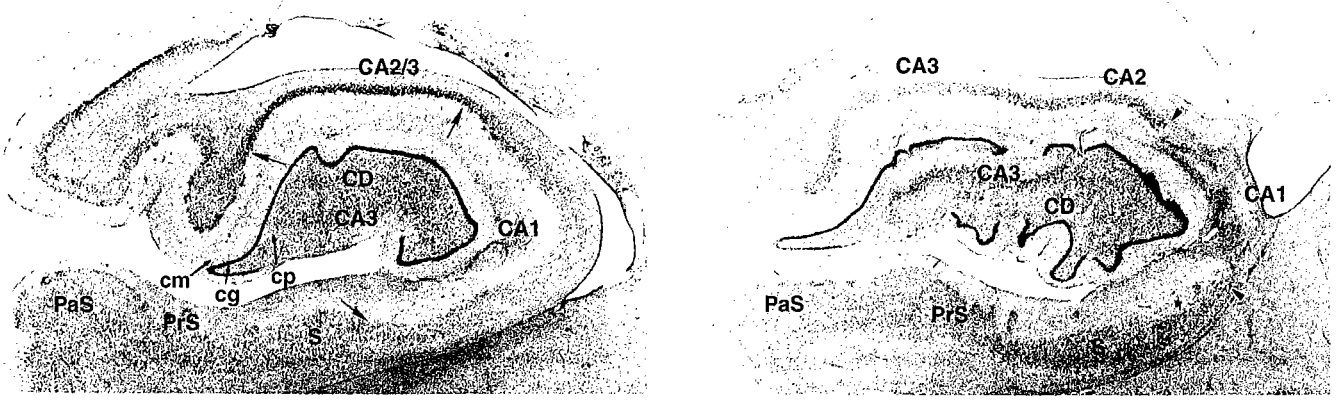


mamilares envían axones al tálamo anterior, que a su vez los envía a la corteza cingulada (véase la ***figura 14.9***).

Pruebas de que las lesiones hipocampales causan amnesia anterógrada

La prueba más clara de que la lesión de la formación hipocampal produce amnesia anterógrada la aporta un caso estudiado por Zola-Morgan, Squire y Amaral (1986). El paciente R. B., un hombre de 52 años de edad con un historial de problemas cardíacos, sufrió un paro cardíaco. Aunque fue posible reanimarle, el período de anoxia causado por la interrupción temporal del flujo sanguíneo le produjo daños cerebrales. El principal síntoma de este daño fue una amnesia anterógrada permanente, que Zola-Morgan y sus colaboradores comprobaron minuciosamente. Cinco años después de la manifestación de la amnesia, R. B. falleció a causa de una insuficiencia cardíaca. Su familia dio permiso para que se hiciera un examen histológico de su encéfalo.

Los investigadores descubrieron que el campo CA1 de la formación hipocampal había desaparecido; sus neuronas habían degenerado por completo. Estudios posteriores refirieron casos de otros pacientes con amnesia anterógrada provocada por lesiones en CA1 (Victor y Agamonolis, 1990; Kartsounis, Rudge y Stevens, 1995; Rempel-Clower y cols., 1996) (véase la ***figura 14.10***). Igual-



(a) (b)

Figura 14.10

Daño del campo CA1 provocado por anoxia. (a) Sección a través de un hipocampo normal. B) Sección a través del hipocampo del paciente G. D. Las células piramidales del campo CA1 (entre las dos puntas de flecha) han degenerado. CD = circunvolución dentada, cg, cm, cp = capas de la circunvolución dentada, PaS = parasubículo, PrS = presubículo, S = subículo).

(De Rempel-Clower, N. L., Zola, S. M., Squire, L. R., y Amaral, D. G. *Journal of Neuroscience*, 1996, *16*, 5233–5255. Reproducido con autorización).

mente, varios estudios han demostrado que un cierto período de anoxia produce daño del campo CA1 en monos y en ratas, y que este daño causa asimismo amnesia anterógrada en dichas especies (Auer, Jensen y Whishaw, 1989; Zola-Morgan y cols., 1992).

¿Por qué el campo CA1 de la formación hipocampal es tan sensible a la anoxia? La respuesta parece basarse en el hecho de que esa región es especialmente rica en receptores NMDA. Por alguna razón, varios tipos de alteraciones metabólicas, tales como convulsiones, anoxia o hipo-glucemia, provocan que los terminales glutamatérgicos liberen una cantidad excesiva de glutamato. El efecto de esta liberación de glutamato es estimular a los receptores NMDA, lo que permite la entrada de calcio. En pocos minutos, el exceso de calcio intracelular empieza a destruir las neuronas. Si se trata previamente a los animales con fármacos que bloqueen los receptores NMDA, la probabilidad de que un periodo de anoxia cause daño cerebral es mucho menor (Rothman y Olney, 1987). Las neuronas de CA1 contienen muchos receptores NMDA, de modo que en esta región puede establecerse rápidamente potenciación a largo plazo. Sin duda, esta flexibilidad contribuye a nuestra capacidad de aprender tan deprisa como lo hacemos. Pero también vuelve a estas neuronas especialmente vulnerables a daños producidos por alteraciones metabólicas.

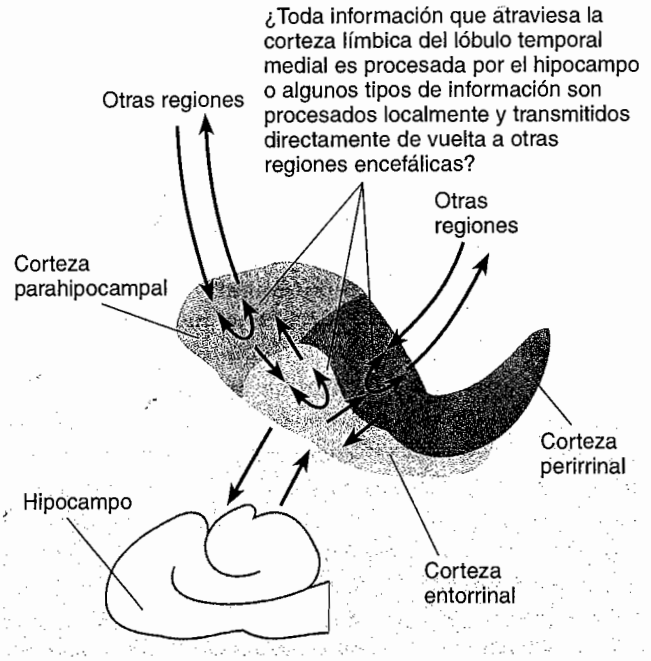


figura 14.11

¿Lleva a cabo la corteza límbica del lóbulo temporal medial algunas funciones independientemente del hipocampo, o se encarga el hipocampo de todas las funciones mnésicas de esta región?

Pruebas de implicación de otras estructuras cerebrales

Aunque las pruebas que se han examinado hasta aquí indican que el daño del hipocampo puede causar amnesia anterógrada, no se descarta que otras estructuras puedan estar también implicadas. De hecho, la amnesia causada por una lesión restringida a CA1 no es tan grave como la que produce la lobectomía temporal medial, la cual destruye otras partes de la formación hipocampal, la amígdala y la corteza circundante. Además, hay datos indicativos de que la lesión de ciertas regiones subcorticales que se conectan con el hipocampo puede provocar alteraciones mnésicas.

Corteza límbica del lóbulo temporal medial

Como se vio en la figura 14.7, el hipocampo parece estar situado en lo alto de una pirámide. La información se recibe a través de la corteza límbica del lóbulo temporal medial y se encauza hacia al hipocampo. Éste la procesa y luego, de nuevo por medio de la corteza límbica, ejerce cierto control sobre la naturaleza de los recuerdos que se están almacenando en otras partes del encéfalo. La pregunta es la siguiente: ¿realiza el sistema límbico del lóbulo temporal medial algunas funciones por sí mismo, independientemente del hipocampo; o se encarga el hipocampo de todas las funciones de memoria de esta región? (véase ***figura 14.11***).

Vargha-Khadem y cols. (1997) comunicaron tres interesantes casos de amnesia anterógrada que sugieren que las personas con daño restringido al hipocampo pueden adquirir recuerdos de información de hechos aun cuando presenten una amnesia anterógrada grave respecto a la información episódica.

Los pacientes sufrieron daño hipocampal en una época temprana de la vida: en el nacimiento, en dos casos; y a los nueve años, en el otro. El daño estaba restringido al hipocampo en sí; no había signos de daño en la corteza límbica del lóbulo temporal medial.

Los pacientes, al igual que otros pacientes con amnesia anterógrada, tenían graves deficiencias de memoria espacial, temporal y episódica. No podían orientarse en lugares que deberían serles familiares, no podían recordar dónde se guardaban habitualmente los objetos ni del sitio en el que habían puesto las cosas. No eran conscientes de la hora ni de la fecha, ni podían recordar sus citas o las fechas de los acontecimientos. Al final del día, no podían describir lo que les había pasado, lo que significaba que no podían recordar las conversaciones que habían mantenido, los programas de televisión que habían visto, adonde habían ido, etc. Estos déficits de memoria ponían de manifiesto que no se les podía dejar solos. Lo que más llama la atención en estos pacientes es que tenían buena memoria semántica —recuerdo de hechos y de información general—.

Tabla 14.2

Respuestas de pacientes con amnesia que indican la existencia de memoria semántica

Información

Pregunta:
¿Qué país del mundo tiene la mayor población?
Respuesta:
China.

Pregunta:
¿Quién era Martin Luther King?
Respuesta:
Un americano; luchó por los derechos de los negros; líder de los derechos negros en los años setenta; fue asesinado.

Pregunta:
¿Qué es el Corán?
Respuesta:
El libro sagrado de los musulmanes.

Vocabulario

Pregunta:
¿Qué significa «alardear»?
Respuesta:
Si alguien hace algo, alardea de ello, presume.

Pregunta:
¿Qué es un «santuario»?
Respuesta:
Refugio seguro; lugar seguro al que todos pueden ir.

Pregunta:
¿Qué significa «cargar»?
Respuesta:
Cuando se intenta hacer y llevar muchas cosas.

Comprensión

Pregunta:
¿Por qué es importante para el gobierno asegurarse de que la carne se inspeccione antes de venderse?
Respuesta:
Porque puede no estar en condiciones y la gente puede contraer una enfermedad y morirse.

Pregunta:
¿Qué significa el refrán «una golondrina no hace verano»?
Respuesta:
Sólo porque se vea una pequeña señal de algo, a menos que se tengan más pruebas no está realmente probado que se esté en lo cierto.

Pregunta:
¿Por qué algunas personas prefieren pedir prestado dinero a un banco antes que a un amigo?
Respuesta:
Porque pueden devolverlo a su debido tiempo; un amigo puede acosarlos.

Iban al colegio, donde tenían un rendimiento relativamente bueno. Tenían un buen vocabulario y habían aprendido una considerable cantidad de información, como puede verse en la tabla 14.2.

Estos casos sugieren que la memoria semántica y la episódica son formas distintas de memoria declarativa. Las memorias episódicas implican un contexto; incluyen información sobre cuándo y en qué condiciones sucedió un episodio concreto y el orden en que tuvieron lugar los sucesos del mismo. Las memorias semánticas involucran hechos, pero no incluyen información sobre el contexto en que éstos se aprendieron. En otras palabras, las **memorias semánticas** son menos específicas que las memorias episódicas. Por ejemplo, saber que el sol es una estrella implica una memoria menos específica que ser capaz de recordar cuando, donde y de quién se aprendió este hecho.

Vargha-Khadem y cols. (1997) sugieren que la destrucción de sólo el hipocampo afecta sólo a la capacidad de incorporar información contextual a la memoria, y por tanto sólo altera la memoria episódica. La destrucción de tanto la formación hipocampal como la corteza límbica del lóbulo temporal medial impide la consolidación de todos los tipos de memoria declarativa. Por supuesto, es posible que las lesiones hipocampales tengan efectos diferentes cuando se producen en épocas tempranas de la vida. Zola y cols. (2000) señalan que las capacidades de estos pacientes pueden reflejar ciertas estrategias comportamentales compensatorias que no se observan en pacientes cuyo encéfalo se lesionó durante la vida adulta.

Trígono cerebral y cuerpos mamilares Se puede concluir que las lesiones bilaterales del lóbulo temporal medial causan amnesia anterógrada debido a que dañan la formación hipocampal y la región de corteza que la rodea, pero ¿qué hay respecto al síndrome de Korsakoff? Se recordará que antes se prometió examinar las bases anatómicas de este trastorno. Los exámenes *post mortem* del encéfalo de pacientes con síndrome de Korsakoff casi siempre ponen de manifiesto una grave degeneración de los cuerpos mamilares (Kopelman, 1995). Sullivan y cols. (1999) utilizaron exploraciones con RM para medir el volumen de los cuerpos mamilares de alcohólicos con amnesia moderada o grave, encontrando que la reducción de esta región se relacionaba positivamente con los déficits de memoria. Como se vio, la mayoría de los axones eferentes del trígono cerebral, que se origina en el subículo, acaban en los cuerpos mamilares. Así, parece ser que

memoria semántica Memoria de hechos e información general.



14.12

Degeneración de los cuerpos mamilares en un paciente con síndrome de Korsakoff.

(Cortesía de A. D'Agostino, *Good Samaritan Hospital*, Portland, Oregon).

esta vía participa en el aprendizaje relacional (véase la ***figura 14.12***).

En la mayor parte de los casos, los pacientes con síndrome de Korsakoff tienen daños en diferentes regiones del encéfalo; de forma que no se pueden establecer conclusiones definitivas acerca de la anatomía de la amnesia anterógrada estudiando a estas personas. Sin embargo, el estudio de los síntomas de quienes tienen daño cerebral producido por otras causas apoya la conclusión de que el daño de cualquier parte del circuito neural que incluye al hipocampo, el trígono cerebral, los cuerpos mamilares y el tálamo anterior, producen alteraciones de la memoria. Varios estudios (por ejemplo, Calabrese y cols., 1995; D'Esposito y cols., 1995; McMackin y cols., 1995) han comunicado que las lesiones del trígono cerebral causadas por traumatismo craneoencefálico o por cirugía para extirpar tumores o quistes provocan amnesia anterógrada. De hecho, McMackin y cols. (1995) y Aggleton y cols. (2002) encontraron que el tamaño de la lesión del trígono cerebral correlacionaba con la gravedad de los síntomas del paciente. Malamut y cols. (1992) observaron que un paciente con una lesión talámica bilateral que interrumpía el tracto mamilotalámico (el haz de fibras que conecta los cuerpos mamilares con el tálamo anterior) presentaba amnesia anterógrada. La mayoría de los investigadores opinan que la amnesia en tales casos se debe a la interrupción del flujo de salida de información de la formación hipocampal hacia el diencéfalo a través del trígono cerebral. No obstante, el trígono cerebral también lleva axones al *interior* del hipocampo; de manera que es posible que el daño de estas fibras sea responsable de las dificultades de memoria.

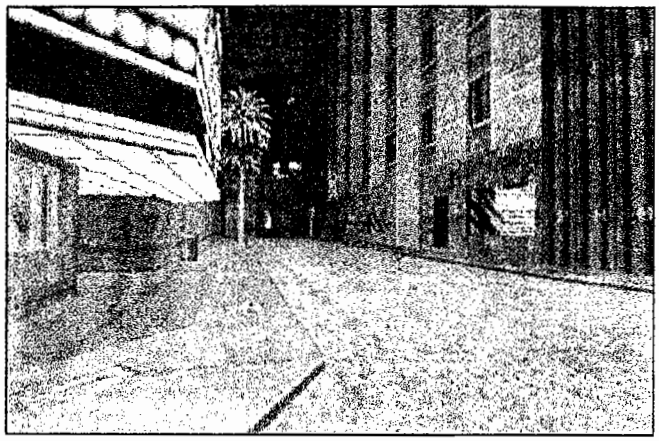
Papel del lóbulo temporal medial en la memoria espacial

Anteriormente en este capítulo se mencionó que el paciente H. M. no podía orientarse en el entorno en el que vivía. Aunque la información espacial no tiene que declararse (la memoria topográfica se puede demostrar consiguiendo ir de un sitio a otro), quienes padecen amnesia anterógrada no son capaces de consolidar información acerca del emplazamiento de habitaciones, pasillos, edificios, calles y otros elementos importantes de su entorno.

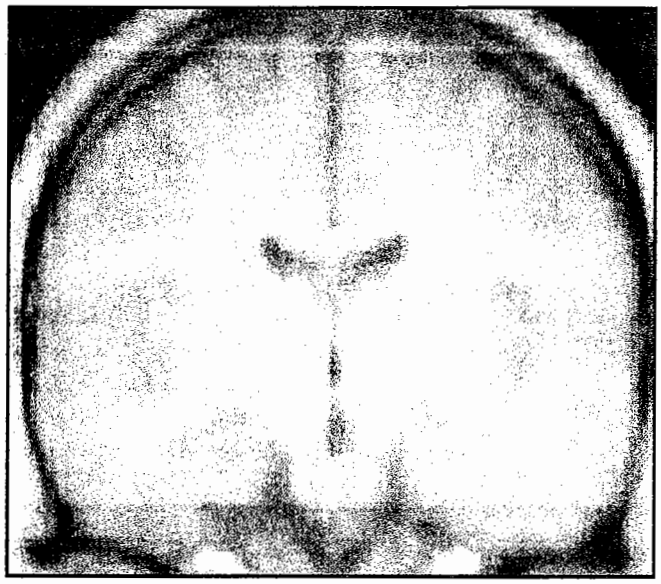
Las lesiones bilaterales del lóbulo temporal medial producen el deterioro más agudo de la memoria espacial, pero una lesión que se limite al hemisferio derecho puede ocasionar daños significativos. Por ejemplo, Luzzi y cols (2001) refirieron el caso de un hombre con daño en la circunvolución parahipocampal derecha que le hizo perder la capacidad de orientarse en un entorno nuevo. La única manera en que podía encontrar su habitación era contando las puertas desde el extremo del vestíbulo o ver un paño rojo que había colocado en lo alto de su puerta.

Estudios de neuroimagen funcional han demostrado que la formación hipocampal derecha se activa cuando una persona está recordando o ejecutando una tarea de navegación. Por ejemplo, Maguire, Frackowiack y Frith (1997) hicieron que taxistas de Londres describieran la ruta que seguirían para conducir de un sitio a otro. Una exploración con TEP obtenida durante su descripción de la ruta evidenció activación de la formación hipocampal derecha. Maguire y cols (1998) solicitaron a sus sujetos que participaran en un videojuego de realidad virtual que les permitía desplazarse por una ciudad. Éstos jugaron el tiempo suficiente para que las calles, los edificios, los espacios abiertos y otras peculiaridades les resultaran familiares. Los experimentadores podían cerrar accesos o levantar barricadas que obligaban a los sujetos a seguir rutas alternativas para llegar a un lugar determinado. Después prepararon a los sujetos para que jugaran mientras se les realizaba una exploración con TEP, a fin de medir su activación cerebral regional. Las imágenes que se obtuvieron indicaban que la formación hipocampal derecha se activaba cuando los sujetos estaban «navegando». De hecho, el grado de actividad en dicha región se relacionaba con la pericia de los sujetos en navegar (véase la ***figura 14.13***).

Spiers y cols. (2001) pidieron a pacientes con lobectomías temporales mediales que jugaran el mismo videojuego de realidad virtual. Los investigadores hallaron que las personas con daño en el hemisferio derecho tenían un escaso rendimiento navegando por la ciudad así como dibujando un mapa de la misma.



(a)



(b)

FIGURA 14.13

Experimento de Maguire y cols. (1991). (a) Escena de un videojuego de realidad virtual. (b) Imagen de TEP en la que se aprecia activación de la formación hipocampal derecha en sujetos que están navegando por la «ciudad». (From Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S. J., Frith, C. D., y O'Keefe, J. *Science,* 1998, *280,* 921-924).

Además de interferir en la capacidad de desplazarse en el espacio, la lesión del lóbulo temporal medial derecho también interfiere en la capacidad de aprender la distribución espacial de los objetos. Por ejemplo, Nunn y cols. (1999) hicieron que pacientes con lesiones en el lóbulo temporal medial estudiaran un grupo de 16 juguetes colocados encima de una mesa y estimaran el precio de los objetos reales que representaban. Este procedimiento aseguró que los sujetos miraran detenidamente los objetos sin que se les indujera a intentar retener sus nombres siguiendo el orden que estaban colocados (véase la ***figura 14.14***). Más tarde, los experimentadores les presentaron estos objetos y les pidieron que los colocaran en la mesa en el lugar donde los habían visto. Los sujetos con lesiones en el lóbulo temporal medial derecho lo hicieron mucho peor que sujetos con lesiones lateralizadas en el hemisferio izquierdo o los sujetos normales del grupo de referencia. De hecho, el rendimiento de los sujetos se relacionaba inversamente con la extensión del daño del lóbulo temporal medial.

Papel del lóbulo temporal medial en la recuperación de recuerdos

Hasta aquí, se han examinado los efectos de lesiones de la formación hipocampal y la corteza temporal medial sobre la consolidación de memorias declarativas: la episódica, la semántica y la espacial. ¿La formación hipocampal y estructuras relacionadas con ella intervienen asimismo en la recuperación de estos recuerdos? Los estudios de neuroimagen funcional descritos así lo sugieren.

Como se ha expuesto, la amnesia anterógrada por lo general se acompaña de amnesia retrógrada —incapacidad de recordar sucesos ocurridos durante un cierto período de tiempo antes de que se diera la lesión cerebral—. Hay dos posibles explicaciones de la amnesia retrógrada: pérdida de los circuitos neurales que contienen los recuerdos o daño de los circuitos neurales que participan en la recuperación de dichos recuerdos. Es decir, el daño cerebral puede provocar la pérdida de los recuerdos o la pérdida del acceso a ellos.

Decimos que la amnesia anterógrada se acompaña *generalmente* de amnesia retrógrada porque en algunos raros casos, los pacientes pueden manifestar sólo amnesia anterógrada. Rempel-Clower y cols. (1996) estudiaron

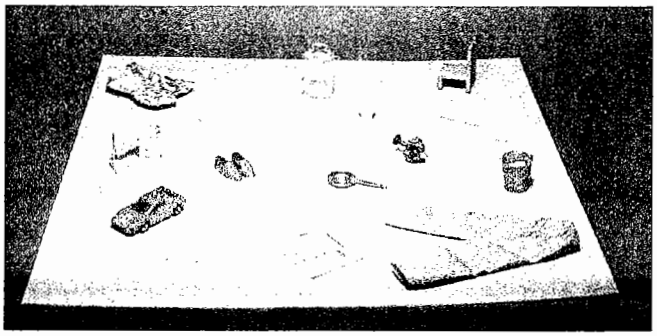


FIGURA 14.14

Memoria de configuración de objetos. Los sujetos examinaron los juguetes sobre la mesa y más tarde se les pidió que señalaran en un papel su lugar original. (De Nunn, J. A., Graydon, F. J. X., Polkey, C. E., y Morris, R. G. *Brain,* 1999, *122,* 47-59).

a tres pacientes con amnesia anterógrada, causada por una degeneración del hipocampo. Observaron que si el daño se circunscribía al campo CA1, el paciente no presentaba amnesia retrógrada. Reed y Squire (1998) examinaron a cuatro pacientes con lesión en el lóbulo temporal medial. Los pacientes con lesiones circunscritas a la formación hipocampal tenían un grado menor de amnesia retrógrada, que se limitaba a la década anterior a que ocurriera el daño. Sin embargo, los pacientes cuya lesión incluía la corteza límbica del lóbulo temporal medial así como la formación hipocampal manifestaban una intensa amnesia retrógrada que abarcaba varias décadas. Pero incluso estos pacientes eran capaces de rememorar recuerdos episódicos de la infancia, lo que significa que no se requieren las estructuras del lóbulo temporal medial para acceder a la memoria remota. Por ejemplo, el paciente E. P. contó lo siguiente cuando se le pidió que describiera un episodio de la época en que iba a la escuela.

> Cuando tenía cinco años, nos mudamos de Oakland al campo. Yo estaba muy emocionado y esperaba con ilusión el traslado. Recuerdo el camión que alquiló papá. No estaba muy lleno porque no teníamos muchos muebles. Cuando llegó el momento de irse, mamá subió al coche y siguió al camión. Yo fui en el camión con papá. (Reed y Squire, 1998, p. 3951)

No todos los recuerdos autobiográficos son de carácter episódico. Como se vio, se pueden recordar hechos sin que se puedan recordar las circunstancias en las que se aprendieron. Tales hechos pueden ser autobiográficos.

El paciente R. S., caso relatado por Kitchener, Hodges y McCarthy (1998), padecía un déficit grave de memoria episódica, tanto anterógrada como retrógrada, provocado por un ictus que le afectó la inmensa mayoría del lóbulo temporal medial izquierdo y parte del hipocampo derecho. No obstante, R. S. podía recordar información semántica de épocas tempranas de su vida, incluyendo información autobiográfica: Sabía que él y su mujer se habían casado y que su esposa había tenido dos hijos, pero no recordaba nada sobre su boda ni el nacimiento de éstos. A menudo preguntaba a su mujer dónde estaba su hija, sin acordarse de que había crecido y se había ido de casa hacía varios años. Sabía que a su hijo le habían disparado por accidente en un ojo, pero no cómo o cuando sucedió esto ni quién le llevó al hospital. No sabía el año de su propio nacimiento. Su memoria autobiográfica estaba compuesta por hechos aislados, sin una información contextual que pudiera clasificarlos en recuerdos episódicos Aunque parecía no ser consciente de su déficit de memoria, nunca presentó confabulaciones.

¿Qué hay respecto al daño de las estructuras localizadas fuera del lóbulo temporal medial? El síndrome de Korsakoff se acompaña invariablemente de amnesia retrógrada pero, como se vio, también se acompaña invariablemente de degeneración de muchas partes del encéfalo. Varios estudios han comunicado que las lesiones que se restringen al trígono cerebral o a los cuerpos mamilares pueden producir amnesia anterógrada sin amnesia retrógrada (Calabrese y cols., 1995; Kapur y cols., 1996).

Como se vio en el capítulo 13, la memoria perceptiva parece localizarse en áreas de corteza sensorial de asociación, regiones donde se produce la percepción. ¿Y en cuanto a la memoria semántica —recuerdos de información de hechos? Saber que el sol es una estrella sin duda implica recuerdos diferentes que saber la aparencia que tiene el sol. Así pues, la memoria semántica no consiste sólo en memoria perceptiva. Un trastorno neurodegenerativo conocido como demencia semántica, sugiere que la región lateral del lóbulo temporal desempeña una importante función en el almacenamiento de la información semántica. La **demencia semántica** está causada por la degeneración de la neocorteza del lóbulo temporal lateral. Al menos en las fases iniciales de la enfermedad, la formación hipocampal y el resto del lóbulo temporal medial no están afectados. Murre, Graham y Hodges (2001) describen el caso del paciente A. M., nacido en 1930 y estudiado por los investigadores entre 1994 y 1997.

A. M. era un hombre activo, inteligente, que había realizado el primer ciclo universitario de ingeniería y una licenciatura en Ciencias. Trabajaba en una acreditada compañía, donde era responsable de dirigir a más de 450 empleados. Sus síntomas neurológicos empezaron por una dificultad progresiva para entender lo que decían los demás y encontrar las palabras apropiadas para expresarse. Cuando Murre y sus colegas conocieron a A. M., su habla era fluida y gramaticalmente correcta, pero con escaso significado.

Examinador: ¿Puede hablarme de la época en que estuvo en el hospital?

A. M.: Bueno, uno de los mejores lugares fue en Abril del año pasado aquí (¡ja ja!) y luego Abril, Mayo, Junio, Julio, Agosto, Septiembre y luego Octubre, y luego Abril hoy

Examinador: ¿Puede recordar el mes de Abril del año pasado?

A. M.: Abril del año pasado, aquella fue la primera vez, y eh, el lunes, por ejemplo, estaban explorando todo mi queasiento, y aquella fue la primera vez, cuando mi cerebro fue, eh, visto; ya sabe, ya sabe que tranca del cerebro (señala la izquierda), no el, el otro estaba bien, pero ése estaba pésimo, así que hicieron eso y

demencia semántica Pérdida de memoria semántica, causada por una degeneración progresiva de la neocorteza de la región lateral del lóbulo temporal.

luego haciendo todo como eso, como así y quizá un poco mejor de como hago ahora (indica la exploración con escáner moviendo las manos sobre la cabeza). (Murre, Graham y Hodges, 2001, p. 651.)

La pérdida de información semántica del paciente A. M. repercutió notablemente en sus actividades cotidianas. Parecía no comprender la función de los objetos corrientes. Por ejemplo, sostenía un paraguas cerrado horizontalmente sobre la cabeza durante una tormenta y le llevaba a su mujer un cortacésped cuando le pedía una escalera. Ponía azúcar en una copa de vino y yogur en una loncha de salmón descongelado crudo, y se lo comía. Sin embargo, mostraba algunos comportamientos sorprendentemente complejos. Puesto que no podía confiarse en él para que condujera un coche, su mujer quitó a hurtadillas las llaves del coche de su llavero. Se percató de que faltaban y en vez de protestarle (posiblemente, se dio cuenta de que no serviría de nada), a su vez quitó a hurtadillas las llaves del coche del llavero de ella, fue a un cerrajero y mandó hacer una copia.

Aunque su memoria semántica estaba gravemente afectada, su memoria episódica era sorprendentemente buena: Los investigadores refirieron que aunque su demencia había avanzado hasta el punto de aproximarse al límite crítico en pruebas de información semántica, contestó a una llamada telefónica dirigida a su mujer, que estaba fuera de casa. Cuando ella regresó, él recordó decirle que la habían telefoneado.

Como puede verse, los síntomas de la demencia semántica son bastante diferentes de los de la amnesia anterógrada. La información semántica se pierde, pero la memoria episódica de los acontecimientos recientes se conserva. La formación hipocampal y la corteza límbica del lóbulo temporal medial parecen estar implicadas en la consolidación y recuperación de la memoria declarativa, tanto la episódica como la semántica; pero la memoria semántica en sí misma parece almacenarse en la neocorteza del lóbulo temporal lateral.

La amnesia retrógrada sigue teniendo algo de enigmático. Los pacientes con amnesia retrógrada no son capaces de recordar acontecimientos sucedidos durante varios años antes de que sucediera su daño cerebral, pero pueden acordarse de sucesos ocurridos en su pasado remoto. Este dato significa que se necesitan las estructuras del lóbulo temporal medial para recuperar los recuerdos declarativos relativamente recientes; en cambio no se necesitan para recuperar los muy antiguos. ¿Qué sucede con el paso de los años que hace que se pueda acceder a los recuerdos declarativos sin recurrir al hipocampo? ¿Es simplemente una cuestión de práctica? ¿El hecho de recordar algo una y otra vez, durante un período de años, refuerza de alguna manera dicho recuerdo de modo que puede recuperarse después más fácilmente; o existe un largo y lento proceso de consolidación que ocurre automáticamente?

Confabulación: papel de la corteza prefrontal en la evaluación de la veracidad de los recuerdos

Recuperar un recuerdo es un proceso creativo. No nos limitamos a recuperar información almacenada del modo en que podríamos comprobar un dato en un libro; en lugar de ello, tomamos fragmentos de información e *interpretamos* lo que esta información significa. Supongamos que estamos esperando el autobús en un día frío y lluvioso. Mientras estamos allí, pensando, nos damos cuenta de que se nos ha olvidado pagar el alquiler, lo que deberíamos haber hecho hace unos días. Decidimos hacerlo en cuanto lleguemos a casa. De hecho, nos imaginamos sentados ante la mesa y expidiendo un cheque, poniéndolo en un sobre y llevándolo al buzón de la esquina. Pero en el autobús nos encontramos con un amigo, y la interesante conversación que mantenemos nos borra de la mente la idea de pagar el alquiler. Esa noche, cuando nos estamos quedando dormidos, de pronto pensamos en el alquiler. Tenemos un vago recuerdo de librar un cheque y mandarlo por correo, pero al pensarlo mejor caemos en la cuenta de que no hemos debido hacerlo porque recordamos haber pensado mientras nos quitábamos el impermeable lo contentos que estábamos por no tener que salir otra vez a la calle. Al seguir pensándolo, advertimos que el recuerdo de escribir el cheque y mandarlo por correo no es más que el recuerdo de haber *pensado* en hacerlo.

Se recordará que uno de los síntomas del síndrome de Korsakoff es la confabulación —relatar recuerdos de acontecimientos que en realidad no han sucedido—. Algunos de estos acontecimientos son factibles, pero otros se contradicen con otras informaciones y no pueden ser ciertos. La lesión directa del trígono cerebral, los cuerpos mamilares o el tálamo, no produce confabulación, por lo que este fenómeno ha de atribuirse a un daño en otro lugar del encéfalo. Un estudio de Benson y cols. (1996) sugiere que la confabulación podría ser consecuencia de un funcionamiento anómalo de la corteza prefrontal. Estos investigadores describieron el caso de un hombre que manifestó un síndrome de Korsakoff completo, con confabulación. En las pruebas neuropsicológicas se observaron síntomas que indicaban una disfunción frontal, y una TEP reveló hipoactividad en la región medial y orbital de la corteza prefrontal. Cuatro meses más tarde, la confabulación había desaparecido, las pruebas neuropsicológicas no sugerían síntomas de afectación del lóbulo frontal, y otro examen con TEP puso de manifiesto que la actividad de la corteza prefrontal volvía a ser normal. O'Connor y cols. (1996) refirieron un caso con datos complementarios: un paciente que había padecido amnesia durante años sufrió un traumatismo craneoencefálico cerrado y repentinamente empezó a confabular. En la evaluación neuropsicológica se encontraron pruebas de disfunción del lóbulo frontal.

Otro estudio apoya la sugerencia de que los lóbulos frontales pueden estar implicados en distinguir las memorias reales de las imaginarias. Schacter y cols. (1996) relataron el caso de un hombre con daño en el lóbulo frontal derecho que presentaba una cantidad excepcionalmente alta de falsas alarmas en una prueba de memoria de palabras escritas y habladas, sonidos y dibujos. Los experimentadores mostraron conjuntos de elementos y luego evaluaron al paciente presentándole elementos que había visto u oído junto con otros que nunca se le habían mostrado. El paciente reconoció correctamente los elementos que había visto u oído, pero también aseguró reconocer muchos de los elementos nuevos. (En este contexto, una *falsa alarma* es la identificación incorrecta de un elemento nuevo como uno que se ha percibido antes.) El paciente daba respuestas de falsa alarma sólo cuando un elemento guardaba alguna semejanza con los que se le habían presentado previamente. Por ejemplo, si había examinado elementos que pertenecían a una determinada categoría, cometía muchas falsas alarmas con elementos nuevos que también concernían a esa categoría, pero pocas con elementos que pertenecían a categorías que no había examinado. Schacter y sus colaboradores propusieron que el lóbulo frontal podría ayudarnos a distinguir entre elementos que en general nos son familiares y elementos específicos con los que ya nos hubiéramos topado antes. Johnson y Raye (1998) sugieren que una de las funciones de los lóbulos frontales es contribuir a evaluar la verosimilitud de una proposición o una percepción ambigua. Cuando la información es dudosa, los lóbulos frontales se ocupan de recuperar recuerdos que podrían ayudarnos a evaluar si una interpretación dada tiene sentido. Por ejemplo, la paciente descrita por O'Connor y cols. (1996) creía que su marido era su padre. Ella sabía que éste último había muerto hacía tiempo y se daba cuenta de que su marido no se parecía a su padre, pero, por alguna razón, saber esto no desterraba de su cabeza esa idea equivocada.

resumen intermedio

Amnesia anterógrada en seres humanos

El daño cerebral puede producir amnesia anterógrada, que consiste en incapacidad para recordar acontecimientos que han sucedido después de que ocurriera dicho daño, aunque la memoria a corto plazo (como la que se necesita para mantener una conversación) permanece en gran parte intacta. Los pacientes también manifiestan una amnesia retrógrada que abarca varios años, pero pueden recordar informaciones del pasado remoto. La amnesia anterógrada puede deberse a la carencia de tiamina que a veces acompaña al alcoholismo crónico (síndrome de Korsakoff), o puede producirse por la extirpación bilateral del lóbulo temporal medial. La mayoría de los pacientes con síndrome de Korsakoff presentan confabulación. Este síntoma puede estar causado por la alteración de los lóbulos frontales, los cuales intervienen en examinar hipótesis y evaluar la verosimilitud de un recuerdo.

La primera explicación de la amnesia anterógrada fue que la capacidad del encéfalo para consolidar la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo estaba deteriorada. Sin embargo, los aprendizajes más corrientes de tipo perceptivo, estímulo-respuesta y motor no parecen estar afectados; las personas pueden aprender a reconocer estímulos nuevos, son capaces de adquirir condicionamiento instrumental y condicionamiento clásico así como de adquirir recuerdos motores. Pero no tienen capacidad de llevar a cabo un *aprendizaje declarativo* —de describir acontecimientos que les han sucedido—. La amnesia también se ha denominado déficit de la memoria explícita. Un término aún más descriptivo —que se aplica tanto en el caso de animales de laboratorio como en el de personas— es *aprendizaje relacional*. Las personas con amnesia anterógrada provocada por daño de la formación hipocampal tampoco pueden aprender el significado de palabras que no conocían antes de que tuviera lugar la lesión cerebral.

Aunque puede que estén implicadas otras estructuras, los investigadores están convencidos de que la causa fundamental de la amnesia anterógrada es el daño de la formación hipocampal o de sus aferencias y eferencias. La anoxia temporal afecta al campo CA1, dada su alta concentración de receptores NMDA, y produce amnesia anterógrada (pero no retrógrada). La corteza entorrinal recibe información de todas las regiones de la corteza asociativa, directamente y a través de sus conexiones con la corteza perirrinal y parahipocampal que la rodean. Las eferencias de la formación hipocampal se transmiten a través de esas mismas regiones. Algunos datos sugieren que una lesión restringida al hipocampo puede alterar el establecimiento de los recuerdos episódicos, pero no de los semánticos; y que sólo las lesiones tanto del hipocampo como de la corteza límbica del lóbulo temporal medial llegan a producir amnesia anterógrada para ambas formas de memoria declarativa. Las aferencias y eferencias subcorticales de la formación hipocampal se transmiten mediante el trígono cerebral.

El síndrome de Korsakoff aparentemente se debe al daño de los cuerpos mamilares, que reciben aferencias de la formación hipocampal a través del trígono cerebral y las proyectan al tálamo anterior. Las lesiones traumáticas o quirúrgicas del trígono cerebral, de los cuerpos mamilares o de las conexiones entre éstos y el tálamo anterior producen asimismo amnesia anterógrada.

La lesión del lóbulo temporal medial afecta a la memoria espacial. Los déficits más pronunciados son los que ocasionan las lesiones bilaterales, pero el daño del hemisferio derecho perjudica asimismo al rendimiento. Los estudios de neuroimagen han demostrado que la ejecución de tareas espaciales aumenta la actividad en la formación hipocampal derecha.

Si el daño se restringe al campo CA1, la amnesia anterógrada que causa esta destrucción puede no acompañarse de amnesia retrógrada. La lesión hipocampal que incluye a la corteza límbica del lóbulo temporal medial produce una intensa amnesia retrógrada que abarca varias décadas, pero los pacientes son capaces de recordar información episódica de su infancia. El síndrome de Korsakoff incluye invariablemente amnesia retrógrada, pero este síntoma puede estar causado por daño de otras estructuras aparte de los cuerpos mamilares.

El daño de la neocorteza del lóbulo temporal medial provoca demencia semántica, pérdida de memoria de información de hechos. Si el daño se limita a esa región, las personas no padecen una amnesia anterógrada y conservan la capacidad de recordar información episódica.

Un enigma no resuelto es por qué las lesiones de la formación hipocampal no afectan a la evocación de recuerdos de lo que ocurrió en una época temprana de la vida, pero sí a la evocación de recuerdos más recientes. El período de amnesia retrógrada de una persona con amnesia anterógrada grave puede ser tan largo como varias décadas.

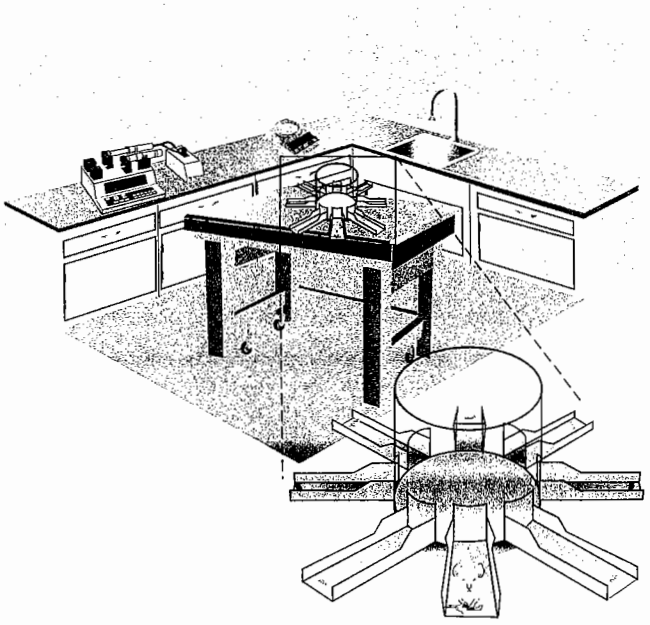
Aprendizaje relacional en animales de laboratorio

El descubrimiento de que las lesiones hipocampales producen amnesia anterógrada en seres humanos estimuló el interés por determinar cuál es exactamente el papel que juega esta estructura en el proceso de aprendizaje. Para mantener este interés, los experimentadores empezaron a practicar lesiones de la formación hipocampal en animales y a examinar su capacidad de aprendizaje. Pronto descubrieron que éstos seguían siendo capaces de aprender la mayoría de las tareas. A la vez se quedaron sorprendidos, y algunos incluso pensaron que la formación hipocampal desempeñaba en los seres humanos funciones diferentes a las que ejercía en otros animales. Ahora se ha reparado en que la mayoría de las tareas a las que se sometía a los animales examinaban un simple aprendizaje estímulo-respuesta y, como se vio en el apartado anterior, incluso los seres humanos con amnesia anterógrada tienen un buen rendimiento en estas tareas. La amnesia anterógrada de las personas sólo se hace evidente si se habla con ellas, lo cual no puede hacerse con otros animales. Sin embargo, los investigadores han puesto a punto otras tareas que requieren aprendizaje relacional, y en tales tareas los animales de laboratorio con lesiones hipocampales manifiestan déficits de memoria, al igual que los seres humanos.

Recordar los lugares visitados

Olton y Samuelson (1976) idearon una tarea que requiere que las ratas recuerden dónde acaban de estar. Los investigadores colocaron a las ratas sobre una plataforma circular localizada en el lugar donde convergían ocho brazos, los cuales irradiaban del centro como los radios de una rueda (véase la ***figura 14.15***). Todo el laberinto estaba lo suficientemente elevado del suelo como para que las ratas no saltaran al piso. Antes de ponerlas sobre la plataforma central, los experimentadores pusieron una ración de comida en el extremo de cada uno de los brazos. Se permitió a las ratas (que, por supuesto, estaban hambrientas) que exploraran el laberinto y se comieran el pienso. Aprendieron pronto a obtener eficazmente la comida, entrando en cada uno de los brazos una sola vez. Tras veinte ensayos, la mayor parte de los animales no entraban en ningún brazo en el cual ya hubieran obtenido comida durante aquella sesión. Un estudio posterior (Olton, Collison y Werz, 1977) demostró que las ratas podían realizar bien la tarea incluso cuando se les impedía seguir una secuencia fija de exploraciones de los brazos; así pues, tenían que recordar dónde habían estado y no simplemente seguir la misma pauta de respuestas cada vez. Los procedimientos de control aplicados en varios estudios descartaban la posibilidad de que las ratas se guiaran meramente por su propio olor en los brazos que habían visitado antes.

La tarea del laberinto radial aprovecha una capacidad comportamental que está bien desarrollada en las ratas. Estas son animales que se alimentan de desechos y a



14.15

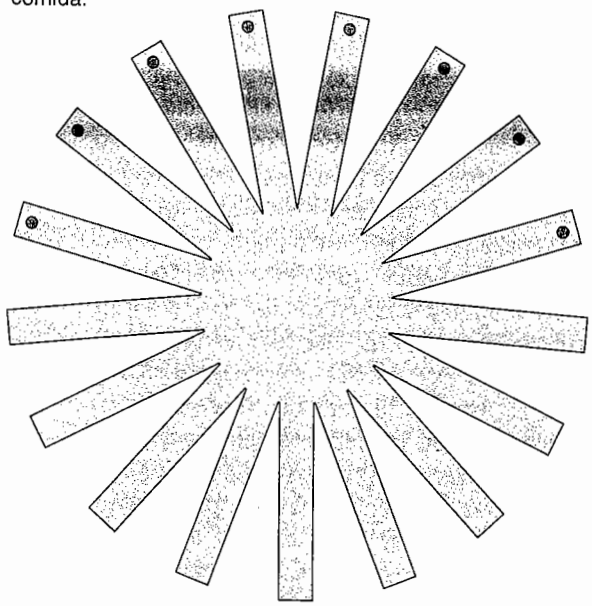
Laberinto radial de ocho brazos.

menudo encuentran comida en un lugar diferente cada día. Por lo tanto, tienen que poder orientarse eficazmente en su entorno, sin perderse ni volver a ir demasiado pronto a un lugar donde ya han encontrado comida. Por supuesto, también tienen que aprender en qué lugares del entorno es probable que encuentren alimento e ir a ellos de vez en cuando. Aunque podría parecer que estas dos capacidades requieren las mismas funciones cerebrales, no es así. Analicemos la capacidad de evitar volver a un lugar en el que se acaba de encontrar comida. Olton y sus colaboradores (para revisión véase Olton, 1983) comprobaron que las lesiones del hipocampo, el trígono cerebral o la corteza entorrinal alteraban gravemente la capacidad de las ratas para visitar de manera eficaz los brazos de un laberinto radial. De hecho, su ejecución de la tarea después de la intervención quirúrgica alcanzaba niveles de azar; actuaban como si no recordaran en qué brazos habían entrado antes. Acababan obteniendo toda la comida, pero sólo después de entrar repetidas veces en muchos de los brazos.

El problema no era que las ratas no fueran capaces de distinguir entre los ocho brazos del laberinto; desde luego que podían. Las ratas con lesiones en el trígono cerebral (que alteran el funcionamiento del hipocampo) son capaces de recordar que en determinados lugares a veces hay comida o nunca la hay. Este tipo de memoria se adquiere mediante un aprendizaje estímulo-respuesta; por lo tanto, es similar a la memoria no declarativa (implícita). Olton y Papas (1979) demostraron la distinción entre aprendizaje explícito e implícito en un único experimento. Entrenaron a ratas en un laberinto radial de 17 brazos. Antes de cada sesión se ponía el cebo de comida en ocho de ellos; *nunca* en los otros nueve. Aunque las ratas con el trígono cerebral lesionado visitaron aleatoriamente los brazos con comida, fallando en rehuir visitar aquellos donde acababan de recibir comida, recordaron mantenerse lejos de los nueve brazos en los que nunca había comida. Al parecer, no eran capaces de recordar dónde acababan de estar, pero podían recordar en qué lugares había comida regularmente (véase la ***figura 14.16***).

Estos resultados pueden explicarse en términos de memoria relacional. Cada serie de ensayos puede considerarse un episodio separado, durante el que el animal entra en los brazos siguiendo un orden determinado. El estudio con el laberinto de 17 brazos prueba que las ratas con lesiones en el trígono cerebral no tienen dificultad alguna para recordar la asociación existente entre un brazo determinado y la presencia o ausencia de alimento. Pero la tarea del laberinto de ocho brazos es más complicada que eso: el animal tiene que recordar dónde ha estado *ese día*. De algún modo, la memoria de las exploraciones realizadas hoy tiene que mantenerse separada de la memoria acerca de las exploraciones que se hicieron ayer, y éstas de las del día anterior, etc. Si se consideran los ensayos de cada día como episodios separados, se puede ver su semejanza con la capacidad de los seres humanos para recordar el desayuno de hoy, sin confundirlo con el de ayer o anteayer. Por descontado, las ratas no nos dicen lo que recuerdan, pero su actuación sugiere que sin un sistema hipocampal que funcione no pueden mantener separados los episodios. En este caso todos los episodios ocurren en el mismo lugar, de modo que el estímulo contextual es de tipo *temporal*.

Los ocho brazos contenían siempre comida; las ratas con lesiones hipocampales entraban en ellos sin un propósito definido, visitando aquellos en los que ya habían recibido comida.



Los nueve brazos nunca contenían comida; las ratas con lesiones hipocampales aprendieron a no entrar en ellos.

figura 14.16

Una explicación del experimento realizado por Olton y Papas (1979).

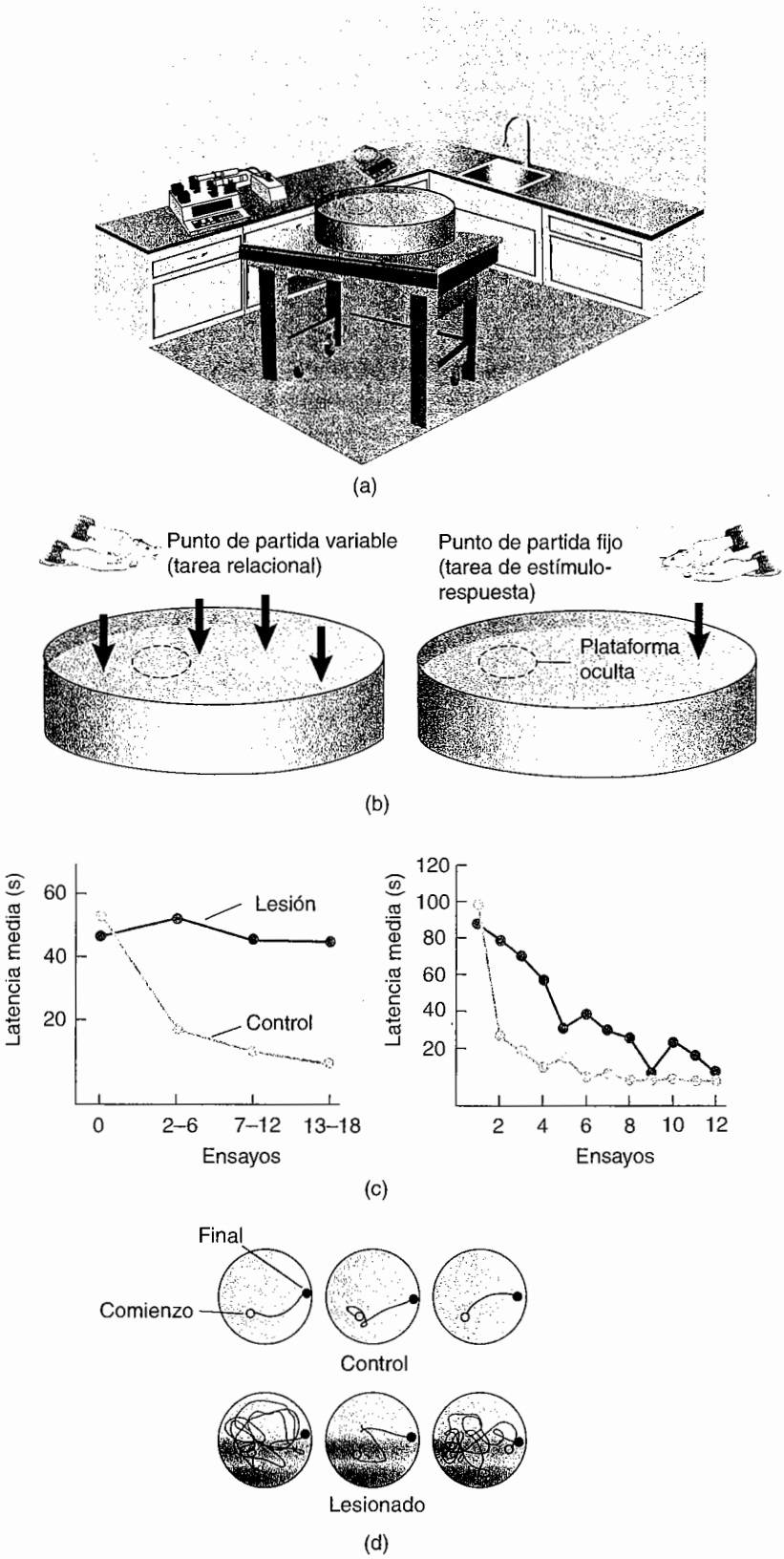
Percepción espacial y aprendizaje

Las lesiones hipocampales alteran la capacidad para mantenerse al tanto de la localización espacial y recordarla. Como se vio, H. M. nunca aprendió a encontrar el camino a su casa cuando sus padres se mudaron después de su operación. Los animales de laboratorio presentan problemas de orientación similares. Morris y cols. (1982) idearon una tarea que otros investigadores han adoptado como una prueba típica para evaluar las capacidades espaciales de los roedores. La tarea requiere que las ratas encuentren un lugar determinado del espacio basándose sólo en claves visuales localizadas fuera del instrumento experimental. El «laberinto» consiste en una piscina circular de 1.3 metros de diámetro, que contiene una mezcla de agua y una sustancia que aumenta la opacidad del agua, como leche en polvo. Esta agua no deja ver la localización de una pequeña plataforma,

Figura 14.17

Laberinto de agua de Morris. (a) Claves ambientales presentes en la habitación aportan información que permite a los animales orientarse en el espacio. (b) Posiciones de salida variables y fijas. Normalmente, se liberó a las ratas en un punto de partida diferente en cada ensayo. Si se las dejaba partir del mismo punto cada vez, las ratas podían aprender a encontrar la plataforma oculta mediante aprendizaje estímulo-respuesta. (c) Ejecución de las ratas normales y de las ratas con lesiones en el hipocampo, utilizando puntos de partida variables y fijos. Las lesiones del hipocampo dificultan el aprendizaje de la tarea relacional. (d) Muestras representativas de las rutas que siguieron las ratas normales y las ratas con lesiones hipocampales en la tarea relacional.

(Modificado de Eichenbaum, H. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2000, *1,* 41–50. Datos de Eichenbaum y cols., 1990).



situada justo debajo de la superficie del líquido. Los experimentadores metieron a las ratas en el agua lechosa y las dejaron nadar hasta que encontraron la plataforma oculta y se subieron a ella. En cada ensayo se dejó partir a las ratas de un punto de salida diferente. Después de unos pocos ensayos las ratas normales aprendieron a nadar directamente hasta la plataforma oculta desde dondequiera que hubieran partido.

El laberinto de agua de Morris exige un aprendizaje relacional; para «navegar» por el laberinto, los animales consiguen orientarse por la localización relativa de estímulos que están fuera del laberinto —muebles, ventanas, puertas, etc.—. Pero el laberinto puede utilizarse también para estudiar el aprendizaje estímulo-respuesta, de carácter no relacional. Si se libera siempre a los animales en el mismo punto de partida, aprenden a encaminarse hacia una dirección determinada —por ejemplo, hacia una señal conocida concreta que pueden ver por encima del panel del laberinto (Eichenbaum, Stewart y Morris, 1990)—. Más adelante se dirá porqué el aprendizaje espacial es un ejemplo de aprendizaje relacional.

Si se libera siempre a ratas con lesiones hipocampales en el mismo punto de partida, aprenden esta tarea estímulo-respuesta, no relacional, casi tan bien como lo hacen las ratas normales. Pero si en cada ensayo se las deja partir de un nuevo punto, nadan de un modo que parece errático hasta que finalmente encuentran la plataforma (véase la ***figura 14.17***).

Muchos tipos diferentes de estudios han confirmado la importancia del hipocampo en el aprendizaje espacial. Por ejemplo, Gagliardo, Ioalé y Bingman (1999) encontraron que las lesiones hipocampales alteraban la navegación en palomas mensajeras. Las lesiones no alteran la capacidad de estas aves para servirse de la posición del sol en un momento concreto del día como brújula que indica donde está su palomar. En cambio, las lesiones afectaron su capacidad para seguir la pista de dónde se hallaban cuando estaban cerca del final de su vuelo —momento en que las aves empiezan a usar señales que les resultan familiares para determinar dónde están—. Además, Rehkämper, Haase y Frahm (1988) encontraron que en las palomas mensajeras la formación hipocampal es más grande que en las cepas de palomas que no tienen tal capacidad de navegación. Tras revisar la literatura, Sherry, Jacobs y Gaulin (1992) comunicaron que la formación hipocampal de las especies de aves y roedores que normalmente almacenan semillas en madrigueras y las recuperan más tarde (y que tienen una memoria excelente para las localización espacial) es mayor que la de los animales sin dicha capacidad. Smulders, Sasson y DeVoogd (1995) observaron incluso que el tamaño de la formación hipocampal del ave carbonero de capucha negra aumentaba a finales de otoño, período en el que las aves pasan mucho tiempo acumulando alimento. Estos cambios no ocurren en aves que no ocultan comida (Lee y cols., 2001).

Se recordará de la discusión anterior de este capítulo que la formación hipocampal izquierda de taxistas londinenses se activaba cuando los conductores describían una ruta complicada que tomarían para conseguir desplazarse de un punto a otro de la ciudad. Los taxistas de Londres pasan por una larga preparación para aprender a pilotar eficazmente en dicha ciudad; de hecho, este entrenamiento dura unos dos años, y los conductores no obtienen su permiso de conducir hasta haber superado una serie de rigurosas pruebas. Sería de esperar que dicho aprendizaje topográfico produjera ciertos cambios en varias partes de su encéfalo, entre ellas la formación hipocampal. Maguire y cols. (2000), utilizando RM, hallaron que el volumen de la zona posterior del hipocampo de los taxistas londinenses era mayor que la de los sujetos del grupo de referencia. Por otra parte, el volumen de la zona anterior del hipocampo era menor. Además, cuanto más tiempo había pasado un taxista determinado en esta ocupación, más grande era el volumen del hipocampo posterior —y más pequeño el de la zona anterior—. Como se verá más adelante en este capítulo, el hipocampo dorsal de ratas (que corresponde al hipocampo posterior de los seres humanos) contiene *células de lugar* —neuronas que intervienen directamente en la navegación espacial—.

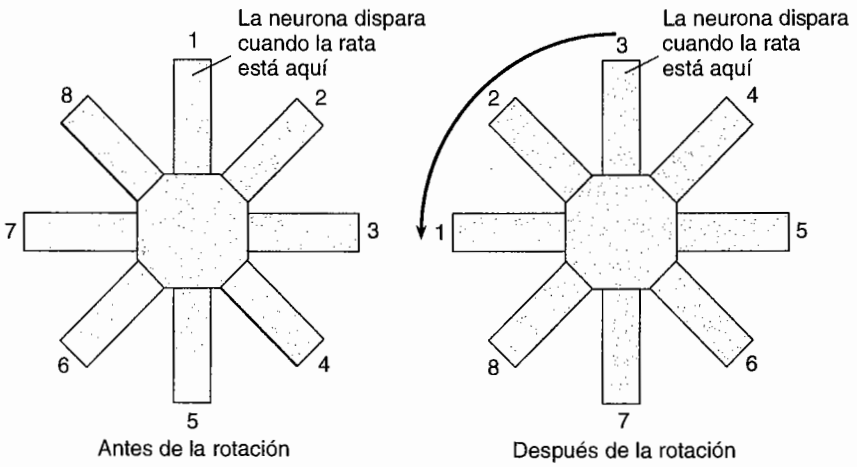
Papel de la formación hipocampal en la consolidación de la memoria

Varios experimentos indican que la formación hipocampal participa en la consolidación de la memoria relacional. Por ejemplo, Bontempi y cols. (1999) entrenaron a ratas en una tarea de aprendizaje espacial. Cinco días más tarde utilizaron un procedimiento de neuroimagen con 2-DG para medir la activación cerebral regional mientras examinaban la memoria de la tarea que guardaban los animales. La actividad del hipocampo 5 era elevada y se relacionaba positivamente con el rendimiento del animal —cuanta más alta la actividad, mejor el rendimiento—. A los 25 días, la actividad hipocampal había descendido en un 15-20 por ciento y la relación entre la actividad y el rendimiento había desaparecido. Sin embargo, la actividad de varias regiones de la corteza cerebral era elevada mientras los animales estaban siendo examinados. Los investigadores sugieren que estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el hipocampo está implicado en la consolidación de la memoria espacial durante un tiempo limitado, y que el resultado de esta actividad es contribuir a que se establezcan memorias en la corteza cerebral.

Riedel y cols. (1999) desactivaron temporalmente el hipocampo dorsal mediante la infusión directa de un antagonista del receptor AMPA glutamatérgico en dicha región cerebral. Se entrenó a las ratas en un laberinto de agua de Morris y después se examinó su memoria respecto a la localización de la plataforma. Como no es de sorprender, si el hipocampo estaba desactivado durante el entrenamiento, las ratas no lograban aprender la tarea. Sin embargo, si el hipocampo estaba desactivado durante siete días justo después del entrenamiento, su rendimiento estaba afectado cuando los animales eran examinados 16 días más tarde. Este dato sugiere que se requiere la actividad hipocampal durante varios días después del entre-

FIGURA 14.18

Respuesta de células de lugar a claves ambientales. Si el laberinto se rota 90 grados, las células de lugar mantienen su localización respecto a objetos situados fuera del laberinto.



namiento para que tenga lugar la consolidación. Los autores hallaron asimismo que la desactivación del hipocampo alteraba el rendimiento de los animales en una tarea que habían aprendido satisfactoriamente, lo que indica que se precisa el hipocampo para recuperar los recuerdos espaciales así como para su consolidación.

Células de lugar de la formación hipocampal

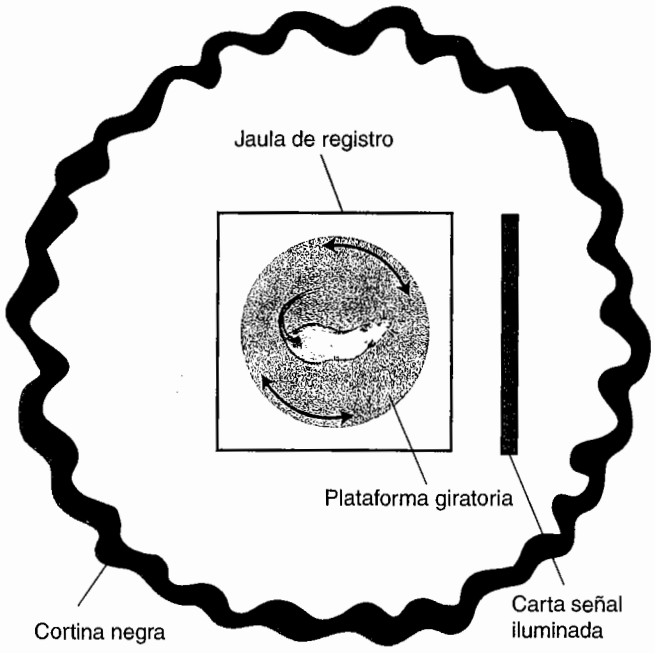
Uno de los descubrimientos más intrigantes sobre la formación hipocampal fue el realizado por O'Keefe y Dostrovsky (1971), quienes registraron la actividad de células piramidales individuales del hipocampo en animales que se desplazaban en su entorno. Los experimentadores encontraron que algunas neuronas descargaban con una alta frecuencia únicamente cuando la rata se hallaba en un lugar determinado. Diferentes neuronas tenían diferentes *campos receptores espaciales*; es decir, respondían cuando los animales estaban en ubicaciones diferentes. Una neurona determinada podía descargar 20 veces por segundo cuando el animal estaba en un lugar determinado, pero sólo unas pocas veces por hora cuando estaba en otra parte. Por razones obvias, a estas neuronas se les denominó **células de lugar**. Por ejemplo, cuando una rata está explorando un laberinto radial, las células de lugar que hay en su hipocampo responden en sitios definidos respecto a objetos del entorno fuera del laberinto (por ejemplo, lámparas, vitrinas e hileras de jaulas). Si una determinada célula de lugar está activa cuando la rata se halla en el extremo de un brazo orientado hacia el norte, continuará descargando en el extremo del brazo norte, incluso después de que se rote el laberinto de modo que un brazo diferente apunte al norte (véase la ***figura 14.18***).

Cuando se coloca a una rata en una cámara simétrica, donde hay pocas claves para distinguir una parte del aparato de otra, el animal tiene que mantenerse al tanto de donde está basándose en los objetos que ve (o de lo que oye) en el entorno externo al laberinto. Los cambios en estos elementos afectan a la frecuencia de descarga de las células de lugar de las ratas, así como a su capacidad de navegación. Cuando los experimentadores mueven los objetos por grupos, manteniendo su posición relativa entre ellos, los animales simplemente vuelven a orientar su respuesta conforme a ello. Sin embargo, cuando los experimentadores cambian los estímulos de manera que quedan dispuestos en un orden diferente, el comportamiento de los animales (y el disparo de sus células de lugar) se altera. (Imaginemos lo desorientados que estaríamos si entráramos en una habitación familiar y encontráramos que las ventanas, las puertas y los muebles están en un sitio distinto del acostumbrado).

En muchas situaciones un animal puede percibir claves tanto locales como distales. Las claves locales son las que se localizan cerca —por ejemplo, dentro de una cámara experimental—. Las claves distales son las que se localizan más lejos -por ejemplo, en la habitación, fuera de la cámara experimental-. Si se coloca a un animal en una cámara simétrica sin claves locales fuertes (tales como un laberinto de agua de Morris o un laberinto radial) se orientará mediante claves distales, y los campos receptores de sus células de lugar hipocampales se definirán en relación con dichas claves. Un experimento de Jeffery y O'Keefe (1999) demostró que las ratas pueden aprender si las claves distales son o no fiables. Los investigadores pusieron a las ratas sobre una plataforma circular que se hallaba en una jaula cuadrada, rodeada por una cortina negra circular. Una cartulina blanca situada frente a la cortina era la única clave distal que podían ver las ratas.

La plataforma circular sobre la que se encontraban las ratas podía rotarse muy despacio —tan lentamente que las ratas no eran capaces de detectar el movimiento—. Cuando se hizo esto con un grupo de ratas, las células de

célula de lugar Neurona que se activa cuando el animal está en un lugar determinado del entorno; lo más frecuente es que se localice en la formación hipocampal.



figura

Instrumental utilizado en el estudio realizado por Jeffery y O'Keefe (1999). La cámara estaba rodeada por una cortina negra. Una cartulina blanca iluminada sirvió de clave distal. Una plataforma circular en la cámara podía girarse tan lentamente que la rata no podía detectar el movimiento. (Modificado de Jeffery, K. J., y O'Keefe, J. M. *Experimental Brain Research,* 1999, *127,* 151–161).

lugar del animal ignoraron las claves locales (que eran mínimas) y continuaron orientándose a sí mismas hacia la cartulina. Otro grupo de ratas vio a los experimentadores mover la cartulina de vez en cuando. Las células de lugar de estas ratas, ahora que los animales habían aprendido que la cartulina no permanecía siempre en la misma localización, comenzaron a orientarse hacia las claves locales presentes en la jaula. Cuando luego los investigadores giraron lentamente la plataforma circular, las células de lugar de las ratas ignoraron la cartulina y mantuvieron su orientación hacia las claves locales (véase la ***figura 14.19***).

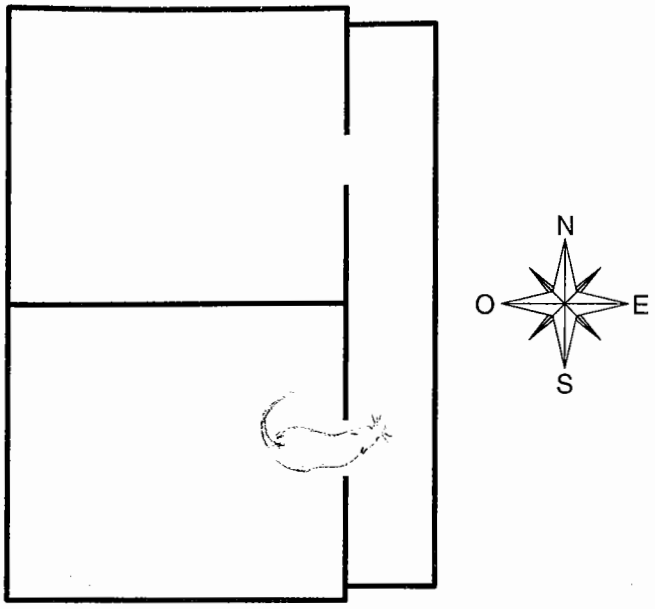
El hecho de que las neuronas de la formación hipocampal tengan campos receptores espaciales no significa que cada neurona codifique una localización particular. En vez de ello, esta información está sin duda representada por determinados *patrones* de actividad en circuitos de neuronas de la formación hipocampal. En roedores, la mayoría de las células de lugar hipocampales se encuentran en el hipocampo dorsal, que corresponde al hipocampo posterior en seres humanos (Best, White y Minai, 2001).

Cuando los animales se enfrentan a nuevos entornos aprenden cuál es su estructura, y llegan a establecerse «mapas» en su hipocampo. (Como se verá, la evidencia sugiere que esos mapas se forman gracias al proceso de fortalecimiento sináptico que es responsable de la potenciación a largo plazo). Una localización dada del animal dentro de cada entorno (el lugar del animal en el mapa) se codifica por el patrón de disparo de dichas neuronas. Obviamente, un mapa útil tiene que permanecer estable a lo largo del tiempo. En efecto, Thompson y Best (1990) consiguieron pruebas de que los mapas hipocampales *son* estables; encontraron que los campos receptores de neuronas hipocampales permanecían invariables tanto tiempo como pudieron registrarlo —más de 153 días en una ocasión.

La adquisición de campos receptores espaciales por parte de neuronas hipocampales se demostró en un experimento de Hollup y cols. (2001). Los investigadores construyeron un laberinto de agua anular —un canal con forma de buñuelo alrededor del cual las ratas podían nadar continuamente—. Una plataforma situada en el agua podía bajarse por control remoto hasta el fondo del laberinto, donde las ratas no podían alcanzarla, o dejarse justo debajo de la superficie. En los ensayos de examen se bajaba la plataforma, y la rata seguía nadando alrededor del laberinto. Durante estos ensayos, Hollup y sus colegas registraron la actividad de neuronas del hipocampo dorsal, encontrando que se acumulaban gradualmente campos de lugar cerca de la localización de la plataforma. Parecía como si, dada su importancia, el hipocampo estuviera prestando especial atención a ese lugar concreto.

Las células de lugar hipocampales están guiadas, obviamente, por estímulos visuales, ya que sus campos receptores cambian cuando se desplazan los objetos del exterior de un entorno. También reciben estímulos generados internamente. Hill y Best (1981) privaron de oído y vista a ratas, y observaron que los campos receptores espaciales de la mayoría de las células de lugar permanecían constantes, incluso cuando los experimentadores rotaron el laberinto. Al principio los experimentadores se sorprendieron y no pudieron entender estos resultados, pero luego se les ocurrió que los animales podrían haber estado al tanto de dónde se encontraban basándose en la retroalimentación aportada por claves propioceptivas. Las ratas podrían haber estado al tanto de su punto de partida, los giros a la izquierda y a la derecha, etc.; manteniendo así su «mapa mental» en estado de renovación. Para examinar esta hipótesis, Hill y Best envolvieron a sus ratas privadas de oído y vista con una toalla, las hicieron girar, y luego las instalaron en el laberinto. (Si se ha jugado alguna vez a la «gallinita ciega» se comprenderá cómo desorienta esto). La hipótesis de los experimentadores era correcta: después de hacer girar a las ratas, los campos receptores de las células de lugar se alteraban.

Hay datos indicativos de que la descarga de células de lugar hipocampales parece reflejar la ubicación en que un animal «piensa» que está. Skaggs y McNaughton (1998) construyeron un aparato con dos cámaras casi idénticas,



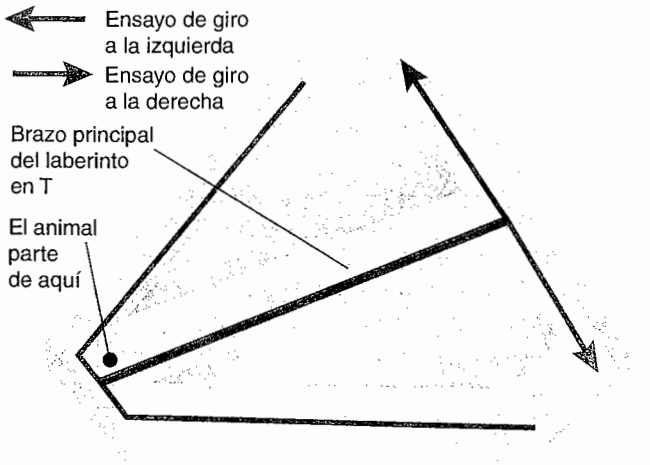
14.20

Cámaras empleadas en el estudio de Skaggs y McNaugton (1998). Las células de lugar reflejan el lugar donde el animal «cree» que está ubicado. Puesto que habitualmente se situaba a la rata en la cámara norte, sus células de lugar hipocampales respondieron como si estuviera allí cuando un día se la colocó en la cámara sur. Sin embargo, en cuanto asomó la cabeza al pasillo vio que la otra cámara se situaba a su izquierda, de modo que «se dio cuenta» de que había estado en la cámara sur. Desde entonces, el patrón de descarga de las células de lugar hipocampales reflejó con precisión en qué cámara se encontraba el animal.

comunicadas por un pasaje. Cada día se colocaba a las ratas en una de las cámaras y se registraba la actividad de las células de lugar hipocampales mediante una serie de electrodos en su encéfalo. Cada día se ponía a cada rata en la misma cámara. Algunas de las células de lugar presentaron patrones de actividad similares en cada una de las cámaras, y otras mostraron patrones distintos; lo cual sugiere que el hipocampo «se daba cuenta» de que había dos compartimentos diferentes, pero también «reconocía» la semejanza entre ellos. Luego, el último día del experimento, los investigadores colocaron a las ratas en la otra cámara del aparato. Por ejemplo, si a una rata se la ponía habitualmente en la cámara norte, se la cambiaba a la cámara sur. El patrón de descarga de las células de lugar en, al menos, la mitad de las ratas indicó que el hipocampo «creía» que era la cámara habitual —la del norte—. Sin embargo, una vez que la rata abandonaba la cámara y salía al pasillo, veía que para entrar en la otra tenía que girar a la izquierda y no a la derecha. Aparentemente, el animal se daba cuenta de su error, ya que durante el resto de esa sesión las neuronas descargaban del modo adecuado. Presentaban el patrón «norte» en la cámara norte, y el patrón «sur» en la cámara sur (véase la ***figura 14.20***).

Parece que el hipocampo recibe su información espacial a través de la corteza entorrinal. Quirk y cols. (1992) observaron que neuronas de dicha corteza tienen campos receptores espaciales, aunque estos campos no están ni mucho menos tan bien definidos como los de las células piramidales hipocampales. El daño limitado a la corteza entorrinal afecta a la capacidad del animal para orientarse en tareas espaciales; también altera los campos receptores espaciales de las células de lugar del hipocampo (Miller y Best, 1980). Parece ser que información espacial esencial penetra al hipocampo a través de conexiones directas entre la corteza entorrinal y el campo CA1. Las células piramidales del campo CA1 siguen presentando campos receptores espaciales después de que se hayan lesionado la circunvolución dentada o las células piramidales del campo CA3 (McNaughton y cols., 1989; Brun y cols., 2002).

La actividad de circuitos de células de lugar hipocampales proporciona información sobre algo más que el espacio. Word y cols. (2000) adiestraron a ratas en una tarea espacial de alternancia en un laberinto en T. La tarea requería que las ratas entraran en el brazo izquierdo y el derecho en ensayos alternativos; cuando así lo hacían recibían una ración de comida en jaulas «meta», situadas en los extremos de los brazos de la T. Unos pasillos conectados a las jaulas meta llevaban de vuelta al brazo princi-



14.21

Aparato utilizado en el estudio de Wood y cols. (2000). Se entrenó a las ratas para que giraran a la derecha y a la izquierda, en ensayos alternativos, en el extremo del brazo principal del laberinto en T. La pauta de descarga de las células de lugar hipocampales con campos receptores espaciales en el brazo principal del laberinto fue diferente en los ensayos en que los animales giraban a la izquierda o a la derecha.

(Modificado de Wood, E. R., Dudchenko, P. A., Robitsek, R. J., y Eichenbaum, H. *Neuron*, 2000, *27*, 623–633).

pal del laberinto en T, donde comenzaba el ensayo siguiente (véase la ***figura 14.21***). Wood y sus colegas obtuvieron registros de los campos CA1 de células piramidales y, como se esperaba, encontraron que diferentes células descargaban cuando las ratas estaban en diferentes partes del laberinto. No obstante, dos tercios de las neuronas disparaban diferencialmente en el brazo principal de la T en los ensayos a la izquierda y los ensayos a la derecha. En otras palabras, las células no sólo codificaban la localización de la rata en el laberinto, sino que también indicaban si la rata iba a girar a la derecha o a la izquierda después de alcanzar el punto elegido. Así pues, además de codificar información espacial, las células piramidales de CA1 codifican otros tipos de información del contexto.

La formación hipocampal de los monos, al igual que las de los roedores, contiene asimismo neuronas que responden a localización, pero la mayor parte de ellas codifican información sobre qué parte del entorno está *mirando* el animal antes que dónde está situado. La descarga de estas células no resulta afectada por la posición del ojo, la orientación de la cabeza o el lugar en que se encuentra el mono. De manera que estas neuronas parecen representar localizaciones de «ahí fuera« (Rolls, 1996; Georges-François, Rolls y Robertson, 1999). Rolls y sus colegas se refieren a estas neuronas como *células espaciales de visión*, y sugieren que su presencia en el hipocampo del mono refleja el hecho de que la visión sea una modalidad sensorial tan importante en los primates: En el hipocampo del mono también hay células de lugar que responden del modo en que lo hacen las del hipocampo de la rata, pero la cantidad de estas células es menor (O'Mara y cols., 1994).

Papel de la potenciación a largo plazo en el aprendizaje relacional

En el capítulo 13 se vio cómo en la formación hipocampal pueden modificarse rápidamente conexiones sinápticas, desembocando en potenciación o a depresión a largo plazo. ¿Cómo se relacionan estos cambios en la fuerza sináptica con el papel que desempeña el hipocampo en el aprendizaje?

Según se acaba de estudiar, las células de lugar de la formación hipocampal se activan cuando el animal se halla en una ubicación determinada. La información sensorial llega a la circunvolución dentada desde la corteza entorrinal. ¿Este aumento de actividad ocasiona cambios en la excitabilidad de las neuronas de la formación hipocampal? Claramente, la respuesta es sí. Green y Greenough (1986) criaron ratas en ambientes complejos, o en jaulas pequeñas más bien estériles. Los experimentadores extrajeron secciones del hipocampo de estos animales, encontrando que las conexiones sinápticas entre la corteza entorrinal y la circunvolución dentada parecían más fuertes en las ratas que habían sido criadas ambientes complejos. Mitsuno y cols. (1994) hallaron que cuando las ratas aprendían un laberinto radial, la fuerza de la población de PEPs en el campo CA3 aumentaba. Por lo tanto, cuando los animales aprenden tareas que implican a la formación hipocampal, la experiencia parece inducir el mismo tipo de cambios que los que produce la potenciación a largo plazo.

Más recientemente, los investigadores han desarrollado mutaciones dirigidas contra el gen responsable de la producción de receptores NMDA, los cuales, como se vio en el capítulo 13, son responsables de la potenciación a largo plazo en varias regiones de la formación hipocampal. Dos estudios del mismo laboratorio (McHugh y cols., 1996; Tsien, Huerta y Tonegawa, 1996) produjeron una mutación dirigida del gen receptor NMDA que afectó únicamente a las células piramidales de CA1. Los receptores NMDA de esas neuronas no llegaron a desarrollarse; en todas las demás partes del encéfalo estos receptores eran normales. La figura 14.22 muestra microfotografías de secciones del hipocampo de un ratón normal y de un ratón *knockout* (al que se le ha suprimido un gen), mostrando la hibridación *in situ* del ARN mensajero para el receptor NMDA. Como se puede observar, esta sustancia química falta en el campo CA1 del ratón con la mutación dirigida (véase la ***figura 14.22***).

Como cabría esperar, los experimentadores encontraron que la carencia de receptores NMDA impedía el establecimiento de potenciación a largo plazo en el campo CA1 del ratón con la mutación dirigida. Además, pese a

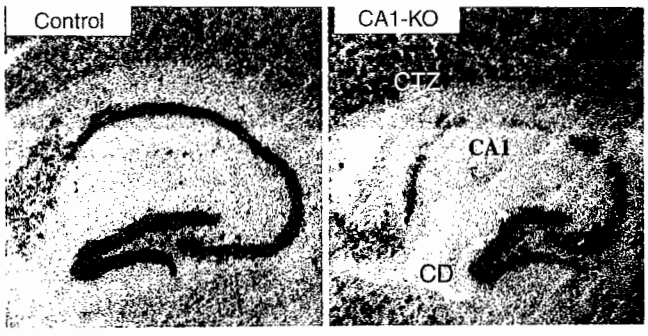


Figura 14.22

Efectos de una mutación dirigida (*knockout*) del gen del receptor NMDA expresada sólo en el campo CA1 del hipocampo. Microfotografías de secciones a través del hipocampo en las que se puede observar la hibridación *in situ* del ARN mensajero responsable de la producción de receptores NMDA. (a) Ratón normal. (b) Ratón con mutación dirigida (*knockout* CA1). CTZ = neocorteza, CA1 = campo hipocampal CA1, CD = circunvolución dentada.
(De Tsien, J. Z., Huerta, P. T., y Tonegawa, S. *Cell*, 1996, *87*, 1327–1338. Reproducido con autorización).

que las células piramidales de CA1 presentaban campos receptores espaciales, estos campos eran más grandes y menos focalizados que los de las células de los animales normales. Por último, los ratones *knockout* aprendieron el laberinto de agua de Morris mucho más lentamente que los ratones cuyas neuronas de CA1 contenían receptores NMDA.

En un sorprendente experimento realizado en el laboratorio de Tsien (Tang y cols., 1999) se efectuó una manipulación genética en ratones que provocó un aumento de producción de una subunidad específica del receptor NMDA —NMDA-R2B— en el prosencéfalo. El canal de calcio de un receptor NMDA que contiene esta subunidad produce un potencial excitatorio postsináptico algo mayor que el de un receptor NMDA que contiene la otra subunidad —NMDA-R2A—. De modo que los PEPs producidos por receptores NMDA del hipocampo, la amígdala, la corteza y los ganglios basales eran algo más pronunciados en los ratones con modificación genética. En consecuencia, la potenciación a largo plazo se reforzó en secciones hipocampales obtenidas de estos últimos. Los animales también aprendieron a encontrar la plataforma en un laberinto de agua de Morris más deprisa que los animales con receptores NMDA normales, lo cual sugiere firmemente que la potenciación a largo plazo hipocampal desempeña una función importante en el aprendizaje relacional. Algunos articulistas han apuntado que dicha manipulación genética podría permitirnos producir animales más perspicaces —o incluso personas más inteligentes—. No obstante, si realmente nos beneficiara tener más subunidades NMDA-R2B en el encéfalo, la selección natural probablemente nos las habría legado. Considerando que la elevada concentración de receptores NMDA ya hace que el hipocampo sea propenso a presentar actividad convulsiva y a sufrir lesiones derivadas de anoxia, probablemente estemos mejor tal como estamos.

Kentros y cols. (1998) encontraron que la potenciación a largo plazo mediada por NMDA parece necesitarse para la consolidación de los campos receptores espaciales de las células piramidales del campo CA1, pero no para su establecimiento a corto plazo. Los experimentadores inyectaron a ratas un fármaco que bloquea los receptores NMDA y situaron a los animales en un nuevo entorno. Las células piramidales de CA1 adquirieron rápidamente campos receptores espaciales, de modo que es obvio que no se necesitaba a los receptores NMDA para que se establecieran dichos campos. Sin embargo, cuando se examinó a los animales al día siguiente, los campos receptores habían desaparecido.

Las experiencias de aprendizaje que implican a la formación hipocampal inducen asimismo cambios bioquímicos que han estado involucrados en la potenciación a largo plazo. Como se estudió en el capítulo 13, cuando los receptores NMDA admiten iones de calcio en la célula, éstos activan la enzima CaM-KII, que desempeña un papel importante en la plasticidad sináptica. En efecto, cuando los animales participan en tareas de aprendizaje espacial aumentan los niveles de CaM-KII en la formación hipocampal (Tan y Liang, 1996). Como se mencionó en el capítulo 13, los investigadores han producido en ratones mutaciones dirigidas contra el gen responsable de la producción de CaM-KII. Dichas mutaciones suprimían la potenciación a largo plazo. También causaban un deterioro de la capacidad del animal para aprender el laberinto de agua de Morris (Grant y cols., 1992; Silva y cols., 1992b).

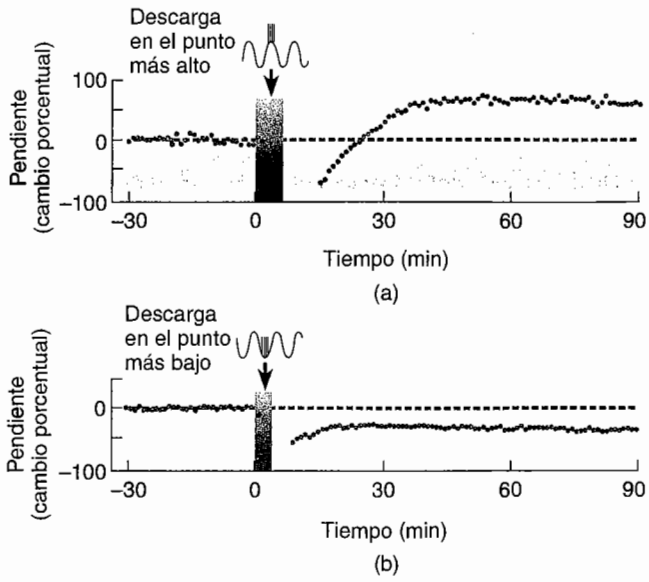
En resumen, una abrumadora cantidad de información indica que la participación de la formación hipocampal en el aprendizaje implica potenciación a largo plazo.

Modulación de las funciones hipocampales por aferencias monoaminérgicas y colinérgicas

Antes se mencionó que la formación hipocampal recibe aferencias de neuronas colinérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas. Estas neuronas, que inervan amplias regiones del encéfalo, no parecen transmitir información específica que se convierta en parte de las memorias. En cambio, parecen controlar las funciones de procesamiento de la información de la formación hipocampal, lo cual afecta a lo que se aprende.

Al parecer, la serotonina ejerce un efecto supresor sobre el establecimiento de la potenciación a largo plazo en la formación hipocampal. Sandler y Ross (1999) encontraron que la serotonina reducía el tamaño de las espigas dendríticas de las células piramidales del hipocampo, lo que interferiría en la potenciación asociativa a largo plazo. Por el contrario, la noradrenalina tiene efectos facilitadores, especialmente en las sinapsis de las terminaciones de las neuronas entorrinales con las células granulosas de la circunvolución dentada (Dahl y Sarvey, 1989; Klukowski y Harley, 1994; Bramham, Bacher-Svendsen y Sarvey, 1997). De hecho, la potenciación a largo plazo en estas sinapsis no requiere la activación de receptores NMDA, pero requiere potenciación de los receptores noradrenérgicos-β.

La dopamina también tiene efectos excitadores sobre la potenciación a largo plazo y, por lo visto, sobre las funciones de la formación hipocampal relacionadas con la memoria. Supuestamente, la plasticidad sináptica es inducida por la simultánea despolarización de neuronas hipocampales y activación de los receptores dopaminérgicos de dichas neuronas. Gasbarri y cols (1996) infundieron 6-HD, una sustancia tóxica para las neuronas dopaminérgicas, en la formación hipocampal. Las infusiones, que destruyeron los axones dopaminérgicos en el campo CA1 y en el subículo, afectaron la actividad del animal en el laberinto de agua de Morris.



figura

Potenciación a largo plazo o depresión a largo plazo producidas por la estimulación de las neuronas de CA1 en (a) el punto de máxima elevación o (b) el de mínima elevación de las ondas theta del hipocampo.

(Modificado de Huerta, P. T., y Lisman, J. E. *Hippocampus,* 1996, *6,* 58–61).

Una de las aferencias modulatorias más importantes del hipocampo proviene del área septal medial, cuyos axones colinérgicos penetran en la formación hipocampal a través del trígono cerebral. La actividad de estas neuronas es la responsable del **ritmo theta** hipocampal —ondas de amplitud y frecuencia media (5-8 hercios)— (Stewart y Fox, 1990). Estas ondas influyen en el establecimiento de la potenciación a largo plazo en el hipocampo. Pavlides y cols. (1988) descubrieron que cuando las descargas de estimulación eléctrica coincidían con los picos de las ondas theta, la potenciación se establecía con más facilidad. En estudios posteriores se observó que la estimulación despolarizante que coincide con los picos de las ondas theta producía potenciación a largo plazo, mientras que la estimulación que coincide con los puntos más bajos producía *depresión* a largo plazo (Huerta y Lisman, 1996). En otras palabras, la actividad theta consiste en una excitabilidad creciente y menguante de la formación hipocampal que alternativamente facilita o inhibe la fuerza sináptica (véase la ***figura 14.23***).

Si se dificulta la actividad theta hipocampal, los animales manifiestan dificultades para aprender tareas que resultan afectadas por lesiones del hipocampo. Por ejemplo, Givens y Olton (1990) encontraron que las inyecciones de escopolamina, un fármaco que bloquea los receptores colinérgicos muscarínicos, suprimía el ritmo theta hipocampal e impedía el aprendizaje de una tarea espacial de alternancia que requería que las ratas recordaran en cuál de los brazos de un laberinto en T habían entrado más recientemente. Givens (1995) halló que bajas dosis de alcohol, las cuales interfieren en la memoria de trabajo espacial, también alteraban el ritmo theta hipocampal. Probablemente, al menos algunos de los déficits de memoria debidos al alcohol se den a sus efectos sobre el ritmo theta hipocampal.

Varios estudios han comprobado que el trasplante de células del área septal medial secretoras de acetilcolina al hipocampo puede anular parcialmente los efectos de la lesión de sus aferencias colinérgicas. Por ejemplo, este tipo de trasplantes pueden restaurar la actividad theta y los campos receptores espaciales que se pierden al seccionar el trígono cerebral en ratas (Buzsáki, Gage y Czopf, 1987; Shapiro y cols., 1989). Estos trasplantes pueden asimismo reducir las deficiencias en la ejecución del laberinto de agua de Morris que ocasionan las lesiones del trígono cerebral (Nilsson y cols., 1987). Se han obtenido resultados similares en monos (Ridley y cols., 1991). En todos los casos el examen histológico del tejido después de que hubiera finalizado el experimento demostró que los trasplantes habían prendido y que habían empezado a segregar acetilcolina.

Vanderwolf y sus colegas (Vanderwolf, 1969; Vanderwolf y cols., 1975) observaron que la actividad theta hipocampal se relacionaba estrechamente con el tipo de conducta que estaban realizando los animales. En ratas, las *conductas theta* se asocian con la exploración o la indagación; incluyen conductas tales como caminar, correr, alzarse sobre las patas traseras, husmear y manipular objetos con las patas delanteras. También ocurren durante el sueño REM (¿cuándo el animal está soñando?). Las *conductas no theta* no guardan relación con la exploración; incluyen la inmovilidad del estado de alerta («paralización»), el beber y varias conductas de ocuparse de sí mismo.

Muchos investigadores opinan que la presencia de ritmo theta se relaciona con la adquisición de información sensorial por parte de la formación hipocampal. Cuando una rata examina los olores en su entorno, la frecuencia con que olisquea está sincronizada con las ondas de su ritmo theta hipocampal (Wiener, Paul y Eichenbaum, 1989). Y, como se vio, cuando se administran pulsos de estimulación eléctrica a la vía perforante en sincronía con los picos de las ondas theta, la potenciación a largo plazo puede establecerse más fácilmente. Buzsáki (1989, 1996) sugirió que durante los ritmos theta la circunvolución dentada y el campo CA3 recogen muestras de información. Luego, cuando se ha logrado el objetivo de la exploración, el cese de los ritmos theta permite que la información se

ritmo theta Actividad EEG de 5 a 8 Hz; un índice importante del estado fisiológico del hipocampo.

transfiera al campo CA1. Durante el sueño de ondas lentas, la información se transfiere en forma de salvas de actividad desde la formación hipocampal a la neocorteza, donde se almacenan las memorias a largo plazo. Las ondas theta del hipocampo recuerdan algo a los ciclos de un ordenador; averiguar si es realmente así como funcionan es algo que deben esclarecer futuras investigaciones.

Explicaciones teóricas del funcionamiento hipocampal

Como se expuso anteriormente, las personas con amnesia anterógrada pueden aprender a reconocer estímulos nuevos, aprender respuestas nuevas y aprender a dar una respuesta concreta cuando se presenta un estímulo determinado. Lo que no pueden hacer es hablar acerca de lo que han aprendido. Parece ser que la amnesia anterógrada es una pérdida de la capacidad de aprender relaciones complejas entre muchos estímulos, incluyendo el orden en que han ocurrido en el tiempo.

Pensamos que, probablemente, la función original del hipocampo era ayudar al animal a aprender a orientarse en el ambiente. Más tarde, el proceso de la evolución confirió al hipocampo la capacidad de detectar también otro tipo de contextos. En primer lugar se examinarán las funciones espaciales. Supongamos que nos hallamos en un entorno similar al laberinto de agua circular, antes descrito: un gran campo cubierto de hierba, rodeado de objetos distintivos, tales como árboles y edificios. El entorno nos es familiar ya que hemos paseado y hecho deporte allí muchas veces. Si alguien nos tapa los ojos, nos atrapa y nos lleva a otro lugar del campo, reconoceremos nuestra situación en cuanto nos quitemos la venda de los ojos. Nuestra ubicación está definida por la *configuración* de los objetos que vemos —la *relación* que cada uno tiene con los demás—. Nuestra visión de esos objetos será diferente desde cada punto del campo. Por descontado, si hay objetos distintivos en el campo (árboles, papeleras, fuentes), la tarea resultará todavía más fácil, ya que podremos decidir en dónde estamos teniendo en cuenta tanto los objetos cercanos como los más alejados. Aprender a encontrar una fuente para beber situada cerca de un árbol grande no implica aprender las relaciones entre diversas señales —si tenemos sed, simplemente nos dirigimos al árbol—.

La localización espacial obviamente involucra estímulos del contexto. Otro estímulo del contexto es el *tiempo.* Como se vio antes, en un laberinto radial las ratas son capaces de inspeccionar cada brazo sólo una vez, lo que significa que pueden recordar dónde han estado *ese día.* El daño de la formación hipocampal imposibilita que los animales recuerden lo sucedido en el dominio temporal.

¿Cómo se puede agrupar toda la información en el complejo hipocampal? Como se recordará, el complejo hipocampal recibe información de todas las regiones de la corteza sensorial de asociación y de la corteza motora de asociación del lóbulo frontal. También recibe información, referente a olores y estímulos peligrosos, de la amígdala. Así pues, el complejo hipocampal sabe lo que está sucediendo en el entorno, dónde se localiza el animal, y qué respuesta acaba de dar éste. También conoce el estado emocional del animal: si está hambriento, sexualmente activado, atemorizado, etc. Por lo tanto, cuando sucede algo, el sistema hipocampal dispone de toda la información necesaria para situar dicho suceso en el contexto apropiado.

¿Qué tiene que ver el contexto con los déficits de memoria declarativa en los seres humanos? Volvamos a considerar un estudio que se refiere a un ser humano con lesión hipocampal y analicemos por qué la persona puede aprender una tarea no declarativa, pero más tarde no puede recordar nada sobre la experiencia. Pensemos en una persona normal que está aprendiendo a presionar un panel en el que hay dibujado un círculo, como hizo el paciente H. M. en el experimento de Sidman, Stoddard y Mohr (1968). Mientras la persona está sentada frente al aparato, su formación hipocampal recibe información acerca del contexto en el cual está ocurriendo el aprendizaje: la habitación, las otras personas que están presentes, el humor de la persona, etc. Estos fragmentos de información se recogen y, de algún modo, se ligan a los patrones de actividad de la corteza asociativa de varias regiones diferentes del encéfalo. Más tarde, cuando se le pregunta a la persona sobre la tarea, la pregunta reactiva el patrón de actividad del hipocampo, lo que promueve la recuperación del recuerdo del episodio, cuyos fragmentos están almacenados en distintas partes del encéfalo. El paciente H. M., que carecía de un sistema hipocampal funcional, era incapaz de llevar esto a cabo.

¿De que modo podría el hipocampo reconocer un contexto en particular? Rolls (1989, 1996) presenta un modelo hipotético del papel de la formación hipocampal en el aprendizaje y la memoria que podría resultar útil. Así como otros investigadores que estudian la fisiología del aprendizaje y la memoria, piensa que el aprendizaje perceptivo tiene lugar en la neocorteza. Ésta envía luego información sobre hechos y episodios a la formación hipocampal, donde se sigue analizando. La información llega a la corteza entorrinal y entonces se proyecta a la circunvolución dentada, los campos CA3 y CA1 y finalmente al subículo, que remite de nuevo el resultado del procesamiento de la formación hipocampal a la neocorteza, tanto directa como indirectamente, a través de la corteza entorrinal. En el campo CA3 hay una gran cantidad de **colaterales recurrentes** —ramificaciones de axones

colateral recurrente Rama de un axón que parte de una región determinada del encéfalo, retrocede y establece sinapsis con neuronas cercanas a la que la origina.

procedentes de dicha región que giran y forman sinapsis con otras neuronas del campo CA3—. Rolls sugiere que este campo encierra una red de neuronas que funciona como un *asociador automático.* Una red asociativa automática aprende rápida y eficazmente a reconocer un patrón particular de aferencias y produce una única eferencia en respuesta a cada patrón. De modo que si más tarde se presenta un patrón similar —o si se presentan partes del patrón— la red produce la eferencia adecuada, que se envía al campo CA1.

Redes neurales como la que propone Rolls tienen la capacidad de *completar un patrón*: cuando se les presenta una versión borrosa del patrón original (por lo general, una imagen) o sólo un fragmento de éste, en sus eferencias aportan el patrón completo. Revisemos un ejemplo antes descrito: el desayuno de esta mañana. Cuando me levanté, me puse las zapatillas y la bata y bajé a desayunar, mi hipocampo recibió de múltiples partes de la neocorteza información acerca de dónde estaba, qué hora era, cómo me sentía, etc. Es decir, registró el contexto de esa situación. Mientras preparaba el desayuno, los recuerdos de lo que estaba sucediendo se estaban registrando como cambios sinápticos en varias regiones de mi corteza sensorial asociativa. El hipocampo se comunicaba con estas regiones, ensamblando de algún modo esos recuerdos a medida que se estaban formando.

Cuando me preguntan qué he tomado para desayunar esta mañana, reconozco y comprendo las palabras mediante los mecanismos del lenguaje de los lóbulos temporal y parietal del hemisferio izquierdo (esto se explicará más detalladamente en el capítulo 15). La información de este reconocimiento fue suficiente para que mi formación hipocampal reconociera el contexto —para *completar el patrón*—. Este patrón fue transmitido a través de eferencias de la formación hipocampal a los lugares de la neocorteza que contienen los componentes individuales de la memoria del episodio, y entonces yo les hablo de mi desayuno.

Sin duda, este análisis es especulativo, pero creemos que concuerda con los datos experimentales presentados en este capítulo. Por descontado, es ambiguo respecto a muchos aspectos del proceso. Por ejemplo, ¿exactamente cómo el hacer una pregunta a alguien activa el patrón de actividad del hipocampo? Y ¿exactamente cómo se «mantienen unidos» los recuerdos? ¿Cómo se recogen los fragmentos de información y se unen adjuntan ligan a una serie de circuitos neurales? Es evidente que se necesita reflexionar sobre estas cuestiones, diseñar experimentos perspicaces para obtener información útil, reconsiderarlo a la luz de los nuevos datos, diseñar experimentos aún más perspicaces, y así sucesivamente.

resumen intermedio

Aprendizaje relacional en animales de laboratorio

Los estudios con animales de laboratorio indican que las lesiones de la formación hipocampal alteran la capacidad de aprender relaciones espaciales y de distinguir los acontecimientos que acaban de ocurrir de aquellos que ocurrieron en otro momento. Por ejemplo, las ratas con lesión en el hipocampo no pueden recordar qué brazos del laberinto radial acaban de visitar, pero pueden aprender a visitar sólo aquellos brazos en los que hay comida. Tampoco pueden aprender el laberinto de agua de Morris, a menos que se las libere siempre del mismo lugar de salida del laberinto, lo que convierte a la tarea en un aprendizaje estímulo-respuesta. El déficit básico parece consistir en una incapacidad para distinguir entre contextos diferentes, los cuales incluyen localizaciones en el espacio y el tiempo.

Las investigaciones han demostrado que la formación hipocampal interviene en la consolidación de la memoria. Un estudio de neuroimagen con 2-DG encontró que la actividad hipocampal se relaciona con la capacidad del animal para recordar una tarea de aprendizaje espacial unos cuantos días después del aprendizaje original, pero que la relación desaparece tras unas cuantas semanas. Del mismo modo, la desactivación del hipocampo dorsal impide la consolidación si ocurre poco después de aprender la tarea del laberinto de agua de Morris.

La formación hipocampal contiene células de lugar —neuronas que responden cuando el animal está en un lugar determinado, lo cual implica que el hipocampo contiene redes neurales que siguen la pista de las relaciones existentes entre estímulos ambientales que definen la localización del animal—. Estas redes reciben asimismo información relativa a la propia locomoción del animal, incluso cuando éste se desplaza en la oscuridad. La alteración del funcionamiento hipocampal afectó la capacidad de los animales para mantenerse al tanto de su ubicación mientras se desplazaban en un entorno conocido. Hay neuronas en la formación hipocampal que reflejan dónde «cree» estar el animal. Si se ve que una clave importante en el exterior del aparato cambia de lugar, los animales dejan de fiarse de ella y los campos receptores espaciales de sus células de lugar empiezan a utilizar claves locales como puntos de referencia. Cuando las ratas aprenden un laberinto de agua anular, sus células de lugar se van acumulando gradualmente cerca de la localización de la plataforma oculta. La información topográfica llega al campo CA1 del hipocampo directamente desde la corteza entorrinal. Las células de lugar codifican algo más que información espacial; pueden tratar información relacionada con la próxima respuesta que el animal debería ejecutar. Las células de lugar de los primates tienden a responder en función del lugar concreto al que está mirando el animal.

La potenciación a largo plazo parece estar relacionada con el aprendizaje. Cuando se cría a las ratas en ambientes complejos, las conexiones sinápticas entre la corteza entorrinal y la circunvolución dentada se fortalecen. Una insólita mutación dirigida contra el gen del receptor NMDA únicamente en el campo CA1 afecta a la potenciación a largo plazo y a la capacidad de aprender el laberinto de agua de Morris. Una mutación que aumenta la cantidad de receptores NMDA localizados en el prosencéfalo que contienen la subunidad NMDA-R2B, aumenta asimismo la potenciación a largo plazo y la capacidad de aprender tareas que implican la intervención de la formación hipocampal. Las tareas de aprendizaje espacial elevan los niveles de una enzima involucrada en la potenciación a largo plazo —la CaM-KII— en la formación hipocampal, y una mutación dirigida contra la CaM-KII altera tanto la potenciación a largo plazo como el aprendizaje espacial. Una mutación que incrementa la eficacia de los receptores NMDA facilita tanto la potenciación a largo plazo como la velocidad con la que los animales aprenden el laberinto de agua de Morris. La inactivación de los receptores NMDA poco después de la exposición a un nuevo entorno no impide la formación de campos receptores espaciales, pero impide su consolidación.

La actividad theta hipocampal, controlada por neuronas colinérgicas del área septal medial, parece representar un período durante el cual el hipocampo recibe y almacena aferencias sensoriales. Además, el establecimiento de la potenciación a largo plazo es modulado por la presencia de ondas theta: ráfagas de estimulación hipocampal aplicadas durante los picos de las ondas producen potenciación a largo plazo, mientras que la estimulación administrada durante los puntos más bajos de las ondas produce depresión a largo plazo. Los fármacos que bloquean los receptores colinérgicos muscarínicos alteran los ritmos theta del hipocampo y deterioran la memoria espacial a corto plazo. Los déficits de memoria producidos por lesiones del trígono cerebral, los cuales parecen deberse a una pérdida de neuronas colinérgicas que envían axones a la formación hipocampal, pueden mejorar mediante trasplantes hipocampales de tejido cerebral que sea rico en neuronas secretoras de ACh.

El papel original de la formación hipocampal bien podría haber sido el de proporcionar a los animales la capacidad de orientarse en el espacio, manteniéndose al tanto de los múltiples estímulos que definen la localización espacial; pero es evidente que su función se ha ampliado a aprender, asimismo, las relaciones que existen entre estímulos no espaciales y situaciones. Una de las funciones de la formación hipocampal puede ser tomar una «instantánea» de lo que está sucediendo en el momento actual y modificar los recuerdos que se están almacenando en diversos lugares del encéfalo. Más tarde, si se percibe un fragmento de esa «instantánea», la formación hipocampal completa el patrón y facilita la recuperación de recuerdos asociados.

Lecturas recomendadas

Best, P. J., White, A. M., and Minai, A. Spatial processing in the brain: The activity of hippocampal place cells. *Annual Review of Neuroscience,* 2001, *24,* 459–486.

McGaugh, J. L., Weinberger, N. M., and Lynch, G. *Brain and Memory: Modulation and Mediation of Neuroplasticity.* New York: Oxford University Press, 1995.

Redish, A. D. *Beyond the Cognitive Map: From Place Cells to Episodic Memory.* Cambridge, MA: MIT Press, 1999.

Schacter, D. L. *Searching for Memory: The Brain, the Mind, and the Past.* New York: Basic Books, 1996.

Squire, L. R., and Kandel, E. R. *Memory: From Mind to Molecules.* New York: Scientific American Library, 1999.

Direcciones de internet recomendadas

NIH Consensus Statement on Electroconvulsive Therapy (Declaración consensuada del NIH sobre terapia electroconvulsiva)

http://text.nlm.nih.gov/nih/cdc/www/51txt.html

Esta página web incluye un documento que describe la historia de la TEC como tratamiento de diversas formas de trastornos mentales y aporta una evaluación del efecto de la TEC sobre la memoria.

Working Memory (Memoria de trabajo)

http://www.nimh.nih.gov/events/prfmri.htm

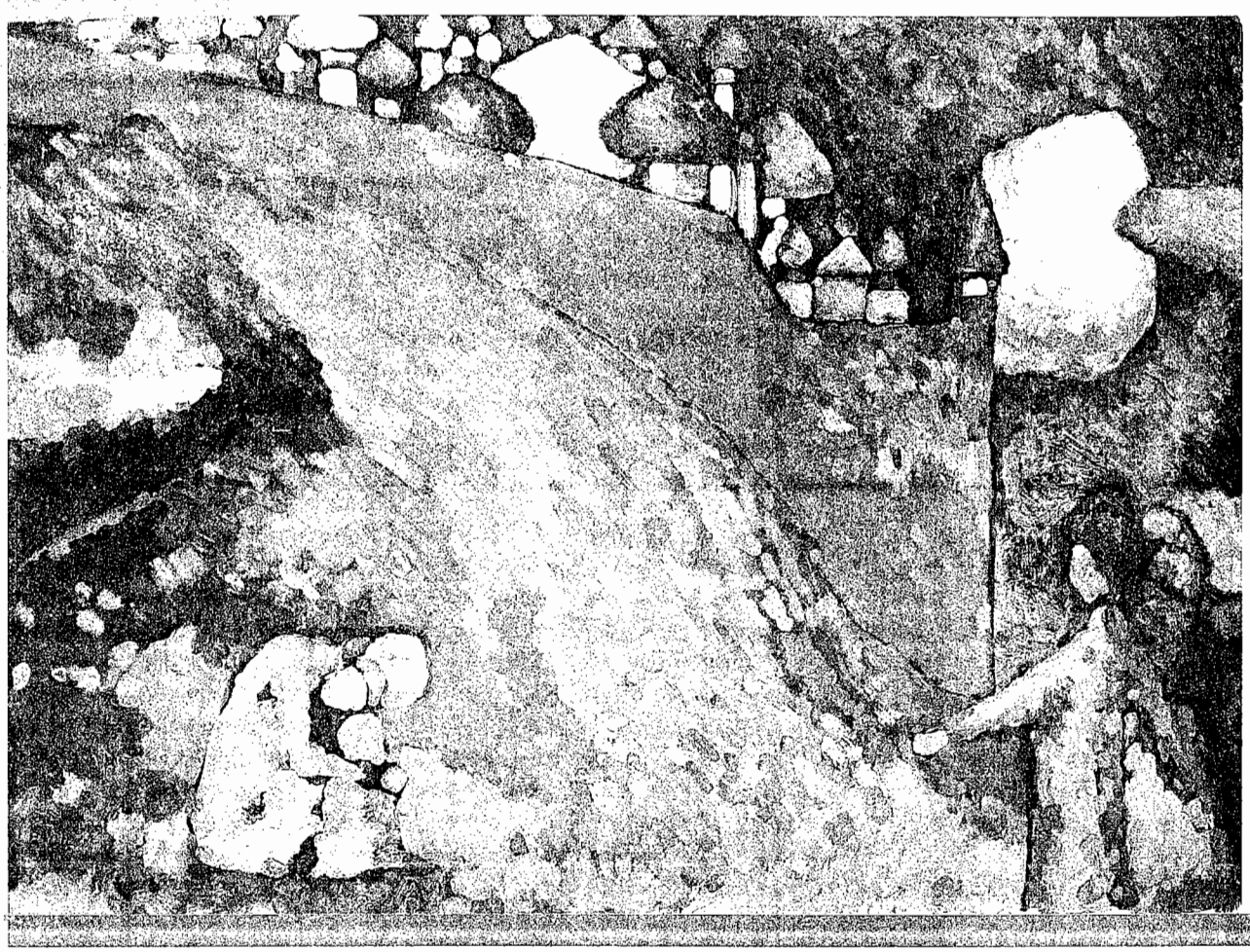
Esta página proporciona una serie de imágenes de RM obtenidas en sujetos humanos durante un estudio sobre la memoria de trabajo.

Amnesia Information (Información sobre amnesia)

http://www.diseases.nu/amnesia.htm

Esta página del Disease Information Center ofrece enlaces con hojas informativas, apuntes de clases, diapositivas en PowerPoint y enlaces relacionados con el tema de la amnesia.

15 Comunicación humana



Wassily Kandinsky, *Paisaje con una casa verde*, 1908. © 2003 Artists Rights Society (ARS) New York/ADAGP, Paris. © SCALA/Art Resource, NY.

r e s u m e n

- **Producción y comprensión del habla: mecanismos cerebrales**

Lateralización
Producción del habla
Comprensión del habla
Afasia en personas sordas
Cerebro bilingüe
Prosodia: ritmo, tono y énfasis en el habla
Resumen intermedio

- **Trastornos de la lectura y la escritura**

Relación con la afasia
Alexia pura
Entendiendo la lectura
Entendiendo la escritura
Dislexias del desarrollo
Resumen intermedio

Mientras conducía para visitar a unos amigos, R. F., una mujer de 39 años, colisionó con un conductor ebrio que se saltó (o estaba demasiado bebido como para verla) una señal de stop. La parte izquierda de la cabeza de la señora R. F. se fracturó, y los fragmentos de hueso le causaron un considerable daño a su cerebro. Un neurocirujano reparó el daño lo mejor que pudo, pero R. F. permaneció en coma durante varias semanas. En la época en que mis colegas y yo la visitamos, se había recuperado considerablemente. Sin embargo, tenía dificultad para recordar los nombres, incluso de los objetos más habituales, y no podía leer.

Aunque R. F. no era capaz de leer, podía emparejar palabras con imágenes, lo que indicaba que todavía podía percibir las palabras. Esto se hizo especialmente obvio un día, cuando estaba intentando (sin lograrlo) leer algunas palabras que yo había mecanografiado. De repente, dijo: "¡Eh! Ha escrito esto mal". Miré la palabra y me di cuenta de que estaba en lo cierto: lo había hecho. Pero aunque ella vio que la palabra estaba mal escrita, seguía sin poder decir lo que era, aun cuando intentaba con todas sus fuerzas pronunciarla. Aquella tarde hice una lista de ocho pares de palabras, una escrita correctamente y la otra incorrectamente. Al día siguiente le di un lápiz y le pedí que tachara las palabras mal escritas. Fue capaz de examinar la lista rápida y fácilmente, identificando correctamente el 95 por ciento de las palabras mal escritas. Pero sólo pudo leer cinco de ellas.

Las conductas verbales constituyen una de las clases más importantes de conducta social humana. Nuestra evolución cultural ha sido posible porque podemos hablar y escuchar, escribir y leer. El lenguaje nos permite acumular conocimientos; el conocimiento obtenido por una generación puede transmitirse a la siguiente.

La función básica de la comunicación verbal se ve en sus efectos sobre los demás. Cuando hablamos a alguien, casi siempre esperamos que nuestro discurso le induzca algún tipo de conducta. Algunas veces, la conducta tiene una clara ventaja para nosotros, como cuando preguntamos por un objeto o pedimos ayuda para realizar una tarea. En otras ocasiones, simplemente buscamos un contacto social: un poco de atención y quizás algo de conversación. Incluso una conversación «trivial» no lo es del todo, ya que hace que el otro nos atienda y diga algo a su vez.

En este capítulo se discuten las bases neurales de la conducta verbal: hablar, comprender el lenguaje, leer y escribir.

Producción y comprensión del habla: mecanismos cerebrales

Nuestro conocimiento de la fisiología del lenguaje se ha obtenido principalmente observando los efectos de lesiones cerebrales en la conducta verbal de las personas. Aunque los investigadores han estudiado a personas a quienes se les ha practicado cirugía cerebral o que han sufrido un traumatismo craneal, o bien tumores o infecciones cerebrales, la mayoría de las observaciones se han realizado en personas que han sufrido un ictus (o apoplejía) o **accidente cerebrovascular**. El tipo más frecuente de accidente cerebrovascular se debe a la obstrucción de un vaso sanguíneo. La interrupción del riego sanguíneo priva a una región del encéfalo de su riego sanguíneo, lo que provoca la muerte de las células de esa región.

Los estudios de pacientes con trastornos epilépticos suficientemente graves como para requerir cirugía cerebral han sido otra fuente de información acerca de los mecanismos cerebrales de la comunicación verbal. Como se vio en el capítulo 3, la cirugía de la epilepsia por lo general conlleva la extirpación de un foco epiléptico —una región del cerebro que incluye tejido cicatricial u otras anomalías que irritan a las neuronas en las inmediaciones y que periódicamente desencadena una crisis convulsiva. En algunos casos, antes de que la cirugía se lleve a cabo pueden implantarse temporalmente una serie de electrodos en el cerebro del paciente. Mediante estos electrodos pueden obtenerse registros eléctricos para intentar encontrar la localización del foco epiléptico, y se pueden estudiar las reacciones del paciente mientras se administra estimulación eléctrica a través de los electrodos. Luego, si se interviene quirúrgicamente al paciente, el cirujano puede estimular diversas regiones cerebrales y observar los efectos de la estimulación en la conducta verbal del paciente. (Como se vio en el capítulo 3, esta cirugía se realiza bajo anestesia local de manera que el paciente pueda permanecer consciente). Por último, si se extirpa parte del encéfalo, se puede comparar la conducta del paciente antes de la cirugía con la que manifiesta tras la extirpación del tejido cerebral.

Aunque uno podría pensar que pacientes como éstos serían sujetos ideales para el estudio de los mecanismos cerebrales del lenguaje, se ha de recordar que sus encéfalos hay anomalías. Si no las tuvieran, no serían candidatos para la cirugía. Muchas de estas anomalías ocurrieron en

accidente cerebrovascular «Ictus» (o apoplejía): daño cerebral causado por la oclusión o rotura de un vaso sanguíneo cerebral.

una etapa temprana de su vida —por ejemplo, como consecuencia de traumatismos obstétricos. Se sabe que cuando el daño tiene lugar en un cerebro inmaduro, el curso del desarrollo se altera. Así, es probable que el cerebro de un adulto con un trastorno epiléptico que viene de tiempo atrás sea diferente al de una persona sin tal trastorno. De hecho, Devinsky y cols., (1993) usaron estimulación cortical para cartografiar la localización de las áreas lingüísticas del lóbulo temporal en pacientes con epilepsia, encontrando una distribución más extendida o atípica de estas áreas en los pacientes que tenían una historia de inicio temprano de las crisis. Por tanto, se ha de ser precavido a la hora de establecer conclusiones acerca de la localización de las regiones cerebrales implicadas en funciones específicas basándose en pacientes a los que se les ha practicado cirugía de la epilepsia.

Una tercera fuente de información sobre la fisiología del lenguaje proviene de estudios con técnicas de neuroimagen funcional. En los últimos años, los investigadores han utilizado la TEP y la RM funcional para obtener información sobre los procesos del lenguaje en sujetos normales. Por lo general, tales estudios han confirmado o complementado lo que se ha aprendido estudiando pacientes con daño cerebral.

La categoría más importante de trastornos del lenguaje es la **afasia**, una alteración básica de la comprensión o la producción del habla, debida a daño cerebral. No todas las alteraciones del lenguaje son afasias; para diagnosticar una afasia el paciente ha de presentar dificultad para comprender, repetir o producir un lenguaje con significado, y esta dificultad no ha de deberse a un simple déficit sensorial o motor, o a una falta de motivación. Por ejemplo, la incapacidad para hablar causada por sordera o por parálisis de los músculos del habla no se considera afasia. Además, el déficit debe manifestarse como una alteración relativamente aislada; es decir, el paciente tiene que parecer consciente de lo que está pasando a su alrededor y comprender lo que otros están intentando comunicarle.

Lateralización

La conducta verbal es una función *lateralizada*; la mayoría de las anomalías lingüísticas ocurren tras una lesión del lado izquierdo del cerebro, sean las personas zurdas o diestras. Valiéndose de un procedimiento ultrasónico para medir los cambios en el flujo sanguíneo cerebral mientras el sujeto realizaba una tarea verbal, Knecht y cols., (2000) evaluaron la relación entre la dominancia manual y la lateralización de los mecanismos del lenguaje en personas sin ningún daño cerebral conocido. Encontraron que la dominancia del hemisferio izquierdo para el control del lenguaje se daba en sólo el 4 por ciento de las personas diestras, el 15 por ciento de las ambidextras, y el 27 por ciento de las zurdas. Si el hemisferio izquierdo sufre una malformación o un daño en una etapa temprana de la vida, es muy probable que la dominancia hemisférica para el lenguaje pase al hemisferio derecho (Vikingstand y cols., 2000). Ya que el hemisferio izquierdo de aproximadamente el 90 por ciento de la población total es el dominante para el lenguaje, puede asumirse que el daño cerebral descrito en este capítulo se localiza en el hemisferio izquierdo (el dominante en cuanto al lenguaje), a menos que se indique lo contrario.

¿Por qué se especializa un hemisferio en el lenguaje? Las funciones perceptivas del hemisferio izquierdo están más especializadas en analizar secuencias de estímulos, los cuales ocurren uno detrás del otro. Las funciones perceptivas del hemisferio derecho lo están más en analizar configuraciones y formas espaciales y geométricas, cuyos elementos se presentan todos simultáneamente. El habla es, indudablemente, secuencial: consiste en secuencias de palabras, las cuales se componen de secuencias de sonidos. Por tanto, tiene sentido que el hemisferio izquierdo se haya especializado en percibir el lenguaje. Por otra parte, como se vio en el capítulo 8, el hemisferio izquierdo está implicado en el control de secuencias de movimientos voluntarios. Quizás este hecho explique que los circuitos neurales involucrados en la producción, así como en la percepción, del lenguaje se localicen en el hemisferio izquierdo.

El cerebro es asimétrico tanto en su estructura como en su función. Por ejemplo, el tamaño de las áreas lingüísticas en los lóbulos temporal y frontal es mayor en el hemisferio dominante para el lenguaje, y existen diferencias en el tamaño de ciertas poblaciones de neuronas en esas regiones (Galaburda, Rosen y Sherman, 1991; Foundas y cols., 1996). Galuske y cols., (2000) estudiaron la composición de agrupaciones neuronales en la parte posterior del área de Wernicke, una región del lóbulo temporal superior que se sabe interviene en el lenguaje. Estas agrupaciones son similares a los módulos que se observan en la corteza visual y parece ser que, las localizadas en el hemisferio izquierdo, llevan a cabo los cálculos elementales que requiere el lenguaje. Los investigadores encontraron que aunque la cantidad de agrupaciones en dicha región era la misma en el hemisferio izquierdo que en el derecho, el espacio entre ellas era un 20 por ciento mayor en el hemisferio izquierdo, y que los axones que las interconectaban eran, asimismo, más abundantes. (Obviamente, el tamaño de esta región es mayor en el hemisferio izquierdo). Galuske y sus colegas sugieren que el aumento de interconexiones de las agrupaciones celulares en el hemisferio izquierdo es lo que puede per-

afasia Dificultad para producir o comprender el lenguaje, no debida a sordera o a un simple déficit motor; causada por un daño cerebral.

mitir los sutiles análisis necesarios para reconocer el lenguaje.

Aunque los circuitos que están *básicamente* implicados en la comprensión y producción del lenguaje se localizan en un hemisferio (casi siempre, el izquierdo), sería un error concluir que el otro hemisferio no interviene en el lenguaje. Éste no consiste sólo en hablar; es también tener algo que decir. De manera similar, escuchar no es simplemente oír y reconocer palabras; es entender el significado de lo que se ha dicho. Cuando oímos y entendemos palabras y cuando hablamos o pensamos sobre nuestras propias percepciones o recuerdos, estamos utilizando más circuitos neurales que los implicados directamente en el lenguaje. Así pues, estos circuitos desempeñan asimismo un papel en la conducta verbal. Por ejemplo, el daño del hemisferio derecho le dificulta a una persona leer mapas, percibir relaciones espaciales y reconocer formas geométricas complejas. Las personas con un daño semejante tienen también problemas para hablar sobre cosas como mapas y formas geométricas complejas, o entender lo que otros tienen que decir sobre ello. Parece que el hemisferio derecho está igualmente implicado en organizar una narración —seleccionar y unir los elementos de lo que queremos decir (Gardner y cols., 1983)—. Como se vio en el capítulo 11, el hemisferio derecho participa en la expresión y el reconocimiento de la emoción del tono de voz. Y como se verá en este capítulo, está también implicado en el control de la *prosodia* —el ritmo y el énfasis normales que se dan en el habla—. Consiguientemente, los dos hemisferios del cerebro tienen algo que aportar a nuestras capacidades lingüísticas.

Producción del habla

Ser capaz de hablar —esto es, de producir un lenguaje con significado— requiere varias capacidades. Primero, la persona ha de tener algo que decir. Pensemos lo que esto significa. Podemos hablar sobre algo que está ocurriendo en el momento o sobre algo que ocurrió en el pasado. En el primer caso estamos hablando de nuestras percepciones: cosas que estamos viendo, oyendo, sintiendo, oliendo, etc. En el segundo, de nuestros recuerdos de lo que sucedió en el pasado. Tanto las percepciones de los acontecimientos actuales como los recuerdos de los acontecimientos que tuvieron lugar en el pasado implican mecanismos cerebrales situados en la parte posterior de los hemisferios cerebrales (los lóbulos occipital, temporal y parietal). Por lo tanto, esta región es en gran parte responsable de que tengamos algo que decir.

Por supuesto, podemos también hablar sobre algo que *no ha ocurrido*. Es decir, podemos usar nuestra imaginación para inventarnos una historia (o decir una mentira). Poco es lo que se sabe acerca de los mecanismos neurales responsables de la imaginación, pero parece probable que impliquen a los mecanismos encargados de las percepciones y los recuerdos; al fin y al cabo, cuando inventamos una historia nos hemos de basar en el conocimiento que en un principio adquirimos a través de la percepción y que hemos retenido en la memoria.

Dado que una persona tenga algo que decir, hacerlo en realidad requiere algunas funciones cerebrales más. Como se verá en este apartado, para convertir las percepciones, los recuerdos y los pensamientos en lenguaje nos servimos de mecanismos neurales localizados en los lóbulos frontales.

El daño de una región de la zona inferior del lóbulo frontal izquierdo (el área de Broca) afecta a la capacidad de hablar: provoca **afasia de Broca**. Este trastorno se caracteriza por un habla lenta, con esfuerzo y no fluida. Cuando se intenta hablar con pacientes que tienen afasia de Broca, a la mayoría de la gente le cuesta resistirse a facilitar las palabras que los pacientes obviamente están buscando a tientas. Pero, aunque a menudo pronuncian mal las palabras, las que consiguen decir por lo general tienen significado. La parte posterior de los hemisferios cerebrales tiene algo que decir, pero la lesión del lóbulo frontal les dificulta a los pacientes expresar estos pensamientos.

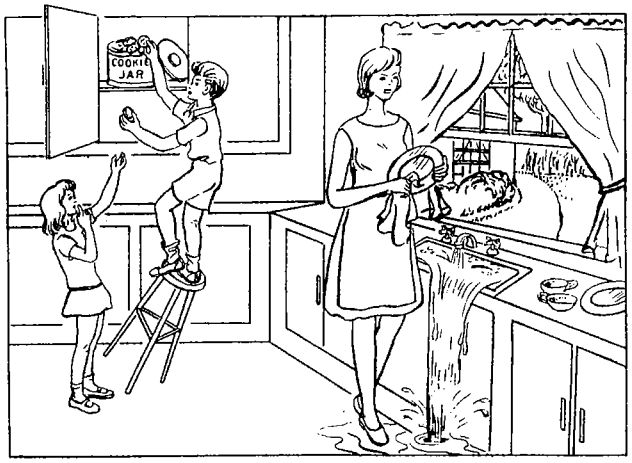
Para las personas con afasia de Broca es más fácil decir algún tipo de palabras que otras. Les cuesta mucho decir las cortas palabras que tienen un significado gramatical, como *un, el, algunos, en* o *sobre*. Estas palabras se denominan **palabras funcionales** porque desempeñan funciones gramaticales importantes. Las palabras que logran decir son casi todas **palabras con contenido** —palabras que expresan un significado, incluyendo sustantivos, verbos, adjetivos y adverbios, tales como *manzana, casa, lanzar* o *pesado*. Éste es un ejemplo de cómo habla un hombre con afasia de Broca, intentando describir la escena representada en la ***figura 15.1***. Como se verá, sus palabras tienen significado, pero lo que dice desde luego no es correcto desde un punto de visto gramatical. Los puntos suspensivos indican pausas prolongadas[1].

afasia de Broca Una forma de afasia caracterizada por agramaticalidad, anomia, y dificultad extrema en la articulación del habla.

palabra funcional Preposición, artículo u otra palabra que transmite poco acerca del significado de una frase, pero que es importante para especificar su estructura gramatical.

palabra con contenido Sustantivo, verbo, adjetivo o adverbio que transmite un significado.

[1] Hay que tener en cuenta que la similitud fonética y semántica entre las palabras no es la misma en inglés que en castellano, lo cual influye, por asociación, en la secuencia de palabras expresada por el paciente. Para que se pueda apreciar mejor este efecto, reproducimos parte de la secuencia en inglés: «kid... kk... can...candy... cookie... candy...well I don't know but it's writ... easy does it... slam... early... fall... men... many no... girl. (...)». (Nota de la T.)



15.1

Dibujo de una historia que sucede en una cocina. Forma parte de la prueba de Boston para el diagnóstico de afasia. (De Goodglass, H., y Kaplan, E. *The Assessment of Aphasia and Related Disorders,* 2ª ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983. Reproducido con autorización).

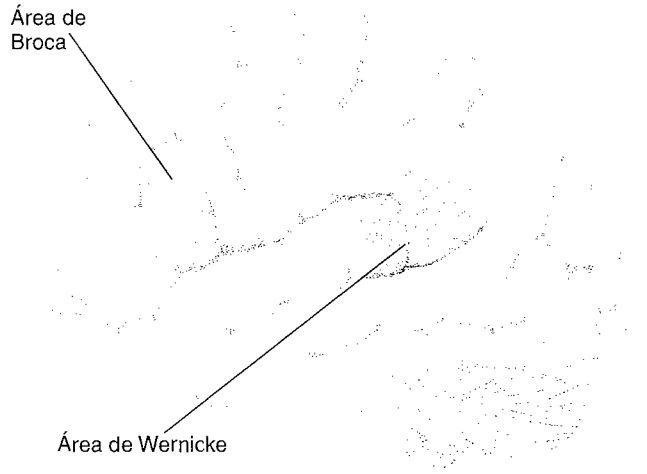
> niño... nn... car... caramelo... galleta... caramelo... bueno, no sé pero está escrit... es fácil... cerrar... pronto... caer... hombres... muchos no... chica. Platos... jabón... jabón... agua... agua... cae pa es todo... plato... es todo.
>
> Galletas... car... caramelos... galletas galletas... él... debajo... es todo. Chica... cae agua... agua...y duele... mucho que hacer... Ella... limpia... Platos... allí encima... creo que lo hace. (Obler y Gjerlow, 1999, p. 41).

Las personas con afasia de Broca pueden comprender el habla mucho mejor de lo que pueden producirlo. De hecho, algunos observadores han dicho que conservan la capacidad de comprensión, pero como se verá, esto no es del todo cierto. Broca (1861) sugirió que esta forma de afasia se debe a una lesión de la corteza frontal asociativa, justo por delante de la región de la corteza motora primaria donde se representa la cara. Las investigaciones posteriores demostraron que el planteamiento era esencialmente correcto, y ahora llamamos a esta región **área de Broca** (véase ***figura 15.2***).

Las lesiones que producen afasia de Broca se centralizan, por supuesto, en las inmediaciones del área de Broca. Sin embargo, el daño que se restringe a la corteza del área de Broca no parece producir afasia de Broca; el daño ha de extenderse a las regiones contiguas del lóbulo frontal y a la sustancia blanca subcortical subyacente (H Damasio, 1989; Naeser y cols., 1989). Además, hay pruebas de que las lesiones de los ganglios basales —especialmente de la cabeza del núcleo caudado— pueden producir también una afasia similar a la afasia de Broca (Damasio, Eslinger y Adams, 1984). La figura 15.3 muestra la imagen promediada de exploraciones con TEP del flujo sanguíneo regional de un grupo de sujetos que estaban leyendo palabras en voz alta (Leblanc y cols., 1992). Como se puede ver, la tarea activó regiones subcorticales bajo la región de Broca (incluyendo la cabeza del núcleo caudado), así como la neocorteza (véase la ***figura 15.3***).

Watkings y colaboradores (2002a, 2002b) estudiaron tres generaciones de la familia KE, la mitad de cuyos miembros sufrían un trastorno grave del habla y el lenguaje causado por la mutación de un único gen, localizado en el cromosoma 7. Parece ser que el déficit básico afecta a la capacidad de realizar la secuencia de movimientos que requiere el habla, pero las personas también tienen dificultad para repetir los sonidos que escuchan y para formar los tiempos verbales pretéritos. La mutación produce una anomalía del desarrollo del núcleo caudado y de la corteza frontal inferior izquierda, incluyendo el área de Broca.

¿Qué hacen los circuitos neurales del área de Broca y las zonas circundantes? Wernicke (1874) sugirió que el área de Broca contiene memorias motoras —en particular, *recuerdos de las secuencias de movimientos musculares necesarios para articular las palabras*—. Hablar implica rápidos movimientos de la lengua, los labios, y la mandíbula, y estos movimientos tienen que estar coordinados uno con otro y con los de las cuerdas vocales; por ello, hablar requiere ciertos mecanismos de control motor muy sofisticados. Obviamente, circuitos de neuronas en alguna



15.2

Localización de las áreas primarias del lenguaje en el cerebro. (El área de Wernicke se describirá más adelante).

área de Broca Región de la corteza frontal, localizada justo rostral a la base de la corteza motora primaria izquierda, que es necesaria para la producción normal del habla.

FIGURA 15.3

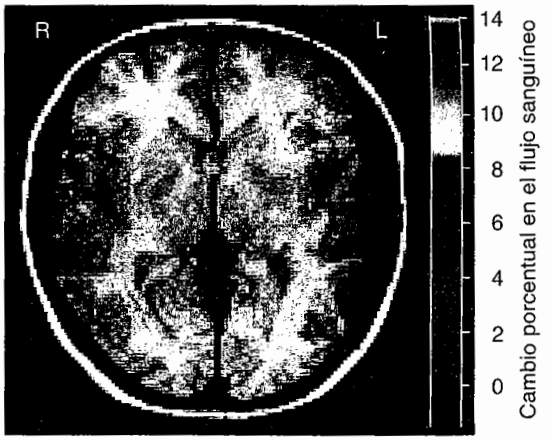


Imagen promediada de TEPs registrando el flujo sanguíneo cerebral regional, superpuesta sobre una imagen de RM, obtenidos mientras los sujetos estaban leyendo palabras en voz alta. Obsérvese que la región activada incluye áreas subcorticales así como la corteza cerebral del área de Broca. Téngase también en cuenta que la izquierda y la derecha están invertidas. (De Leblanc, R., Meyer, E., Bub, D., Zatorre, R. J., y Evans, A. C. *Neurosurgery,* 1992, *31,* 369–373. Reproducido con permiso).

parte de nuestro cerebro, provocarán, cuando se activen de la manera adecuada, que estas secuencias de movimientos se ejecuten. Ya que el daño de la zona inferior caudal del lóbulo frontal izquierdo (incluyendo al área de Broca) altera la capacidad de articular palabras, esta región es la candidata que tiene más posibilidades de ser la sede de estos «programas». El hecho de que esta región se conecte directamente con la parte de la corteza motora primaria que controla los músculos utilizados para hablar apoya en verdad esta conclusión.

Pero las funciones lingüísticas del lóbulo frontal izquierdo incluyen algo más que programar los movimientos que se usan para hablar. La afasia de Broca es mucho más que un déficit en la pronunciación de palabras. En general, las lesiones del área de Broca y sus alrededores producen tres déficits lingüísticos principales: *agramaticalidad, anomia y dificultades de articulación.* Aunque la mayoría de los pacientes con afasia de Broca presentarán en cierto grado todos estos déficits, su gravedad puede variar considerablemente de uno a otro —probablemente, porque sus lesiones cerebrales son diferentes—. La voz de un paciente con agramaticalidad y la de uno con dificultades de articulación pueden escucharse en la ***animación 15.1: Voces de la afasia: afasia de Broca.***

Para saber más sobre la afasia de Broca, véase el CD interactivo.

La **agramaticalidad** se refiere a la dificultad de un paciente para usar construcciones gramaticales. Este trastorno puede darse aislado, sin que haya dificultad alguna para pronunciar palabras (Nadeau, 1988). Como se mencionó, las personas con afasia de Broca raramente usan palabras funcionales. Además, no suelen utilizar marcadores gramaticales, tales como «*–ado*» o «*–aba*» («*–ed*», en inglés), o verbos auxiliares como haber (por ejemplo en, *he ido*). Por alguna razón, *utilizan* a menudo la terminación «*–ando*» o –«*iendo*» (correspondiente en inglés a «*–ing*»), quizás porque esta terminación (en dicha lengua) convierte un verbo en una forma sustantivada. Un estudio realizado por Safran, Schwartz y Marin (1980) ilustra esta dificultad. Las siguientes citas son de pacientes con agramaticalidad intentando describir imágenes:

Dibujo de un chico al que le golpea una pelota de béisbol en la cabeza:

El chico es coger... el chico es pegar... el chico es golpear la pelota (Saffran, Schwartz y Marin, 1980, p. 229).

Dibujo de una chica dando flores a su profesora:

Chica... quiere... ... flores... flores y quiere.... La mujer... quiere.... La chica quiere... las flores y la mujer. (Saffran, Schwartz y Marin 1980, p. 234).

Hasta ahora, se ha descrito aquí la afasia de Broca como un trastorno de la producción del habla. En una conversación corriente, los pacientes con afasia de Broca parecen entender todo lo que se les dice. Parecen estar irritados y molestos por su incapacidad de expresar sus pensamientos correctamente, y a menudo hacen gestos para suplir lo escaso de su discurso. La llamativa disparidad entre su habla y su capacidad de comprensión suele llevar a las personas a suponer que esta última es normal. Pero no lo es. Schwartz, Saffran y Marin (1980) mostraron a pacientes con afasia de Broca pares de imágenes en las cuales los agentes y objetos de la acción estaban invertidos: por ejemplo, un caballo dando una coz a una vaca y una vaca dando una coz a un caballo; un camión empujando un coche y un coche empujando un camión; y un bailarín aplaudiendo a un payaso y un payaso aplaudiendo a un bailarín. Al mostrarles cada par de imágenes, leían al sujeto una frase, por ejemplo: «*El caballo da una coz a la vaca*». La tarea del sujeto consistía en señalar la imagen adecuada, lo que indicaba si habían entendido la construcción gramatical de la frase (véase la ***figura 15.4***). Su rendimiento fue muy deficiente.

Lo que determinaba cuál era la imagen correcta en el estudio de Schwartz y colaboradores era un aspecto

agramaticalidad Uno de los síntomas frecuentes de la afasia de Broca: dificultad para comprender o emplear adecuadamente recursos gramaticales, como terminaciones verbales o el orden de las palabras.

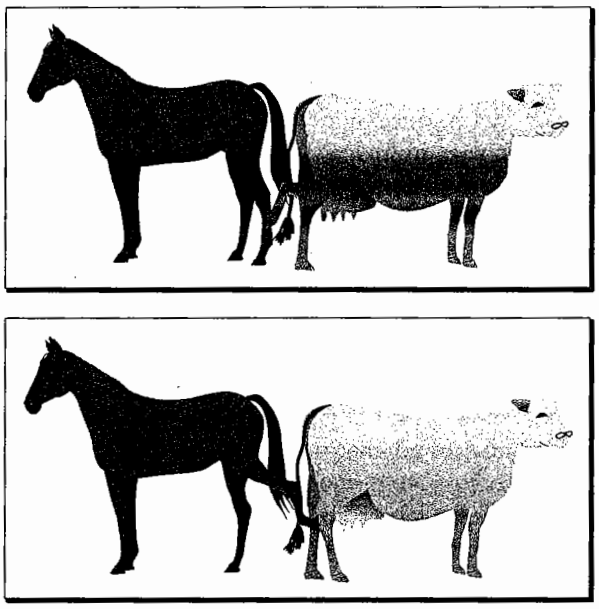


figura 15.4

Un ejemplo de los estímulos utilizados en el experimento de Schwartz, Saffran y Marin (1980).

particular de gramática: el orden de las palabras. La agramaticalidad que se asocia a la afasia de Broca parece alterar la capacidad del paciente para servirse de la información gramatical, incluyendo el orden de las palabras, para descifrar el significado de una frase. De modo que su déficit de comprensión es paralelo a su déficit de producción. Si escuchan una frase como «*El hombre aplasta al mosquito*», habrían de entender que concierne a un hombre y a un mosquito y la acción de aplastar. No tendrían problemas para comprender quién está haciendo qué a quién. Pero una frase como «*El caballo da una coz a la vaca*» no proporciona ninguna pista extra; si la gramática no se entiende, tampoco se entiende el significado de la frase.

El segundo déficit lingüístico relevante que se observa en la afasia de Broca es la **anomia** («sin nombre»). La anomia se refiere a una dificultad para encontrar palabras, y ya que todos los pacientes con afasia omiten palabras o utilizan otras inadecuadas, la anomia es en realidad uno de los síntomas principales de *todas* las formas de afasia. Pero, ya que el discurso de los afásicos de Broca carece de fluidez, su anomia es especialmente evidente: su expresión facial y el uso frecuente de sonidos como «eh» pone de manifiesto que están buscando a tientas las palabras correctas.

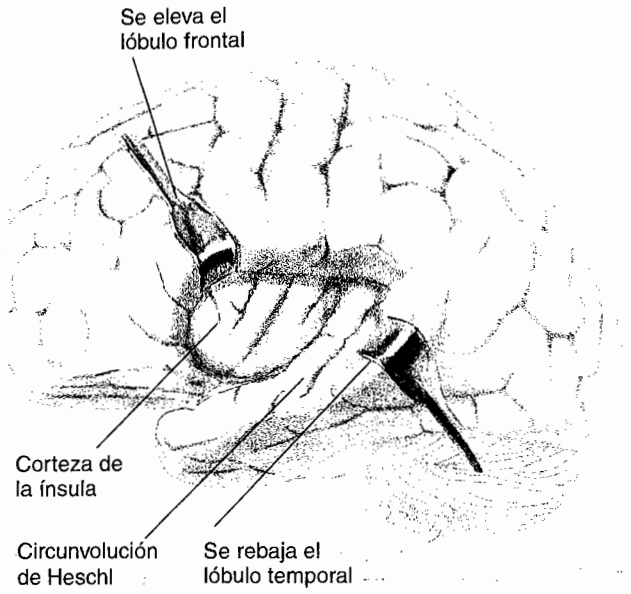
La tercera característica principal de la afasia de Broca son las *dificultades de articulación*. Los pacientes pronuncian mal las palabras, alterando a menudo la secuencia de los sonidos. Por ejemplo, pueden pronunciar *pintalabios* como «pingabalios». Las personas que padecen afasia de Broca reconocen que su pronunciación es errónea, y por lo general tratan de corregirla.

Estas tres deficiencias se observan en diversas combinaciones en diferentes pacientes, dependiendo de la localización precisa de la lesión y, hasta cierto punto, de su grado de recuperación. Tales deficiencias pueden considerarse como elementos constituyentes de una jerarquía. El nivel inferior, el más elemental, consiste en el control de la secuencia de movimientos de los músculos del habla; la alteración de esta capacidad conduce a dificultades de articulación. El siguiente nivel, superior, es la selección de «programas» particulares para palabras individuales; el deterioro de esta capacidad lleva a la anomia. Finalmente, el nivel superior de todos, se encarga de seleccionar la estructura gramatical, incluyendo el orden de las palabras, el uso de palabras funcionales y de las terminaciones de las palabras; cuando se afecta esta capacidad se produce agramaticalidad.

Cabría esperar que el control directo de la articulación implicara al área fusiforme de la cara, localizada en la corteza motora primaria, y parte de los ganglios basales; mientras que la selección de palabras, el orden de las palabras, y los indicadores gramaticales podrían implicar al área de Broca y las regiones adyacentes de la corteza frontal asociativa. Algunos estudios recientes indican que las distintas categorías de síntomas de afasia de Broca implican, de hecho, a distintas regiones cerebrales. Dronkers (1996) parece haber encontrado una región crítica para el control de la articulación del habla: la circunvolución precentral de la ínsula del hemisferio izquierdo. La corteza insular se localiza en la pared lateral del hemisferio cerebral, detrás del polo anterior del lóbulo temporal. De modo natural, esta región se halla oculta y sólo puede verse si se retira el lóbulo temporal (véase la ***figura 15.5***). Dronkers descubrió el supuesto papel de esta región marcando las lesiones de pacientes con y sin apraxia del habla que habían padecido un ictus que dañó las mismas áreas generales del cerebro. (La **apraxia del habla** es un deterioro de la capacidad para programar los movimientos de la lengua, los labios y la garganta que se requieren para producir la secuencia apropiada de los sonidos del habla). La figura 15.6a muestra la superposición de las lesiones de 25 pacientes con apraxia del habla. Como se puede ver, la región en que se observó el 100 por ciento de solapamiento de los casos, representada en amarillo, se sitúa en la circunvolución precentral de la ínsula izquierda (véase la ***figura 15.6a***). Por el contrario, ninguna de las lesiones

anomia Dificultad en encontrar (recordando) la palabra apropiada para describir un objeto, acción o atributo; uno de los síntomas de afasia.

apraxia del habla Deterioro de la capacidad para programar los movimientos de la lengua, los labios y la garganta que se requieren para producir la secuencia adecuada de sonidos del habla.

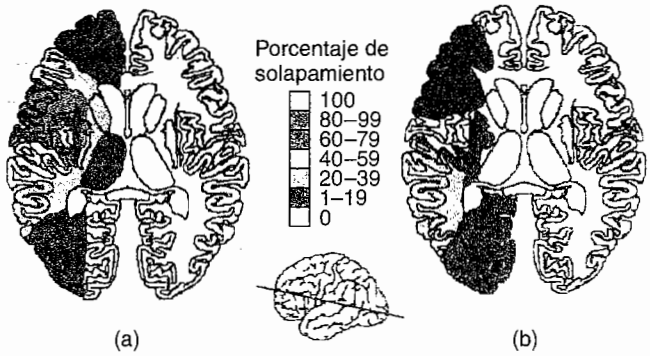


15.5

La corteza insular, normalmente oculta tras la zona rostral del lóbulo temporal.

de los 19 pacientes que no presentaban apraxia del habla afectaba a esta región (véase la ***figura 15.6b***).

Al menos dos estudios de neuroimagen funcional apoyan las conclusiones de Dronkers. Kuriki, Mori e Hirata (1999) y Wise y cols. (1999) encontraron que la pronunciación de palabras causaba la activación de la ínsula anterior izquierda.



15.6

Evidencia de la implicación de la corteza insular en la articulación del habla. La escala de color indica el porcentaje de solapamiento de las lesiones de 25 pacientes (a) con apraxia del habla, (b) sin apraxia del habla. La única región común a todas las lesiones que producen apraxia del habla fue la circunvolución precentral de la corteza insular.

(De Dronkers, N. F. *Nature*, 1996, *384*, 159-161).

Existe otra región del cerebro que parece estar implicada en la producción del habla. Hay estudios que han encontrado que el daño de la sustancia gris periacueductal (SGP) del mesencéfalo altera la vocalización en una serie de especies animales, entre ellas ranas, gatos, perros, monos y simios. Además, la estimulación eléctrica o química de la SGP induce vocalizaciones, y la frecuencia de descarga de neuronas individuales de dicha región aumenta cuando un animal vocaliza (Jürgens, 1998). En seres humanos, las lesiones de la SGP también provocan mutismo. Por ejemplo, Esposito y cols. (1999) describieron el caso de una mujer con lesiones en la SGP que podía entender el habla y responder de manera no verbal, pero no podía hacer ningún sonido del habla por sí misma —incluso en respuesta al dolor—. Sin embargo, podía mover los labios como si estuviera hablando. Por ejemplo, cuando un examinador le preguntó si estaba sedienta, ella movió sus labios como para decir «Oui» (La paciente hablaba francés).

La agramaticalidad y la anomia de la afasia de Broca normalmente se deben a un daño subcortical o un daño de la neocorteza de la región inferior del lóbulo frontal. Estos datos se basan en un estudio de TEP, realizado por Stromswold y cols. (1996). En él, los sujetos escuchaban frases sintácticamente complejas y tenían que decidir si tenían sentido. Por ejemplo, «El perro al que el gato arañó persiguió al ratón» tiene sentido, pero «El ratón al que el gato arañó persiguió al perro» no lo tiene. Escuchar frases como éstas y juzgar si son plausibles indudablemente ejercita circuitos neurales implicados en la comprensión gramatical —y los investigadores encontraron que al hacerlo aumentaba la actividad del área de Broca, especialmente en la parte más cercana a la cisura lateral—. En un estudio con RM funcional llevado a cabo con sujetos japoneses se obtuvieron resultados similares (Inui y cols., 1998).

Algunos experimentos han demostrado que a las personas con afasia de Broca les resulta difícil realizar una secuencia de instrucciones como «Coge el círculo rojo y toca el cuadrado verde con él». (Boller y Dennis, 1979). Este hallazgo, junto con los otros síntomas que se han descrito en el presente apartado, sugiere que una función importante de lóbulo frontal izquierdo consiste en programar secuencias —de los movimientos de los músculos del habla (produciendo palabras) y de las palabras (comprendiendo y produciendo un habla gramatical)—.

Comprensión del habla

La comprensión del habla obviamente comienza en el sistema auditivo, que detecta y analiza los sonidos. Pero *reconocer* palabras es una cosa; *comprenderlas* —entender su significado— es otra. Reconocer una palabra hablada es una tarea perceptiva compleja que se basa en los recuer-

dos de secuencias de sonidos. Al parecer, esta tarea la llevan a cabo circuitos neurales localizados en la parte media y posterior de la circunvolución temporal superior del hemisferio izquierdo, una región que ha llegado a conocerse como **área de Wernicke** (véase de nuevo la ***figura 15.2***).

Afasia de Wernicke: descripción

Las características principales de la **afasia de Wernicke** son comprensión deficiente del habla y producción de lenguaje carente de significado. A diferencia de la afasia de Broca, el habla en la afasia de Wernicke es fluida y no resulta una tarea ardua: la persona no se esfuerza para articular las palabras y no parece estar buscándolas. El paciente mantiene una entonación melódica, elevando y bajando la voz de un modo normal. Cuando se escucha hablar a un paciente con afasia de Wernicke, su lenguaje parece ser gramatical. Es decir, utiliza palabras funcionales, como *el* y *pero*, y emplea tiempos verbales complejos y oraciones subordinadas. Sin embargo, utiliza pocas palabras con contenido, y las palabras que enlaza no forman una frase con sentido. En casos extremos, el lenguaje se deteriora hasta llegar a ser un revoltijo incomprensible, como se ilustra en la siguiente cita:

> *Examinador:* ¿Qué tipo de trabajo realizaba antes de ingresar en el hospital?
>
> *Paciente:* Nunca, ahora teno heyge quiero decirle que eso pasó cuando pasó cuando alquiló. Su —su col bajó aquí y está— y consiguió alquil algo. Pasó. En esstas cordelerías estaban con él para su —es amigo— como era. Y justo esto pasó así no sé, no trajo alrededor nada. Y no lo pagó. Y desplazados todos d esos areglos de la pess de ssu desd cuando. En esos pisos ahora y así. Él no los había tenido a elos por aquí. (Kertesz, 1981, p.73)

Debido al déficit lingüístico de quienes padecen afasia de Wernicke, cuando se intenta evaluar su capacidad para comprender el habla, hay que pedirles que usen respuestas no verbales. Es decir, no se puede suponer que no entienden lo que los demás les dicen sólo porque no den la respuesta apropiada. Una prueba de comprensión frecuentemente utilizada evalúa su capacidad para entender pidiéndoles que señalen objetos que están en una mesa frente a ellos. Por ejemplo, se les pide: «Señale el que contiene tinta». Si señalan un objeto que no es el bolígrafo, no han entendido lo que se les pide. Cuando se les evalúa de esta manera, los pacientes con afasia de Wernicke grave muestran, en efecto, escasa comprensión.

Algo a destacar en personas con afasia de Wernicke es que a menudo parecen no ser conscientes de su déficit. Es decir, no parecen reconocer que su habla es incorrecta, ni tampoco que no pueden entender el habla de los demás. No parecen preocuparse cuando alguien les dice algo, incluso aunque sea evidente que no pueden entender lo que escuchan. Tal vez su déficit de comprensión les impide darse cuenta de que lo que dicen y lo que oyen no tiene sentido. Siguen acudiendo a reuniones sociales, toman la palabra en la conversación con el examinador aunque no entiendan lo que éste les dice y lo que ellos dicen a su vez tenga poco sentido. Siguen siendo sensibles a la expresión facial y el tono de voz de los demás, y comienzan a hablar cuando se les pregunta algo y se hace una pausa para que respondan. Un paciente con afasia de Wernicke dio las siguientes respuestas al pedirle que nombrara diez objetos habituales:

toothbrush (cepillo de dientes) → «stoktery»
cigarette (cigarrillo) → «cigarette»
pen (bolígrafo) → «tankt»
knife (cuchillo) → «nike»
fork (tenedor) → «fahk»
quarter (barrio) → «minkt»
pen (bolígrafo) → «spentee»
matches (cerillas) → «senktr»
key (llave) → «seek»
comb (peine) → «sahk»

Actuó seguro de sí mismo y no dio muestras de reconocer que la mayoría de sus respuestas no tenían significado. Las respuestas que dio no eran simplemente palabras nuevas que se había inventado: se le pidió varias veces que nombrara los objetos y dio respuestas diferentes cada vez (excepto en el caso de *cigarrillo*, que siempre denominó correctamente). Puede escucharse el habla de pacientes con afasia de Wernicke en la ***animación 15.1: Voces de la afasia: afasia de Wernicke.***

Para saber más acerca de la afasia de Wernicke, véase el CD interactivo.

Afasia de Wernicke: análisis

Ya que la circunvolución temporal superior es una región de la corteza auditiva de asociación, y puesto que el déficit de comprensión es tan notable en la afasia de Wernicke, este trastorno se ha considerado una afasia de recepción. Wernicke sugirió que el área que ahora lleva su nombre es la sede de los *recuerdos de las secuencias de los sonidos que constituyen las palabras.* Esta hipótesis es razonable: sugiere que la corteza auditiva de asociación de la circunvolución temporal superior reconoce los sonidos de las palabras, así como la corteza visual asociativa de la circunvolución temporal inferior reconoce los objetos que se ven.

área de Wernicke Región de la corteza auditiva de asociación del lóbulo temporal izquierdo de seres humanos que es importante para comprender las palabras y producir un lenguaje con significado.

afasia de Wernicke Una forma de afasia, caracterizada por una deficiente comprensión del habla y un lenguaje fluido pero sin significado.

Parece haber pocas dudas de que el área de Wernicke esté implicada en el aprendizaje. De hecho, Jacobs, Schall y Scheibel (1993) encontraron que la longitud media de las dendritas apicales de las células piramidales del área de Wernicke se relacionaba positivamente con el nivel educativo de la persona.

Pero ¿por qué el daño de un área que es responsable de la capacidad de reconocer las palabras habladas tendría que alterar la capacidad de las personas para hablar? De hecho, no lo hace; la afasia de Wernicke, al igual que la afasia de Broca, parece consistir en realidad en varios déficits. Las capacidades alteradas incluyen el *reconocimiento de las palabras habladas, la comprensión del significado de las palabras, y la capacidad para convertir los pensamientos en palabras.* Consideremos por separado cada una de estas capacidades.

Reconocimiento: sordera pura para palabras

Como se mencionó en la introducción de este apartado, *reconocer* una palabra no es lo mismo que *comprenderla.* Si se escucha una palabra extranjera varias veces, se aprenderá a reconocerla; pero a no ser que alguien nos diga lo que significa, no se comprenderá. El reconocimiento es una tarea perceptiva; la comprensión implica recuperar de la memoria información adicional.

El daño del lóbulo temporal izquierdo puede producir un trastorno del reconocimiento auditivo de la palabra, no contaminado por otros problemas. Este síndrome se denomina **sordera pura para palabras.** Aunque las personas con sordera pura para palabras no están sordas, no pueden entender el habla. Como un paciente explicó: «Puedo oírle hablar, sólo que no puedo entender lo que está diciendo». Otro dijo: «Es como si hubiera un cortocircuito en alguna parte, y mis oídos no estuvieran conectados con mi voz». (Saffran, Marin, y Yeni-Komshian, 1976, p. 211). Estos pacientes pueden reconocer sonidos no relacionados con el habla, tales como el ladrido de un perro, el sonido del timbre de la puerta y el gorjeo de un pájaro. A menudo, pueden reconocer la emoción que expresa la entonación del habla, aun cuando no puedan comprender lo que se está diciendo. Y lo que es más significativo, su propia habla es excelente. Frecuentemente pueden entender lo que otros dicen leyendo sus labios. Pueden asimismo leer y escribir, y a veces piden a las personas que se comuniquen con ellos mediante la escritura. Está claro que la sordera pura para palabras no es una incapacidad para comprender el significado de las palabras; si fuera así, las personas con este trastorno no serían capaces de leer los labios de los demás o de leer palabras escritas en un papel.

Los estudios de neuroimagen funcional confirman que la percepción de los sonidos del habla activa neuronas de la corteza auditiva de asociación de la circunvolución temporal superior. Belin y cols. (2000) encontraron que cuando presentaban discursos cada vez más distorsionados, se observaba una disminución paralela de la capacidad de los sujetos para reconocer palabras y del nivel de activación de la circunvolución temporal superior. También hallaron regiones que respondían a sonidos vocales no pertenecientes al habla, como la risa, la tos o los suspiros.

Aunque varios estudios se ha encontrado que los sonidos del habla activan regiones de la corteza temporal superior, Scott y cols. (2000) prepararon una versión transformada mediante ordenador del habla normal que preservaba la complejidad de los sonidos del habla, pero los hacía ininteligibles. También prepararon una versión que suprimía gran parte de la complejidad del habla, pero no

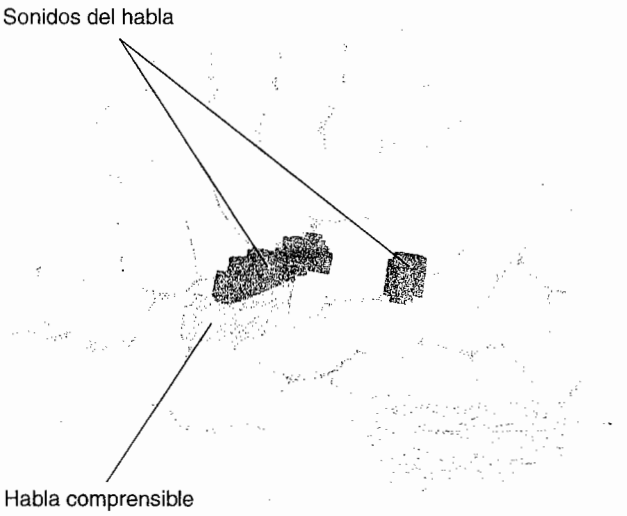


Figura 15.7

Resultados de exploraciones con TEP mostrando las regiones del lóbulo temporal superior que responden a los sonidos del habla. *Rojo*: regiones que responden a información fonética (sonidos del habla normal, o habla transformada por ordenador que preservó la complejidad de los sonidos del habla, pero los hizo ininteligibles). *Amarillo*: región que respondió solamente al habla inteligible (sonidos del habla normal o habla transformada por ordenador que suprimió la mayor parte de las frecuencias normales en el habla, pero conservó su inteligibilidad).

(Modificado de Scott, S. K., Blank, E. C., Rosen, S., y Wise, R. J. S. *Brain,* 2000, *123,* 2400-2406).

sordera pura para palabras Capacidad de escuchar, hablar y (por lo general) leer y escribir, sin ser capaz de comprender el significado del discurso; se debe a una lesión en el área de Wernicke o una alteración de las aferencias auditivas a dicha región.

obstante podía entenderse. Scott y sus colegas encontraron que tres regiones del lóbulo temporal superior se activaban ante la información fonética —es decir, sonidos del habla, independientemente de su inteligibilidad—. Una de esas regiones era activada sólo por la inteligibilidad —lenguaje que podía entenderse, independientemente de la complejidad—. Es posible que el daño de esta región (o de sus aferencias) sea responsable de la sordera pura para palabras (véase la ***figura 15.7*** y escúchense las transformaciones del habla en la ***animación 15.2: Percepción del lenguaje.***)

Para saber más sobre la percepción del lenguaje véase el CD interactivo.

¿Qué es lo que interviene en el análisis de los sonidos del habla? ¿Qué tareas en concreto ha de realizar el sistema auditivo? Y ¿cuáles son las diferencias en las funciones de la corteza auditiva de asociación de los hemisferios izquierdo y derecho? La mayor parte de los investigadores opinan que el hemisferio izquierdo está principalmente implicado en valorar el desarrollo cronológico de los componentes de sonidos complejos que cambian rápidamente, mientras que el hemisferio derecho lo está en valorar componentes que cambian más lentamente, incluyendo la melodía. La evidencia sugiere que el aspecto más decisivo de los sonidos del habla es el ritmo, no el tono. Podemos reconocer las palabras tanto si están expresadas con el tono grave de un hombre o con el tono agudo de una mujer o un niño. De hecho, como se puede escuchar en la animación 15.2, podemos entender un habla cuya información tonal se haya suprimido casi por completo, dejando sólo algo de sonido modulado por las rápidas paradas y comienzos que caracterizan los sonidos del habla humana. Por otro lado, el énfasis o el estado emocional del orador se expresa por el tono y la melodía del habla y por cambios de ritmo mucho más sutiles. En otras palabras, los sonidos que transmiten la identidad de las palabras son muy breves, mientras que aquellos que transmiten la prosodia (énfasis y emoción) duran más. (Como se verá más adelante, el hemisferio derecho está especializado en el reconocimiento de la prosodia). Quizá el sistema auditivo del hemisferio izquierdo esté particularmente especializado en reconocer los acontecimientos acústicos de corta duración.

Tras una revisión de la literatura, Philips y Farmer (1990) sugieren precisamente esta hipótesis. Estos autores señalan que estudios minuciosos de pacientes con sordera pura para palabras han demostrado que los pacientes pueden distinguir entre diferentes vocales, pero no entre diferentes consonantes, en especial entre diferentes consonantes oclusivas, tales como /t/ , /d/, /k/ o /p/. (Los lingüistas representan los sonidos del habla mediante letras o símbolos fonéticos especiales entre barras). Los pacientes con sordera pura para palabras generalmente pueden reconocer las consonantes largas, como /s/, /z/, o /f/ (Díganse para sí mismo estas consonantes, y se verá lo distinto que suenan a las cuatro del primer ejemplo).

Philips y Farmer señalan que los sucesos acústicos importantes en los sonidos del habla se dan en un intervalo temporal que va de unos pocos milisegundos a unas pocas decenas de milisegundos. Los sonidos del habla se producen moviendo rápidamente los labios, la lengua y el paladar blando, lo cual produce sucesos acústicos que sólo pueden distinguirse mediante un detallado análisis. Por el contrario, la mayor parte de los sonidos ambientales no tienen una estructura temporal tan fina. Los autores también hacen notar que la sordera «pura» para palabras no es absolutamente pura. Es decir, cuando se examina minuciosamente a las personas con este trastorno con grabaciones de una serie de sonidos ambientales, tienen dificultad para reconocer al menos algunos de ellos. Aunque la *mayoría* de los sonidos del entorno no tienen una estructura temporal fina, algunos la tienen, y a

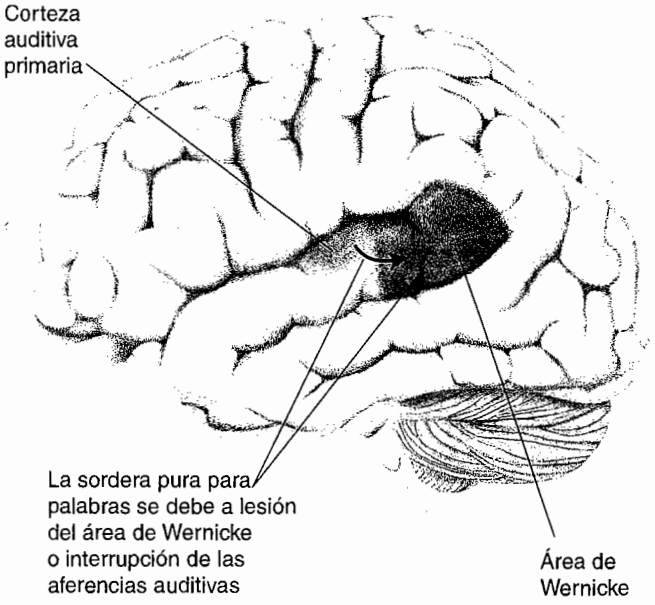
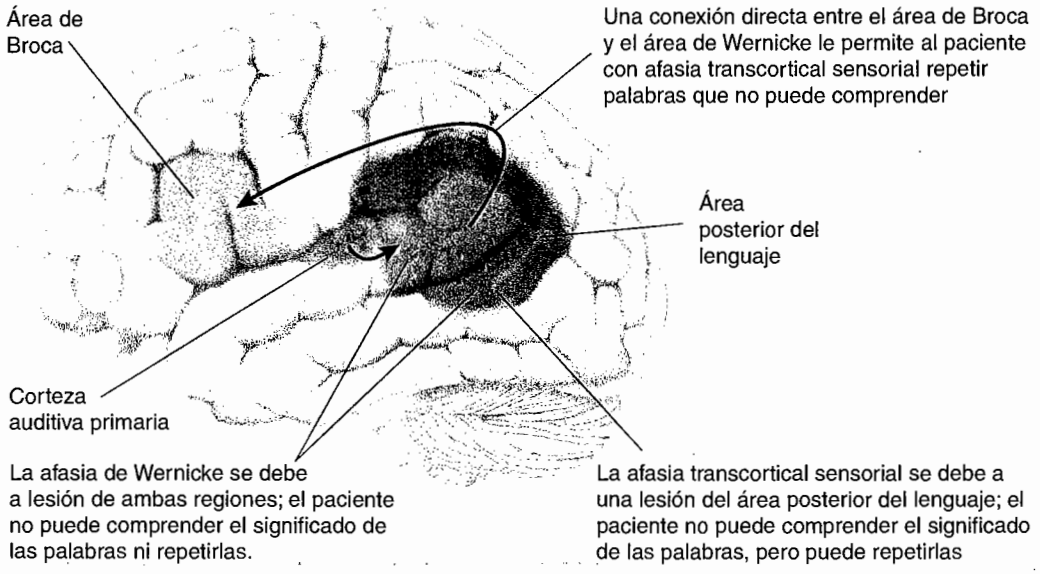


figura 15.8

Lesión cerebral que produce sordera pura para palabras.

figura 15.9

Localización e interconexiones del área posterior del lenguaje y explicación de su papel en la afasia transcortical sensorial y en la afasia de Wernicke.



los pacientes les cuesta reconocerlos. Por ejemplo, un paciente con sordera pura para palabras perdió la capacidad de entender los mensajes en código Morse, aunque conservó la de *enviar* mensajes con ese método.

Al parecer, existen dos tipos de lesión cerebral que pueden causar sordera pura para palabras: la alteración de la entrada de información auditiva al área de Wernicke o el daño del área de Wernicke en sí. La alteración de las aferencias auditivas puede deberse al daño bilateral de la corteza auditiva primaria, o puede estar causada por una lesión de la sustancia blanca del lóbulo temporal izquierdo que interrumpe los axones que llevan información auditiva desde la corteza auditiva primaria al área de Wernicke (Digiovanni y cols., 1992; Takahashi y cols., 1992). Cualquiera de estos tipos de daño —alteración de las aferencias auditivas o lesión del área de Wernicke—altera el análisis de los sonidos de las palabras, impidiendo así reconocer el habla de los demás (véase la ***figura 15.8***).

Comprensión: afasia transcortical sensorial

Los otros síntomas de la afasia de Wernicke —dificultades para comprender el significado de las palabras e incapacidad de expresar los pensamientos mediante un habla significativa— parecen derivar de un daño que se extiende más allá del área de Wernicke por la región que rodea la parte posterior de la cisura lateral, cerca de la confluencia de los lóbulos temporal, occipital y parietal. Eligiendo un término más apropiado, aquí nos referiremos a ella como el *área posterior del lenguaje* (véase la ***figura 15.9***). El área posterior del lenguaje parece funcionar como un lugar de intercambio de información entre la representación auditiva de las palabras y los significados de esas palabras, almacenados como recuerdos en las demás áreas de la corteza sensorial asociativa.

Una lesión restringida al área posterior del lenguaje, que aísla el área de Wernicke del resto del área posterior del lenguaje, produce un trastorno conocido como **afasia transcortical sensorial** (véase la ***figura 15.9***). La diferencia entre la afasia transcortical sensorial y la afasia de Wernicke es que en la primera los pacientes *pueden repetir lo que otros les dicen*; por tanto, pueden reconocer las palabras. Sin embargo, *no pueden comprender el significado de lo que oyen y repiten; ni producir por sí mismos un habla con significado.* ¿Cómo pueden estas personas repetir lo que oyen? Debido a que el área posterior del lenguaje está dañada, en la repetición no participa esta parte del cerebro. Obviamente, ha de haber una conexión directa entre el área de Wernicke y el área de Broca que eluda el paso por el área posterior del lenguaje (véase la ***figura 15.9***).

Boatman y cols. (2000) estimularon varias zonas relacionadas con el lenguaje en el encéfalo de personas a quienes se estaba evaluando para cirugía de la epilepsia. Encontraron que en la mayoría de los casos la estimulación eléctrica de la zona lateral del lóbulo temporal, ventral o anteroventral al área de Wernicke, producía los síntomas de una afasia transcortical sensorial. Los pacientes no podían comprender lo que se les decía cuando recibían la estimulación, pero podían repetir lo que oían (véase la ***figura 15.10***). Estos datos sugieren que quizás el área posterior del lenguaje podría extenderse más rostralmente de lo que se ha representado en la figura 15.9.

afasia transcortical sensorial Trastorno del habla por el que el paciente tiene dificultades para comprender el lenguaje y producir un discurso espontáneo con significado, pero puede repetir lo que oye; se debe a un daño de la región del cerebro posterior al área de Wernicke.

Una mujer sufrió un extenso daño cerebral por inhalación de monóxido de carbono debido a la avería de un calentador de agua. Pasó varios años en el hospital antes de fallecer, sin haber dicho nunca por sí misma algo con sentido. No seguía las instrucciones verbales ni daba señales de comprenderlas. Sin embargo, a menudo repetía lo que se le decía. Por ejemplo, si un examinador le decía: «Por favor, levante la mano derecha» ella repetía: «Por favor, levante la mano derecha». No repetía como un loro: no imitaba acentos diferentes del suyo, y si alguien cometía un error gramatical al decirle algo, a veces repetía la frase correctamente, sin el error. También podía recitar poemas si alguien empezaba a decirlos. Por ejemplo, cuando un examinador dijo: «Las rosas son rojas, las violetas son azules» ella continuó: «El azúcar es dulce y así eres tú». Podía cantar, y así lo hacía si alguien empezaba a cantar una canción que ella conocía. Incluso aprendió nuevas canciones de la radio mientras estaba en el hospital. Recuérdese que, sin embargo, *no daba señales de entender nada de lo que escuchaba o decía*. Este trastorno, junto con la sordera pura para palabras, confirma claramente la conclusión de que *reconocer* palabras habladas y comprenderlas son procesos diferentes e implican distintos mecanismos cerebrales (Geschwind, Quadfasel y Segarra, 1968).

En conclusión, la afasia transcortical sensorial puede observarse en la afasia de Wernicke sin el déficit de repetición. Dicho de otra forma, los síntomas de la afasia de Wernicke están formados por los de la sordera pura para palabras más los de la afasia transcortical sensorial. Como el autor dice a sus estudiantes: AW= ATS + SPP[2]. Por simple álgebra, ATS = AW - SPP, y así sucesivamente (véase de nuevo la ***figura 15.9***).

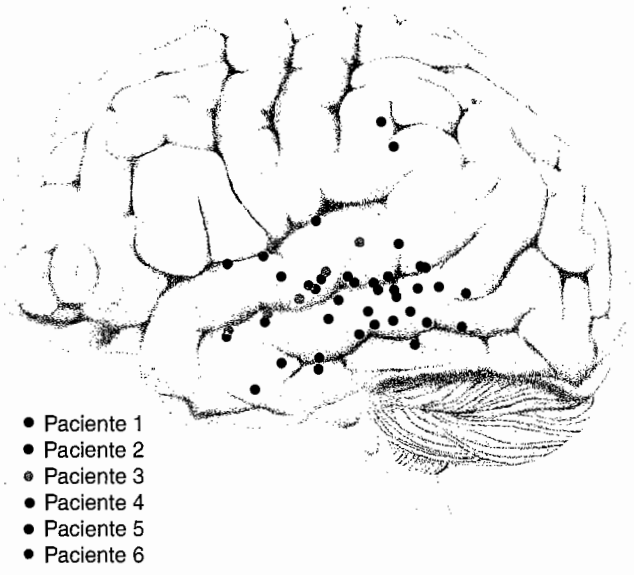


figura 15.10

Localización de las zonas donde la estimulación eléctrica interfirió en la actividad cortical normal y produjo síntomas de afasia transcortical sensorial: pérdida de la comprensión del habla, conservándose la capacidad de repetición.

(Modificado de Boatman, D., Gordon, B., Hart, J., Selnes, O., Miglioretti, D., y Lenz, F. *Brain*, 2000, *123*, 1634-1642).

■ **¿Qué es el significado?** Como se ha visto, el área de Wernicke está implicada en el análisis de los sonidos del habla y, por lo tanto, en el reconocimiento de las palabras. El daño del área posterior del lenguaje no afecta a la capacidad de las personas para reconocer palabras, pero sí a su capacidad para comprenderlas o para producir espontáneamente un habla con significado. Pero ¿qué se quiere decir exactamente con la palabra *significado*? Y ¿qué tipos de mecanismos cerebrales están implicados?

Las palabras se refieren a objetos, acciones o relaciones que se dan en el entorno. De manera que el significado de una palabra se define por determinados recuerdos asociados con ella. Por ejemplo, saber el significado de la palabra *árbol* significa ser capaz de imaginar las características físicas de los árboles: qué aspecto tienen, cómo suena el viento soplando a través de sus hojas, cómo es la corteza, etc. También significa conocer cosas sobre árboles: acerca de sus raíces, brotes, flores, frutos y madera, y la clorofila de sus hojas. Estos recuerdos no se almacenan en las áreas primarias del habla, sino en otras partes del cerebro, especialmente en regiones de la corteza asociativa. Pueden almacenarse diferentes categorías de recuerdos en regiones concretas del cerebro, pero de alguna manera están enlazadas, de forma que al escuchar la palabra *árbol* se activan todas ellas. (Como se vio en el capítulo 14, la formación hipocampal está implicada en este proceso de integrar recuerdos relacionados).

Al pensar en los mecanismos verbales cerebrales implicados en el reconocimiento de las palabras y la comprensión de su significado, al autor le parece que el concepto de diccionario sirve como una analogía útil. En los diccionarios hay entradas (las palabras) y definiciones (los significados de las palabras). En el cerebro tenemos al menos dos tipos de entradas: auditivas y visuales. Es decir, podemos buscar una palabra atendiendo a cómo suena o a cómo se ve (en la escritura). Consideremos justo un tipo de entrada: el sonido de una palabra (La lectura y la escritura se estudiarán más adelante en este capítulo). Escuchamos una palabra conocida y entendemos su significado. ¿Cómo lo hacemos?

Primero, hemos de reconocer la secuencia de sonidos que constituyen la palabra —encontramos la entrada auditiva para la palabra en nuestro «diccionario»—. Como se vio, esta entrada aparece en el área de Wernicke. Después, deben activarse los recuerdos que constituyen el significado de la palabra. Supuestamente, el área de Wernicke

[2] Afasia de Wernicke = Afasia transcortical sensorial + Sordera pura para palabras. (Nota de la T.)

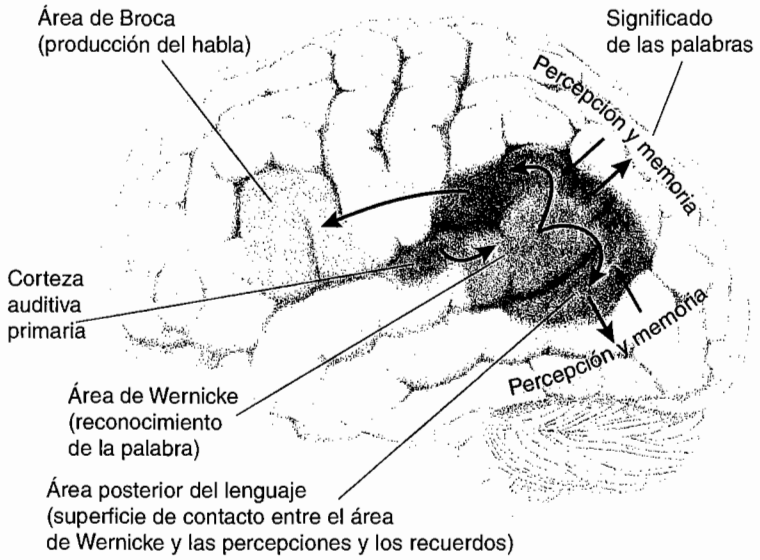


Figura 15.11
El «diccionario» del cerebro. En el área de Wernicke se hallan las aferencias auditivas de las palabras; los significados se localizan como recuerdos en las áreas sensoriales de asociación. Las flechas negras representan la comprensión de las palabras —la activación de recuerdos que corresponden al significado de una palabra—. Las flechas rojas representan la traducción de pensamientos o percepciones a palabras.

se conecta —a través del área posterior del lenguaje— con los circuitos neurales que contienen estos recuerdos (véase la ***figura 15.11***).

El principio de Hebb, que se estudió en el capítulo 13, puede aplicarse para explicar la adquisición de palabras y su significado. Recuérdese que dicho principio sostiene que cuando neuronas interconectadas se activan repetidamente al mismo tiempo, las conexiones sinápticas entre ellas se fortalecen. Por lo tanto, cuando escuchamos una palabra varias veces, se activa una serie particular de neuronas del lóbulo temporal superior y, con el tiempo, sus interconexiones se fortalecen. (También podría ser que escucháramos la palabra una vez y la repitiéramos, activando así estas neuronas lo suficiente como para que se fortalecieran sus interconexiones). Como señaló Hebb, las neuronas que se activan al mismo tiempo se convierten en una *asamblea celular* —una agrupación de neuronas interconectadas—.

Supóngase que la palabra es «pelota», y un niño la escucha varias veces mientras juega con una o simplemente mirándola. Las asambleas celulares del área de Wernicke constituirán la memoria del sonido de la palabra, mientras que las asambleas celulares de la corteza visual asociativa constituirán la memoria de la pelota en el niño. Y debido a que estas dos asambleas celulares, que podemos figurarnos como la entrada auditiva de la palabra en el diccionario del cerebro y su definición, se activan al mismo tiempo, quedan ligadas mediante axones que interconectan estas dos regiones. El principio de Hebb predice que también pueden darse otras interconexiones. Por ejemplo, si el niño repite satisfactoriamente la palabra «pelota», se desarrollará una tercera asamblea celular en el área de Broca, que se encarga de la pronunciación de la palabra. Finalmente, se desarrollarán interconexiones entre estas tres áreas, de modo que el niño será capaz de decir «pelota» cuando la vea o quiera jugar con ella, y buscará la pelota cuando algún otro diga la palabra. Al final, el niño aprenderá que otros objetos redondos de diferentes colores y tamaños son también pelotas, y así sucesivamente. Pulvermüller (1999) amplía esta explicación del «diccionario del cerebro» (el término es mío, no suyo), dando más detalles.

El proceso opera a la inversa cuando describimos con palabras nuestros pensamientos o percepciones. Supongamos que queremos contar a alguien que acabamos de plantar un árbol en nuestro jardín. Los pensamientos sobre el árbol (por ejemplo, una imagen visual de él) tienen lugar en nuestra corteza asociativa —la corteza visual asociativa, en este ejemplo—. La información sobre la actividad de estos circuitos primero activa circuitos de neuronas en el área posterior del lenguaje y después circuitos de neuronas en el área de Broca, la cual hace que las palabras se coloquen en serie formando una frase gramatical y se pronuncien (véase la ***figura 15.11***).

¿Qué pruebas tenemos de que los significados de las palabras están representados por asambleas celulares localizadas en varias regiones de la corteza asociativa? La mejor prueba procede del hecho de que la lesión de determinadas regiones de la corteza sensorial asociativa puede dañar determinados tipos de información, suprimiendo así determinados tipos de significados.

Conocí a una paciente que recientemente había sufrido un ictus que dañó la parte de su lóbulo parietal derecho implicada en la percepción espacial. Estaba alerta y era inteligente, y no presentaba signos de afasia. Sin embargo, estaba confusa respecto a las direcciones y otras relaciones espaciales. Cuando se le pedía, podía señalar el techo y el suelo, pero no era capaz de decir cual está *encima* del otro. Su percepción de otras personas parecía ser enteramente normal, pero no podía decir si la cabeza de una persona está en la parte *superior* o *inferior* del cuerpo.

Escribí una serie de preguntas de opción múltiple para evaluar su capacidad de usar palabras que denotan relaciones espaciales. Los resultados de la prueba indicaron que no sabía el significado de palabras como *encima, debajo y bajo* cuando se referían a relaciones espaciales, pero podía usar esas palabras normalmente cuando aludían a relaciones no espaciales. Por ejemplo, he aquí algunas de sus respuestas incorrectas cuando las palabras describían relaciones espaciales:

Las ramas de un árbol están *bajo* sus raíces.

El cielo está *debajo*.

El techo está *bajo* el suelo.

Sólo consiguió 10 respuestas correctas de los 60 elementos de la prueba. Por el contrario, obtuvo los ocho elementos correctos cuando las palabras se referían a relaciones no espaciales como las siguientes:

Tras el intercambio de saludos, se pusieron (*got down* o *bajaron*) a negociar.

Se sintió mal y vomitó (*threw up* o *devolver*).

El daño de parte de la corteza asociativa del lóbulo parietal *izquierdo* puede producir una incapacidad para nombrar las partes del cuerpo. Este trastorno se denomina **autotopagnosia**, o «deficiente conocimiento de la topografía de uno mismo». (Un término más adecuado hubiera sido *autotopanomia*: «deficiente denominación de la topografía de uno mismo»). Las personas que lo padecen, quienes por lo demás pueden conversar normalmente, no pueden señalar con seguridad su codo, su rodilla o su mejilla cuando se les pide hacerlo, ni tampoco pueden nombrar la parte de su propio cuerpo que el examinador señala. Sin embargo, no tienen dificultades para entender el significado de otras palabras.

Otros investigadores han informado acerca de déficits verbales que incluyen la alteración de categorías semánticas específicas. McCarthy y Warrington (1988) comunicaron el caso de un hombre con daño en el lóbulo temporal izquierdo (el paciente T. B.), quien era incapaz de explicar el significado de palabras que denotaban cosas vivas. Por ejemplo, cuando se le pidió que definiera la palabra *rinoceronte*, dijo: «Animal, no puedo decirle qué hace». Sin embargo, cuando se le mostró una *imagen* de un rinoceronte, dijo: «Es enorme, pesa más de una tonelada, vive en África». De forma similar, cuando se le preguntó qué era un *delfín*, respondió: «Un pez o un pájaro»; pero al ver la *imagen* de un delfín respondía diciendo «El delfín vive en el agua... se les entrena para saltar fuera del agua... en América, durante los años de la guerra, comenzaron a valerse de este animal excepcional para llegar a los barcos e inspeccionarlos». Es indudable que el paciente T. B. no había perdido sus conocimientos acerca de animales específicos, sino sólo la capacidad de nombrarlos. Probablemente, el daño de su cerebro desconectó los circuitos cerebrales implicados en reconocer las palabras de los implicados en sus recuerdos de los animales. Cuando se le pidió a T. B. que definiera los significados de palabras que aludían a objetos inanimados (como *farol* o *carretilla*), no tuvo ningún problema en absoluto.

Estudios de neuroimagen funcional realizados en personas sin daño cerebral confirman estos hallazgos. Varios experimentos han hallado que la percepción de palabras y conceptos de diferentes categorías activan diferentes partes del cerebro. Por ejemplo, Spitzer y cols. (1995) hicieron que personas denominaran ilustraciones de elementos que pertenecían a cuatro categorías distintas: animales, muebles, frutas e instrumentos Las imágenes de RM funcional revelaron algunos lugares de activación específicos para categorías en los lóbulos frontal y temporal.

Algunos pacientes tienen déficits incluso más específicos; Semenza y Zelbin (1989) describieron el caso del paciente P. C., quién tenía gran dificultad con los nombres propios (nombres de personas y lugares). Damasio y cols. (1991) estudiaron a varios pacientes con déficits similares, concluyendo que la anomia para nombres propios está causada por un daño del lóbulo temporal (el polo rostral del lóbulo temporal); mientras que la anomia para los nombres comunes se debe a un daño de la corteza temporal inferior. Un estudio de registro eléctrico encontró asimismo activación de diferentes regiones ante nombres propios y comunes (Proverbio y cols., 2001). Damasio y sus colegas sugieren que la diferencia principal entre los dos tipos de palabras es que los nombres propios son específicos para individualidades particulares (personas o lugares), mientras que los nombres comunes se aplican a *categorías*. Es posible que la corteza del polo temporal intervenga específicamente en el reconocimiento de individualidades. Esta sugerencia fue respaldada por un estudio de neuroimagen funcional realizado en el laboratorio de Damasio (Grabowski y cols., 2001). Los investigadores encontraron que cuando se trataba de dar nombre a imágenes ya fuera de paisajes conocidos o de caras de famosos, el polo temporal izquierdo se activaba.

Hamberger y cols. (2001) pidieron a pacientes que estaban siendo evaluados para una posible cirugía de epilepsia que intentaran denominar objetos comunes. Los elementos de la prueba se presentaron visual o acústicamente; se les mostraron dibujos de objetos a los pacientes o escucharon descripciones orales como: «Lo que un rey se pone en la cabeza». Mientras los pacientes estaban realizando esta tarea, los experimentadores estimularon diferentes regiones del lóbulo temporal y del parietal situadas en la zona inmediatamente dorsal a la cisura lateral. Como

autotopagnosia Incapacidad para nombrar partes del cuerpo o para identificar las partes del cuerpo que otra persona nombra.

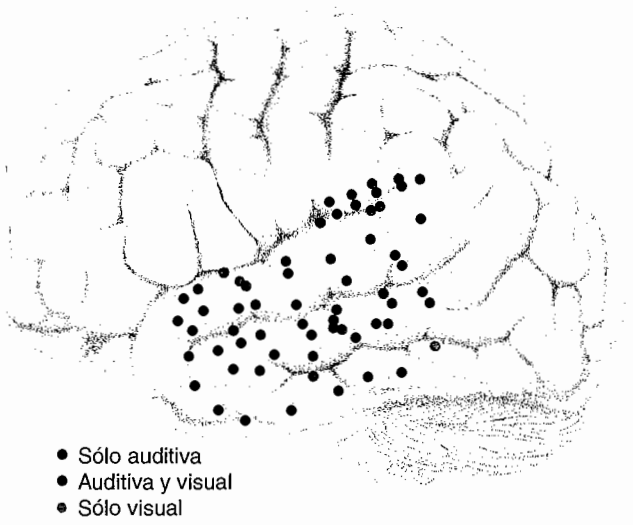


FIGURA 15.12

Localización de las zonas de la corteza temporal lateral y puntos adyacentes donde la estimulación eléctrica interfirió en la denominación visual (dibujos de objetos comunes) o la denominación auditiva (definiciones habladas de elementos comunes).

(Modificado de Hamberger, M. J., Goodman, R. R., Perrine, K.,y Tamny, T. *Neurology,* 2001, *56,* 56–61).

se puede ver en la figura 15.12, la estimulación de diferentes regiones afectó a la denominación inducida por las claves auditivas y visuales (véase la ***figura 15.12***).

Hasta el momento, la mayor parte de los estudios que aquí se han descrito tienen que ver con la comprensión de conceptos simples: dirección y orientación espacial, partes del cuerpo, animales, y otros objetos concretos. Pero el habla también expresa conceptos abstractos, muchos de los cuales son bastante sutiles. ¿Qué partes del cerebro se encargan de la comprensión del significado que encierran refranes como «las personas que viven en casas de cristal no deberían tirar piedras», o de la moraleja de fábulas como la de la carrera de la tortuga y la liebre?

Los estudios de los pacientes con daño cerebral sugieren que la comprensión de los aspectos figurativos, más sutiles, del habla implica en particular al hemisferio derecho (Brownell y cols., 1983, 1990). Los estudios de neuroimagen funcional confirman estas observaciones. Bottini y cols. (1994) hicieron que varias personas escucharan frases y juzgaran su plausibilidad. Algunas frases eran sencillas y factibles. Por ejemplo: «El anciano usa una rama como bastón para caminar» es plausible, mientras que «La señora usa un cubo como bastón para caminar» no lo es. Otras frases presentaban metáforas, cuya comprensión va más allá del significado literal de las palabras. Por ejemplo, «El anciano tuvo la cabeza llena de pájaros» es plausible, mientras que «El anciano tuvo la cabeza llena de puertas de granero» no lo es. Los investigadores encontraron que enjuiciar las metáforas activaba partes del hemisferio derecho, pero enjuiciar frases factibles no lo hacía. Nichelli y cols. (1995) hallaron que enjuiciar la moral de las fábulas de Esopo (en contraposición a juzgar aspectos más superficiales de las historias) activaba también otras regiones del hemisferio derecho.

Repetición: afasia de conducción Como se vio anteriormente en este apartado, el hecho de que las personas con afasia transcortical sensorial puedan repetir lo que oyen sugiere que hay una conexión directa entre el área de Wernicke y el área de Broca —y la hay: el **fascículo arqueado** («haz en forma de arco»)—. Parece ser que este haz de axones transmite información sobre los *sonidos* de las palabras, pero no de sus *significados.* La mejor prueba de esta conclusión la aporta un síndrome conocido como afasia de conducción, provocado por una lesión del lóbulo parietal inferior, la cual se extiende por la sustancia blanca subcortical y daña al fascículo arqueado (Damasio y Damasio, 1980) (véase la ***figura 15.13***).

La **afasia de conducción** se caracteriza por un habla fluida y con significado, comprensión relativamente buena, pero repetición muy deficiente Por ejemplo, el habla espontánea del paciente L. B. (estudiado por Margolin y Walker, 1981) era excelente: hizo muy pocos errores y no tuvo dificultad en denominar objetos. Pero veamos cuál era el rendimiento del paciente L. B. cuando se le pedía que repitiera palabras (puede escucharse la voz de este paciente en la ***animación 5.1: Voces de la afasia: afasia de conducción***).

Para saber más sobre la afasia de conducción, véase el CD interactivo.

Examinador: Bicicleta.
Paciente: Bicicleta.
Examinador: Hipopótamo.
Paciente: Hipopótamo.
Examinador: Blaynge.
Paciente: No lo he entendido.
Examinador: De acuerdo, algunas de estas pueden no ser palabras reales, sino sólo sonidos. Blaynge.
Paciente: Yo no...
Examinador: Palidecer.
Paciente: Palidecer.
Examinador: Norte.
Paciente: Norte.
Examinador: Rilld.
Paciente: No p... , no puedo decirlo.

fascículo arqueado Haz de axones que conectan el área de Wernicke con el área de Broca; su lesión produce afasia de conducción.

afasia de conducción Afasia caracterizada por incapacidad de repetir las palabras que se escuchan, pero conservando la capacidad de hablar normalmente y de comprender el habla de los demás.



figura

Imágenes de RM que muestran el daño subcortical responsable de un caso de afasia de conducción. Esta lesión dañó el fascículo arqueado, un haz de fibras que conectan el área de Wernicke con la de Broca.

(De Arnett, P. A., Rao, S. M., Hussain, M., Swanson, S. J., y Hammeke, T. A. *Neurology,* 1996, *47,* 576-578).

Se habrá observado que el paciente puede repetir palabras sueltas (todas sustantivos, en este caso) pero falla rotundamente al repetir palabras vacías (palabras sin sentido). Y como se puede escuchar en la animación, es capaz de repetir una frase de tres palabras con sentido, pero no con tres palabras no relacionadas. Los pacientes con afasia de conducción pueden repetir los sonidos lingüísticos que escuchan *sólo si dichos sonidos tienen significado.*

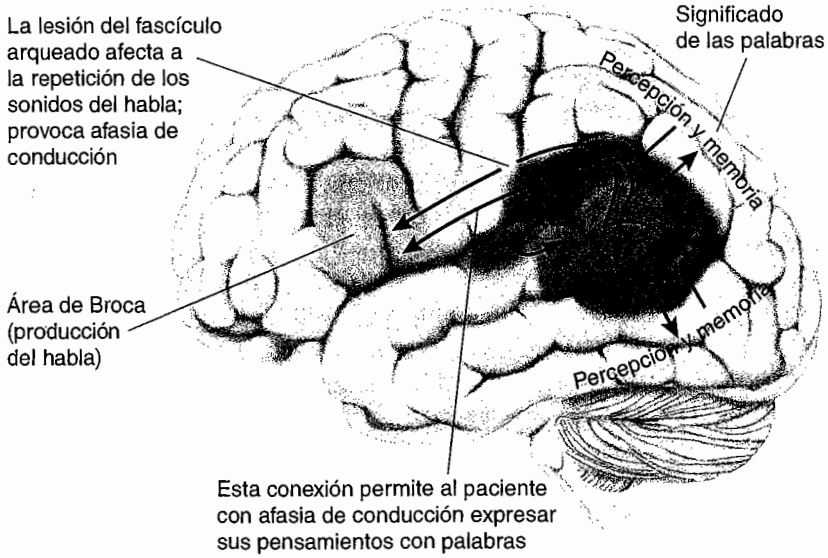
En ocasiones, cuando a una persona con afasia de conducción se le pide que repita una palabra, dice una con el mismo significado —o al menos, una relacionada—. Por ejemplo, si el examinador dice *casa,* el paciente puede decir *hogar.* Si el examinador dice *silla,* el paciente puede decir *sentar.* Un paciente respondió lo siguiente cuando se le pidió que repitiera una frase completa:

Examinador: El goteo del depósito de gasolina del coche ensució la carretera.

Paciente: El depósito del coche goteaba e hizo un revoltijo en la calle.

Los síntomas que se observan en la afasia transcortical sensorial y en la afasia de conducción llevan a concluir que existen vías que conectan los mecanismos del lenguaje del lóbulo temporal con los del lóbulo frontal. La vía directa a través del fascículo arqueado sólo transmite los sonidos del lenguaje desde el área de Wernicke al área de Broca. Usamos esta vía para repetir palabras desconocidas —por ejemplo, cuando estamos aprendiendo una lengua extranjera o una nueva palabra en nuestra propia lengua, o cuando estamos intentando repetir una palabra vacía como *blaynge*— . La segunda vía, entre el área posterior del lenguaje y el área de Broca, es indirecta y se basa en el *significado* de las palabras, no en los sonidos que la componen. Cuando los pacientes con afasia de conducción escuchan una palabra o una frase, el significado de lo que escuchan evoca algún tipo de imagen relacionada con su significado. (El paciente del segundo ejemplo posiblemente imaginó que estaba viendo un automóvil que goteaba gasolina en el pavimento). Son, por lo tanto, capaces de describir esa imagen, así como traducirían sus pensamientos en palabras. Por supuesto, las palabras que eligen pueden no ser las mismas que las que ha utilizado la persona que les habló (véase la ***figura 15.14***).

Los síntomas de la afasia de conducción indican que la conexión entre el área de Wernicke y la de Broca parece desempeñar un papel importante en la memoria a corto plazo de las palabras y los sonidos del habla que se acaban de escuchar. Probablemente, la fijación de tal información puede llevarse a cabo «hablando para nuestros adentros», sin tener que decir nada en voz alta. Imaginarnos a nosotros mismos diciendo las palabras activa la región del área de Broca, mientras que imaginar que las



figura

Una posible explicación de la afasia de conducción. Una lesión que dañe el fascículo arqueado altera la transmisión de información auditiva, pero no de información relacionada con el significado, al lóbulo frontal.

estamos escuchando activa el área auditiva de asociación del lóbulo temporal. Entre estas dos regiones, conectadas por el fascículo arqueado (el cual contiene axones que viajan en *ambas* direcciones) circula información hacia atrás y hacia delante, manteniendo activa la memoria a corto plazo. Baddeley (1993) se refiere a este circuito como el *bucle fonológico.*

Hay estudios de neuroimagen funcional que apoyan esta hipótesis. Por ejemplo, Paulesu, Frith y Frackowiak (1993) observaron que el área de Broca y una región del área posterior del lenguaje se activaban mientras los sujetos estaban recordando series de seis consonantes (véase la ***figura 15.15***). Fiez y cols. (1996) obtuvieron resultados similares en una tarea que requería que los sujetos recordaran seudo palabras pronunciables. Encontraron que los sujetos que mejor llevaron a cabo esta tarea eran aquellos que mostraban la mayor activación del área de Broca, mientras que los sujetos que lo hicieron peor presentaron una mayor activación en el lóbulo occipital. Los sujetos leyeron las seudo palabras en una pantalla antes de que se les realizara una exploración con TEP, y luego las recordaron durante los 40 segundos que el aparato estaba haciendo el escáner. Quizás, razonaron Fiez y sus colegas, los sujetos que lo hicieron peor estaban intentando recordar a qué se parecían las seudo palabras en vez de cómo sonaban, una estrategia menos eficaz para una tarea como ésta.

Memoria de palabras: afasia anómica

Como ya se ha señalado, la anomia, en una forma o en otra, es uno de los distintivos de la afasia. Sin embargo, un tipo de afasia consiste en una anomia casi pura, careciendo los otros síntomas de consecuencias. El habla de pacientes con afasia anómica es fluida y gramatical, y su comprensión es excelente; pero tienen dificultades para encontrar las palabras adecuadas. A menudo emplean **circunloquios** (literalmente, «hablar dando rodeos») para aproximarse a las palabras olvidadas. La afasia anómica es diferente de la afasia de Wernicke. Las personas con afasia anómica pueden entender lo que otros dicen, y lo que ellas dicen tiene perfecto sentido, aunque con frecuencia eligen un modo indirecto de decirlo.

La siguiente cita es de una paciente a la que estudiaron el autor y unos colegas (Margolin, Marcel, y Carlson, 1985). Se le pidió que describiera la imagen de la cocina representada anteriormente, en la ***figura 15.1***. Sus pausas, que se señalan mediante puntos suspensivos, indican problemas para encontrar palabras. En algunos casos, cuando no podía encontrar una palabra, daba en su lugar una definición (una forma de circunloquio) o seguía una nueva pista. Se han añadido entre corchetes las palabras que nos parece que intentaba usar. (Puede escucharse la voz de esta paciente en la ***animación 5.1: Voces de la afasia: afasia anómica***).

Para saber más sobre la afasia anómica, véase el CD interactivo.

Examinador: Coméntenos esta imagen.

Paciente: Es una mujer que tiene dos hijos, un niño y una niña, y su hijo va a subir al... armario de la cocina para sacar (coger) fuera de (la caja de galletas)... unas... galletas que posiblemente ha hecho ella, y entonces se ha resbalado (caído)... la otra dirección (hacia atrás) ... del... lo que estaba subido (taburete), yéndose hacia el... el armario (suelo) y si se cae para atrás podría tener problemas (hacerse daño), porque eso (el taburete) no está equilibrado.

La anomia se ha descrito como una amnesia parcial para palabras. Puede deberse a lesiones tanto en las regiones posteriores o anteriores del cerebro, pero sólo las posteriores producen una anomia *fluida.* La localización más probable de las lesiones que producen anomia sin los otros síntomas de afasia, tales como déficits de comprensión, agramaticalidad, o dificultades en la articulación, es el lóbulo frontal o el parietal izquierdo, por lo general respetando el área de Wernicke. En el caso de la mujer descrito anteriormente, el daño incluía la zona media e inferior de la circunvolución temporal, que abarca una importante región de la corteza visual asociativa. El área de Wernicke no estaba afectada.

Cuando el autor y sus colegas estaban estudiando a la paciente con anomia, se sorprendieron por el hecho de

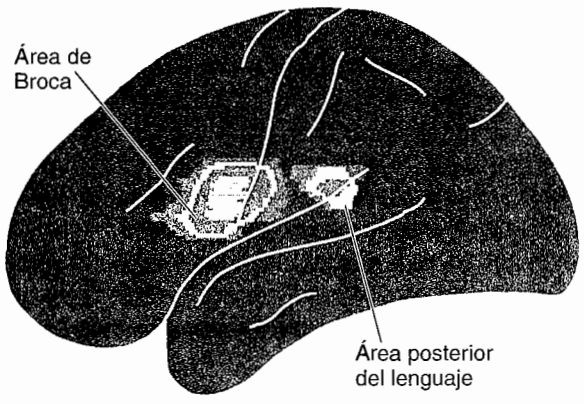


figura 15.15

El bucle fonológico. Imagen de TEP que muestra la activación del área de Broca y la corteza auditiva de asociación durante una prueba de ensayo de seis consonantes.

(Modificado de Baddeley, A. D. *Current Biology,* 1993, *3,* 563–565; basado en datos de Paulesu, E., Frith, C. D., y Frackowiak, R. S. J. *Nature,* 1993, *362,* 342–344).

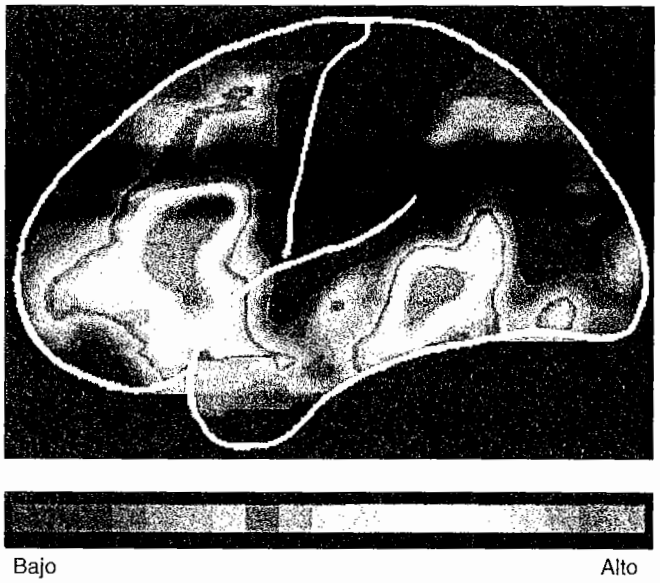
circunloquio Estrategia mediante la cual las personas con anomia encuentran otro modo alternativo de decir algo cuando no pueden encontrar la palabra más apropiada.

que ésta parecía tener más dificultad para encontrar sustantivos que otro tipo de palabras. De manera informal, evaluaron su capacidad para denominar acciones, preguntándole qué estaban haciendo unas personas representadas en una serie de imágenes. Casi no cometió errores para encontrar los verbos. Por ejemplo, aunque no pudo decir lo que un chico sostenía en la mano, no tuvo problemas para decir que lo estaba *lanzando.* Igualmente, supo que una chica estaba *saltando* algo pero no pudo decir el nombre de lo que saltaba (una valla). Además, no tuvo dificultades para encontrar adjetivos de carácter no visual; por ejemplo, pudo decir que los limones sabían *ácidos,* que el hielo era *frío,* y que la piel de un gato era *suave.*

Durante varios años pensé que nuestra paciente era un caso excepcional. Pero otros investigadores han comunicado patrones similares de déficits. Por ejemplo, Semenza y Zettin (1989) y Manning y Campbell (1992) han descrito pacientes que tenían dificultad en denominar objetos, pero no acciones. Varios estudios han encontrado que la anomia para verbos (más correctamente llamada *averbia*) se debe a un daño de la corteza frontal, en el área de Broca y sus alrededores (Damasio y Tranel, 1993; Daniele y cols., 1994; Bak y cols., 2001). Si se reflexiona sobre ello, tiene sentido. Los lóbulos frontales se dedican a planificar, organizar y ejecutar las acciones, por lo que no debería sorprendernos que estén implicados en la tarea de recordar los nombres de las acciones.

Varios estudios de neuroimagen funcional han confirmado la importancia del área de Broca y de la región que la rodea en la producción de verbos (Petersen y cols, 1988; Wise y cols., 1991; McCarthy y cols., 1993; Fiez y cols., 1996). En dichos estudios, los sujetos bien leían o bien escuchaban sustantivos, y luego tenían que decir (o pensar) verbos que describieran acciones apropiadas para ellos. Por ejemplo, al leer o escuchar el sustantivo *martillo* podrían pensar en el verbo *golpear.* La figura 15.16 muestra una imagen de TEP de personas que concibieron verbos en respuesta a sustantivos escritos. La actividad producida por el mero hecho de leer los nombres en voz alta se ha sustraído, dejando sólo la actividad asociada con el proceso de generación de verbos. Presumiblemente, la actividad del lóbulo temporal representa los procesos neurales implicados en la comprensión de los sustantivos, mientras que la actividad del lóbulo frontal representa los procesos neurales directamente implicados en el pensamiento de la acción apropiada y los verbos asociados (véase la ***figura 15.16***).

Un estudio de Pulvermüller, Harle y Hummel (2000) presta un considerable apoyo a dicha hipótesis. Estos investigadores registraron la actividad eléctrica que se producía en el encéfalo cuando las personas distinguían entre verbos que se referían a diferentes acciones. Encontraron que los verbos relacionados con las piernas (por ejemplo, dar una patada) activaban la región de la corteza motora que controla los movimientos de las piernas, mientras que verbos que hacían referencia a la cara (por ejemplo, *hablar*) activaban la región de la cara de la corteza motora. Posiblemente, pensar sobre acciones determinadas activaba las regiones que controlan esas acciones.

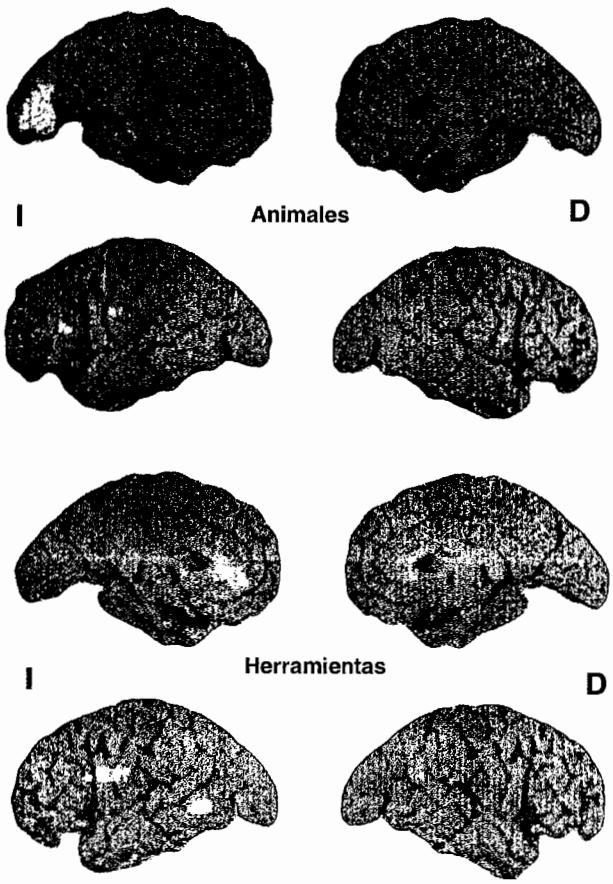


15.16

Imagen de TEP que muestra las regiones que se activan mientras los sujetos experimentales piensan los verbos que describen la acción correspondiente a los sustantivos que les presentan los investigadores.
(De Fiez, J. A., Raichle, M. E., Balota, D. A., Tallal, P., y Petersen, S. E. *Cerebral Cortex,* 1996, *6,* 1-10).

Un estudio con TEP realizado por Marin y cols. (1996) investigó qué regiones cerebrales se activan cuando se da nombre a imágenes de animales y herramientas. Encontraron que nombrar ambas categorías activaba la corteza temporal inferior (la corriente ventral del procesamiento visual) y el área de Broca. Sin embargo, nombrar animales activaba selectivamente la corteza visual de asociación del lóbulo occipital medial. Nombrar utensilios activaba selectivamente la zona media de la circunvolución temporal izquierda y la corteza premotora izquierda —la misma región que se activa cuando las personas imaginan que están haciendo movimientos con la mano— (véase la ***figura 15.17***).

El cuadro que se ha esbozado aquí hasta ahora sugiere que la comprensión del habla incluye un flujo de información desde el área de Wernicke hasta el área posterior del lenguaje, y de ahí a varias regiones de la corteza asociativa motora y sensorial, en las cuales se hallan los recuerdos que proveen de significado a las palabras. La producción del lenguaje espontáneo implica el flujo de información referente a las percepciones y recuerdos desde la corteza sensorial y motora asociativa al área posterior del lenguaje y luego al área de Broca. Este modelo es ciertamente una simplificación excesiva, pero es un útil punto



15.17

Imágenes de TEP en las que se señalan las regiones activadas cuando los sujetos dan un nombre a fotografías de animales (arriba) o herramientas (abajo).
(De Martin, A., Wiggs, C. L., Ungerleider, L. G., y Haxby, J. V. *Nature*, 1996, *379*, 649-652).

de partida para conceptuar los procesos mentales básicos. Por ejemplo, pensar en palabras probablemente implique una comunicación de doble dirección entre las áreas del lenguaje y la corteza asociativa circundante (y, por supuesto, regiones subcorticales como el hipocampo).

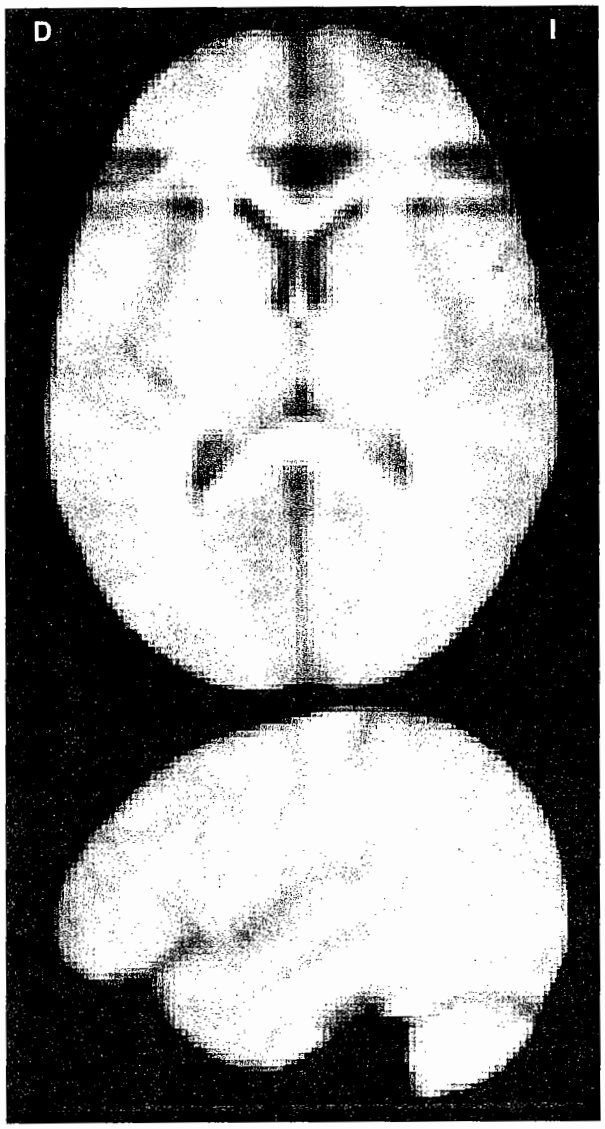
Afasia en personas sordas

Hasta ahora, la presente exposición se ha restringido a los mecanismos cerebrales del lenguaje hablado y escrito. Pero la comunicación entre los miembros de la colectividad de personas con sordera implica otro medio: el lenguaje de señas. Éste se expresa manualmente, mediante movimientos de las manos. El lenguaje de señas *no* es español; ni francés, inglés o chino. El lenguaje de señas más frecuente en Norteamérica es el ASL —*American Sign Language* (Lenguaje de Señas Americano)—. El ASL es un lenguaje completo, que tiene signos para sustantivos, verbos, adjetivos, adverbios y todas los demás componentes del habla que contienen los lenguajes orales. Las personas pueden conversar rápida y eficazmente por medio del lenguaje de señas, pueden contar bromas, e incluso pueden hacer juegos de palabras basados en la semejanza entre signos. Pueden asimismo usar su capacidad lingüística para pensar en palabras.

Algunos investigadores creen que en la historia de nuestra especie, el lenguaje de señas precedió al lenguaje hablado —que nuestros antepasados empezaron utilizando gestos para comunicarse antes de sustituirlos por el habla. Se recordará (del capítulo 6) que Rizzolatti y sus colegas (Gallese y cols., 1996; Rizzolatti y cols., 1996) encontraron un área de la parte rostral de la corteza premotora ventral del encéfalo del mono (equivalente al área de Broca en seres humanos) que se activaba siempre que los monos o bien *veían* o bien *ejecutaban* diversos movimientos de agarrar, sostener o manipular objetos. Supuestamente, estas neuronas *especulares* serían importantes para aprender a imitar los movimientos de manos de otros animales. En realidad, puede que hayan participado en el desarrollo de los gestos manuales utilizados para comunicarse, y sin duda son utilizadas por las personas sordas cuando se comunican mediante el lenguaje de señas. En un estudio de neuroimagen funcional de Iacoboni y cols. (1999) se halló que el área de Broca se activaba cuando las personas observaban e imitaban movimientos de los dedos (véase la ***figura 15.18***).

La gramática del ASL se basa en su naturaleza visual, espacial. Por ejemplo, si una persona hace el signo correspondiente a *Juan* en un lugar y luego hace el signo de *María* en otro, puede poner su mano en el lugar de *Juan* y moverla hacia el lugar de *María* mientras hace el signo de *amor*. Como sin duda se habrá supuesto, está diciendo: «Juan quiere a María». Quienes se comunican con señas pueden también modificar el significado de éstos a través de expresiones faciales o la velocidad y la energía con que hacen el signo. Así pues, muchas de las preposiciones, adjetivos y adverbios que contienen los lenguajes hablados no requieren palabras específicas en el ASL. El hecho de que los lenguajes de señas se basen en movimientos tridimensionales de las manos y los brazos, acompañados de expresiones faciales, significa que su composición gramatical es muy diferente de la de los lenguajes hablados. Por tanto, una traducción palabra por palabra de un lenguaje hablado a un lenguaje de señas (o viceversa) es imposible.

El hecho de que la gramática del ASL sea espacial sugiere que los trastornos afásicos en las personas con sordera que usan el lenguaje de señas pueden estar causados por lesiones del hemisferio derecho, el cual está implicado principalmente en la percepción espacial y la memoria. Sin embargo, todos los casos de personas sordas con afasia para las señas que hasta ahora se han recogido en la literatura se debían a lesiones del hemisferio izquierdo (Hickok, Bellugi, y Klima, 1996). Los estudios de neuroimagen funcional confirman estos datos. Por



15.18

Imágenes de TEP en las que se observa una región del lóbulo frontal inferior izquierdo que se activó cuando una persona vio el movimiento de un dedo o lo imitó. *Arriba*: sección horizontal. *Abajo*: vista lateral del hemisferio izquierdo.

(De Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., y Rizzolatti, G. *Science*, 1999, *286*, 2526-2528).

ejemplo, Pettito y cols. (2000) descubrieron que cuando los sordos que se sirven de señas realizaban signos con significado, aumentaba la actividad en la zona inferior de la corteza frontal izquierda —la región del área de Broca—. Cuando estos sujetos veían signos hechos por otros, se daba un incremento de actividad en la corteza temporal superior izquierda. Por tanto, el lenguaje de señas, así como el lenguaje auditivo y el escrito, parecen residir básicamente en el hemisferio izquierdo en lo que se refiere a la comprensión y la expresión.

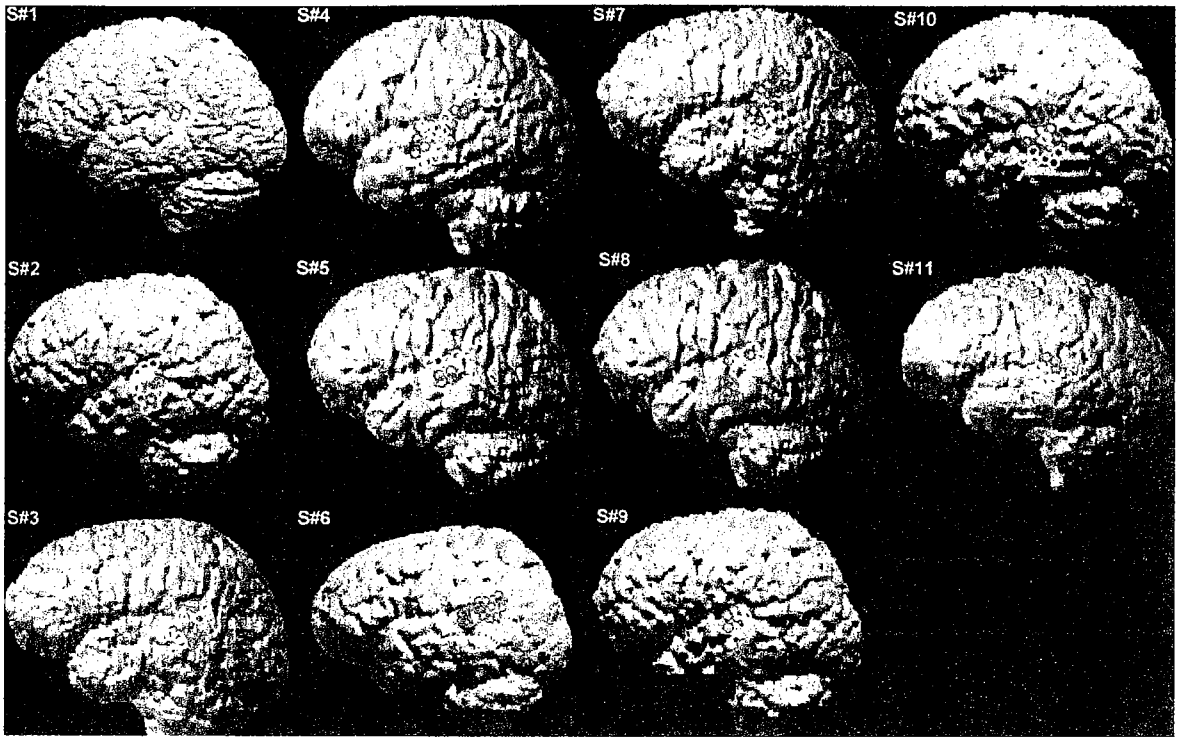
Anteriormente se vio que el hemisferio derecho contribuye a los aspectos más sutiles, figurativos del habla en las personas con audición normal. Lo mismo parece ser cierto para los sordos que se sirven de señas. Hickok y cols. (1999) describieron el caso de dos de estos sujetos que tenían dañado el hemisferio derecho. Ambos presentaban problemas para producir un discurso utilizando el lenguaje de señas: uno los tenía para mantener un tema coherente y el para manejar sutilmente las características espaciales.

Cerebro bilingüe

Una cuestión ha intrigado durante mucho tiempo a los científicos interesados en los mecanismos cerebrales del lenguaje: ¿cómo hace el cerebro para encargarse de dos o más idiomas diferentes? Obviamente, podemos aprender nuevas palabras de nuestra lengua nativa durante toda nuestra vida. (De hecho, esperamos que el lector lo esté haciendo al leer este libro). Posiblemente, las asambleas celulares que contienen información sobre estas palabras están entremezcladas con asambleas celulares que contienen información sobre palabras que ya conocemos. Pero cuando se aprende una segunda lengua, ¿están entremezcladas las asambleas celulares que representan las palabras y las normas gramaticales recién aprendidas con las previamente establecidas, o se almacenan en lugares distintos de los que se utilizan para nuestra lengua nativa?

Aunque todavía no se puede responder con seguridad a esta pregunta, los datos sugieren que el primer y el segundo idioma comparten las mismas regiones cerebrales. Por ejemplo, Fabbro (2001a) estudió la recuperación de las funciones lingüísticas en pacientes bilingües después de que hubieran padecido un ictus que les provocó una afasia grave. Encontró que el 65 por ciento de los pacientes mostraban una mejoría similar en ambos idiomas, el 20 por ciento presentó una recuperación mayor en su segundo idioma, y el 15 por ciento presentó una mayor recuperación en su primer idioma. En otras palabras, no se obtuvieron pruebas de que fuera más probable que el daño cerebral afectara más a un idioma que a otro. Tras revisar la literatura sobre el tema, Fabbro (2001b) comunicó que diversas técnicas, entre ellas la estimulación eléctrica cerebral, el registro eléctrico de la actividad neural y las pruebas de neuroimagen funcional, demostraban que las representaciones neurales de palabras que pertenecían al primer y segundo idioma de la persona parecían estar entremezcladas. Sin embargo, parecía más probable que las asambleas celulares que se requieren para almacenar diferentes reglas gramaticales estuvieran separadas, tal vez porque los idiomas pueden tener una estructura gramatical diferente.

Un estudio realizado por Simos y cols. (2001) sugiere que si se realiza un minucioso análisis, se pueden encontrar sutiles diferencias en la localización de los circuitos activados por palabras de diferentes idiomas en un cere-



15.19

Representación de los resultados de exploraciones con magnetoencefalografía que muestran las regiones de la corteza temporal lateral que se activaron mientras sujetos bilingües escuchaban y leían nombres abstractos en inglés (círculos verdes) o en español (círculos amarillos).

(De Simos, P. G., Castillo, E. M., Fletcher, J. M., Francis, D. J., Maestu, F., Breier, J. I., Maggio, W. W., y Papanicolaou, A. C. *Journal of Neurosurgery,* 2001, *95,* 76-81).

bro bilingüe. Los investigadores utilizaron la magnetoencefalografía para encontrar la localización de las asambleas celulares que se activaban cuando sujetos bilingües escuchaban y leían nombres abstractos en sus dos idiomas, inglés y español. Como muestra la figura 15.19, en los cerebros de, al menos, algunos sujetos, las palabras inglesas y españolas activaban regiones diferentes del lóbulo temporal izquierdo (véase la ***figura 15.19***).

¿Y respecto a la información que una persona bilingüe aprende a través de una u otra lengua? ¿Importa la fuente original de la lengua, o la memoria semántica se representa de modo independiente de la lengua? Un estudio llevado a cabo por Dehaene y cols. (1999) sugiere que la respuesta es «depende». En concreto, depende de la naturaleza de la información que se ha aprendido. Los investigadores enseñaron métodos para resolver problemas matemáticos a bilingües que hablaban ruso e inglés. Un método requería una serie específica de reglas para resolver un tipo de problemas, y el otro proporcionaba un modo de estimar una solución aproximada para el segundo tipo de problemas. La mitad de los sujetos aprendieron el primer método en inglés y el segundo en ruso, y la otra mitad aprendió el primero en ruso y el segundo en inglés. Más tarde, se examinó en ambas lenguas la capacidad de los sujetos para resolver los dos tipos de problemas. Respecto al método de aproximación, la lengua en que se había realizado el aprendizaje y el examen no resultó ser relevante: los sujetos lo hicieron bien en las dos. Por tanto, parece que estas reglas se almacenaron de un modo que no dependía de una lengua en particular. Sin embargo, en cuanto al método exacto, que requería reglas precisas, los sujetos tuvieron mejores resultados cuando fueron entrenados y examinados en la misma lengua. Si, por ejemplo, eran entrenados en inglés y examinados en ruso, su rendimiento era más lento —como si tuvieran que traducir el problema presentado en ruso al inglés, para poder así usar las reglas que habían aprendido en dicha lengua—. Además, las imágenes de RM funcional y los registros de la actividad eléctrica cerebral indicaron que resolver problemas siguiendo el método de aproximación producía la mayor activación en el lóbulo parietal, tanto izquierdo como derecho; mientras que resolverlos con el método exacto producía la mayor activación en una región del lóbulo frontal izquierdo que incluía el área de Broca.

Prosodia: ritmo, tono y énfasis en el habla

Cuando hablamos, no nos limitamos a pronunciar palabras. Nuestro lenguaje tiene un ritmo y una cadencia regulares; ponemos más énfasis en ciertas palabras (es decir, las pronunciamos más alto) y cambiamos el tono de voz para marcar las frases y para distinguir entre afirmaciones e interrogaciones. Además, podemos ofrecer información sobre nuestro estado emocional mediante el ritmo, el énfasis y el tono de nuestro discurso. Estos aspectos rítmicos, enfáticos y melódicos del habla se denominan **prosodia**. La importancia de dichos aspectos del lenguaje se refleja en el uso de signos de puntuación, cuando escribimos, para indicar algunos elementos de la prosodia. Por ejemplo, una coma indica una breve pausa; un punto indica una más larga, junto con un descenso en el tono de voz; un signo de interrogación indica una pausa y una subida del tono de voz; un signo de exclamación indica que las palabras se pronuncian con especial énfasis; y así sucesivamente.

La prosodia de las personas con una afasia fluida, causadas por lesiones posteriores, suena normal. Su habla es rítmica, con pausas tras las frases u oraciones; y tiene una entonación melodiosa. Aun cuando el habla de una persona con afasia de Wernicke grave no tiene sentido, su prosodia suena normal. Como señalan Goodglass y Kaplan (1972), una persona con afasia de Wernicke puede «oírse como un orador normal si se escucha a distancia, debido a su fluidez y al contexto melódico de su habla». (A no ser, claro está, que al acercarnos oigamos el discurso con la suficiente claridad como para darnos cuenta de que carece de significado). En contraposición, las lesiones que producen afasia de Broca no sólo desintegran la gramática sino que también afectan gravemente a la prosodia. En la afasia de Broca, la articulación es tan laboriosa y las palabras se pronuncian tan despacio que el paciente tiene pocas oportunidades de manifestar algún elemento rítmico; y debido a la relativa carencia de palabras funcionales, hay poca variación en el énfasis o el tono de voz.

Datos de estudios realizados con personas normales y pacientes con lesiones cerebrales sugieren que la prosodia es una función especial del hemisferio derecho. Esta función indudablemente se relaciona con la labor más amplia de este hemisferio en cuanto a las capacidades musicales y la expresión y reconocimiento de las emociones: la producción de prosodia es algo así como cantar y la prosodia a menudo sirve de vehículo para expresar la emoción.

Weintraub, Mesulam y Kramer (1981) evaluaron la capacidad de pacientes con daño en el hemisferio derecho para reconocer y expresar elementos prosódicos del habla. En un experimento ellos mostraron a sus sujetos dos imágenes, nombraron una de ellas y pidieron a los sujetos que señalaran la apropiada. Por ejemplo, les enseñaron una imagen de un invernadero y una casa pintada de verde. En el habla, distinguimos entre las palabras inglesas *«greenhouse»* (invernadero) y *«green house»* (casa verde) por el acento: *GREEN house* significa lo primero, y *GREEN HOUSE* (sílabas pronunciadas con el mismo énfasis) lo segundo. En un experimento posterior, Weintraub y sus colegas examinaron la capacidad de los sujetos para detectar simplemente diferencias de prosodia. Presentaron pares de frases y preguntaron a los sujetos si eran las mismas o diferentes. Los pares de frases o bien eran idénticas o diferían en cuanto a la entonación (por ejemplo, *¿Margo toca el piano?* y *Margo toca el piano)* o respecto a dónde se ponía el énfasis (por ejemplo, *ESTEBAN conduce el coche y Esteban conduce el* COCHE). Los pacientes con lesiones en el hemisferio derecho (pero no los sujetos del grupo de referencia) tuvieron un pobre rendimiento en estas dos tareas. Así pues, presentaron un déficit en la comprensión de la prosodia.

Para examinar la producción, los investigadores mostraron dos frases escritas e hicieron una pregunta sobre ellas. Por ejemplo, presentaron el siguiente par de frases:

> El hombre fue andando al supermercado.
> La mujer se desplazó hasta la zapatería.

Se les pidió a los sujetos que respondieran a preguntas leyendo una de las frases. Inténtese hacerlo. Léase la pregunta siguiente y después léase en voz alta la frase (de las que se acaban de presentar) que contesta a esa pregunta.

> ¿Quién fue andando al supermercado, el hombre o la mujer?

En la pregunta se dice que alguien fue andando al supermercado, pero pregunta qué persona. Cuando se responde a una pregunta como ésta, las personas normalmente enfatizan el elemento de información que se solicita; en dicho caso dicen: «El *hombre* fue andando al supermercado». Sin embargo, Weintraub y sus colegas encontraron que, aunque los pacientes con daño en el hemisferio derecho elegían la frase correcta, fallaban o bien al enfatizar la palabra o enfatizaban una palabra equivocada. Por lo tanto, el hemisferio derecho desempeña un papel tanto en la producción como en la percepción de la prosodia.

prosodia Uso de cambios de entonación y énfasis para añadir significado al habla aparte del especificado por las palabras concretas; es un medio importante de comunicación de emociones.

r e s u m e n
i n t e r m e d i o

Producción y comprensión del habla: mecanismos cerebrales

Dos regiones cerebrales son especialmente importantes para la comprensión y la producción del lenguaje. El área de Broca, localizada en el lóbulo frontal izquierdo justo por delante de la región de la corteza motora primaria que controla los músculos del habla, está implicada en su producción. Esta región contiene los recuerdos de las secuencias de movimientos musculares que producen las palabras, cada uno de los cuales está conectado con su equivalencia auditiva en la parte posterior del cerebro. La afasia de Broca —que se debe a la lesión del área de Broca, regiones adyacentes a la corteza frontal, y la sustancia blanca subyacente— consiste en diversos grados de agramaticalidad, anomia y dificultades en la articulación.

El área de Wernicke, que se halla en la zona posterior del lóbulo temporal superior, está implicada en la percepción del habla. La región inmediatamente adyacente al área de Wernicke, aquí denominada área posterior del lenguaje, se necesita para comprender el habla y para convertir los pensamientos en palabras. Supuestamente, el área de Wernicke incluye recuerdos de los sonidos de las palabras, cada una de los cuales está conectado a través del área posterior del lenguaje con circuitos que contienen recuerdos de las propiedades de las cosas que denotan las palabras, y con circuitos responsables de su pronunciación. El daño restringido al área de Wernicke origina sordera pura para palabras —pérdida de la capacidad de entender el habla, aunque se conserva la producción del habla y la capacidad de lectura y de escritura—. La afasia de Wernicke, causada por una lesión del área de Wernicke y del área posterior del lenguaje, consiste en una deficiente comprensión del habla, mala repetición y producción de un habla fluida, sin significado. La afasia transcortical sensorial, producida por un daño del área posterior del lenguaje, incluye mala comprensión y producción del habla, pero los pacientes pueden repetir lo que oyen. Así, los síntomas de la afasia de Wernicke [AW] están formados por los de la afasia transcortical sensorial [ATS] más los de la sordera pura para palabras [SPP]. (AW= ATS + SPP). El hecho de que las personas con afasia transcortical sensorial puedan repetir palabras que no pueden entender sugiere que existe una conexión directa entre el área de Wernicke y el área de Broca. Por supuesto que la hay: el fascículo arqueado. El daño de este haz de axones produce afasia de conducción: deterioro de la capacidad de repetir exactamente lo que se ha escuchado, sin que se altere la capacidad para comprender o producir un habla con significado.

El significado de las palabras es nuestro recuerdo de objetos, acciones y otros conceptos asociados con ellos. Estos significados son recuerdos que se almacenan en la corteza asociativa, no en las áreas del habla en sí mismas. La anomia pura, provocada por daño del lóbulo parietal o el temporal, consiste en dificultad para encontrar las palabras, en particular para denominar los objetos. Algunos pacientes tienen una dificultad específica con los nombres propios, mientras que otros tienen problemas con los nombres comunes; la mayoría de los pacientes tienen pocas dificultades con los verbos. El daño del área de Broca y las regiones circundantes altera la capacidad de denominar acciones —pensar en verbos apropiados—. La lesión cerebral puede asimismo afectar las «definiciones» así como las «entradas» en el diccionario mental; el daño de regiones específicas de la corteza asociativa ciertamente borra ciertas categorías de significados de palabras.

El hemisferio izquierdo desempeña el papel más importante en las capacidades lingüísticas de las personas sordas que utilizan el lenguaje de señas, como sucede en las personas que se comunican acústicamente. No obstante, el hemisferio derecho interviene en los aspectos más sutiles, figurativos, del habla, tanto en personas sordas como en oyentes normales.

La localización de las asambleas celulares que codifican las palabras de diferentes lenguas en los cerebros de las personas bilingües parece hallarse en aproximadamente las mismas zonas, aunque un estudio sugiere que puede haber alguna sutil disociación. La separación de las asambleas celulares que representan las reglas gramaticales de distintas lenguas puede ser más importante.

La prosodia incluye cambios en la entonación, ritmo y énfasis que añaden significado, especialmente significado emocional, a la frase que decimos. Parece ser que los mecanismos neurales que controlan los elementos de prosodia del habla residen en el hemisferio derecho.

Considerando que se han descrito tantos términos y síntomas en este apartado, se proporciona una tabla que los resume (véase la ***tabla 15.1***).

Trastornos de la lectura y la escritura

La lectura y la escritura se relacionan estrechamente con la escucha y el habla; así pues, las capacidades de lenguaje oral y de lenguaje escrito tienen muchos mecanismos cerebrales en común. En este apartado se examinan las bases neurales de los trastornos de la lectura y la escritura. Como se verá, el estudio de dichos trastornos ha proporcionado cierta información útil e interesante.

Relación con la afasia

La capacidad de lectura y escritura de las personas con afasia casi siempre es similar a su capacidad de habla y de comprensión de la misma. Por ejemplo, los pacientes

Cuadro 15.1

Síndromes afásicos producidos por daño cerebral

TRASTORNO	ÁREAS LESIONADAS	HABLA ESPONTÁNEA	COMPRENSIÓN	REPETICIÓN	DENOMINACIÓN
Afasia de Wernicke	Porción posterior de la circunvolución temporal superior (área de Wernicke) y áreas posteriores del lenguaje	Fluida	Deficiente	Deficiente	Deficiente
Sordera pura para palabras	Área de Wernicke o su conexión con la corteza auditiva primaria	Fluida	Deficiente	Deficiente	Buena
Afasia de Broca	Corteza frontal rostral a la base de la corteza motora primaria (área de Broca)	No fluida	Buena	Deficiente*	Deficiente
Afasia de conducción	Sustancia blanca debajo del lóbulo parietal por encima de la cisura lateral (fascículo arqueado)	Fluida	Buena	Deficiente	Buena
Afasia anómica	Varias partes de los lóbulos parietal y temporal	Fluida	Buena	Buena	Deficiente
Afasia transcortical sensorial	Área posterior del lenguaje	Fluida	Deficiente	Buena	Deficiente

*Puede ser mejor que el habla espontánea.

con afasia de Wernicke tienen tanta dificultad para leer y escribir como para hablar y comprender el habla. Los pacientes con afasia de Broca comprenden lo que leen así como pueden entender el habla, pero su lectura en voz alta es, por supuesto, deficiente. Si su habla es agramatical, igualmente lo es su escritura; y fallan en la misma medida en comprender la gramática cuando escuchan el habla, que al leer. Los pacientes con afasia de conducción generalmente tienen algunas dificultades para leer; y cuando leen en voz alta, a menudo producen parafasias semánticas (decir sinónimos para algunas de las palabras que leen), del mismo modo que lo hacen cuando intentan repetir lo que oyen. Dependiendo de la sede de la lesión, algunos pacientes con afasia transcortical sensorial pueden leer en voz alta con exactitud, pero no logran comprender lo que leen.

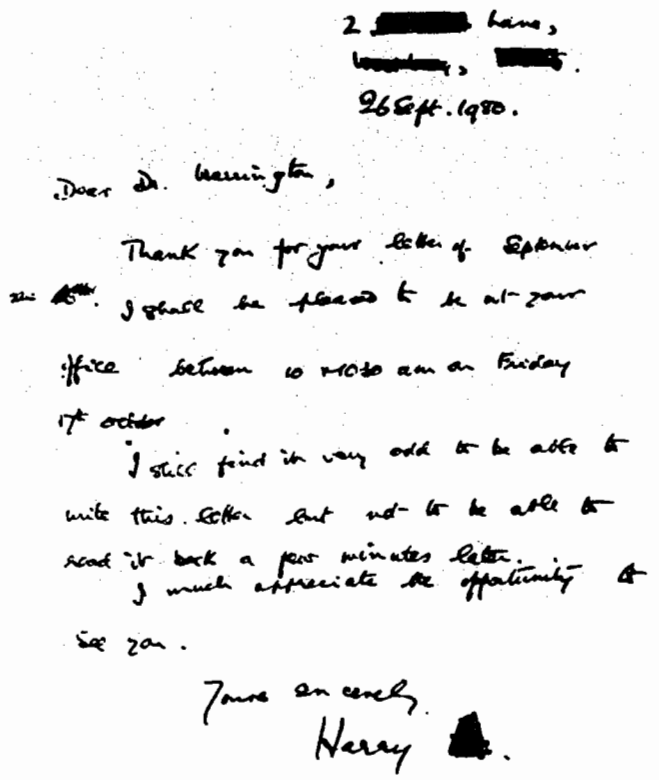
Hay unas cuantas excepciones a esta regla. Por ejemplo, Semenza, Cipolotti y Denes (1992) estudiaron a una paciente con una afasia fluida grave. Aunque no podía entender el habla de los demás, podía leer. Entendía claramente lo que leía, ya que podía seguir instrucciones escritas. Y aunque su habla espontánea no tenía significado y no podía denominar objetos, podía escribir sus nombres y leer en voz alta. Era obvio que su comprensión y producción del lenguaje oral eran muy diferentes de la del lenguaje escrito. Aunque casos como éste no son frecuentes, esto indica que nuestras capacidades verbales se sirven de una gran cantidad de módulos neurales individuales. Sin duda, leer y escribir comparten muchos módulos con la comprensión y la producción oral, pero algunos módulos se dedican a métodos de comunicación concretos.

Alexia pura

Déjérine (1892) describió un interesante síndrome, que ahora se denomina **alexia pura**, o a veces *ceguera pura para las palabras* o *alexia sin agrafia*. Su paciente tenía una lesión en la corteza visual del lóbulo occipital izquierdo y la parte posterior del cuerpo calloso. El paciente aún podía escribir, aunque había perdido la capacidad de leer. De hecho, si se le mostraba algo que había escrito él mismo, no podía leerlo.

Hace varios años, el autor y algunos colegas estudiaron el caso de un hombre con alexia pura que descubrió

alexia pura Pérdida de la capacidad de leer sin pérdida de la capacidad de escribir; está producida por un daño cerebral.



26 Sept. 1980.

Dear Dr. Warrington,

Thank you for your letter of September
the 16th. I should be pleased to be at your
office between 10 o'clock am on Friday
17th October.
I still find it very odd to be able to
write this letter but not to be able to
read it back a few minutes later.
I much appreciate the opportunity to
see you.

Yours sincerely,
Harry [redacted].

15.20

Carta escrita a la Dra. Elizabeth Warrington por un paciente con alexia pura. La carta dice lo siguiente: "Querida Dra. Warrington, gracias por su carta del 16 de septiembre. Estaré encantado de ir a su despacho entre las 10-10.30 del viernes 17 de octubre. Todavía me resulta muy extraño poder escribir esta carta, pero no ser capaz de leerla unos minutos más tarde. Me alegro de tener la oportunidad de verla. Le saluda atentamente, Harry X. (De McCarthy, R. A., y Warrington, E. K. *Cognitive Neuropsychology: A Clinical Introduction*. San Diego: Academic Press, 1990. Reproducido con permiso).

su capacidad para escribir de una curiosa manera. Unos cuantos meses después de haber sufrido un traumatismo craneoencefálico que le causó daño cerebral, él y su mujer estaban observando al técnico que reparaba su lavadora. El paciente quiso decir algo en privado a su mujer, de modo que cogió un papel y le escribió una nota. Cuando se lo estaba dando, de pronto ambos se dieron cuenta con asombro que pese a no poder leer, ¡podía escribir! Su mujer le llevó la nota al neurólogo, quien pidió al paciente que la leyera. Aunque recordaba lo esencial del mensaje, no pudo leer las palabras. Desafortunadamente, no se conserva la nota, pero en la figura 15.20 se representa el escrito de otra persona con alexia pura (véase la ***figura 15.20***).

Aunque los pacientes con alexia pura no pueden leer, pueden reconocer las palabras que se les deletrean en voz alta; por lo tanto, no han perdido el recuerdo de su ortografía. La alexia pura es, indiscutiblemente, un trastorno perceptivo: es similar a la sordera pura para palabras, salvo en que el paciente tiene problemas con las aferencias visuales, no con las auditivas. El trastorno se debe a lesiones que impiden a la información visual llegar a la corteza extraestriada del hemisferio izquierdo (Damasio y Damasio, 1983; 1986). La figura 15.21 explica la razón de que el primero de estos pacientes, visto por Déjérine, no pudiera leer. (En la ***animación 15.3: Alexia pura***, se explica también el daño cerebral que origina este trastorno). El primer esquema muestra la vía que seguiría la información visual si una persona tuviera dañada *sólo la corteza visual primaria izquierda*. En dicho caso, la persona no tendría visión en el campo visual derecho: no vería nada a la derecha del punto de fijación. Pero las personas con este trastorno pueden leer. Su único problema es que tienen que mirar a la derecha de cada palabra para poder verla entera, lo que significa que leen algo más despacio que alguien con visión completa..

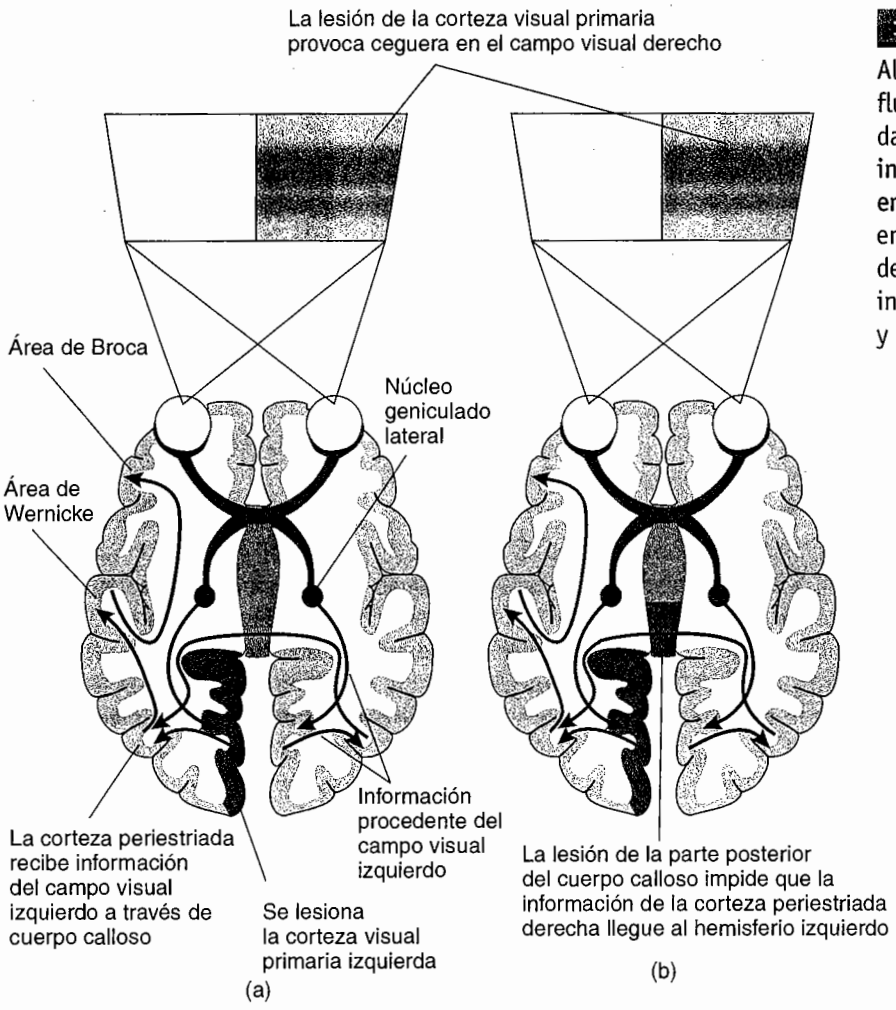
Para saber más sobre la alexia pura, véase el CD interactivo.

Tracemos el flujo de la información visual en una persona con esta lesión cerebral. La información procedente del lado izquierdo del campo visual se transmite a la corteza estriada derecha (corteza visual primaria), y después a las circunvoluciones lingual y fusiforme —una región de la corteza extraestriada que interviene en el reconocimiento del texto escrito—. Desde ahí, la información cruza por la zona posterior del cuerpo calloso y se transfiere a la corteza extraestriada izquierda y luego a los mecanismos del habla localizados en el lóbulo frontal izquierdo. De este modo, la persona puede leer las palabras en voz alta (véase la ***figura 15.21a***).

En el segundo esquema se representa el caso del paciente de Déjérine. Adviértase cómo la lesión adicional del cuerpo calloso impide a la información visual relativa al texto escrito llegar a la parte posterior del hemisferio izquierdo. Sin esta información, el paciente no puede leer (véase la ***figura 15.21b***).

Hay que señalar que los diagramas mostrados en la figura 15.21 son tan simples y esquemáticos como es posible. Ilustran sólo la vía que interviene en ver una palabra y pronunciarla, sin considerar las estructuras neurales que podrían estar implicadas en comprender su significado. Como se verá más adelante en este capítulo, los datos de pacientes con lesiones cerebrales indican que ver y pronunciar palabras puede tener lugar independientemente de comprenderlas. Así, aunque los diagramas sean esquemáticos, no carecen de lógica, dado lo que se sabe acerca de los componentes neurales del proceso de lectura.

Supuestamente, algunas partes de la corteza visual asociativa están implicadas en la percepción de las palabras escritas. El hecho de que el daño del extremo posterior del cuerpo calloso afecte al intercambio de información



figura

Alexia pura. Las flechas rojas indican el flujo de información interrumpido por el daño cerebral. (a) Vía que sigue la información cuando una persona con daño en la corteza visual primaria izquierda lee en voz alta. (b) Una lesión adicional de la parte posterior del cuerpo calloso interrumpe el flujo de información y produce alexia pura.

referente a la forma de las palabras sugiere que la corteza extraestriada puede ser responsable de este análisis. Petersen y cols. (1990) obtuvieron resultados que apoyan tal sugerencia. Los investigadores utilizaron una exploración con TEP para medir el flujo sanguíneo cerebral regional mientras presentaban a los sujetos cuatro tipos de estímulos visuales: formas desconocidas parecidas a letras, secuencias de consonantes, palabras vacías pronunciables y palabras reales. Encontraron que una región en la parte medial de la corteza extraestriada se activaba sólo cuando se veían palabras vacías pronunciables o palabras reales. Sus hallazgos sugieren que esta región participa en el reconocimiento de combinaciones conocidas de letras (véase la ***figura 15.22***).

Se recordará que la escritura no es la única forma de lenguaje perceptible; las personas con sordera pueden comunicarse por medio del lenguaje de señas tan bien como los oyentes normales pueden hacerlo por medio del lenguaje hablado. Hickok y cols. (1995) relataron un caso de «ceguera para las señas», causada por un daño similar al que provoca la alexia pura. La paciente, una mujer diestra con sordera, sufrió un ictus que le dañó el lóbulo occipital izquierdo y la zona posterior del cuerpo calloso. La lesión no afectó su capacidad para comunicarse por señas formando frases coherentes, así que no presentó una afasia similar a la de Wernicke. Sin embargo, ya no pudo entender el lenguaje de señas de otras personas, y perdió la capacidad de leer. Mostraba cierta capacidad para comprender señas aisladas (correspondientes a palabras individuales), pero no podía comprender frases formadas por señas.

En el capítulo 6 se mencionó que la agnosia visual es una deficiencia perceptiva, debido a la cual las personas con daño bilateral en la corteza visual asociativa no pueden reconocer objetos mediante la vista. Los pacientes con alexia pura no presentan agnosia visual: pueden reconocer los objetos y proporcionar su nombre. De manera similar, las personas con agnosia visual siguen pudiendo leer. Así pues, el análisis perceptivo de los objetos y el de las palabras requieren distintos mecanismos cerebrales. Este hecho es tan interesante como sorprendente. En verdad, la capacidad de leer no puede haber modelado la evolución del cerebro humano, ya que la invención de la escritura data sólo de hace unos cuantos miles de años, y hasta épocas recientes la inmensa mayoría de la población mundial era analfabeta. Por lo tanto, la lectura y el reco-

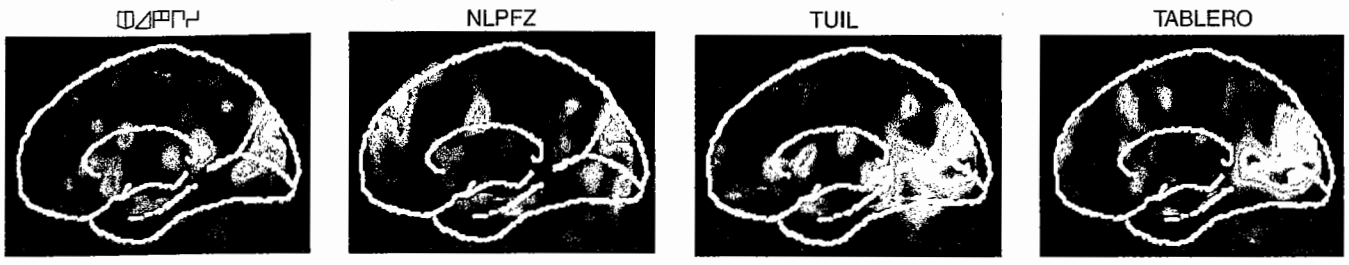


Figura 15.22

Imágenes de TEP de la cara medial del encéfalo de sujetos que leían (a) formas parecidas a letras, (b) secuencias de consonantes, (c) palabras vacías pronunciables (igual que en texto) o (d) palabras reales.

(De Petersen, S. E., Fox, P. T., Snyder, A. Z., y Raichle, M. E. *Science,* 1990, *249,* 1041–1044. Reproducido con permiso).

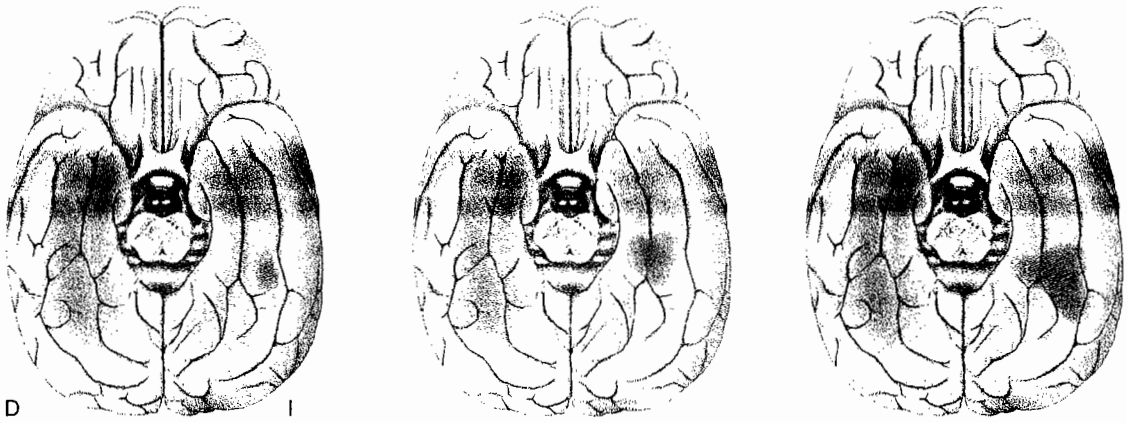
nocimiento de objetos se sirven de mecanismos cerebrales que indudablemente existían mucho antes de que se inventara la escritura. Como concluyen Patterson y Ralph (1999), la selección natural nos ha dotado de mecanismos cerebrales para la percepción visual, el habla, y la comprensión del lenguaje hablado. Nuestra capacidad de reconocer palabras y entenderlas sin duda utiliza estos mecanismos. Aunque puede argumentarse que hemos heredado mecanismos cerebrales que desempeñan una función especial en el *lenguaje*, no se puede decir lo mismo respecto a los mecanismos cerebrales que usamos para leer y escribir.

Al menos dos lenguas escritas fueron inventadas por determinados individuos. El *hangul*, la forma escrita de la lengua coreana, fue inventado por el rey Sejong (y sus discípulos) en el siglo XIV. Los caracteres del alfabeto *hangul* están diseñados para que parezcan las formas que toma la boca cuando se pronuncian. A principios del siglo XIX, Sequoyah, un *cherokee* que vivía en lo que ahora es el estado de Carolina del Norte, reconoció el valor de las «hojas hablantes» que los colonos europeos usaban para registrar información y enviarse mensajes entre ellos. Pasó doce años desarrollando una versión escrita de su lenguaje. Al principio, intentó desarrollar símbolos pictográficos para representar palabras individuales, pero abandonó aquel intento cuando su complejidad se hizo obvia. Entonces analizó los sonidos de su lengua y seleccionó 85 símbolos —basándose en letras inglesas y griegas que encontró en libros, más algunas otras que se inventó—. No conocía los sonidos que representaban las letras inglesas y griegas, de modo que los sonidos que les asignó no guardaban relación con los de las lenguas de las que procedían. A los pocos meses de que se introdujera el alfabeto de Sequoyah, miles de *cherokees* aprendieron a leer y escribir.

Para las personas que pueden oír, la comprensión del lenguaje escrito depende del conocimiento previo del lenguaje hablado. (Aprender a leer resulta un proceso más difícil para las personas sordas, ya que los lenguajes de señas no pueden traducirse palabra por palabra al lenguajes hablados que representan los lenguajes escritos). Supuestamente, una vez que se ha percibido e identificado una palabra escrita, se puede comprender su significado (y el significado de frases compuestas por grupos de palabras) utilizando los mismos mecanismos cerebrales que se emplean para entender el habla. La cuestión es: ¿cuál es la naturaleza de los mecanismos perceptivos que se usan para identificar las palabras escritas? ¿Por qué una persona con daño en una parte determinada del cerebro puede reconocer objetos pero no palabras, mientras que una persona con daño en otra parte del cerebro puede reconocer palabras pero no objetos? Behrmann, Nelson y Sekuler (1998) sugieren que el reconocimiento de objetos reales implica varios tipos diferentes de claves: profundidad, color, luminosidad, sombra, textura de su superficie, etc. Por otro lado, el reconocimiento de palabras escritas conlleva la detección de unas cuantas características específicas —principalmente bordes, longitud de las líneas, y ángulos, que son analizadas por la corteza extraestriada—. En otras palabras, la percepción de objetos es más redundante, y cuando se pierde parte de la información el sujeto puede seguir reconociéndolos razonablemente bien.

El estudio minucioso de las capacidades perceptivas de personas con alexia pura ha demostrado que existen otros déficits de percepción además de la ceguera para palabras. Por ejemplo, dos estudios encontraron que los músicos con alexia pura también perdían la capacidad de leer música (Horikoshi y cols., 1997; Beversdof y Heilman, 1998). El paciente estudiado por Horikoshi y sus colegas era asimismo incapaz de reconocer símbolos visuales, tales como las señales de tráfico. El reconocimiento visual de palabras, notas musicales y otros símbolos presuntamente implica tipos similares de análisis perceptivo.

En un estudio de neuroimagen funcional llevado a cabo por Büchel, Price y Friston (1998) se encontraron pruebas de que existe una región del cerebro que parece



Con visión normal | Ciego tardío | Ciego de nacimiento

figura

Imagen promediada de TEPs de la cara ventral de encéfalos de personas con visión normal, personas que eran ciegas desde el nacimiento, y personas que se quedaron ciegas en una etapa posterior de la vida, obtenidos mientras los sujetos leían, por medio de la vista o mediante *Braille*, palabras o secuencias de letras sin significado. En todos los casos, la tarea de leer activó el área BA37, localizada en la zona basal posterior del lóbulo temporal izquierdo.
(Modificado de Büchel, C., Price, C., y Friston, K. *Nature,* 1998, *394,* 274–277).

estar implicada en el reconocimiento de palabras tanto en personas con visión normal como en invidentes. Los investigadores presentaron a los sujetos —videntes, ciegos de nacimiento, y ciegos tardíos— palabras o secuencias de letras sin significado, visualmente o con letras de Braille. En los tres grupos de sujetos, la lectura de las palabras activó la zona basal posterior del lóbulo temporal izquierdo —una región conocida como BA37— (véase la ***figura 15.23***).

Entendiendo la lectura

La mayoría de los investigadores opinan que la lectura implica al menos dos procesos distintos: reconocer rápidamente la palabra como un todo y pronunciar cada una de sus letras. Cuando se ve una palabra que resulta familiar, por lo general se la reconoce por su grafía y se pronuncia —proceso conocido como **lectura global de palabra**—. (En cambio, las palabras muy largas puede que se perciban como segmentos formados cada uno por varias letras). En el segundo método, que es el que se emplea con las palabras desconocidas, se necesita reconocer las letras individuales y saber cómo suenan éstas. A este proceso se le llama **lectura fonética**.

Es fácil obtener pruebas de nuestra capacidad para pronunciar palabras. De hecho, uno puede comprobar por sí mismo que la lectura fonética existe intentando leer las siguientes palabras:

glab trisk chint

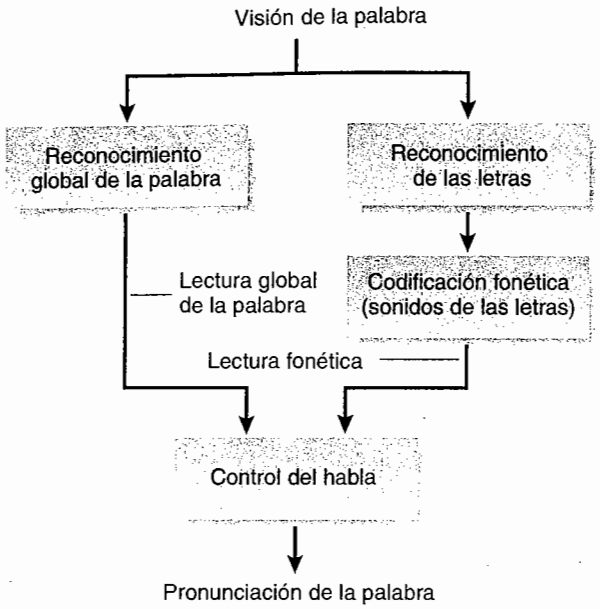
Bien, como se ha podido ver, en realidad no son palabras; pero probablemente no se hayan tenido problemas para pronunciarlas. Obviamente, no se han *reconocido*, ya que lo más probable es que no se hayan visto nunca. Por lo tanto, uno ha tenido que basarse en lo que sabe acerca de los sonidos que están representados por determinadas letras (o por grupos de letras, como *ch*) para figurarse cómo se pronuncian las palabras.

La mejor prueba a favor de que sea posible leer palabras sin pronunciarlas, utilizando el procedimiento de palabra global, la aportan estudios de pacientes con una dislexia adquirida. *Dislexia* significa «lectura defectuosa». Las dislexias *adquiridas* son aquellas causadas por lesiones cerebrales de personas que ya saben leer. Por contraposición, las dislexias *del desarrollo* se refieren a dificultades de lectura que se manifiestan cuando los niños están aprendiendo a leer. Las dislexias del desarrollo, que pueden implicar anomalías en los circuitos cerebrales, se discuten en un apartado posterior.

La figura 15.24 ilustra algunos componentes de los procesos de lectura. El diagrama es una simplificación excesiva de procesos muy complejos, pero ayuda a organizar algunos de los datos obtenidos por los investigado-

lectura global de palabra Leer reconociendo una palabra como un todo; «lectura mediante la vista».

lectura fonética Leer descifrando el significado fonético de secuencias de letras, «lectura mediante el sonido».



15.24

Modelo simplificado del proceso de lectura, en el que se muestra la lectura global y la lectura fonética. La lectura global se utiliza en el caso de las palabras más conocidas; la lectura fonética se emplea cuando las palabras no resultan familiares o no tienen sentido (como *glab*, *trisk*, o *chint*).

res. En este esquema sólo se consideran la lectura y la pronunciación de palabras individuales, no la comprensión del significado del texto. Cuando se ve una palabra conocida, normalmente se la reconoce como un todo y se pronuncia. Si se ve una palabra desconocida o una palabra vacía pronunciable, se necesita intentar leerla fonéticamente (véase la ***figura 15.24***).

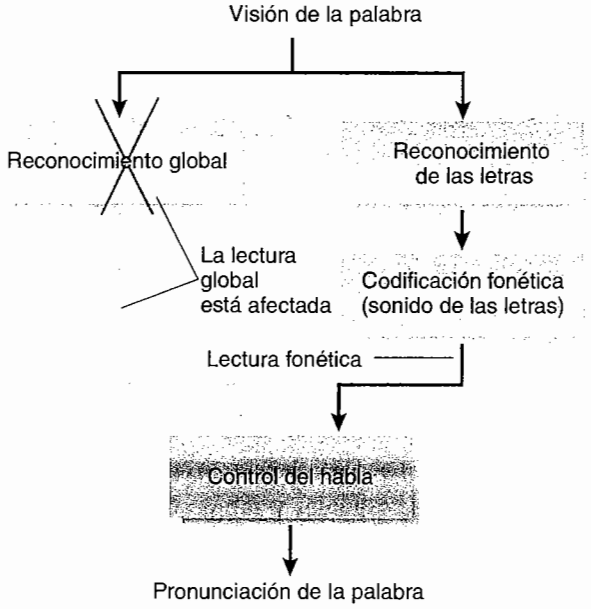
Aunque los investigadores han descrito varios tipos de dislexias adquiridas, aquí se mencionarán cinco de ellas. La **dislexia superficial** es un déficit de la lectura global de la palabra, por lo general causado por una lesión de la zona lateral del lóbulo temporal izquierdo lateral (Marshall y Newcombe, 1973; McCarthy y Warrington, 1990; Paterson y Ralph, 1999). El término *superficial* refleja el hecho que las personas con este trastorno cometen errores referentes a la forma visual de las palabras y las reglas de pronunciación, no al significado de las palabras, el cual es, metafóricamente, «más profundo» que su forma.

Ya que los pacientes con dislexia superficial tienen dificultades para reconocer las palabras como un todo, se ven obligados a pronunciarlas. Así, pueden leer con facilidad palabras con una ortografía a la que está acostumbrado, como *mano, mesa* o *barbilla*. Pero les cuesta leer palabras con ortografía extraña, tales como (en inglés) *sew, pint* y *yacht*. De hecho, pueden leer estas palabras como *sue, pinnt* y *yatchet* (carentes de significado). No tienen problemas para leer palabras vacías pronunciables, como *glab, trisk* o *chint*. Debido a que las personas con dislexia superficial no pueden llevar a cabo un reconocimiento global de las palabras basándose en su forma, tienen, en consecuencia, que escuchar su propia pronunciación para entender lo que están leyendo. Si leen la palabra *pint* y la pronuncian *pinnt*, dirán que esa no es una palabra inglesa (que no lo es, si se pronuncia así). Si la palabra tiene un homófono, será imposible entenderla a menos que se lea en el contexto de una frase determinada. Por ejemplo, si se escucha la palabra inglesa *pair* sola, sin tener más información, no se puede saber si el que habla se refiere a *pair, pear* o *pare* (*par, pera* o *arañar* —cuya pronunciación en inglés es similar—). Así, un paciente con dislexia superficial que lee la palabra *pair* puede decir: «...Podría tratarse de dos cosas: manzanas y... o lo que usted hace con las uñas». (Gurd y Marshall, 1993, p. 594) (véase la ***figura 15.25***).

Los pacientes con **dislexia fonológica** tienen el problema contrario; pueden leer por el procedimiento de

dislexia superficial Trastorno de lectura debido al cual una persona puede realizar una lectura fonética de las palabras, pero tiene dificultades para leer palabras de ortografía extraña siguiendo el procedimiento de palabra global.

dislexia fonológica Trastorno de lectura debido al cual una persona puede leer palabras conocidas, pero tiene dificultad para leer palabras desconocidas o palabras vacías pronunciables.



15.25

Explicación hipotética de la dislexia superficial. La lectura global está afectada; sólo se mantiene la lectura fonética.

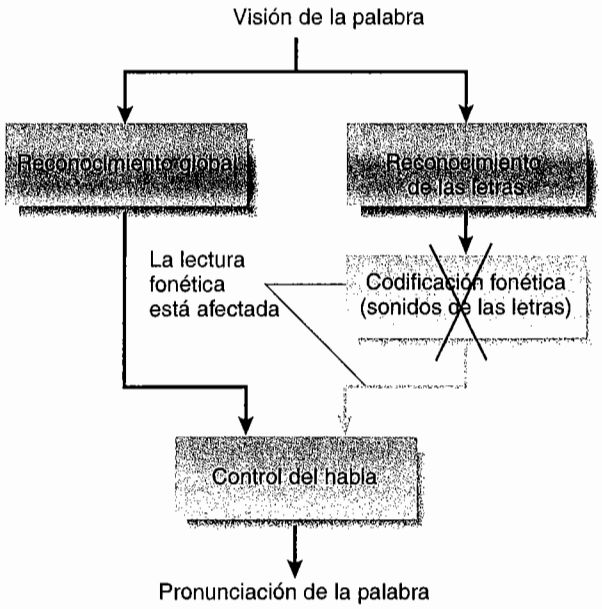


figura 15.26

Explicación hipotética de la dislexia fonológica. La lectura fonética está dañada; sólo se mantiene la lectura de palabra total.

palabra global pero no pueden pronunciar las palabras. Así, pueden leer palabras con las que ya están familiarizados pero les cuesta mucho llegar a comprender cómo se leen las palabras desconocidas o las palabras vacías pronunciables (Beavois y Dérouesné, 1979; Dérouesné y Beauvois, 1979). (En este contexto, *fonología* —libremente traducida como «leyes del sonido»— se refiere a la relación entre las letras y los sonidos que representan). Quienes padecen dislexia fonológica pueden ser excelentes lectores si ya han adquirido un buen vocabulario de lectura antes de que sucediera el daño cerebral.

La dislexia fonológica proporciona una prueba más de que la lectura global de la palabra implica diferentes mecanismos cerebrales. La lectura fonológica, que es la única manera como se pueden leer palabras vacías o palabras que aún no se han aprendido, conlleva algún tipo de descodificación de las letras en sonidos. Obviamente, la lectura fonológica del inglés requiere algo más que descodificar el sonido que produce una sola letra, ya que, por ejemplo, algunos sonidos se transcriben como secuencias de dos letras (como *th* o *sh*), y cuando se añade la letra e al final de una palabra se alarga una vocal que contiene la palabra (*can* se convierte en *cane*) (pronunciado *kein*) (véase la ***figura 15.26***).

La dislexia fonológica por lo general se debe a un daño del lóbulo frontal izquierdo (Price, 1998; Fiez y Petersen, 1998). En un estudio con TEP, Fiez y cols. (1999) encontraron que la lectura fonológica activaba el área de Broca y la región insular izquierda. Los autores sugieren que la lectura «fonológica» en realidad puede implicar articulación —que decimos en voz alta las palabras no tanto al «oírlas» en nuestra cabeza como al sentir que las pronunciamos en silencio—. Por supuesto, ambos procesos podrían darse simultáneamente.

La lengua japonesa aporta una distinción particularmente interesante entre la lectura fonética y la lectura global. La lengua japonesa se sirve de dos tipos distintos de símbolos escritos. Los símbolos *kanji* son símbolos pictográficos, adoptados de la lengua china (aunque se pronuncian como palabras japonesas). Así pues, representan conceptos mediante signos visuales pero no aportan una guía para pronunciarlas. La lectura de palabras expresadas en símbolos *kanji* es, por lo tanto, análoga a la lectura global de palabra. Los símbolos *kana* son representaciones fonéticas de sílabas; de modo que codifican información acústica. Estos símbolos se utilizan principalmente para representar palabras extranjeras o palabras japonesas que el lector corriente probablemente no podría reconocer si se representaran mediante sus símbolos *kanji*. Leer palabras escritas expresadas en símbolos *kana* es obviamente una tarea fonética.

Estudios de personas japonesas con daño cerebral localizado han demostrado que la lectura de los símbolos *kana* y *kanji* involucra distintos mecanismos cerebrales (Iwata, 1984; Sakurai y cols., 1994; Sakurai, Ichikawa, y Mannen, 2001). La dificultad para leer símbolos *kanji* es semejante a la dislexia superficial, mientras que la dificultad en la lectura de los símbolos *kana* es análoga a la dislexia fonológica. Un estudio de neuroimagen funcional sugiere que la región basal del lóbulo temporal posterior izquierdo (área BA37) interviene en la lectura de los símbolos *kanji*, mientras que la corteza extraestriada y la región temporoparietal lo hace en la lectura de los símbolos *kana* (Sakurai y cols., 2000).

¿Qué sucedería si un individuo sufriera un daño cerebral que no le dejara ciego pero que suprimiera su capacidad de leer palabras tanto por el procedimiento de lectura global como por el de lectura fonética? ¿Sería *totalmente* incapaz de leer? La respuesta es no —no del todo—. Tendría un trastorno conocido como **dislexia para la forma de las palabras** o **dislexia de deletreo** (Warrington y Shallice, 1980). Aunque los pacientes con dislexia para la forma de las palabras no pueden reconocer las palabras como un todo ni pronunciarlas fonéticamente, conservan la capacidad de reconocer letras individuales y pueden leer las palabras si se les permite deletrearlas. Por lo tanto, leen muy despacio, tomándose

dislexia para la forma de las palabras Trastorno por el cual una persona sólo puede leer una palabra tras haber deletreado cada una de las letras.

dislexia de deletreo Término alternativo para referirse a la dislexia para la forma de las palabras.

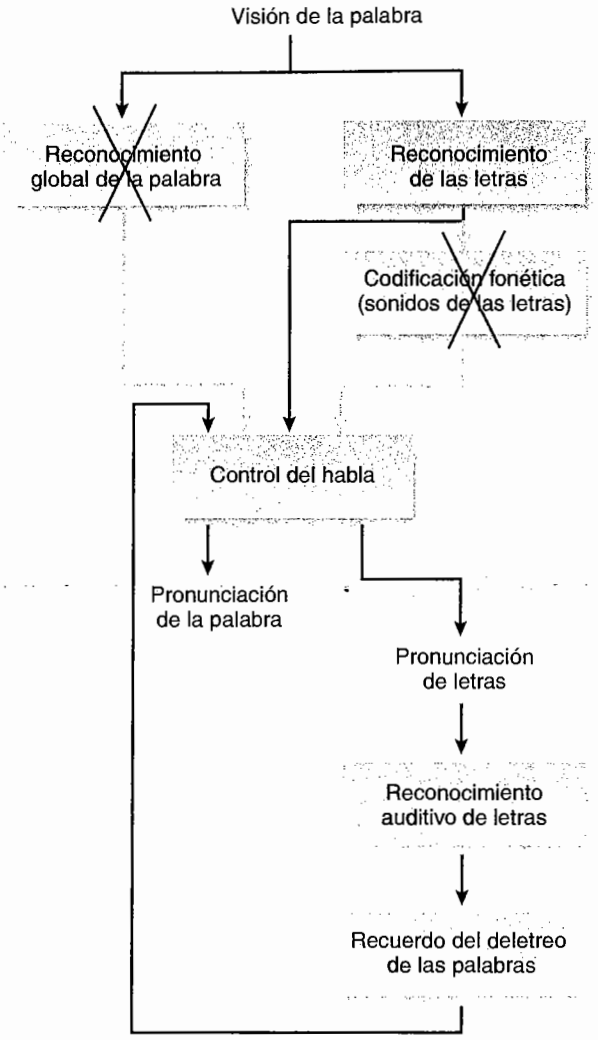


Figura 15.27

Explicación hipotética de la dislexia de deletreo. El paciente pronuncia las letras, reconoce las palabras, y luego las dice.

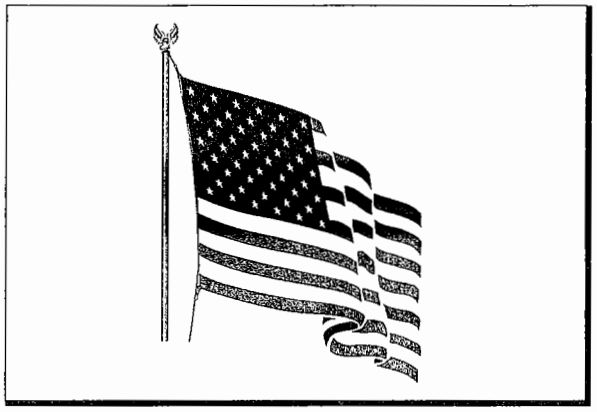
más tiempo para las palabras más largas. Como cabe suponer, los pacientes con dislexia para la forma de las palabras pueden identificar palabras que otro pronuncia en voz alta, al igual que pueden reconocer su propio deletreo oral. Algunas veces, el déficit es tan grave que los pacientes tienen problemas para identificar letras individuales, en cuyo caso cometen errores al deletrear que les impiden leer las palabras del texto. Por ejemplo, a un paciente estudiado por Patterson y Kay (1980), se le mostró la palabra *men* y dijo «h, e, n», *hen*». (Véase la ***figura 15.27***).

Como se vio antes en este capítulo, reconocer una palabra hablada es diferente a comprenderla. Por ejemplo, los pacientes con afasia transcortical sensorial pueden repetir lo que se les dice aun cuando no den señales de haber entendido lo que han escuchado o han dicho. Lo mismo puede decirse de la lectura. La **dislexia directa** se asemeja a la afasia transcortical sensorial, salvo que las palabras afectadas son las escritas, no las habladas (Schwartz, Marin y Saffran, 1979; Lytton y Brust, 1989; Gerhand, 2001). Los pacientes con dislexia directa pueden leer en voz alta, *aunque no pueden entender las palabras que dicen.* Tras sufrir un ictus que le dañó el lóbulo frontal y temporal izquierdos, el paciente de Lytton y Brust perdió la capacidad de comunicarse verbalmente; su discurso no tenía sentido y era incapaz de comprender lo que otros le decían. No obstante, podía leer palabras con las que estaba familiarizado. *No podía* leer palabras vacías pronunciables; por tanto, había perdido la capacidad de lectura fonética. Su déficit de comprensión parecía total: cuando los investigadores le presentaron una palabra y varias imágenes, una de las cuales correspondía a la palabra, leyó la palabra correctamente pero no pudo decir cuál de las imágenes casaba con ella. La paciente de Gerhand presentaba un patrón similar de déficits, excepto que era capaz de leer fonéticamente: podía articular palabras vacías pronunciables. Estos datos indican que las regiones cerebrales responsables de la lectura fonética y de la lectura global de las palabras están cada una de ellas directamente conectadas con regiones responsables del habla.

Varios investigadores han descrito un déficit opuesto al de la dislexia directa. Las personas con este trastorno, aún no denominado (podríamos llamarlo *comprensión sin lectura*), muestran cierta comprensión de palabras que no pueden leer (Margolin, Marcel, y Carlson, 1985). La paciente, R. F., sufrió un traumatismo craneoencefálico en un accidente de automóvil que lesionó gran parte de su lóbulo temporal izquierdo y parte del lóbulo occipital anterior. Presentaba un caso clásico de afasia anómica; de hecho, ha sido citada anteriormente en el apartado sobre este tema del presente capítulo. Aunque su habla era fluida y podía repetir cualquier cosa que se le dijera, no podía nombrar los objetos más habituales ni podía leer la mayoría de palabras. Sin embargo, podía emparejar imágenes de *objetos que no podía denominar con palabras que no podía leer.* Por ejemplo, cuando se le enseñó la imagen y las palabras que aparecen en la figura 15.28, inmediatamente señaló la palabra correcta, *bandera*; aun así no pudo nombrar el objeto ni leer ninguna de las palabras (véase la ***figura 15.28***).

La paciente R. F. era completamente incapaz de hacer una lectura fonética. No obstante, el hecho de que pudiera emparejar palabras con imágenes indica que todavía podía percibirlas por el procedimiento de lectura global. Como

dislexia directa Trastorno del lenguaje originado por una lesión cerebral en el cual la persona puede leer palabras en voz alta aunque no las comprende.



árbol
bandera
poste
fósforo

15.28

Uno de los elementos de una prueba aplicada a la paciente R. F. Aunque no podía leer, podía seleccionar la palabra correspondiente a la imagen.

se mencionó en el caso clínico expuesto al principio de este capítulo, R. F. podía reconocer palabras mal escritas, aunque no pudiera leerlas.

Entendiendo la escritura

La escritura se basa en conocer las palabras que van a utilizarse, así como la estructura gramatical apropiada de las frases que van a formar. Por lo tanto, si un paciente es incapaz de expresarse mediante el habla, no sería de extrañar que presentara asimismo una alteración de la escritura.

Un tipo de trastorno de escritura implica dificultades de control motor —dirigir los movimientos de un bolígrafo o un lápiz para formar letras o palabras—. Los investigadores han descrito tipos específicos de trastornos de escritura que pertenecen a esta categoría. Por ejemplo, algunos pacientes pueden escribir números, pero no letras; otros pueden escribir letras mayúsculas, pero no letras minúsculas; otros pueden escribir consonantes, pero no vocales; otros pueden escribir con letras de uso corriente, pero no con letras de imprenta; y otros pueden escribir letras normalmente, pero tienen dificultades para colocarlas de una manera ordenada en la página (Cubelli, 1991; Alexander y cols., 1992; Margolin y Goodman-Schulman, 1992; Silveri, 1996).

El segundo tipo de trastorno de la escritura implica problemas de la capacidad de deletrear palabras, en contraposición a problemas para realizar movimientos de precisión con los dedos. El resto del presente apartado se dedicará a este tipo de trastorno. Al igual que leer, escribir (o, más específicamente, deletrear), implica más de un procedimiento. El primero se relaciona con la audición. Cuando los niños adquieren las capacidades lingüísticas, primero aprenden los sonidos de las palabras, luego aprenden a decirlas, luego a leerlas, y luego a escribirlas. Sin duda, leer y escribir dependen estrechamente de las capacidades que se han aprendido previamente. Por ejemplo, para escribir la mayoría de las palabras, hemos de ser capaces de «pronunciarlas para nuestros adentros», es decir, escucharlas y articularlas mentalmente sin vocalizar. Si uno quiere comprobarlo, pruebe a escribir de memoria una palabra larga como *antiseparatista* y vea si puede hacerlo sin pronunciar para sí la palabra. Si uno recita un poema o canta una canción para sus adentros, susurrando, comprobará que su escritura se detiene.

Una segunda manera de escribir implica transcribir una imagen del aspecto que presenta una palabra particular —copiar una imagen visual mental—. ¿Alguna vez se ha examinado detenidamente la imagen de una palabra de modo que pudiera recordarse cómo se escribe? Algunas personas no dominan bien el deletreo fonológico y tienen que escribir ciertas palabras para ver si su forma es la correcta. Este procedimiento, obviamente, implica recuerdos *visuales*, no acústicos.

Un tercer modo de escribir implica memorizar secuencias de letras. Estas secuencias se aprenden como se aprenden los poemas o la letra de una canción. Por ejemplo, muchos americanos aprendieron a deletrear *Mississippi* con una tonadilla que era algo así como: **M**-i-ss-**i**-ss-**i**-pp-**i**, enfatizando las letras en negrita. (De manera parecida, la mayoría de los anglohablantes recitan el alfabeto con el ritmo de una canción infantil que se utiliza frecuentemente para enseñarlo). Este método implica memorizar secuencias de nombres de letras, no traducir los sonidos a sus correspondientes letras. Como se puede apreciar, es precisamente este procedimiento el que permite a las personas con dislexia para la forma de las palabras reconocer las palabras cuando las deletrean, letra a letra.

Finalmente, el cuarto modo de escribir entraña recuerdos motores. Sin duda, memorizamos secuencias moto-

ras de las palabras que nos son muy conocidas, como nuestro nombre. La mayoría de nosotros no necesita pronunciar para sus adentros su nombre cuando escribe su firma, ni tampoco necesita decirse la secuencia de las letras, ni imaginar cómo es su firma.

Escribir normalmente implica coger un lápiz o un bolígrafo y trazar algo con él en un trozo de papel. Pero podemos crear registros visuales con el teclado de una máquina de escribir o de un ordenador. Los primeros tres procedimientos de escritura (pronunciar las letras de una palabra, visualizarla, o recitar una secuencia de letras memorizada) se aplican tanto a la mecanografía como a la escritura. No obstante, los movimientos que se hacen con las manos y los dedos son diferentes cuando se escribe que cuando se mecanografía. Los mecanógrafos con experiencia aprenden secuencias automáticas de movimientos producidas por las palabras que se utilizan frecuentemente, pero estos movimientos son diferentes de los que haríamos al escribir esas palabras. Otsuki y cols. (2002) relataron el caso de un hombre que perdió su capacidad de mecanografiar tras un ictus que le dañó la zona ventral del lóbulo frontal izquierdo. Su capacidad de hablar y entender el habla, de leer, y de escribir no resultaron afectadas, y no presentó otros trastornos motores obvios además de *distipia* (dificultades para mecanografiar), como la denominaron los investigadores.

Los datos neurológicos apoyan al menos las tres primeras de estas especulaciones. El daño cerebral puede alterar el primero de estos procedimientos: la escritura fonética. Este déficit se denomina **disgrafia fonológica** (Shallice, 1981). *(Disgrafía* alude a un déficit de escritura, así como *dislexia* alude a un déficit de lectura.) Las personas con dicho trastorno no pueden pronunciar palabras ni escribirlas fonéticamente. Así, no pueden escribir palabras desconocidas o palabras vacías pronunciables, como las que se presentaron en el apartado sobre la lectura. Pueden, sin embargo, imaginar visualmente palabras conocidas y entonces escribirlas

La **disgrafia ortográfica** es justo lo contrario de la disgrafia fonológica: consiste en un trastorno de la escritura que se basa en aspectos visuales. Las personas con disgrafia ortográfica *sólo* pueden pronunciar las palabras; así, pueden deletrear palabras habituales, como *cuidado* o *árbol*, y pueden escribir palabras sin sentido pronunciables. Sin embargo, tienen dificultad para deletrear palabras poco frecuentes como *half* o *busy* (Beauvois y Dérouesné, 1981): en vez de ello pueden escribir *haff* o *bizzy*. Según Benson y Geschwind (1985), la disgrafia fonológica (alteración de la escritura fonológica) se debe a un daño de la zona superior del lóbulo temporal, mientras que la disgrafia ortográfica (alteración de la escritura global, visual, de la palabra) por lo general está causada por una lesión de la región inferior del lóbulo parietal

El tercer procedimiento para deletrear estriba en que la persona haya memorizado secuencias de letras que articulan determinadas palabras. Cipolotti y Warrington (1996) presentaron el caso de un paciente que carecía de esta capacidad. El paciente había sufrido un ictus en el hemisferio izquierdo que afectó gravemente su capacidad para deletrear las palabras oralmente y disminuyó su capacidad para reconocer palabras que los examinadores deletreaban en voz alta. Supuestamente, su capacidad de deletrear palabras escritas se basaba en los dos primeros procedimientos de escritura: el auditivo y el visual. Los examinadores observaron que cuando le deletreaban palabras, hacía movimientos de escritura con la mano sobre la rodilla. Cuando le pidieron que juntara las manos de manera que no pudiera hacer tales movimientos de escritura, su capacidad para reconocer palabras de cuatro letras deletreadas en voz alta descendió de un 66 por ciento a un 14 por ciento. Al parecer, se estaba sirviendo de la retroalimentación de los movimientos de las manos para reconocer las palabras que «escribía» en su rodilla.

Los pacientes japoneses manifiestan déficits de escritura similares a los de los pacientes cuyas lenguas utilizan el alfabeto romano; algunos pacientes tienen dificultades para escribir los símbolos *kana*, mientras que otros las tienen con los símbolos *kanji* (Iwata, 1984; Yokota y cols., 1990). Kawamura, Hirayama y Yamamoto (1989) describieron el caso particularmente interesante de un hombre con daño en la parte medial del cuerpo calloso que podía escribir símbolos *kana* con ambas manos y símbolos *kanji* con la mano derecha, pero no con la izquierda. Podía *copiar* símbolos *kanji* con la mano izquierda; sin embargo apenas podía escribirlos cuando los investigadores se los dictaban (véase la ***figura 15.29***). Otro paciente, cuyo caso fue relatado por Tei, Soma y Maruyana (1994), tenía los síntomas opuestos: una escritura *kana* muy deficiente con la mano no dominante, pero mejor escritura *kanji*.

Estos resultados tienen interesantes implicaciones. La escritura parece estar organizada en el hemisferio dominante para el lenguaje (por lo general, el hemisferio izquierdo). Es decir, la información que se necesita para especificar la forma de los símbolos la suministran circuitos de este hemisferio. Cuando una persona utiliza la mano izquierda para escribir estos símbolos, la información ha de enviarse a través del cuerpo calloso hasta la corteza motora del hemisferio derecho, el cual controla la mano izquierda. Parece ser que la información sobre las dos formas de símbolos japoneses se transmite a través de

disgrafia fonológica Trastorno de la escritura por el cual no se pueden pronunciar en voz alta las palabras ni escribirlas fonéticamente.

disgrafia ortográfica Trastorno de la escritura por el cual se pueden escribir palabras de ortografía conocida, pero no las de ortografía extraña.

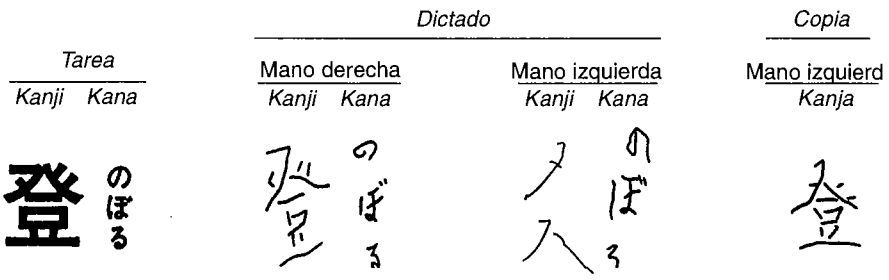


figura 15.29

Escritura de un paciente japonés con daño en la parte media del cuerpo calloso. Podía escribir caracteres tanto kanji como kana con la mano derecha, pero no podía escribir los caracteres *kanji* con la mano izquierda (en color). Podía, sin embargo, copiar caracteres *kanji* con la mano izquierda si se le daba un modelo para mirarlo.

(De Kawamura, M., Hirayama, K., y Yamamoto, H. *Brain*, 1989, *112*, 1011–1018. Reproducido con permiso de Oxford University Press).

distintas partes del cuerpo calloso; el daño cerebral del paciente estudiado por Kawamura y sus colegas afectó una de estas vías, pero no la otra (véase la ***figura 15.30***).

Como se vio en el apartado sobre la lectura, algunos pacientes (aquellos con dislexia directa) pueden leer en voz alta sin ser capaces de entender lo que están leyendo. De manera similar, algunos pacientes pueden escribir palabras que se les dictan aun cuando no pueden entenderlas (Roeltgen, Rothi, y Heilman, 1986; Lesser, 1989). Por supuesto, no pueden comunicarse por medio de la escritura, ya que no pueden convertir sus pensamientos en palabras. (De hecho, debido a que gran parte de estos pacientes han sufrido un extenso daño cerebral, sus procesos mentales, en sí mismos, están gravemente afectados.) Algunos de estos pacientes pueden incluso deletrear palabras vacías pronunciables, lo cual indica que su capacidad para deletrear fonéticamente está intacta. Roeltgen y cols. (1986) se refirieron a este trastorno como *agrafia semántica*, pero quizás el término *disgrafia directa* sería más apropiado, dada su semejanza con la dislexia directa.

Dislexias del desarrollo

Algunos niños tienen gran dificultad en aprender a leer y nunca llegan a hacerlo con soltura, aunque por otra parte son inteligentes. Los trastornos del aprendizaje que afectan específicamente al lenguaje, llamados **dislexias del desarrollo**, tienden a darse en determinadas familias, dato que sugiere la implicación de un componente genético (y por tanto biológico) (Pennington y cols., 1991; Wolff y Melngailis, 1994). Estudios de parentesco sugieren que los cromosomas 6 y 15 podrían contener genes responsables de diferentes componentes de este trastorno (Grigorenko y cols., 1997; Fisher y cols., 1999; Gayán y cols., 1999; Petryshen y cols., 2001). En un estudio de 56 chicos de Sydney (Australia) con dislexia, se encontró que dos tercios de ellos presentaban déficits tanto de lectura fonológica como de lectura global. Del tercio restante, el 64 por ciento tenía dificultades sólo para la lectura fonológica, y el 46 por ciento sólo para la lectura global (Castles y Coltheart, 1993) (Se recordará que los problemas fonológicos son el síntoma básico de la dislexia fonológica, mientras que los problemas con la forma de la palabra lo son de la dislexia superficial.)

dislexia del desarrollo Una dificultad de lectura en una persona de inteligencia y capacidad perceptiva normales; tiene un origen genético o está causada por factores prenatales o perinatales.

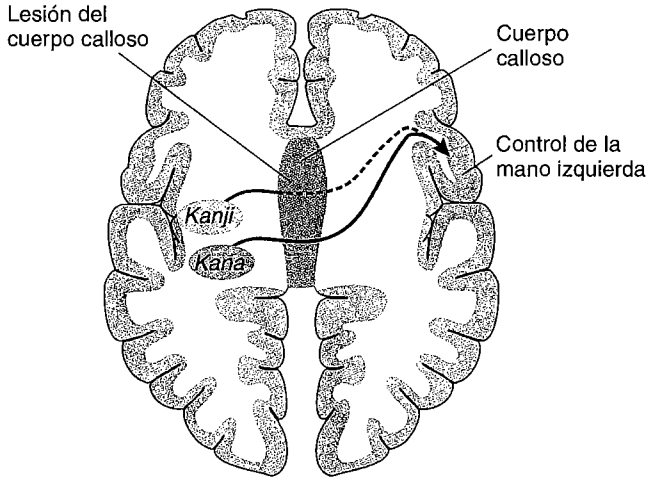


figura 15.30

Función del cuerpo calloso en la escritura japonesa. La información sobre los caracteres *kana* y *kanji* aparentemente cruza a través de diferentes partes del cuerpo calloso.

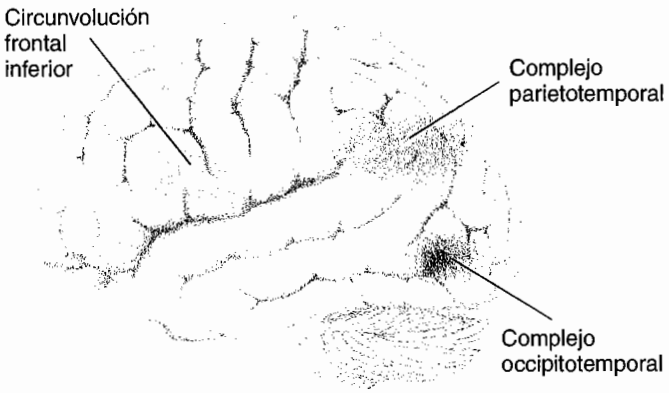


Figura 15.31

Tres regiones cerebrales activadas en los encéfalos de niños mientras leían palabras verdaderas y palabras imposibles de pronunciar. En los lectores avezados se activaron las tres áreas: las regiones occipitotemporal y parietotemporal izquierdas, y la corteza frontal inferior izquierda y derecha. La capacidad de lectura se relacionaba positivamente con el nivel de activación de la región occipitotemporal; la activación de dicha área fue menor en los niños con dislexia.

(Modificado de Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Mencl, W. E., Fulbright, R. K., Skudlarski P., Constable, R. T., Marchione, K. E., Fletcher, J. M., Lyon, G. R., y Gore, J. C. *Biological Psychiatry,* 2002, *52,* 101–110).

Como se vio antes, el hecho de que el lenguaje escrito sea una invención reciente significa que la selección natural quizá no nos haya dado mecanismos cerebrales cuya única función sea interpretar el lenguaje escrito. Así pues, no se debería creer que la dislexia del desarrollo implique únicamente deficiencias de lectura. De hecho, los investigadores han encontrado una serie de déficits de lenguaje que no afectan a la lectura. Una alteración frecuente es la falta de conciencia fonológica. Esto es, a las personas con dislexia del desarrollo les cuesta combinar o reorganizar los sonidos de las palabras que escuchan (Eden y Zeffiro, 1998). Por ejemplo, tienen dificultades para darse cuenta de que si se elimina el primer sonido de «gato», queda la palabra «ato». También tienen problemas para distinguir el orden de las secuencias de sonidos (Helenius, Uutela y Hari, 1999). Podría suponerse que dificultades como éstas alteran la capacidad de lectura fonética. Los niños con dislexia tienden asimismo a presentar una marcada dificultad para escribir: cometen errores de ortografía, manifiestan una deficiente organización espacial de las letras, omiten letras y en su escritura suele apreciarse un insuficiente desarrollo gramatical (Habib, 2000).

Varios estudios han sugerido que la dislexia del desarrollo puede deberse a un desarrollo anómalo de regiones específicas del cerebro. Sin embargo, en una revisión de la literatura, Filipek (1995) concluyó que los estudios de neuroimagen no han logrado encontrar un «marcador» de la dislexia del desarrollo —es decir, una anomalía fiable que se encuentre generalmente en un lugar determinado del cerebro de las personas con dislexia—. Un estudio más reciente de RM (Brown y cols., 2001) encontró pruebas de una disminución de sustancia gris en el lóbulo temporal izquierdo y, bilateralmente, en la confluencia de los lóbulos temporal, parietal y occipital; así como en el lóbulo frontal; el núcleo caudado; el tálamo y el cerebelo. Está claro que resultados como éstos no indican que la explicación neurológica de la dislexia del desarrollo sea sencilla. Dado que los síntomas pueden variar de una persona a otra, tal vez no se debería esperar una explicación sencilla.

Mediante pruebas de neuroimagen funcional, se han obtenido algunos datos indicativos de que el cerebro de personas con dislexia procesan la información escrita de forma diferente a como lo hace el de los lectores competentes. Por ejemplo, Shaywitz y cols. (2002) leyeron palabras existentes (reales) y palabras vacías pronunciables a 70 niños con dislexia y 74 sin dislexia. Encontraron patrones de activación cerebral significativamente distintos en los dos grupos. Los lectores competentes presentaron activación de las regiones occipitotemporal y parietotemporal izquierdas, así como de la corteza frontal inferior derecha e izquierda (incluida el área de Broca). La capacidad de lectura de un niño se relacionaba positivamente con la activación de la corteza occipitotemporal izquierda (véase la ***figura 15.31***).

Se ha prestado una atención considerable a un hallazgo neurológico. Galaburda y Livingstone (1993) encontraron evidencias de una alteración en las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral. Como se vio en el capítulo 6, el sistema visual tiene dos componentes principales, que reciben su nombre de dos tipos de capas del núcleo geniculado lateral, en el cual se da el relevo de la información que va de la retina a la corteza visual. El *sistema magnocelular* es más antiguo. Está formado por dos capas de neuronas con grandes cuerpos celulares que transmiten información sobre movimiento, profundidad y pequeñas diferencias de contraste. El *sistema parvocelular*, el cual evolucionó más recientemente, consiste en cuatro capas de neuronas que transmiten información sobre color y detalles finos. Galaburda y Livingstone estudiaron los cerebros de pacientes difuntos con dislexia del desarrollo y descubrieron que las capas magnocelulares de estas personas estaban desorganizadas. Los cuerpos celulares en dichas capas eran un 27 por ciento más pequeños y presentaban mayor variabilidad en tamaño y forma. Las capas parvocelulares eran normales.

¿Por qué las anomalías del sistema magnocelular habrían de afectar la capacidad de lectura? Stein y Walsh (1997) señalan que el principal objetivo del sistema magnocelular es el lóbulo parietal posterior, punto final de la corriente dorsal del sistema visual. Como se vio en el capítulo 6, este sistema se ocupa del «dónde» en la visión, mientras que la corriente ventral, que termina en el lóbulo temporal inferior, lo hace del «qué» en la visión. De hecho, algunas personas con dislexia tienen problemas de percepción espacial y de percepción de movimientos en el espacio. Por ejemplo, pueden transponer letras (leyendo, p.ej., *mano* como *mona*), suelen ser torpes y tener problemas de equilibrio, su escritura manual suele ser muy deficiente, aprenden a andar más tarde que la mayoría de los niños y les cuesta aprender a montar en bicicleta, tardan más en aprender a decir la hora o los días de la semana y los meses del año, tienen dificultades para leer mapas y distinguir entre izquierda y derecha, y no suelen establecer una dominancia manual definida. Sin embargo, tales problemas no explican la dificultad que tienen la mayoría de los niños con dislexia para la lectura fonética y el procesamiento de secuencias de sonidos. En los últimos años, la hipótesis magnocelular no ha conseguido mucho apoyo experimental (Wright, Bowen y Zecker, 2000)

La mayor parte de los idiomas —entre ellos el inglés— contienen muchas palabras irregulares[3]. Por ejemplo, considérense los términos ingleses *cough*, *rough*, *bough* y *through*. Ya que no existe una regla fonética que describa cómo han de pronunciarse esas palabras, quienes leen inglés están obligados a memorizarlas. De hecho, los 40 sonidos que distinguen a las palabras inglesas pueden deletrearse de más de 1.120 maneras distintas. En contraposición, el italiano es mucho más regular (sistemático); este idioma contiene 25 sonidos diferentes que pueden deletrearse con sólo 33 combinaciones de letras (Helmuth, 2001). Paulesu y cols. (2001) encontraron que la dislexia del desarrollo es poco frecuente en las personas que hablan italiano y mucho más habitual en quienes hablan inglés o francés (otra lengua con muchas palabras irregulares). Paulesu y sus colegas localizaron estudiantes universitarios de Italia, Francia y Gran Bretaña con una historia de dislexia. Fue más difícil encontrar italianos con dislexia, y su trastorno era mucho menos grave que el de los que hablaban inglés o francés. Sin embargo, cuando se les pidió a los tres grupos que leyeran mientras se les realizaba una exploración con TEP, todas las imágenes de TEP revelaron el mismo patrón: un descenso de actividad en la región occipitotemporal izquierda —la misma región en general que identificaron Shaywitz y cols. (2002)—. (véase la región verde de la ***figura 15.31***).

[3] En cuanto a la correspondencia entre su ortografía y su pronunciación. (N. de la T.)

Paulesu y colaboradores concluyeron que las anomalías cerebrales que originan la dislexia eran similares en las personas de los tres países que habían estudiado, pero que la regularidad de la pronunciación italiana hacía que aprender a leer fuera más fácil para los potenciales disléxicos italianos. Por cierto, otros idiomas «amigos de la dislexia» incluyen al español, finlandés, checo y japonés. Uno de los autores de este estudio, Chris D. Frith, cita el caso de un chico australiano que vivía en Japón. Aprendió a leer japonés normalmente, pero presentaba dislexia en inglés (Recer, 2001).

Geschwind y Behan (1984) señalaron que los investigadores habían observado desde hacía tiempo que una cantidad excesiva de personas con dislexia del desarrollo eran también zurdas. Además, las observaciones clínicas sugerían que existe una relación entre la zurdera y varios trastornos del sistema inmunitario. Por lo tanto, Geschwind y Behan estudiaron un grupo de zurdos y diestros para ver si la relación era estadísticamente significativa. Encontraron que así era: los sujetos zurdos tenían una probabilidad diez veces mayor de presentar trastornos de aprendizaje específicos (10 por ciento versus 1 por ciento) y dos veces y media mayor de padecer trastornos del sistema inmunitario (8 por ciento versus 3 por ciento). Los trastornos del sistema inmunitario incluían varias enfermedades tiroideas e intestinales, diabetes, y artritis reumatoide. Por supuesto, aunque la relación era estadísticamente significativa, no era total. Después de todo, la mayoría de las personas zurdas están sanas y son buenos lectores.

resumen intermedio

Trastornos de la lectura y la escritura

El daño cerebral puede producir trastornos de escritura y de lectura. Con pocas excepciones, las afasias se acompañan de déficits de escritura que cursan en paralelo a los déficits de la producción del habla, y de déficits de lectura que discurren en paralelo a los déficits de comprensión del habla. La alexia pura se debe a lesiones que producen ceguera en el campo visual derecho y que destruyen las fibras de la zona posterior del cuerpo calloso.

Las investigaciones realizadas en las últimas décadas han revelado que los trastornos de lectura adquiridos (dislexias) pueden catalogarse en una de varias categorías, y el estudio de estos trastornos ha aportado a los neuropsicólogos y los psicólogos cognitivos información estimulante, que les ha ayudado a entender los mecanismos cerebrales implicados en la lectura. Una región de la zona basal posterior del lóbulo temporal izquierdo, conocida como BA37, parece intervenir en el reconocimiento visual y táctil (mediante Braille) de las palabras. La dislexia superficial, habitualmente causada por daño de la zona lateral del lóbulo temporal izquierdo, con-

tabla 15.2

Trastornos de lectura y escritura producidos por daño cerebral

TRASTORNO DE LECTURA	LECTURA GLOBAL	LECTURA FONÉTICA	OBSERVACIONES
Alexia pura	Deficiente	Deficiente	Puede escribir
Dislexia superficial	Deficiente	Buena	
Disflexia fonológica	Buena	Deficiente	
Dislexia de deletreo	Deficiente	Buena	Puede leer palabras letra por letra
Dilexia directa	Buena	Buena	No se pueden comprender las palabras
TRASTORNO DE ESCRITURA	**LECTURA GLOBAL**	**LECTURA FONÉTICA**	
Disgrafía fonológica	Buena	Deficiente	
Disgrafía ortográfica	Deficiente	Buena	

siste en una pérdida de la capacidad de lectura global de la palabra. La dislexia fonológica, generalmente provocada por una lesión del lóbulo frontal izquierdo, es la pérdida de capacidad de lectura fonética. La lectura de los símbolos *kana* (fonéticos) y *kanji* (pictográficos) utilizados por los japoneses es equivalente a la lectura fonética y la lectura global de palabra, y el daño de distintas partes del cerebro interfiere en estas dos formas de lectura. Las pruebas de neuroimagen funcional sugieren que el área BA37 está implicada en la lectura de los símbolos *kanji*.

La dislexia para la forma de las palabras (dislexia de deletreo) se debe a un deficiencia tanto de la lectura fonética como de la lectura global de la palabra; los pacientes pueden reconocer letras individuales y leer despacio, pronunciando cada una de las letras. La dislexia directa es semejante a la afasia transcortical sensorial: los pacientes pueden leer palabras en voz alta, pero no pueden entender lo que leen. Algunos son capaces de leer tanto palabras existentes como palabras vacías de significado, pero pronunciables; de manera que pueden conservar tanto la lectura fonética como la lectura global de palabra. Algunos pacientes con dislexia pueden comprender, al menos en parte, palabras escritas sin ser capaces de pronunciarlas: pueden emparejar palabras e imágenes que se corresponden, así como reconocer palabras mal escritas que no pueden leer.

La lesión cerebral puede afectar a la capacidad de escribir, al alterar la capacidad para trazar letras —o incluso tipos específicos de letras, como letras mayúsculas o minúsculas o vocales—. Otros déficits comprometen la capacidad de deletrear las palabras. Normalmente, nos servimos de al menos cuatro estrategias diferentes para deletrear: la fonética (pronunciar en voz alta la palabra), la visual (recordar cómo se ve en un papel), la secuencial (recordar secuencias memorizadas de letras), y la motora (recordar movimientos de manos memorizados al escribir palabras muy conocidas). Dos tipos de disgrafia —fonológica y ortográfica— representan dificultades para llevar a cabo estrategias fonéticas y visuales, respectivamente. La existencia de estos dos trastornos indica que en el proceso de escribir están implicados varios mecanismos cerebrales diferentes. Se ha descrito un caso de distipia —un déficit específico de la capacidad de mecanografiar, sin que haya otros trastornos de lectura o escritura—. Además, algunos pacientes tienen un déficit análogo a la dislexia directa: pueden escribir palabras que no son capaces de entender.

La dislexia del desarrollo es un trastorno hereditario, que puede involucrar un desarrollo anómalo de partes del cerebro que intervienen en el lenguaje. La mayoría de estos pacientes tienen dificultades con el procesamiento fonológico —de las palabras habladas así como de las escritas—. Algunos investigadores sugieren que el desarrollo anómalo del sistema magnocelular del núcleo geniculado lateral, observado en muchas personas con dislexia del desarrollo, puede alterar el normal desarrollo del lóbulo parietal posterior. Los estudios de neuroimagen funcional han comunicado que un descenso de actividad en una región de la corteza occipitotemporal izquierda puede estar involucrado en los déficits de lectura. Los niños que aprenden a leer idiomas que se escriben con una correspondencia sistematizada entre la ortografía y la pronunciación (como el italiano), tienen una probabilidad mucho más baja de convertirse en disléxicos que aquellos que aprenden a leer idiomas con ortografía extraña o irregular (como el inglés o el francés). Un mejor conocimiento de los componentes de la lectura y la escritura puede contribuir a que se desarrollen métodos de enseñanza eficaces que permitan a las personas con dislexia aprovechar las capacidades que tienen. En la ***tabla 15.2*** se resumen los trastornos descritos en este apartado.

Lecturas recomendadas

Davis, G. A. *Aphasiology: Disorders and Clinical Practice.* Boston: Allyn and Bacon, 2000.

Obler, L. K., y Gjerlow, K. *Language and the Brain.* Cambridge, England: Cambridge: University Press, 1999.

Parkin, A. J. *Explorations in Cognitive Neuropsychology.* Oxford, England: Blackwell Publishers, 1996.

Posner, M. I., y Raichle, M. E. *Images of Mind.* New York: Scientific American Library, 1994.

Sarno, M. T. *Acquired Aphasia* (3.ª ed.). New York: Academic Press, 1998.

Direcciones de internet recomendadas

Sleep and Langage (Sueño y lenguaje)

http://thalamus.wustl.edu/course/sleep.html

Esta página web aporta una vista general del fenómeno del sueño y del lenguaje.

Dislexia Web Resources (Recursos Web para la dislexia)

http://www.krgraphics.co.uk/texthelp/d_web.htm

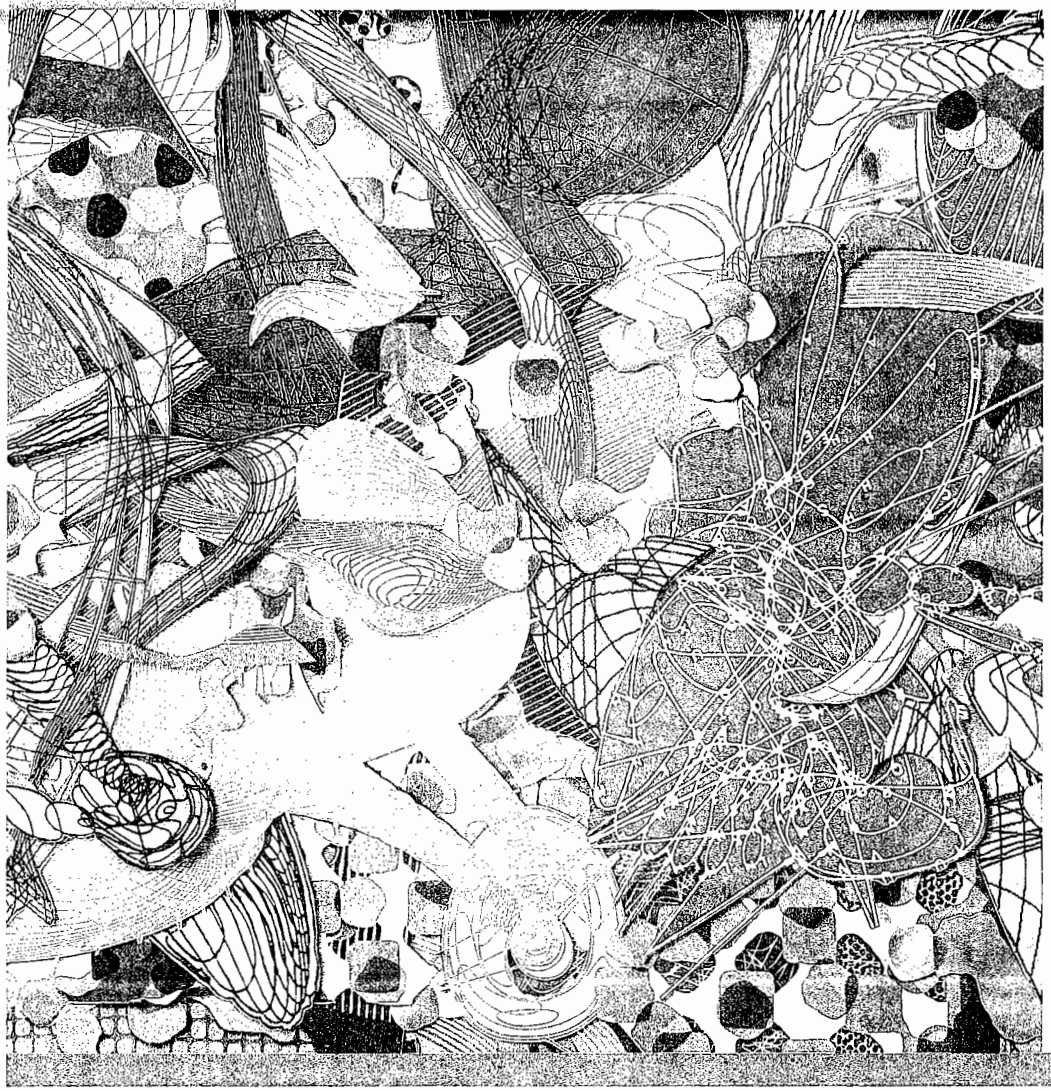
Esta colección de enlaces web se centra en el tema de la dislexia.

Aphasias: Treatment, Prevention, and Care (Afasia: tratamiento, prevención y asistencia)

http://www.healthlinkusa.com/A.html

Esta página contiene una serie de enlaces que proporcionarán al lector páginas dedicadas al tema de la dislexia.

Esquizofrenia y trastornos afectivos



Frank Stella, *Hooloomooloo 4*, 1994. © Frank Stella/Artists Rights Society (ARS), New York. © Steven Sloman/Art Resource, NY.

r e s u m e n

Esquizofrenia

Descripción
Herencia
Farmacología de la esquizofrenia: la hipótesis dopaminérgica
La esquizofrenia en tanto que trastorno neurológico
Resumen intermedio

Trastornos afectivos mayores

Descripción
Herencia
Tratamientos fisiológicos
Función de las monoaminas
¿Interviene la sustancia P?
Evidencia de anomalías cerebrales
Función de los ritmos circadianos
Resumen intermedio

L. se había convertido en un residente permanente del hospital local. En un principio, sus padres habían confiado en que el tratamiento le ayudaría lo suficiente para que pudiera vivir en un centro de rehabilitación con un pequeño grupo de jóvenes, pero su estado era tan grave que requería supervisión constante. L. padecía una intensa esquizofrenia. La medicación que estaba tomando le ayudaba, pero seguía manifestando marcados síntomas psicóticos. Además, había empezado a presentar signos de un trastorno neurológico que parecía empeorar.

L. siempre había sido un niño conflictivo, tímido y con dificultades de relación social. No tenía verdaderos amigos. En la adolescencia se volvió incluso más retraído e insistía en que sus padres y hermanas mayores no entraran en su habitación. Dejó de comer con su familia, y hasta se compró con su dinero una pequeña nevera para su habitación con el fin de poder guardar su propia comida, que decía preferir a la comida «contaminada con pesticidas» que comían sus padres. Sus notas escolares, que nunca fueron muy brillantes, fueron cada vez peores, y a los diecisiete años abandonó el instituto.

Los padres de L. reconocieron que le pasaba algo grave. Su médico de familia sugirió que le viera un psiquiatra y les dio el nombre de un reputado colega, pero L. no quiso ir. En el año en que dejó el instituto se hizo francamente psicótico. Oía voces que le hablaban, y a veces sus padres le oían gritando a las voces que se fueran. Estaba convencido de que sus padres intentaban envenenarle y sólo comía alimentos con garantía de fábrica que él mismo abría. Aunque mantenía su cuerpo limpio —a veces llegaba a pasar una hora en la ducha «purificándose»—, su cuarto llegó a estar terriblemente desordenado. Se empeñaba en conservar viejos botes y envases de comida, porque, según decía, necesitaba compararlos con lo que sus padres traían de la tienda para estar seguro de que no estaban falsificados.

Un día, mientras L. estaba en el baño purificándose, su madre le limpió la habitación. Llenó varias grandes bolsas con los botes y los envases y los tiró a la basura. Cuando volvió a casa, oyó un aullido procedente del piso de arriba. L. había salido del baño y había visto que habían arreglado su cuarto. Cuando vio a su madre subiendo las escaleras, le gritó, le insultó cruelmente y se precipitó por las escaleras hacia ella. Le golpeó tan fuerte que salió despedida, cayendo pesadamente en el suelo. Él se dio la vuelta, trepó por las escaleras y se fue a su cuarto, cerrando la puerta de un portazo.

Una hora después, el padre de L. encontró a su esposa inconsciente al pie de la escalera. Ésta se repuso pronto de la moderada conmoción que había sufrido, pero los padres de L. se dieron cuenta de que había llegado el momento de internarle. Ya que había atacado a su madre, el juez decretó su arresto temporal y, tras una evaluación psiquiátrica, se le recluyó en el hospital local. El diagnóstico fue «esquizofrenia de tipo paranoide».

En dicho hospital se le administró Toracina (clorpromacina), lo que le ayudó considerablemente. Durante las primeras semanas, manifestó algunos síntomas que frecuentemente se observan en la enfermedad de Parkinson —temblores, rigidez, andar arrastrando los pies, falta de expresión facial—, pero estos síntomas desaparecieron espontáneamente, tal como había predicho su médico. Las voces seguían hablándole ocasionalmente, pero menos a menudo que antes, e incluso entonces podía ignorarlas la mayor parte de las veces. Su suspicacia disminuyó, e iba de buena gana a comer en el comedor con los internados. Pero aún tenía obvios delirios paranoides, y el equipo psiquiátrico no se mostraba dispuesto a dejarle irse del hospital. Por alguna razón, se negó a tomar voluntariamente la medicación. Una vez, después de haber sufrido una grave recaída, el equipo médico descubrió que simulaba tragar las pastillas y luego las escupía. Después de esto, se aseguraron de que se las tragara.

Tras varios años, L. empezó a presentar síntomas neurológicos más graves. Comenzó a fruncir los labios y dar resoplidos; más tarde, empezó a hacer muecas, sacando la lengua y girando bruscamente la cabeza a la izquierda. Los síntomas llegaron a ser tan intensos que le dificultaban comer. Su médico le prescribió otro fármaco más, que redujo mucho los síntomas pero no los suprimió. Tal como explicó a los padres de L., «sus problemas neurológicos se deben a la medicación que estaban empleando para aliviar sus síntomas psiquiátricos. Estos problemas por lo general no se manifiestan hasta que el paciente ha tomado la medicación durante muchos años, pero L. parece ser una de las infortunadas excepciones. Si le retiramos la medicación, los síntomas neurológicos incluso empeorarán. Podríamos reducirlos dándole una dosis más alta de medicación, pero en ese caso el problema reaparecería más tarde e inclusive podría ser peor. Todo lo que podemos hacer es intentar tratar los síntomas con otro fármaco, como hemos estado haciendo. La verdad es que necesitamos una medicación que nos ayude a tratar la esquizofrenia sin que se produzcan estas lamentables reacciones adversas».

La mayor parte de lo que se ha estudiado en este libro ha girado en torno a la fisiología de la conducta normal, adaptativa. Los tres últimos capítulos resumen la investigación sobre la naturaleza y la fisiología de los síndromes que se caracterizan por una conducta no adaptativa: los trastornos mentales y la drogadicción. Entre los síntomas de los trastornos mentales figuran una conducta social anormal o inapropiada; pensamientos ilógicos, incoherentes u obsesivos; respuestas emocionales inadecuadas, como depresión, manía o ansiedad; así como delirios y alucinaciones. Los estudios realizados en los últimos años indican que muchos de estos síntomas se deben a anomalías del encéfalo, tanto estructurales como bioquímicas.

Este capítulo considera dos trastornos mentales graves: la esquizofrenia y los trastornos afectivos mayores. En el capítulo 17 se revisan los trastornos de ansiedad, el autismo y los trastornos ocasionados por el estrés. El capítulo 18 se dedica a la drogadicción.

Esquizofrenia

Descripción

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que afecta aproximadamente al 1 por ciento de la población mundial. Su coste monetario para la sociedad es enorme: en los EEUU éste supera al de todos los cánceres (Thaker y Carpenter, 2001). El hecho de que se describan sus síntomas en las escrituras antiguas indican que este trastorno ha existido desde hace miles de años (Jeste y cols., 1985). Los síntomas principales de la esquizofrenia son en todas partes los mismos, y los clínicos han elaborado criterios que permiten hacer un diagnóstico fiable de este trastorno en personas de muy diversas culturas (Flaum y Andreasen; 1990). Probablemente, el término *esquizofrenia* sea el término psicológico que más se ha utilizado indebidamente. Al pie de la letra significa «mente escindida», pero *no* implica personalidad dividida o múltiple. Se suele decir a menudo que uno «se siente esquizofrénico» respecto a algo cuando lo que se quiere decir en realidad es que se tienen sentimientos contradictorios acerca de ello. Una persona que unas veces quiere construir una cabaña en Alaska y vivir de la tierra, y otras desearía ser el responsable de la compañía de seguros familiar puede que sea indecisa, pero no padece esquizofrenia. El hombre que acuñó el término, Eugen Bleuler (1911/1950), quería referirse a una ruptura con la realidad, producida por la desorganización de las diversas funciones de la mente, de modo que pensamientos y sentimientos por lo general ya no van al unísono.

La **esquizofrenia** se caracteriza por dos categorías de síntomas, positivos y negativos (Crow, 1980; Andreasen, 1995). Los **síntomas positivos** se dejan entrever por su presencia. Incluyen trastornos del pensamiento, alucinaciones y delirios. El **trastorno del pensamiento** —un pensamiento desorganizado, irracional— es probablemente el síntoma más importante de la esquizofrenia. Quienes padecen esquizofrenia tienen marcadas dificultades para ordenar sus pensamientos con lógica y separar las conclusiones plausibles de las absurdas. En una conversación saltan de un tema a otro, a medida que se les ocurren nuevas asociaciones. Algunas veces profieren palabras sin sentido o eligen una palabra por que rima más que por su significado. **Los delirios** son creencias claramente contrarias a los hechos. Los delirios de *persecución* son ideas falsas de que los demás están intrigando y conspirando contra uno. Los de *grandeza* son ideas falsas acerca del poder e importancia de uno mismo, como la convicción de que se tienen poderes divinos o conocimientos especiales que nadie más posee. Los de *control* se relacionan con los de persecución; el individuo se cree (por ejemplo) que otros le están controlando mediante medios tales como un radar o un minúsculo receptor de radio implantado en su encéfalo.

El tercer síntoma positivo de la esquizofrenia son las **alucinaciones,** que son percepciones de estímulos que en realidad no están presentes. Las alucinaciones más frecuentes en la esquizofrenia son auditivas, pero también pueden implicar a cualquier otro sentido. La típica alucinación esquizofrénica consiste en voces que le hablan a uno. A veces, las voces ordenan a la persona que haga algo en particular; otras veces, la regañan por sus deméritos; y otras, sólo son frases sin sentido. Las alucinaciones olfativas son también bastante comunes. A menudo contribuyen al delirio de que otras personas están intentando envenenar al individuo con un gas (véase la ***tabla 16.1***).

En contraposición a los síntomas positivos, **los síntomas negativos** de la esquizofrenia se caracterizan por

esquizofrenia Grave trastorno mental caracterizado por alteraciones del pensamiento, delirios, alucinaciones y frecuentes conductas extrañas.

síntoma positivo Síntoma de esquizofrenia evidenciado por su presencia: delirios, alucinaciones o trastornos del pensamiento.

trastorno del pensamiento Pensamiento irracional, desorganizado.

delirio Creencia que está claramente en contradicción con la realidad.

alucinación Percepción de un objeto o suceso inexistente.

síntoma negativo Síntoma de esquizofrenia caracterizado por la ausencia de comportamientos que normalmente están presentes: aislamiento social, escasa afectividad y motivación disminuida.

tabla 16.1

Síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia

SÍNTOMAS ESQUIZOFRÉNICOS
Positivos
Alucinaciones
Alteraciones del pensamiento
Delirios
Paranoia
Grandeza
Control
Negativos
Falta de reactividad emocional
Habla escasa
Falta de iniciativa y perseverancia
Anhedonia (incapacidad de experimentar placer)
Aislamiento social

la ausencia de conductas normales: falta de reactividad emocional, habla escasa, falta de iniciativa y de perseverancia, incapacidad para experimentar placer, y aislamiento social. Los síntomas negativos no son específicos de la esquizofrenia; se observan también en muchos trastornos neurológicos que implican daño cerebral, especialmente de los lóbulos frontales. Como se verá más adelante en este capítulo, los datos sugieren que estos dos grupos de síntomas se deben a anomalías cerebrales diferentes: los síntomas positivos parecen involucrar un exceso de actividad en ciertos circuitos neurales en los que participa la dopamina como neurotransmisor, mientras que los síntomas negativos parecen estar ocasionados por procesos evolutivos degenerativos que alteran el funcionamiento normal de ciertas regiones cerebrales. Pruebas recientes sugieren que estos dos grupos de síntomas pueden implicar un grupo común de causas subyacentes (véase la ***tabla 16.1***).

Herencia

Una de las pruebas más consistentes de que la esquizofrenia es un trastorno biológico es que parece ser hereditaria. Tanto los estudios de adopción (Kety y cols., 1968, 1994) como los estudios de gemelos (Gottesman y Shieds, 1982; Tsuang, Gilbertson y Faraone, 1991) indican que la esquizofrenia es un rasgo hereditario.

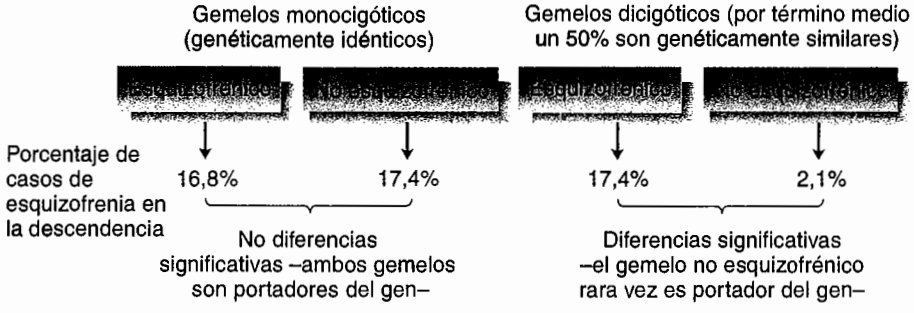
Si la esquizofrenia fuera un rasgo simple producido por un solo gen, se podría esperar que este trastorno se manifestara en, al menos, el 75 por ciento de los hijos de dos padres esquizofrénicos en el caso de que el gen fuera dominante. Si fuera recesivo, *todos* los hijos de dos padres con esquizofrenia deberían convertirse asimismo en esquizofrénicos. Sin embargo, la incidencia real es menor del 50 por ciento, lo cual significa o bien que están implicados varios genes o bien que tener un «gen de la esquizofrenia» confiere una *vulnerabilidad* a llegar a padecer esquizofrenia, pero la enfermedad en sí misma estaría desencadenada por otros factores.

Si la hipótesis de la vulnerabilidad es verdadera, entonces podría esperarse que algunos individuos fueran portadores de un «gen de la esquizofrenia» pero que éste no se manifestara; es decir, su entorno sería tal que la esquizofrenia nunca se desencadenaría. Uno de tales individuos sería el miembro no esquizofrénico de una pareja de gemelos monocigóticos discordantes para la esquizofrenia. La manera más lógica de contrastar esta hipótesis es examinar a los hijos de ambos miembros de las parejas discordantes. Gottesman y Bertelsen (1989) encontraron que el porcentaje de hijos con esquizofrenia era idéntico para ambos miembros de dichas parejas: 16,8 por ciento en los padres esquizofrénicos y 17,4 por ciento en los padres no esquizofrénicos. En cuanto a los gemelos dicigóticos, los porcentajes eran el 17,4 y 2,1 por ciento, respectivamente. Estos resultados aportan una sólida prueba del carácter hereditario de la esquizofrenia y también apoyan la conclusión de que ser portador de un «gen de la esquizofrenia» no significa que una persona inevitablemente llegue a manifestar esquizofrenia (véase la ***figura 16.1***)

Otro factor genético descubierto recientemente es la edad de los padres. Malaspina y cols. (2001) examinaron las actas de nacimiento de 87.907 personas nacidas en

figura

Explicación de los datos indicativos de que las personas pueden tener un «gen de la esquizofrenia» que no se manifiesta.



Jerusalén entre 1964 y 1976. De estas personas, 658 fueron diagnosticadas de esquizofrenia o un trastorno relacionado (tal como trastorno esquizoafectivo, una combinación de síntomas de esquizofrenia y trastornos afectivos). Tras controlar edad maternal, sexo, etnia, educación, y otros factores, hallaron una relación significativa entre probabilidad de padecer esquizofrenia y edad del padre en la época del nacimiento del paciente. Sólo 1 de los 121 niños nacidos de hombres que fueron padres al final de la década de los 20 años llegaron a ser esquizofrénicos, en comparación con 1 de los 47 niños con padres de edades comprendidas entre 50 y 54 años —un incremento superior al 250 por ciento—. En una muestra de pacientes con esquizofrenia obtenida en California se obtuvieron resultados similares (Brown y cols., 2002). La mayoría de los investigadores creen que el aumento de incidencia de la esquizofrenia se debe a mutaciones de los espermatocitos —las células que producen el esperma—. Estas células después de la pubertad se dividen cada 16 días, lo que significa que a los 30 años se han dividido unas 540 veces. En contraposición, los ovocitos de la mujer se dividen 23 veces antes del momento del nacimiento y sólo una vez después de éste. La probabilidad de un error de trascripción en las réplicas de ADN cuando se divide una célula aumenta con el número de divisiones celulares, y un aumento de los errores de trascripción puede ser la causa del aumento de incidencia de la esquizofrenia.

Hasta el momento, los investigadores no han localizado todavía un «gen de la esquizofrenia», pese a que se han encontrado varios candidatos. En la revisión que llevó a cabo Shastry (2002) se indica que se ha informado de pruebas de relación con la vulnerabilidad a la esquizofrenia que implican a los cromosomas 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 18, 22 y X. (Esto incluye a todos excepto al 3, 12, 14, 16, 17, 19, 20, 21 e Y —al menos hasta ahora—). Si la vulnerabilidad a la esquizofrenia está causada por un número pequeño de genes, sin duda los genetistas lograrán identificarlos un día. Después de que se hayan localizado, otros investigadores intentarán determinar cuál es la función que desempeñan esos genes, lo que nos proporcionará una útil información sobre las causas de la esquizofrenia.

Farmacología de la esquizofrenia: la hipótesis dopaminérgica

Los datos farmacológicos sugieren que los síntomas positivos de la esquizofrenia se deben a un trastorno bioquímico. La explicación más considerada por los investigadores ha sido la *hipótesis dopaminérgica,* la cual sostiene que la esquizofrenia está causada por un exceso de actividad de sinapsis dopaminérgicas, probablemente las del sistema mesolímbico, que proyectan desde el área tegmental ventral al núcleo *accumbens* y la amígdala.

Efectos de los agonistas y los antagonistas dopaminérgicos

Hace casi 50 años, un cirujano francés llamado Henri Laborit descubrió que un fármaco utilizado para aliviar el trauma quirúrgico parecía reducir asimismo la ansiedad (Snyder, 1974). Una empresa farmacéutica francesa elaboró un compuesto análogo, denominado **clorpromacina,** que parecía ser aún más eficaz. La clorpromacina se probó en sujetos que padecían diversos trastornos mentales: manía, depresión, ansiedad, neurosis y esquizofrenia (Delay y Deniker, 1952a, 1952b). La droga no resultó muy eficaz para tratar neurosis o psicosis afectivas, pero tuvo efectos espectaculares en la esquizofrenia.

El descubrimiento de los efectos antipsicóticos de la clorpromacina cambió profundamente el modo en que los médicos trataban a los pacientes con esquizofrenia e hizo que la estancia prolongada en el hospital fuera innecesaria para muchos de ellos (de los pacientes, claro está). La eficacia de los fármacos antipsicóticos se ha demostrado en muchos estudios de doble anonimato (Baldessarini, 1977). Estos fármacos realmente suprimen, o al menos disminuyen, los síntomas del paciente. Sus efectos beneficiosos no se reducen a un cambio en la actitud del paciente; las alucinaciones y los delirios desaparecen o, como mínimo, llegan a ser menos graves. Una revisión que analizó 66 estudios halló que en el plazo de diez meses el 53 por ciento de los pacientes que dejaron de tomar fármacos antipsicóticos tuvo una recaída, en comparación con sólo el 16 por ciento de aquellos que continuaron tomándolos (Gilbert y cols., 1955.)

Desde que se descubrió la clorpromacina se han preparado muchos otros fármacos que alivian los síntomas positivos de la esquizofrenia. Se ha encontrado que estos fármacos tienen una propiedad en común: bloquean los receptores dopaminérgicos (Creese, Burt y Snyder, 1976). Otros compuestos que interfieren en la transmisión dopaminérgica, tales como la reserpina (que impide el almacenamiento de monoaminas en las vesículas sinápticas), o la a-metil *p*-tirosina (que bloquea la síntesis de dopamina), facilitan la acción antipsicótica de fármacos como la clorpromacina, o ejercen ellos mismos efectos antipsicóticos (Tamminga y cols., 1988). Así pues, los síntomas positivos de la esquizofrenia son reducidos por una serie de fármacos que tienen un efecto común: antagonizar la transmisión dopaminérgica.

Otro tipo de sustancias químicas presentan el efecto opuesto, a saber: *originan* los síntomas positivos de la esquizofrenia. Las sustancias que pueden producir estos síntomas tienen en común un efecto farmacológico conocido:

clorpromacina Bloqueante de receptores dopaminérgicos; fármaco contra la esquizofrenia que se prescribe frecuentemente.

actúan como agonistas dopaminérgicos. Entre ellas figuran la anfetamina, la cocaína y el metilfenidato (que bloquean la recaptación de dopamina), así como la L-dopa (que estimula la síntesis de dopamina). Los síntomas que producen estas drogas pueden aliviarse con fármacos antipsicóticos, otro dato más a favor del argumento de que estos fármacos ejercen su efecto terapéutico bloqueando los receptores dopaminérgicos.

¿Cómo se podría explicar la aparente conexión entre exceso de actividad de las sinapsis dopaminérgicas y los síntomas positivos de la esquizofrenia? Tal como se vio en los capítulos 4 y 13, los sistemas más importantes de neuronas dopaminérgicas se originan en dos núcleos mesencefálicos: la sustancia negra y el área tegmental ventral. La mayoría de los investigadores opinan que lo más probable es que sea la vía mesolímbica, la cual surge del área tegmental ventral y finaliza en el núcleo *accumbens* y la amígdala, la que se relacione con los síntomas de la esquizofrenia. Como se vio en el capítulo 13, la actividad de las sinapsis dopaminérgicas del núcleo *accumbens* parece ser un eslabón esencial en el proceso de refuerzo. Las sustancias químicas que actúan como agonistas en estas sinapsis (por ejemplo, la cocaína y la anfetamina) refuerzan intensamente la conducta; si se ingieren dosis altas producen asimismo los síntomas positivos de la esquizofrenia. Quizás estos dos efectos de las drogas estén relacionados. Si los mecanismos del refuerzo se activaran en momentos inadecuados, las conductas inadecuadas —entre ellas, pensamientos delirantes— podrían resultar reforzadas. En un momento u otro, todos hemos tenido algún pensamiento irracional, que normalmente apartamos de nuestra mente y olvidamos. Pero si los mecanismos del refuerzo llegaran a activarse mientras se están produciendo esos pensamientos tenderíamos a tomarlos más en serio. Con el tiempo se podrían desarrollar auténticos delirios.

Como señala Snyder (1974), los pacientes con esquizofrenia suelen decir que tienen sentimientos de júbilo y euforia al comienzo de un episodio esquizofrénico, cuando irrumpen sus síntomas. Supuestamente, esta euforia está causada por la actividad de las neuronas dopaminérgicas implicadas en el refuerzo. Pero los síntomas positivos de la esquizofrenia también incluyen alteraciones del pensamiento y desagradables, a menudo terroríficos, delirios. Las alteraciones del pensamiento pueden deberse a una desorganización de los procesos de atención; la actividad indiscriminada de las sinapsis dopaminérgicas del núcleo *accumbens* les dificulta a los pacientes seguir una secuencia de pensamiento ordenada y racional. Fibiger (1991) sugiere que los delirios paranoides pueden estar provocados por una mayor actividad de las aferencias dopaminérgicas a la amígdala. Como se vio en el capítulo 11, el núcleo central de la amígdala interviene en las respuestas emocionales condicionadas que inducen los estímulos aversivos. El núcleo central recibe una gran cantidad de proyecciones del sistema dopaminérgico mesolímbico, por lo que la sugerencia de Fibiger probablemente sea cierta.

Búsqueda de anomalías de la transmisión dopaminérgica en los encéfalos de pacientes con esquizofrenia

¿Hay alguna prueba de que en efecto la actividad dopaminérgica en el encéfalo de los pacientes con esquizofrenia sea anómala? Antes de comentar la búsqueda de anomalías en la transmisión dopaminérgica en el encéfalo de pacientes con esquizofrenia, vamos a considerar las posibilidades. (Éstas se basan en lo que se estudió de la farmacología de las neuronas en el capítulo 4). Podría ser que se liberara demasiada dopamina, las neuronas que reciben aferencias dopaminérgicas podrían ser excesivamente sensibles a estas aferencias o una lentificación en el proceso de recaptación en las terminaciones dopaminérgicas podría mantener a las moléculas de dopamina en el espacio sináptico durante un tiempo inusualmente largo, lo cual conduciría a una activación prolongada de los receptores dopaminérgicos postsinápticos (véase la ***tabla 16.2***).

Tabla 16.2

Posibles causas del aumento de la transmisión dopaminérgica en el encéfalo de pacientes con esquizofrenia

Aumento de la liberación de dopamina
Más aferencias excitadoras a las neuronas dopaminérgicas
Menos aferencias inhibidoras a las neuronas dopaminérgicas
Excesos o defectos en autorreceptores en las neuronas dopaminérgicas
Aumento de la respuesta postsináptica a la liberación de dopamina
Más receptores dopaminérgicos postsinápticos
Mayor respuesta de la neurona postsináptica a la activación de los receptores dopaminérgicos
Activación prolongada de los receptores postsinápticos
Disminución de la recaptación de dopamina por los botones terminales dopaminérgicos

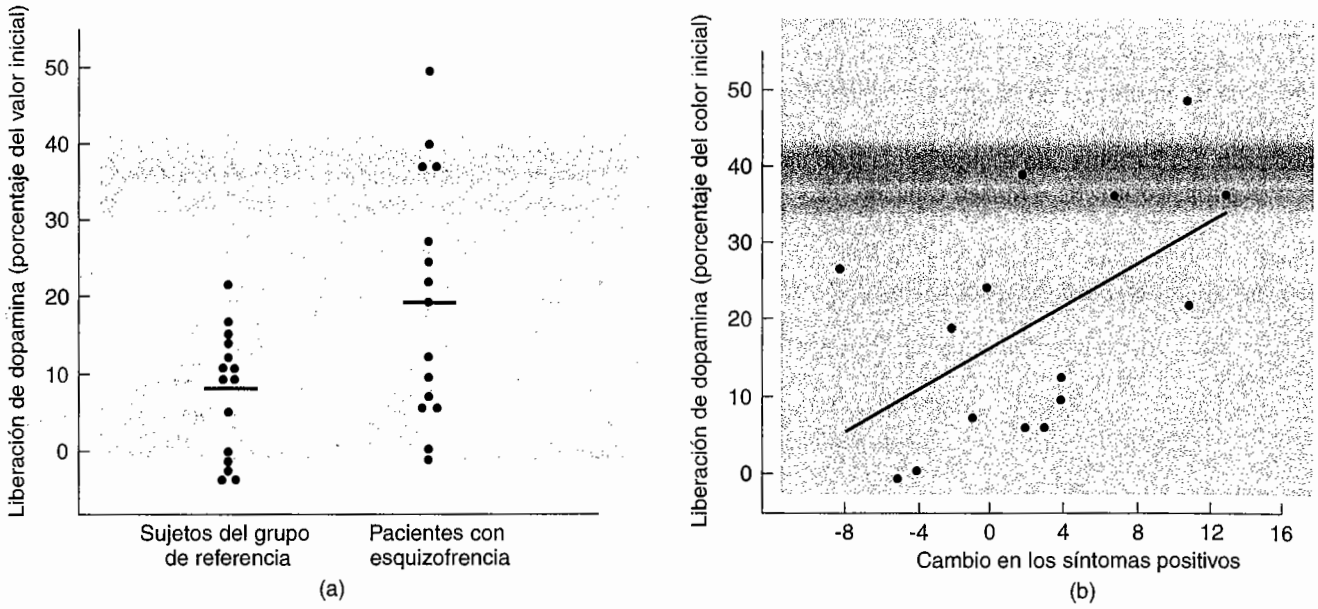


figura 16.2

Resultados del estudio realizado por Laruelle y cols. (1996). (a) Cantidad relativa de dopamina liberada en respuesta a la anfetamina. (b) Relación entre la liberación de dopamina y los cambios en los síntomas positivos de pacientes con esquizofrenia.
(Modificado de Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Van Dyck, C. H., Gil, R., D'Souza, C. D., Erdos, J., McCance, E., Rosenblatt, W., Fingado, C., Zoghbi, S. S., Baldwin, R. M., Seibyl, J. P., Krystal, J. H., Charney, D. S. e Innis, R. B. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1996, *93*, 9235-9240).

Examinemos algunas de las pruebas. Hay estudios que han encontrado pruebas de que, en efecto, las neuronas dopaminérgicas liberan más dopamina (Laruelle y cols., 1996; Breier y cols., 1997). Laruelle y cols. (1996) utilizaron un dispositivo similar al del escáner con TEP para estimar la liberación de dopamina provocada por una inyección intravenosa de anfetamina. Como se vio en el capítulo 4, la anfetamina estimula la liberación de dopamina, al parecer haciendo que los transportadores de dopamina presentes en los botones terminales funcionen a la inversa: bombeando dopamina hacia el exterior en vez de recuperándola después de que se haya liberado. Por supuesto, este efecto inhibe asimismo la recaptación de dopamina. Laruelle y sus colaboradores hallaron que la anfetamina producía la liberación de más dopamina en el estriado de los pacientes con esquizofrenia. También observaron que los sujetos en quienes se produjo una mayor liberación de dopamina presentaban un aumento más pronunciado de síntomas positivos (véase la ***figura 16.2***).

Otra posibilidad —que los encéfalos de los pacientes con esquizofrenia contengan un mayor número de receptores dopaminérgicos— ha sido muy considerada durante varios años. Ya que los primeros fármacos antipsicóticos parecían actuar bloqueando los receptores D_2, los estudios iniciales buscaron un aumento de la cantidad de estos receptores en el encéfalo de los pacientes con esquizofrenia. Los investigadores han realizado dos tipos de análisis: exámenes *post-mortem* del encéfalo de pacientes con esquizofrenia fallecidos, y exploraciones con TEP después de tratamiento con ligandos radiactivos para receptores de dopamina. Los resultados han sido diversos. Aunque algunos estudios han hallado pruebas de un aumento del número de receptores de dopamina, otros no; y algunos investigadores sugieren que los resultados positivos pueden deberse a la medicación antipsicótica que recibieran los pacientes. Una revisión realizada por Kestler, Walter y Vega (2001) concluye que podría haber un aumento moderado de la cantidad de receptores D_2 en el encéfalo de pacientes con esquizofrenia. Aún así, no parece probable que dichos incrementos sean la causa primaria del trastorno.

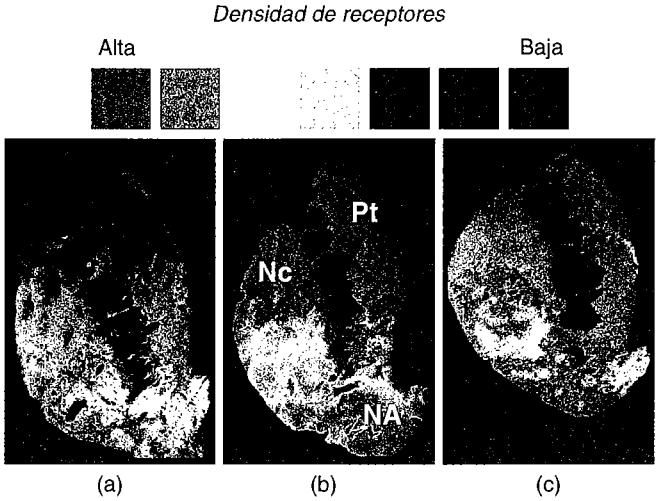
Se sabe que los antiguos fármacos antipsicóticos actúan como antagonistas de los receptores D_2 y que tienen marcados efectos sobre el neoestriado. Esta acción sin duda explica los efectos secundarios motores producidos por dichos fármacos. (Este punto se explicará en el próximo apartado). Pero la afinidad con los receptores D_2 no explica necesariamente la capacidad de estos fármacos para aliviar los síntomas de la esquizofrenia. La **clozapina**,

clozapina Fármaco antipsicótico atípico; bloquea los receptores D_4 del núcleo *accumbens*.

Figura 16.3

Imágenes seudocoloreadas de la concentración de lugares de unión de receptores D3 en el estriado humano. (a) Sujeto del grupo de referencia. (b) Paciente con esquizofrenia no medicado. (c) Paciente con esquizofrenia bajo medicación antipsicótica. Nc = Núcleo caudado, Pt = Putamen, NA = Núcleo accumbens.

(De Gurevich, E. V., Bordelon, Y., Shapiro, R. M., Arnold, S. E., Gur, R. E. y Joyce, J. N. *Archives of General Psychiatry*, 1997, *54*, 225-232).



un fármaco desarrollado más recientemente, es una medicación antipsicótica muy eficaz y su principal lugar de acción es el núcleo *accumbens*, no el estriado (Kinon y Lieberman, 1996). Además, tiene poco efecto sobre los receptores D_2 (Pickar, 1995), una característica que le ha procurado el calificativo de medicación *atípica* contra la esquizofrenia. La clozapina actúa como un potente bloqueante de los recientemente descubiertos receptores dopaminérgicos D_4; de hecho, tiene diez veces más afinidad por los receptores D_4 que por los D_2 (Van Tol y cols., 1991). En consecuencia, los investigadores han empezado a centrar su atención en estos receptores. Asimismo han empezado a examinar la posible función de otro receptor dopaminérgico: el receptor D_3, que se encuentra en concentraciones especialmente altas en el núcleo *accumbens* humano (Murray y cols., 1994).

En dos estudios se han encontrado indicios de un aumento de la cantidad de receptores D_3 y D_4 en el encéfalo de pacientes con esquizofrenia fallecidos. Murray y cols. (1995) observaron que la concentración de receptores D_4 en el núcleo *accumbens* de pacientes con esquizofrenia era el doble de lo normal. Gurevich y cols. (1997) hallaron el doble de receptores D_3 tanto en el neoestriado como en el núcleo *accumbens* de pacientes con esquizofrenia. Los pacientes no habían recibido tratamiento farmacológico durante al menos un mes antes de su muerte, de modo que no es probable que el aumento de concentración de estos receptores se debiera a la medicación (véase la ***figura 16.3***).

Consecuencias de los tratamientos farmacológicos prolongados de la esquizofrenia

El descubrimiento de fármacos que reducen o suprimen los síntomas de la esquizofrenia tuvo un efecto revolucionario sobre el tratamiento del trastorno. Antes de este descubrimiento, muchos pacientes con esquizofrenia pasaban la mayor parte de su vida en hospitales psiquiátricos. Ahora muchos de ellos reciben la medicación antipsicótica en ambulatorios y pueden seguir llevando una vida relativamente normal. Pero no les ayuda a todos; los fármacos antipsicóticos no producen una reducción sustancial de los síntomas en más de un tercio de la totalidad de pacientes con esquizofrenia. Otro problema de estos fármacos es que en ocasiones producen graves efectos secundarios. Hasta hace poco, todos los fármacos usados habitualmente para tratar la esquizofrenia provocaban, como mínimo, algunos síntomas parecidos a los de la enfermedad de Parkinson: lentitud de movimientos, falta de expresión facial y debilidad general. En la mayoría de los pacientes estos síntomas son transitorios. Por desgracia, un efecto secundario más grave se observa en aproximadamente un tercio de los pacientes que toman los fármacos «clásicos» contra la esquizofrenia durante un periodo prolongado.

Como resultado de tomar una medicación antipsicótica, L., el hombre que padecía esquizofrenia cuyo caso se describió en la introducción de este capítulo, llegó a presentar un trastorno neurológico llamado **discinesia tardía.** *Tardus* significa «lento» y discinesia, «movimiento deficiente»; de manera que la discinesia tardía es un trastorno del movimiento que se manifiesta tarde en el desarrollo. (En el caso de L, de hecho se manifestó más bien pronto).

Los síntomas de la discinesia tardía parecen ser los opuestos a los de la enfermedad de Parkinson. Mientras que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen dificultad para moverse, los pacientes con discinesia tardía son incapaces de dejar de hacerlo. En efecto, la discinesia por lo general ocurre cuando pacientes con enfermedad de

discinesia tardía Trastorno del movimiento que puede manifestarse tras un tratamiento prolongado con medicación antipsicótica, caracterizado por movimientos involuntarios de la cara y el cuello.

Parkinson reciben demasiada L-dopa) En pacientes con esquizofrenia, una vez que se declara la discinesia tardía, ésta *empeora* cuando se suspende la administración del fármaco antipsicótico, mientras que mejora al aumentar la dosis. Los síntomas también se intensifican por la acción de agonistas dopaminérgicos, tales como la L-dopa o la anfetamina. Por lo tanto, el trastorno parece deberse a un exceso de estimulación de los receptores dopaminérgicos D_2. Pero si esto es así, ¿por qué habría de estar causado originalmente por los fármacos antipsicóticos, los cuales son *antagonistas* dopaminérgicos?

La explicación más frecuente de la discinesia tardía ha sido un fenómeno conocido como **hipersensibilidad,** un mecanismo compensatorio por el que algunos tipos de receptores se vuelven más sensibles si son inhibidos durante un cierto tiempo por una sustancia que los bloquea. Hay estudios que indican que la discinesia tardía se asocia con la administración crónica de sustancias que bloquean los receptores D_2 localizados en los ganglios basales (Adler y cols., 2002; Tarsy, Baldessarini y Tarazi, 2002). Se supone que cuando los receptores D_2 del núcleo caudado y el putamen están bloqueados crónicamente por un fármaco antipsicótico se hacen hipersensibles, lo que en algunos casos compensa con creces los efectos del fármaco, causando los síntomas neurológicos.

Afortunadamente, el deseo del médico de L. se ha hecho realidad. Los investigadores *han descubierto* medicamentos que tratan los síntomas de la esquizofrenia sin producir efectos neurológicos secundarios, y los resultados iniciales obtenidos sugieren que la discinesia tardía puede convertirse en algo del pasado. Lo que es mejor, estos fármacos, la *medicación antipsicótica atípica*, reduce los síntomas psicóticos de muchos de los pacientes a los que no les benefician significativamente los antiguos fármacos antipsicóticos. A la clozapina, el primero de los medicamentos antipsicóticos atípicos, le han seguido muchos otros, entre ellos risperidona, olanzapina y amisulpride.

La incidencia de la discinesia tardía es nula o mucho más baja en pacientes tratados con medicamentos atípicos, al parecer porque no bloquean los receptores D_2 (Llorca y cols., 2002). Incluso los pacientes a quienes se les administra medicación antipsicótica «clásica» tienen una probabilidad más baja de llegar a padecer discinesia tardía si se les trata con dosis bajas (Lohr y cols., 2002; Turrone, Remington y Nobrega, 2002).

La esquizofrenia en tanto que trastorno neurológico

Hasta aquí se ha discutido la fisiología de los síntomas positivos de la esquizofrenia —principalmente, de las alucinaciones, los delirios y las alteraciones del pensamiento—. Estos síntomas podrían muy bien estar relacionados con una de las conocidas funciones de las neuronas dopaminérgicas: el refuerzo. Pero los síntomas negativos de la esquizofrenia —falta de reactividad emocional, habla escasa, falta de iniciativa y de perseverancia, incapacidad para experimentar placer, y aislamiento social— son muy diferentes. Mientras que los síntomas positivos son un signo específico de esquizofrenia (y de psicosis producidas por anfetamina o cocaína), los negativos son similares a los que produce un daño cerebral ocasionado de varios modos distintos. Muchos indicios sugieren que los síntomas negativos de la esquizofrenia son, en efecto, consecuencia de alteraciones cerebrales.

Pruebas de la existencia de anomalías cerebrales en la esquizofrenia

Aunque la esquizofrenia tradicionalmente se ha considerado un trastorno psiquiátrico, la mayoría de las personas que la padecen presentan síntomas neurológicos indicativos de daño cerebral —en concreto, deficiente control de los movimientos oculares y expresiones faciales insólitas (Stevens, 1982)—. Aunque estos síntomas pueden deberse a diversos estados neuropatológicos y por lo tanto no son exclusivos de la esquizofrenia, su presencia sugiere que dicha enfermedad puede estar asociada con algún tipo de daño cerebral (o tal vez de anomalía del desarrollo cerebral).

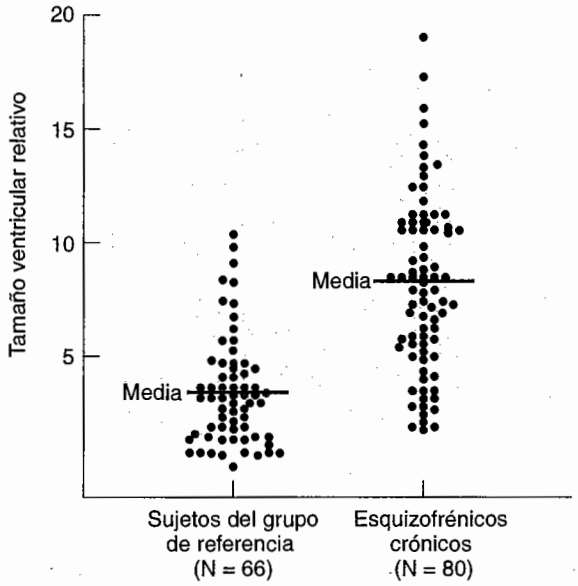
Muchos estudios han hallado señales de pérdida de tejido cerebral en las imágenes de TAC y de RM de pacientes con esquizofrenia. En uno de los primeros estudios, Weinberger y Wyatt (1982) obtuvieron registros de TAC en 80 de estos pacientes crónicos y en 66 sujetos normales de un grupo de referencia cuyo promedio de edad era similar (29 años). Sin saber el diagnóstico de los pacientes, midieron en las imágenes el área de mayor extensión de los ventrículos laterales y formularon el tamaño de esa área en relación al área que ocupaba el tejido cerebral en la misma imagen. El tamaño relativo de los ventrículos en los pacientes con esquizofrenia era más de dos veces mayor que en los sujetos normales del grupo de referencia (véase la ***figura 16.4***). Probablemente esta dilatación de los ventrículos se deba a pérdida de tejido cerebral; así pues, las imágenes de TAC aportan pruebas de que la esquizofrenia crónica se asocia con anomalías cerebrales. De hecho, Hulshoff-Pol y cols. (2002) encontraron que aunque todo el mundo pierde algo de sustancia gris al envejecer, la tasa de pér-

hipersensibilidad Aumento de sensibilidad de los receptores de neurotransmisores; causada por daño de los axones aferentes o bloqueo de larga duración de la liberación del neurotransmisor.

figura

Comparación del tamaño ventricular en pacientes esquizofrénicos crónicos y en sujetos del grupo de referencia.

(De Weinberger, D. R. y Wyatt, R. J., en *Schizophrenia as a Brain Disease*, editado por F. A. Henn y H. A. Nasrallah. Nueva York: Oxford University Press, 1982. Reproducido con permiso).

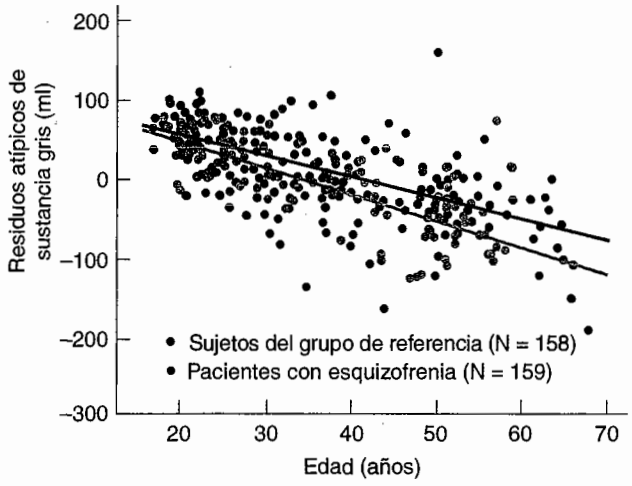


dida de tejido es mayor en los pacientes con esquizofrenia (véase la ***figura 16.5***).

Muchos estudios han investigado la localización específica de las anomalías en el encéfalo de las personas con esquizofrenia; estos estudios se describen en un apartado posterior de este capítulo.

Posibles causas de las anomalías cerebrales

Como se vio antes, la esquizofrenia es una enfermedad heredable, pero su heredabilidad dista mucho de ser total. ¿Por qué menos de la mitad de los hijos de padres con esquizofrenia crónica llegan a padecer esquizofrenia? Quizá lo que se hereda es una irregularidad que hace a la persona vulnerable ante ciertos factores ambientales que perjudican el desarrollo cerebral o que provocan daño cerebral en una etapa posterior de la vida. Según esta hipótesis, tener un «gen de la esquizofrenia» hace a la persona más propensa a sufrir esquizofrenia si se expone a estos factores. En otras palabras, la esquizofrenia se debe a una interacción entre factores genéticos y ambientales. Pero, como se verá, la ausencia de un «gen de la esquizofrenia» no garantiza que una persona no llegue a presentar esquizofrenia; algunos casos de esquizofrenia ocurren incluso en familias que no tienen antecedentes de esquizofrenia ni de otras enfermedades mentales relacionadas. Veamos las pruebas referentes a los factores ambientales que aumentan el riesgo de esquizofrenia.



figura

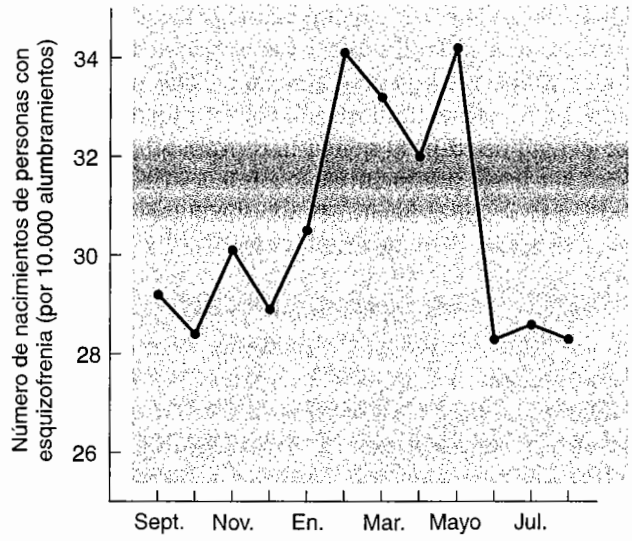
Cambios con la edad en el volumen de sustancia gris cerebral en sujetos normales y personas con esquizofrenia.

(Modificado de Hulshoff-Pol, H. E., Schnack, H. G., Bertens, M. G. B. C., van Haren, N. E. M., Staal, W. G., Baaré, W. F. C. y Kahn, R. S. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 244-250).

■ **Estudios epidemiológicos** La **epidemiología** es el estudio de la distribución y las causas de las enfermedades en las poblaciones. Así, los estudios epidemiológicos examinan la frecuencia relativa de enfermedades en grupos de personas en diferentes entornos, e intentan relacionar la frecuencia de la enfermedad con factores existentes en dichos entornos. Los datos de estos estudios indican que la incidencia de la esquizofrenia se relaciona con varios factores ambientales: estación del año, epidemias víricas, densidad de población, latitud, malnutrición prenatal, incompatibilidad de RH y estrés de la madre. Examinemos uno por uno estos factores.

Muchos estudios han demostrado que las personas nacidas a finales del invierno y principios de la primavera

epidemiología El estudio de la distribución y las causas de los trastornos en poblaciones.



figura

Efecto de la estación. El gráfico muestra la cantidad de nacimientos de personas con esquizofrenia por cada 10.000 alumbramientos.

(Basado en datos de Kendell, R. E. y Adams, W. *British Journal of Psychiatry,* 1991, *158,* 758-763).

tienen una probabilidad más alta de padecer esquizofrenia —fenómeno denominado **efecto de la estación**—. Por ejemplo, Kendell y Adams (1991) registraron el mes de nacimiento de más de 13.000 pacientes con esquizofrenia nacidos en Escocia entre 1914 y 1960. Encontraron que una cantidad desproporcionada de pacientes habían nacido en Febrero, Marzo, Abril y Mayo (véase la ***figura 16.6***). Estos resultados fueron confirmados por estudios en diferentes lugares del mundo, incluyendo Japón (Takei y cols., 1995) y Taiwan (Tam y Sewell, 1995). En el hemisferio Sur, un número desproporcionado de personas con esquizofrenia nació también hacia el final del invierno y comienzo de la primavera —durante los meses de Agosto a Diciembre— (McGrath, y Welham, 1999).

¿Qué factores pueden ser responsables del efecto de la estación? Una posibilidad es que las mujeres embarazadas tengan más probabilidades de contraer una enfermedad vírica durante una fase decisiva del desarrollo fetal. El desarrollo cerebral del feto puede resultar afectado, ya sea por una toxina producida por el virus o por los anticuerpos maternos contra el virus. Como Pallast y cols. (1994) señalan, la época de la gripe en el invierno coincide con el segundo trimestre de embarazo de los bebés nacidos al final del invierno o principios de la primavera. (Como se verá después, los datos indican que durante el segundo trimestre tienen lugar hechos determinantes del desarrollo cerebral). Prueba de ello es que Kendell y Adams (1991) hallaron que el número relativo de nacimientos de personas con esquizofrenia a finales del invierno y principios de la primavera era especialmente alto si la temperatura había sido más baja de lo normal durante el otoño previo —una circunstancia que recluye a las personas en lugares cerrados, favoreciendo la transmisión de enfermedades víricas—.

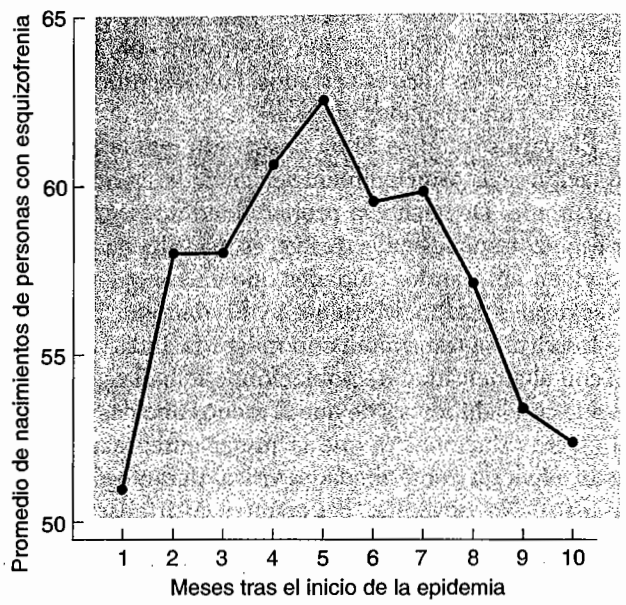
En varios estudios se ha observado que el efecto de la estación se da principalmente en ciudades, pero rara vez en el campo. De hecho, la probabilidad de llegar a padecer esquizofrenia es unas tres veces más alta en personas que viven en grandes ciudades que en las que viven en zonas rurales (Eaton, Mortensen y Frydenberg, 2000). Ya que los virus se transmiten con mayor facilidad en regiones con alta densidad de población, este hallazgo es consistente con la hipótesis de que al menos una de las causas del efecto estacional es que la mujer embarazada haya estado expuesta a enfermedades víricas durante el segundo trimestre. No obstante, Pedersen y Mortensen (2001) encontraron que más allá de los 15 años, cuanto más tiempo se vive en una ciudad, mayor es la probabilidad de sufrir esquizofrenia.

Si la hipótesis vírica es acertada, se debería observar un aumento de la incidencia de esquizofrenia en bebés nacidos pocos meses después de una epidemia de gripe, sea cuál sea la época en que ocurran. Esto es justo lo que han observado varios estudios. Por ejemplo, un estudio de la descendencia de mujeres que estuvieron embarazadas durante una epidemia de gripe del tipo A2 en Finlandia durante 1957 mostró una alta incidencia de esquizofrenia (Mednick, Machon y Huttunen, 1990). Dicho aumento sólo se observó entre los hijos de las mujeres que estaban en su segundo trimestre de embarazo cuando ocurrió la epidemia. En otra publicación (Sham y cols., 1992) se confirmaron estos hallazgos tras estudiar a niños nacidos de madres que estuvieron embarazadas durante diferentes epidemias de gripe en Inglaterra y Gales entre 1939 y 1960. Como se representa en la figura 16.7, la cantidad más alta de nacimientos de personas con esquizofrenia se dio cinco meses después del inicio de la epidemia, lo cual significa que la mayor vulnerabilidad parece tener lugar durante el segundo trimestre del embarazo (véase la *figura **16.7***).

Varios estudios han señalado que las personas nacidas lejos del ecuador son más susceptibles de padecer esquizofrenia. Este fenómeno se ha llamado **efecto de la latitud**. Por ejemplo, las personas nacidas en el norte de Suecia o de los Estados Unidos tienen mayor probabilidad de presentar dicha psicopatología que los nacidos en

efecto de la estación Aumento de incidencia de la esquizofrenia en personas nacidas a finales del invierno o principios de la primavera.

efecto de la latitud Aumento de incidencia de la esquizofrenia en personas nacidas lejos del ecuador.



figura

Promedio de nacimientos de personas con esquizofrenia en cada uno de los diez meses siguientes a una epidemia de gripe en Inglaterra y Gales entre 1939 y 1960.

(Modificado de Sham, P. C., O'Callaghan, E., Takei, N., Murria, G. K., Hare, E. H. y Murria, R. M. *British Journal of Psychiatry,* 1992, *160,* 461-466. Reproducido con permiso).

el sur de estos países (Dalen, 1968; Torrey, Torrey y Peterson, 1979). Un fenómeno similar se observa en la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmunitaria que ataca a la sustancia blanca del sistema nervioso central (Stevens, 1988). Una posible explicación del efecto de la latitud es que el clima es más frío en latitudes altas, y las menores temperaturas en invierno pueden simplemente magnificar el efecto de la estación.

Otro efecto prenatal fue descubierto por Susser y sus colaboradores (Susser y Lin, 1992; Susser y cols., 1996), quienes estudiaron la descendencia de mujeres que estuvieron embarazadas durante el *invierno del hambre* —una grave escasez de alimentos que ocurrió en los Países Bajos cuando Alemania bloqueó el país durante la segunda guerra mundial—. Los investigadores hallaron que la descendencia de estas mujeres tenía el doble de posibilidades de llegar a sufrir esquizofrenia. Davis y Bracha (1996) sugieren que la causa específica de la esquizofrenia relacionada con la hambruna puede haber sido una deficiencia de tiamina —o, más exactamente, la súbita formación de toxinas en el encéfalo del feto en desarrollo cuando las madres empezaron de pronto a comer una dieta normal al finalizar el bloqueo en Mayo de 1945—. Como se vio en el capítulo 14, volver a comer repentinamente tras una carencia de tiamina puede ocasionar daño cerebral en los adultos, de modo que es muy posible que pueda interferir en el desarrollo cerebral de un feto. Como Davis y Bracha señalan, el final del ayuno ocurrió durante el segundo trimestre de desarrollo de los bebés nacidos en la época en que se observó una mayor incidencia de esquizofrenia. Otros estudios han demostrado que las mujeres que están por debajo de su peso tienen más probabilidad de tener niños que luego presentan esquizofrenia y que en los niños de bajo peso en el nacimiento la incidencia de esquizofrenia es mayor (Kunugi, Nanko y Murria, 2001; Wahlbeck y cols., 2001).

McGrath (1999) propuso otro posible factor de nutrición —una deficiencia de tiamina— implicado en la manifestación de la esquizofrenia. La vitamina D, que es fundamental para el desarrollo de los huesos y posiblemente esté implicada en el desarrollo del cerebro, es producida por la acción de la luz ultravioleta del sol sobre una sustancia que se halla en la piel. La mayoría de los biólogos evolucionistas piensan que esta reacción química es la razón de las diferencias de pigmentación de la piel que se observan en personas cuyos antepasados vivieron en diversas partes del mundo. Las poblaciones que han evolucionado en los trópicos tienen la piel oscura para protegerse de los efectos dañinos de la luz solar, mientras que las que lo han hecho en regiones templadas tienen la piel clara de modo que la más débil luz solar pueda penetrarla más fácilmente y aumentar los niveles en sangre de vitamina D. (Las personas cuyos antepasados vivieron en el Ártico tienen la piel oscura, pero han recibido la dosis suficiente de vitamina D de su dieta de pescado y foca). McGrath indicó que el efecto de latitud podría deberse a una diferente exposición de las mujeres embarazadas a la luz solar en regiones cercanas o lejanas del Ecuador. También señaló que en los niños de la segunda generación de inmigrantes afro-caribeños a Gran Bretaña hay una mayor incidencia de raquitismo (un signo de déficit de vitamina D) y de esquizofrenia. Sugiere que estos efectos fueron causados por el desplazamiento de la gente de piel oscura a un clima más frío, menos soleado, donde presumiblemente pasaran más tiempo en casa y llevaran ropa que cubriera su piel más completamente que la que llevaban cuando vivían en los trópicos.

La *incompatibilidad de Rh* puede ser otra condición prenatal más que aumente el riesgo de esquizofrenia. Los glóbulos rojos de una persona con Rh positivo contienen una proteína —el factor Rh—, mientras que los de quienes tienen Rh negativo no. Si una mujer con Rh negativo está embarazada y su feto es Rh positivo, su sistema inmunitario comenzará a fabricar anticuerpos contra la proteína. Si en un embarazo posterior el feto de la mujer tiene Rh positivo, los anticuerpos de Rh atacarán los glóbulos rojos del feto provocándole anemia. Hollister, Laing y Mednick (1996) encontraron que la incompatibilidad de Rh aumentaba la probabilidad de esquizofrenia. El primer hijo Rh positivo nacido de una madre Rh negativa no corría el riesgo

de padecer esquizofrenia, pero sí los siguientes hijos Rh positivos.

El último efecto prenatal que se mencionará puede ser independiente de los que se han descrito aquí hasta ahora, o puede implicar asimismo infecciones víricas. Huttunen y Niskanen (1978) informaron de una elevada incidencia de esquizofrenia en los niños nacidos de mujeres a las que se les comunicó durante el embarazo que su marido había muerto en combate a lo largo de la segunda guerra mundial. El estrés de la noticia puede haber tenido efectos indirectos sobre el desarrollo de los fetos de las mujeres, o puede haber deprimido su sistema inmunitario, aumentando así la probabilidad de que contrajeran una enfermedad vírica. Como se verá en el capítulo 17, el estrés ejerce un efecto inhibidor sobre el sistema inmunitario.

■ Pruebas de un desarrollo cerebral anómalo

Hasta ahora, los datos que he mencionado respecto a los factores del desarrollo que pueden intervenir en la esquizofrenia son epidemiológicos, y proceden de estudios de poblaciones, no de individuos. ¿Existe alguna prueba directa de que el desarrollo prenatal anormal se asocie con la esquizofrenia? La respuesta es sí; las investigaciones han aportado pruebas tanto comportamentales como anatómicas de la existencia de anomalías en el desarrollo. Walker y sus colaboradores (Walker, Savoie y Davis, 1994; Walker, Lewine y Neumann, 1996) obtuvieron películas caseras de familias que tenían un niño con esquizofrenia. Hicieron que observadores independientes examinaran la conducta de los niños. En comparación con sus hermanos normales, los niños que posteriormente llegaron a manifestar esquizofrenia presentaban una mayor afectividad negativa en sus expresiones faciales y una mayor probabilidad de realizar movimientos anormales. (Las evaluaciones se realizaron a ciegas, sin que los observadores supieran cuáles de los niños llegarían a padecer esquizofrenia más tarde). Además, en un estudio de Cannon y cols. (1997) se observó que niños que más adelante manifestaron esquizofrenia presentaban una peor adaptación social y un rendimiento escolar inferior. Estos resultados son coherentes con la hipótesis de que el desarrollo prenatal del encéfalo de los niños que manifestaron esquizofrenia no era del todo normal.

Asimismo se ha observado que las anomalías físicas menores, tales como un paladar excesivamente abovedado o, en especial, una amplia o estrecha distancia entre los ojos, se asocian con la incidencia de la esquizofrenia (Schiffman y cols., 2002). (véase la ***tabla 16.3***). Kraepelin, uno de los pioneros en la investigación sobre la esquizofrenia, fue el primero en informar de estas diferencias a finales del siglo XIX. Como señalan Schiffman y cols., esas anomalías prueban la existencia de factores que tienen efectos adversos sobre el desarrollo. Encontraron que quienes tenían parientes con esquizofrenia por lo general

tabla 16.3

Ejemplos de anomalías físicas menores asociadas con esquizofrenia

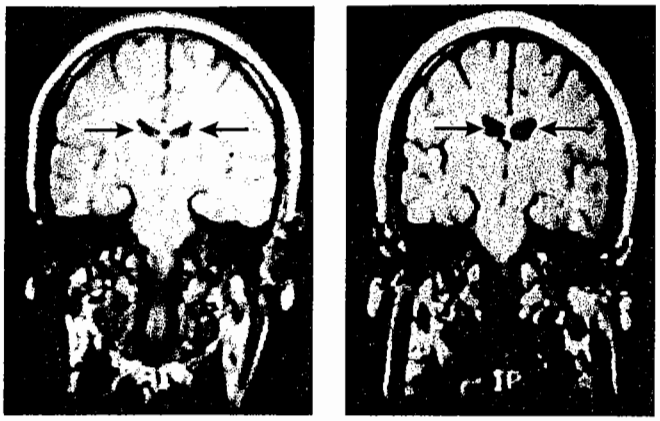
LOCALIZACIÓN	DESCRIPCIÓN
Cabeza	Dos o más remolinos en el pelo Perímetro cefálico fuera del rango normal
Ojos	Carúncula lagrimal plegada en el ángulo interno del ojo
Orejas	Posición baja de los orejas Orejas asimétricas
Boca	Paladar muy abovedado Lengua con estrías
Manos	Dedo meñique curvado Pliegue transversal único en la palma
Pies	Dedo corazón más largo que dedo índice Unión parcial de los dedos corazón y anular

Fuente: (Modificado de Schiffman, J., Ekstrom, M., LaBrie, J., Schulsinger, F.; Sorensen, H. y Mednick, S. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 238-243).

presentaban una probabilidad del 11,9 por ciento de llegar a padecer esquizofrenia. Dicha probabilidad aumenta a un 30,8 por ciento en los que también tienen anomalías físicas menores; así pues, los factores que producen anomalías físicas menores son independientes de los factores genéticos asociados con la esquizofrenia.

Como se mencionó anteriormente, algunos gemelos monocigóticos son discordantes para la esquizofrenia; es decir, uno de ellos llega a padecer esquizofrenia y el otro no. Suddath y cols. (1990) obtuvieron pruebas de que diferencias en la estructura cerebral podrían explicar la discordancia. Los investigadores examinaron registros de RM de gemelos monocigóticos discordantes para la esquizofrenia y observaron que en la mayoría de los casos en el gemelo con esquizofrenia los ventrículos laterales y el tercer ventrículo eran mayores. Además, en éste la región anterior del hipocampo era menor, y existía una reducción del volumen total de sustancia gris en el lóbulo temporal izquierdo. La figura 16.8 muestra una serie de registros de RM de un par de gemelos; como se puede observar, los ventrículos laterales son mayores en el encéfalo del gemelo con esquizofrenia (véase la ***figura 16.8***). Como se verá más adelante, las investigaciones recientes han encontrado que los gemelos con esquizofrenia muestran asimismo signos de degeneración en regiones específicas de la corteza cerebral.

En el pasado, la mayoría de los investigadores asumían que la discordancia para la esquizofrenia en gemelos monocigóticos tenía que deberse a una diferente exposición a



(a) (b)

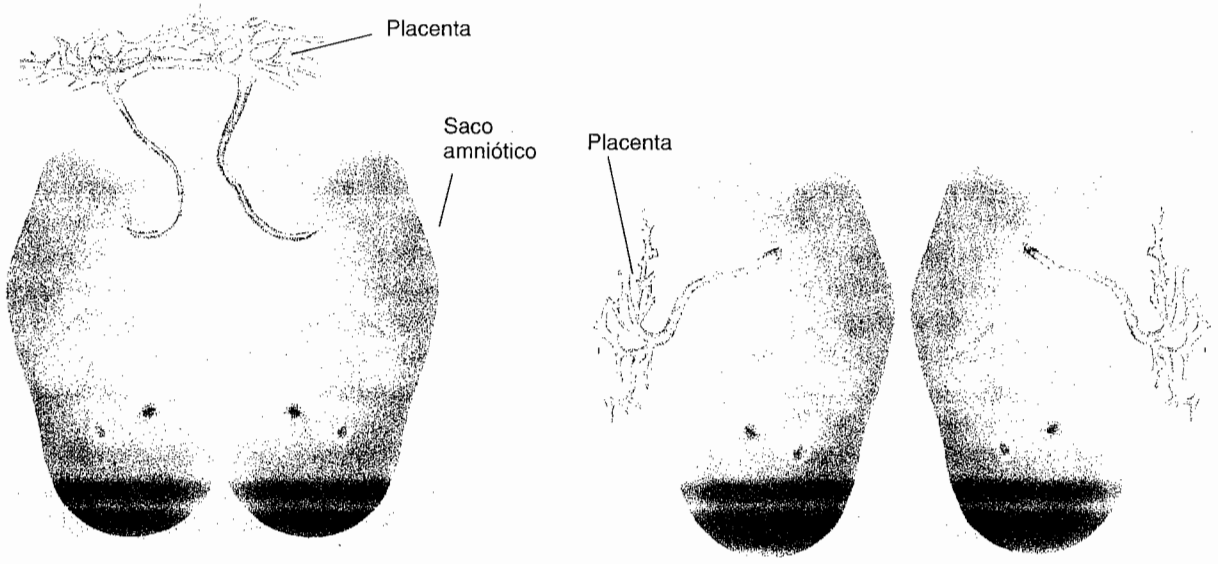
16.8

Imágenes de RM de encéfalos de gemelos que eran discordantes para la esquizofrenia. Las flechas señalan los ventrículos laterales. (a) Gemelo normal. (b) Gemelo con esquizofrenia.

(Cortesía de D. R. Weinberger, National Institute of Mental Health, Saint Elizabeth's Hospital, Washington, D.C.).

ciertos factores ambientales después del nacimiento. Los gemelos monocigóticos no sólo son genéticamente idénticos, sino que además comparten el mismo ambiente intrauterino. De este modo, ya que todos los factores prenatales deben ser idénticos, cualquier diferencia tiene que ser consecuencia de factores del ambiente postnatal. Sin embargo, algunos investigadores han señalado que el ambiente prenatal de los gemelos monocigóticos *no* es idéntico. De hecho, hay dos tipos de gemelos monocigóticos: univitelinos (a veces denominados «monocoriónicos») y bivitelinos («dicoriónicos» o «fraternos»). La formación de gemelos monocigóticos ocurre cuando el blastocito (el organismo en desarrollo) se divide en dos —cuando se clona—. Si esto ocurre antes del día 4, los dos organismos se desarrollan independientemente, formando cada uno de ellos su propia placenta. (Es decir, los gemelos son *bivitelinos*. El *corion* es la capa externa del blastocito, que da lugar a la placenta.) Si la división ocurre después del día 4, los dos organismos se convierten en *univitelinos,* compartiendo una única placenta (véase la ***figura 16.9***).

La placenta desempeña un papel extremadamente importante en el desarrollo prenatal. Transporta los nutrientes desde la circulación de la madre al organismo en desarrollo, y transporta los productos de desecho de este último a la circulación de la madre, para que ésta los metabolice en su hígado o los excrete a través de su orina. Asimismo representa la barrera que han de atravesar las toxinas o los agentes infecciosos para poder afectar al desarrollo del feto. El ambiente prenatal de los gemelos univitelinos que comparten una misma placenta obviamente es más similar que el de los gemelos bivitelinos. Por lo tanto, se podría esperar que la tasa de concordancia para la esquizofrenia de los gemelos *univitelinos* fuera más alta que la de los *bivitelinos.* —y, tal como informaron Davis, Phelps y Bracha (1995), lo es—. Davis y sus colaboradores examinaron grupos de gemelos monocigóticos que eran o bien concordantes o bien discordantes para la



(a) (b)

16.9

Gemelos monocigóticos. (a) Gemelos univitelinos, que comparten la misma placenta. (b) Gemelos bivitelinos, cada uno con su propia placenta.

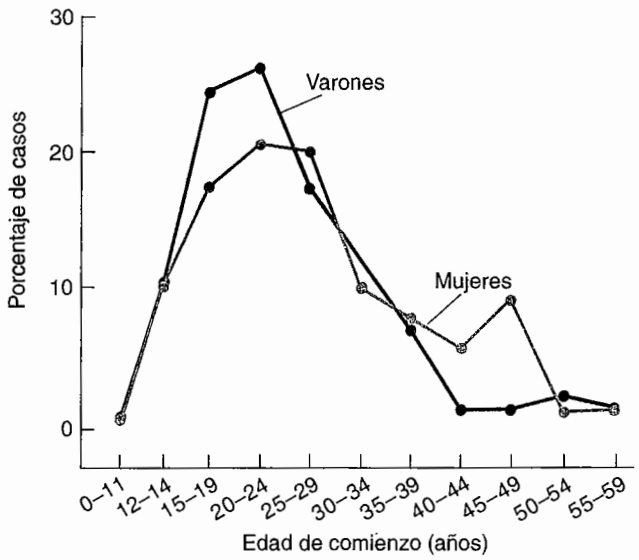


figura 16.10

Edad de manifestación de los primeros signos psicóticos en pacientes con esquizofrenia.

(Modificado de Häfner, H., Riecher-Rössler, A. an der Heiden, W., Maurer, K., Fätkenheuer, B. y Löffler, W: *Psychological Medicine,* 1993, *23,* 925-940).

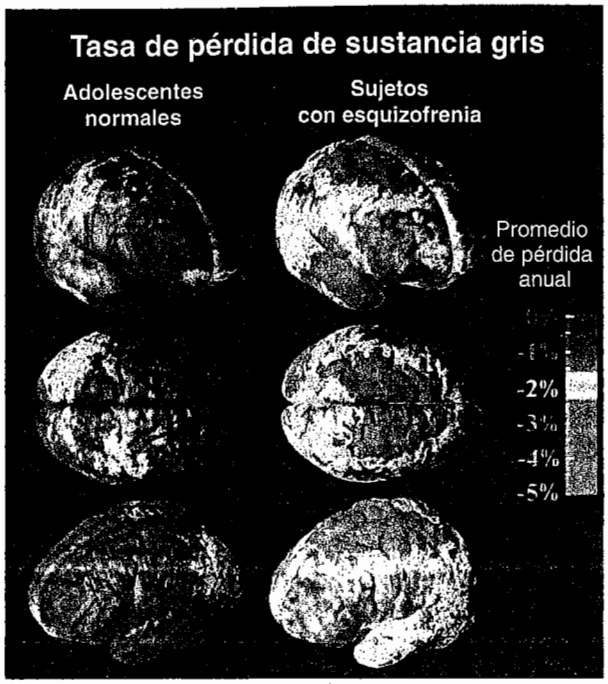
esquizofrenia. Utilizaron varios índices para estimar si un determinado par de gemelos era univitelino o bivitelino. (Por ejemplo, los gemelos con imágenes especulares de diferentes características físicas, como por ejemplo las huellas dactilares, la preferencia manual, las marcas de nacimiento o los remolinos en el cabello tienen una probabilidad más alta de ser univitelinos). Los investigadores estimaron que la tasa de concordancia para la esquizofrenia era del 10,7 por ciento en los gemelos bivitelinos y del 60 por ciento en los univitelinos. Dichos resultados aportan una sólida prueba de que se da una interacción entre herencia y ambiente durante el desarrollo prenatal.

Aunque hay estudios que han encontrado que las personas que manifiestan esquizofrenia presentan ciertas anomalías ya desde la infancia, los síntomas de esquizofrenia en sí rara vez se manifiestan antes del final de la adolescencia o principios de la edad adulta. (Es también poco frecuente que se manifiesten por primera vez en etapas más tardías de la vida). La figura 16.10 muestra una gráfica de la edad de aparición de los primeros signos de trastorno mental en varones y mujeres diagnosticados de esquizofrenia (véase la ***figura 16.10***). Aunque la mayoría de casos de esquizofrenia implican anomalías del desarrollo cerebral prenatal, algo más ha de suceder en una etapa posterior de la vida que provoca el comienzo de los síntomas esquizofrénicos. Los investigadores han propuesto varias hipótesis para explicar este fenómeno. Por ejemplo, Squires (1997) apunta que la cantidad total de sinapsis en el encéfalo alcanza un pico a la edad de 5 años y luego empieza a descender hasta la edad de 15 a 20 años. Tal vez, propone, una infección vírica prenatal destruya algunas neuronas en el encéfalo en vías de desarrollo, pero la pérdida de esas neuronas no se manifiesta hasta que se pierden más sinapsis durante el período de «poda sináptica».

En una revisión de la literatura, Woods (1998) señala que los estudios de RM sugieren que la esquizofrenia no se debe a un proceso degenerativo, como es el caso de la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington o la enfermedad de Alzheimer, en el que las neuronas siguen muriendo durante un periodo de años. En vez de ello, durante los primeros años de la edad adulta se produce una pérdida rápida y súbita, de volumen cerebral, con pocos indicios de degeneración continuada. Woods apunta que el proceso de la enfermedad en la esquizofrenia comienza en la etapa prenatal y después permanece latente hasta la pubertad, momento en el que algún mecanismo desconocido pone en marcha la degeneración de cierta población neuronal. Las anomalías cerebrales que se desarrollan en la etapa prenatal explican los problemas de conducta social y el pobre rendimiento escolar que se observan en quienes más tarde padecerán esquizofrenia. Luego, algo después de la pubertad, cuando ocurren en el encéfalo muchos cambios evolutivos, tiene lugar una degeneración más grave y comienzan a aparecer los síntomas de esquizofrenia.

Los datos más recientes sugieren que el proceso degenerativo que ocurre durante la adolescencia y el inicio de la vida adulta no implica muerte neuronal. Una revisión realizada por Lewis y Levitt (2002) no encontró evidencia de *gliosis* —sustitución de neuronas muertas por células gliales— en el encéfalo de pacientes con esquizofrenia. En cambio, lo que se pierde es volumen del *neuropilo* —la ramificada red, semejante al pelo, de dendritas y axones que existe en el encéfalo—. (*Pilos* es el término griego para referirse a «pelo»).

En un estudio de Thompson y cols. (2001) se encontró una espectacular evidencia de pérdida de sustancia gris cortical durante la adolescencia en pacientes con comienzo precoz de esquizofrenia. Los investigadores utilizaron la técnica de RM para medir el volumen de la sustancia gris de la corteza cerebral con un intervalo de dos años en pacientes con esquizofrenia y en sujetos de un grupo de referencia. Como se acaba de ver, la adolescencia es un periodo en el que se da una «poda sináptica» en el encéfalo, y las imágenes de RM revelaron una esperada pérdida de sustancia gris cortical de aproximadamente 0,5-1,0 por ciento en los sujetos que no padecían esquizofrenia. Sin embargo, la pérdida de tejido era aproximadamente dos veces mayor en los sujetos con esquizofrenia. La degeneración comenzaba en el lóbulo parietal, y de ahí la oleada de destrucción continuaba en dirección rostral, alcanzando al lóbulo temporal, la corteza somatosensorial y motora, y la corteza prefrontal dorsolateral. Los síntomas mostrados por los pacientes se asociaban con las fun-



16.11

Tasa anual media de pérdida de sustancia gris cortical en adolescentes normales y adolescentes con esquizofrenia. (De Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., Toga, A. W. y Rapoport, J. L. *Proceedings the National Academy of Science,* USA, 2001, *98,* 11650-11655).

ciones mediadas por las regiones corticales en las que se estaba dando la pérdida de tejido. Por ejemplo, las alucinaciones auditivas se dieron junto con cambios en el lóbulo temporal, y su gravedad se relacionaba con la cantidad de tejido que se había perdido. La Figura 16.11 muestra las regiones del encéfalo que sufrieron la mayor cantidad de pérdida de tejido (véase la ***figura 16.11***).

En un estudio posterior del mismo laboratorio (Cannon y cols., 2002) se comparó a miembros de parejas de gemelos que eran discordantes para la esquizofrenia, confirmándose que estos cambios eran mucho mayores en los gemelos con esquizofrenia. También se encontraron pruebas de que la corteza prefrontal dorsolateral era la región del encéfalo más fuertemente afectada por los factores genéticos. (Se comentará más acerca de esta zona del encéfalo en el próximo apartado).

Los datos citados hasta ahora indican que la causa más importante de esquizofrenia es una alteración del desarrollo normal del encéfalo prenatal. Posiblemente, los factores genéticos hacen que algunos fetos sean más sensibles a sucesos que pueden alterar el desarrollo. Existen sólidos datos indicativos de que las complicaciones obstétricas pueden también ser una causa de esquizofrenia. De hecho, varios estudios han descubierto que si una persona con esquizofrenia *no* tiene familiares con un trastorno esquizofrénico, es más probable que haya tenido una historia de complicaciones en el nacimiento o en la etapa perinatal, y es más probable que manifieste síntomas de esquizofrenia a una edad más temprana (Schwarzkopf y cols., 1989; O'Callaghan y cols., 1992; Cannon, Jones y Murria, 2002). En otras palabras, si la esquizofrenia no es consecuencia de factores genéticos, entonces factores no genéticos, tales como complicaciones obstétricas, son la causa más probable. Así pues, el daño cerebral que no está *relacionado con la herencia* puede ser asimismo una causa de esquizofrenia.

Relación entre los síntomas positivos y negativos: función de la corteza prefrontal

Como se ha visto, en la esquizofrenia se dan síntomas tanto positivos como negativos. Los positivos pueden deberse a hiperactividad de sinapsis dopaminérgicas, y los negativos a anomalías cerebrales. ¿Existe una relación entre las dos categorías de síntomas esquizofrénicos? Se ha acumulado una considerable cantidad de datos que sugieren que las causas de los síntomas positivos y negativos pueden, en efecto, estar relacionadas.

Una enorme cantidad de estudios han aportado pruebas procedentes de exploraciones con RM y exámenes *postmortem* del tejido cerebral de que la esquizofrenia se asocia con anomalías del lóbulo frontal, lóbulo temporal medial, lóbulo temporal lateral, lóbulo parietal, ganglios basales, cuerpo calloso y tálamo, y tal vez cerebelo (Shenton y cols., 2001). En los últimos años se ha prestado una atención considerable a la corteza prefrontal. Weinberger (1988) sugirió que los síntomas negativos de la esquizofrenia están ocasionados principalmente por una **hipofrontalidad** o disminución de actividad de los lóbulos frontales —en especial de la corteza prefrontal dorsolateral—. Muchos estudios han demostrado que los pacientes con esquizofrenia tienen un rendimiento deficiente en pruebas neuropsicológicas sensibles al daño prefrontal. En una revisión de la literatura, Taylor (1996) encontró que la mayor parte de los estudios de neuroimagen funcional de la corteza prefrontal de pacientes con esquizofrenia han hallado pruebas de una disminución de actividad, en particular cuando los pacientes se enfrentaban a tareas que requieren utilizar la corteza prefrontal.

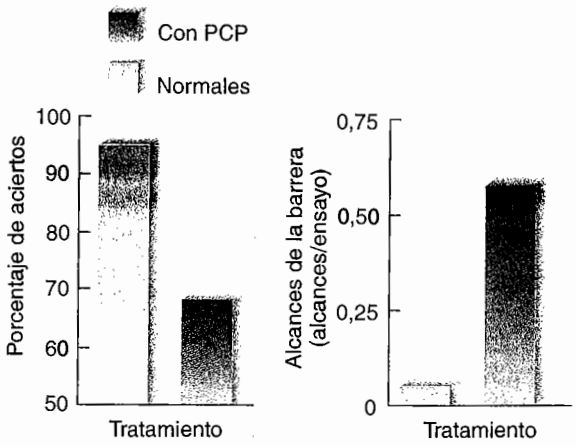
¿Qué podría producir la hipofrontalidad observada en tantos estudios? Paradójicamente, la causa podría ser una *disminución* de la liberación de dopamina en la corteza prefrontal. En efecto, la dopamina desempeña una función importante en el normal funcionamiento de la

hipofrontalidad Disminución de la actividad de la corteza prefrontal; se cree que es responsable de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

corteza prefrontal; estudios con monos indican que la destrucción de aferencias dopaminérgicas a la corteza prefrontal reduce su índice metabólico y acarrea una disfunción cognitiva (Brozowski y cols., 1979). El efecto activador de la dopamina en la corteza prefrontal parece estar mediado por receptores dopaminérgicos D_1; Sawaguchi y Goldman-Rakic (1994) observaron que la inyección de antagonistas de receptores D_1 en la corteza prefrontal provocaba déficits comportamentales similares a los causados por lesiones prefrontales. La dopamina parece tener efectos semejantes en la corteza prefrontal humana: Daniel y cols. (1991) encontraron que al administrar anfetamina a pacientes con esquizofrenia aumentaba en éstos el flujo sanguíneo en la corteza prefrontal dorsolateral y mejoraba su rendimiento en una prueba sensible al daño prefrontal.

Según se vio, agonistas de la dopamina tales como la cocaína y la anfetamina pueden ocasionar los síntomas positivos de esquizofrenia. Otras dos sustancias, la PCP (fenciclidina, también conocida como «polvo de ángel») y la ketamina («*special K*») pueden provocar tanto los síntomas esquizofrénicos positivos como los negativos (Adler y cols., 2000; Latí y cols., 2001; Avila y cols., 2002). El abuso crónico de PCP perjudica a la memoria de trabajo: provoca déficits de atención, disminuye la motivación, interfiere en la planificación y causa alteraciones del pensamiento, alucinaciones y delirios (Javitt y Zukin, 1991). Puesto que la PCP y la ketamina inducen tanto los síntomas positivos como los negativos, muchos investigadores piensan que estudiando los efectos fisiológicos y comportamentales de estas sustancias se contribuirá a resolver el enigma de la esquizofrenia.

El abuso crónico de PCP provoca síntomas negativos. Al parecer, este efecto se debe a una disminución de la actividad metabólica de los lóbulos frontales (Hertzmann, Reba y Kotlyarov, 1990; Wu, Buchsbaum y Bunney. 1991). Jentsch y cols. (1997) administraron PCP a monos dos veces al día durante dos semanas. Luego, una semana después, hicieron que los animales realizaran una tarea conocida como «recuperación de objetos dando un rodeo». Estudios previos habían demostrado que las lesiones de la corteza prefrontal afectaban el rendimiento en esta tarea (véase Jentsch, Roth y Taylor, 2000). Los experimentadores colocaron un trozo de plátano en una caja de plástico transparente con un lado abierto y la pusieron en una mesa frente a la jaula del mono. Los monos aprendieron rápidamente a extender el brazo hacia la parte frontal de la caja y coger la comida. Luego, los científicos empezaron a presentar la caja con el lado abierto vuelto a la derecha o a la izquierda. Los monos normales pronto aprendieron a alargar el brazo hacia uno u otro lado para conseguir el trozo de plátano, pero los que habían sido tratados con PCP continuaron intentando alcanzarlo a través de la parte frontal (véase la ***figura 16.12***).



figura

Efectos de dos semanas de tratamiento con PCP sobre el rendimiento de monos en la tarea de recuperar un objeto dando un rodeo. Un elevado número de extensiones del brazo hacia la barrera que impide cogerlo es una señal de perseveración en una respuesta incorrecta.

(Modificado de Jentsch, J. D., Redmond, D. E., Elsworth, J. D., Taylor, J. R., Youngren, K. D. y Roth, R. H. *Science*, 1997, *277*, 953-955).

Jentsch y sus colegas descubrieron que el tratamiento crónico con PCP disminuía el nivel de consumo de dopamina en la corteza prefrontal dorsolateral. También hallaron que la clozapina, la cual reduce tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia, mejoraba el rendimiento de los monos tratados con PCP en la tarea de recuperación de objetos. En un estudio posterior, Jentsch y cols. (1999) observaron que el grado de deterioro comportamental provocado por la PCP se relacionaba positivamente con la reducción de la transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal. En otras palabras, el tratamiento crónico con PCP reduce la actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal, lo que a su vez produce la hipofrontalidad que parece ser la causa de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

¿Cuál es la relación entre hipoactividad de la corteza prefrontal y los síntomas positivos de la esquizofrenia, los cuales parecen deberse a una *hiperactividad* de sinapsis dopaminérgicas en el núcleo *accumbens*? Varios investigadores han sugerido que son sucesos vinculados —que la hipoactividad prefrontal provoca hiperactividad dopaminérgica en la vía mesolímbica (Weinberger, 1988; Grace, 1991; Deutch, 1992)—. Las neuronas de la corteza prefrontal envían axones al área tegmental ventral, donde establecen sinapsis con neuronas GABAérgicas que proyectan al núcleo *accumbens* (Carrand Sesack, 2000). Jackson, Frost y Moghaddam (2001) encontraron que la estimulación eléctrica de la corteza prefrontal inhibía la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, medido con microdiálisis. Tiene sentido, pues, que la disminu-

ción de actividad de la corteza prefrontal estimule un aumento de la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (véase la ***figura 16.13***).

Como se ha visto, la PCP disminuye la actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal y la aumenta en el núcleo *accumbens*. Parece ser que los principales efectos de esta sustancia ocurren en la corteza prefrontal; Jentsch y cols. (1998) advirtieron que la infusión directa de PCP en la corteza prefrontal incrementaba el nivel de consumo de dopamina en el núcleo *accumbens*.

También se ha visto aquí que el fármaco antipsicótico atípico clozapina aplaca tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia. Asimismo reduce los síntomas psicóticos desencadenados por la ketamina (Malhotia y cols., 1997) (Debido a sus efectos tóxicos, la PCP no se utiliza en estudios con sujetos humanos). En un estudio con ratas, Youngren y cols. (1999) descubrieron que la inyección de clozapina, que produce un *aumento* de la liberación de dopamina en la corteza prefrontal, también producía una *disminución* de la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*.

Los estudios que aquí se han citado sugieren que la esquizofrenia puede comenzar con una pérdida de neuronas en alguna parte del encéfalo; pérdida que provoca hipofrontalidad, tal vez al reducir el volumen de sustancia gris en la corteza prefrontal dorsolateral o al interrumpir la liberación de dopamina en esa región. La hipofrontalidad produce los síntomas negativos de la esquizofrenia. También causa un aumento de actividad de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico, lo cual produce los síntomas positivos (véase la ***figura 16.14***).

Si esta hipótesis es correcta, se podría esperar entonces que se observaran anomalías estructurales o bioquímicas en la corteza prefrontal de pacientes con esquizofrenia. De hecho, existen. Como se vio anteriormente, el volumen de sustancia gris en varias regiones de la corteza cerebral de pacientes con esquizofrenia disminuye significativamente durante la adolescencia. Además, Akil y cols. (1999) encontraron una reducción del 34 por ciento en la longitud de los axones dopaminérgicos en la capa sexta de la corteza prefrontal de pacientes con esquizofrenia fallecidos.

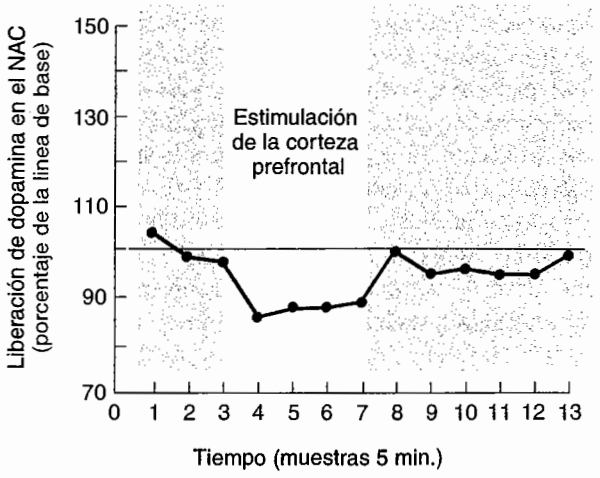


figura 16.13

Efectos de la estimulación eléctrica de la corteza prefrontal en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (NAC), medido con microdiálisis.

(Modificado de Jackson, M. E., Frost, A. D. y Moghaddam, B. *Journal of Neurochemistry*, 2001, *78*, 920-923).

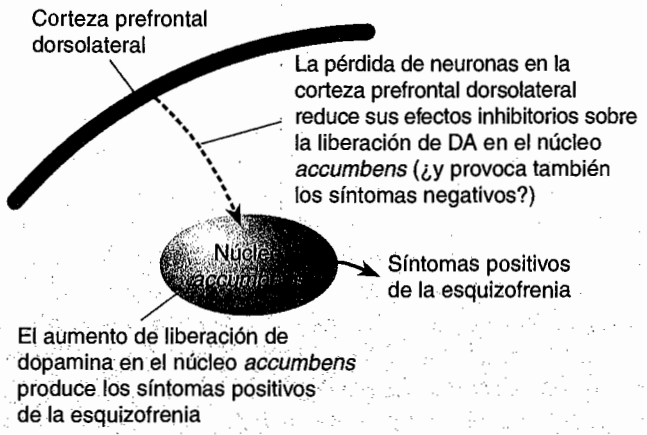


figura 16.14

Explicación hipotética de la función de la corteza prefrontal dorsolateral en los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

Aunque todavía no se sabe cómo la PCP reduce la liberación de dopamina en la corteza prefrontal, el modelo PCP de la esquizofrenia ha estimulado investigaciones que podrían conducir al desarrollo de más fármacos que puedan usarse para tratar este trastorno. Examinemos primero el lugar de acción de la PCP. Ésta actúa como antagonista indirecto (no competitivo) de los receptores NMDA. Se liga a un lugar del receptor NMDA e impide que se abra el canal iónico, aunque esté presente el glutamato —el neurotransmisor que se liga a este receptor—. (Como se vio en el capítulo 13, los receptores NMDA están implicados en la plasticidad sináptica. Todavía no se sabe si esta propiedad especial del receptor NMDA es relevante en este contexto).

Si alterar la actividad de los receptores NMDA provoca los síntomas de la esquizofrenia, cabría esperar que haya sustancias que actúen como agonistas NMDA para reducir dichos síntomas. Por desgracia, no se pueden utilizar agonistas NMDA directos (tales como el NMDA mismo), ya que incrementan el riesgo de crisis epilépticas y podrían incluso ocasionar anomalías cerebrales. Pero se recordará del capítulo 4 que los receptores NMDA tienen otros muchos lugares a los que los ligandos se pueden unir, además de los del glutamato y los de la PCP. La glicina se liga a uno de estos lugares, donde actúa como agonista

indirecto. De hecho, sin la presencia de glicina, el canal iónico de un receptor no se abrirá, incluso si está presente el glutamato y la membrana postsináptica se halla despolarizada. Por lo general, hay una cantidad suficiente de glicina, pero es posible que aumentar el nivel de ésta o administrar un agonista de la misma facilite la actividad NMDA y reduzca los síntomas esquizofrénicos. Varios estudios han encontrado precisamente esto. (Para una revisión, véase Trai y Coyle, 2002). En un ensayo clínico aleatorio, de doble anonimato, Goff y cols. (1999) hallaron que la D-cicloserina, un agonista de la glicina, mejoraba los síntomas negativos de pacientes con esquizofrenia. En otro estudio de doble anonimato —este último con un entrecruzamiento de droga y placebo—, Heresco-Levy y cols. (1999) observaron que dosis muy fuertes de glicina oral reducían los síntomas negativos (pero no los positivos) de los pacientes. Se necesitaron dosis elevadas debido a que sólo un pequeño porcentaje de glicina atravesaba la barrera hematoencefálica (véase la ***figura 16.15***)

Antes de concluir esta sección, nos gustaría mencionar un detalle interesante que podría tener cierta importancia respecto a las causas de la esquizofrenia. Como se vio, la ketamina y la PCP tienen efectos similares. La ketamina se utiliza como anestésico en niños y animales. No se suele emplear como anestésico en los seres humanos adultos porque provoca episodios psicóticos cuando la persona se despierta tras la operación quirúrgica. La ketamina no tiene este efecto en niños prepuberales (Marshall y Longnecker, 1990). (Se recordará que el THC, el principio activo de la marihuana, tampoco ejerce efectos psicotropos en los niños). No se sabe porqué la ketamina (y probablemente la PCP) provoca conductas psicóticas sólo en los adultos; tal vez la explicación se relacione con el hecho de que los síntomas de la esquizofrenia aparecen asimismo tras la pubertad. Cualquier cambio evolutivo que ocurra después de la pubertad que haga al encéfalo vulnerable a los efectos psicóticos de los antagonistas de receptores NMDA puede igualmente relacionarse con la manifestación de síntomas esquizofrénicos en dicho periodo.

Farber y cols. (1995) hallaron que dosis elevadas de otro antagonista del receptor NMDA no competitivo, el MK-801, producía anomalías cerebrales en ratas adultas, pero no en ratas prepuberales. Entre la pubertad y la plenitud de la edad adulta, el encéfalo de los animales se hacía cada vez más sensible a los efectos de la sustancia. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que los cambios en el desarrollo que comienzan en la pubertad pueden intervenir en la evolución de la esquizofrenia.

Para ser claros y concisos, hemos sido selectivos en nuestra revisión de las investigaciones acerca de la esquizofrenia. Esta enigmática y grave enfermedad ha estimulado muchas hipótesis ingeniosas y muchos estudios. Algunas hipótesis han resultado ser falsas; otras todavía no se han contrastado debidamente. Es posible que las investigaciones futuras encuentren que todas estas hipótesis (incluidas las que aquí se han examinado) son incorrectas, o que una de las que no se han mencionado aquí sea la correcta. No obstante, las investigaciones recientes nos han impresionado y creemos que existen fundadas esperanzas de encontrar las causas de la esquizofrenia en un futuro próximo. Con el descubrimiento de las causas confiamos descubrir los métodos de prevención.

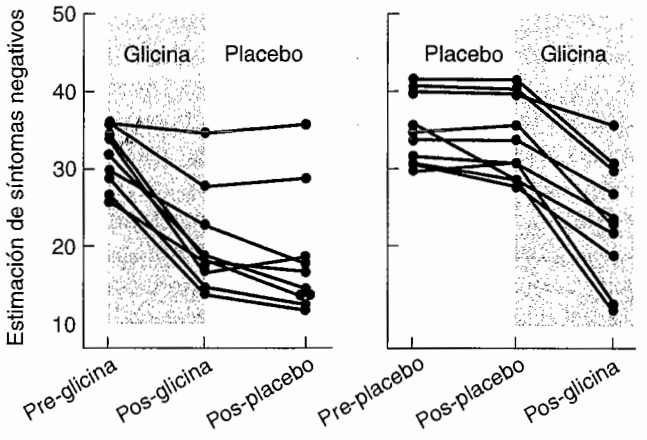


figura 16.15

Efectos de dosis fuertes de glicina oral sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia. Cada curva representa a un paciente.

(Modificado de Heresco-Levy, U., Javitt, D. C., Ermilov, M., Mordel, C., Silipo, G. y Lichtenstein, M. *Archives of General Psychiatry*, 1999, *56*, 29-36).

resumen intermedio

Esquizofrenia

En los últimos años los investigadores han avanzado considerablemente en el conocimiento de la fisiología de los trastornos mentales, pero todavía quedan muchos enigmas por resolver. La esquizofrenia se compone de síntomas positivos y negativos; los primeros implican la presencia de una conducta inusual y los segundos la ausencia de alguna conducta normal. Puesto que la esquizofrenia, al menos en parte, puede heredarse, parece tener una base biológica. Pero los datos indican que no todos los casos se deben a la herencia, y algunas personas que parecen portar un «gen de la esquizofrenia» no llegan a padecerla. Datos recientes sugieren que la edad paterna es un factor que influye en la esquizofrenia, supuestamente debido a la mayor probabilidad de mutaciones en los cromosomas de las células que producen los espermatozoides.

La hipótesis dopaminérgica —inspirada por los hallazgos de que los antagonistas dopaminérgicos alivian los síntomas positivos de la esquizofrenia y los agonistas dopaminérgicos los aumentan o incluso los producen— sigue siendo la pre-

ponderante. Esta hipótesis sostiene que los síntomas positivos de la esquizofrenia se deben a la hiperactividad de sinapsis dopaminérgicas. La implicación de la dopamina en el refuerzo podría explicar razonablemente los efectos positivos de la esquizofrenia; pensamientos indebidamente reforzados podrían persistir y convertirse en delirios. Los pensamientos paranoides pueden estar ocasionados por la activación dopaminérgica del núcleo central de la amígdala, una región implicada en las respuestas emocionales negativas. No hay pruebas de que se libere una cantidad excesivamente alta de dopamina en condiciones de reposo, pero los estudios con TEP indican que la administración de anfetamina causa una mayor liberación de dopamina en el encéfalo de personas con esquizofrenia. Hay datos tanto a favor como en contra de que en el encéfalo de los pacientes con esquizofrenia haya una elevada cantidad de receptores dopaminérgicos D_2 Se mantiene la posibilidad de que exista una anomalía en los sistemas dopaminérgicos que proyectan al núcleo *accumbens*. Algunos estudios indican que el núcleo *accumbens* del encéfalo de pacientes con esquizofrenia puede contener un número exagerado de receptores dopaminérgicos D_3 o D_4.

El hecho de que a algunos pacientes no les alivien los fármacos antipsicóticos supone un problema no resuelto para la hipótesis dopaminérgica. Además, estos fármacos provocan efectos secundarios (por lo general transitorios) de Parkinson y, en algunos casos, discinesia tardía. Los fármacos antipsicóticos atípicos, entre ellos la clozapina, la risperidona, la olanzapina y el amisulpride, presentan menor probabilidad de producir efectos secundarios parkinsonianos y, al parecer, no producen discinesia tardía. Además, la mayoría de estos fármacos reducen los síntomas positivos así como los negativos de algunos pacientes a quienes no les beneficia la medicación antipsicótica tradicional.

Las exploraciones con RM y la presencia de signos de alteraciones neurológicas indican que los pacientes con esquizofrenia tienen anomalías cerebrales. Los estudios epidemiológicos de la esquizofrenia señalan que la estación del año en que se nació, las epidemias víricas durante el embarazo, la densidad de población, la latitud, la malnutrición prenatal, la incompatibilidad de Rh y el estrés prenatal son todos ellos factores que contribuyen a que ocurra la esquizofrenia. Además, las filmaciones hechas en el hogar de niños muy pequeños que llegaron a manifestar esquizofrenia revelan que desde épocas muy tempranas presentaban movimientos y expresiones faciales anómalos. Todos estos factores aportan pruebas de la existencia de problemas en el desarrollo prenatal. Otras pruebas son un aumento del tamaño del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales, así como una disminución del tamaño del hipocampo en el miembro con esquizofrenia de parejas de gemelos monocigóticos que son discordantes para la esquizofrenia. El incremento de la tasa de concordancia de gemelos monocigóticos aporta evidencia adicional de que la herencia y los factores ambientales prenatales pueden interaccionar.

Habitualmente, los síntomas de esquizofrenia se manifiestan poco después de la pubertad, cuando el encéfalo está experimentando importantes cambios de maduración. Algunos investigadores opinan que el proceso de la enfermedad de esquizofrenia comienza en la etapa prenatal, permanece latente hasta la pubertad y después origina un período de degeneración neural que causa la aparición de los síntomas. Complicaciones obstétricas pueden también producir los síntomas de la esquizofrenia.

Los síntomas negativos de la esquizofrenia parecen ser consecuencia de la hipofrontalidad (disminución de la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral), la cual puede deberse a un descenso de la liberación de dopamina —y activación de los receptores D_1— en dicha región. Los pacientes con esquizofrenia tienen un rendimiento deficiente en tareas que requieren la actividad de la corteza prefrontal; y estudios de neuroimagen funcional indican que hay un bajo grado de actividad en la corteza prefrontal cuando los pacientes intentan realizar esas tareas.

Las sustancias PCP y ketamina mimetizan tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia. La administración prolongada de PCP a monos afecta su ejecución de una tarea (recuperación de objetos dando un rodeo) que requiere a la corteza prefrontal. Además, la alteración se relaciona con la disminución de la actividad dopaminérgica prefrontal provocada por la sustancia. Los datos sugieren que la hipofrontalidad ocasiona un aumento de actividad de neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico, causando así los síntomas positivos de la esquizofrenia. Las conexiones entre la corteza prefrontal y el área tegmental ventral parecen ser las responsables de este fenómeno. La clozapina reduce la hipofrontalidad, aumenta el rendimiento de los monos en la tarea de recuperación de objetos y disminuye la liberación de dopamina en el área tegmental ventral —e igualmente disminuye tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia—.

La PCP y la ketamina actúan como antagonistas indirectos de los receptores NMDA. La glicina y la D-cicloserina, que sirven de agonistas de los receptores NMDA, producen una moderada reducción de los síntomas negativos de la esquizofrenia, lo que aporta un apoyo adicional del modelo PCP de este trastorno. La ketamina produce reacciones psicóticas en adultos, pero no en niños. Otro antagonista indirecto de los receptores NMDA provoca anomalías cerebrales en ratas adultas, pero no en las jóvenes. Estas discrepancias pueden estar relacionadas con los evidentes cambios en el encéfalo que son responsables de la aparición de los síntomas de esquizofrenia tras la pubertad.

Trastornos afectivos mayores

Afecto, como sustantivo, se refiere a los sentimientos y las emociones. De la misma forma que el síntoma básico de la esquizofrenia consiste en una alteración del pensa-

miento, los **trastornos afectivos mayores** (también llamados *trastornos del estado de ánimo)* se caracterizan por una alteración del sentimiento.

Descripción

Los sentimientos y las emociones son una parte esencial de la existencia humana; representan nuestra evaluación de lo que sucede en nuestra vida. En un sentido muy real, se puede decir que los sentimientos y las emociones son lo que constituye la vida humana. El estado emocional de la mayoría de nosotros refleja lo que nos está pasando: nuestros sentimientos están ligados a los acontecimientos del mundo real, y por lo general son el resultado de evaluaciones reflexivas de la importancia que dichos acontecimientos tienen para nuestra vida. Pero en algunas personas, los afectos se desvinculan de la realidad. Esas personas tienen sentimientos de euforia extrema *(manía)* o de desesperanza *(depresión)* que no están justificados por lo que acontece en su vida. Por ejemplo, la depresión que acompaña la pérdida de un ser querido es normal, pero la depresión que se convierte en un estilo de vida —y no responde a los esfuerzos de simpatía de amigos y parientes o incluso a la psicoterapia— es patológica.

Hay dos tipos principales de trastornos afectivos mayores. El primero se caracteriza por períodos de manía y depresión que se van alternando —un estado que se denomina **trastorno bipolar—.** Este trastorno afecta a hombres y mujeres más o menos por igual. Los episodios de manía pueden durar unos pocos días o varios meses, pero habitualmente se mantienen unas cuantas semanas. Los episodios de depresión que les siguen por lo general duran tres veces más que los de manía. El segundo tipo es la **depresión unipolar,** o depresión sin manía. Puede ser continua, sin que remita; o, lo que es más característico, pueden darse episodios depresivos. La depresión unipolar es unas dos o tres veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. La manía sin períodos de depresión ocurre algunas veces, pero es poco frecuente.

Las personas gravemente deprimidas suelen sentirse extremadamente indignas y tienen fuertes sentimientos de culpabilidad. Los trastornos afectivos son peligrosos; una persona que padece una depresión endógena corre un riesgo considerable de suicidarse. Según Chen y Disalver (1996), el 15,9 por ciento de las personas con depresión unipolar y el 29,2 por ciento de las personas con depresión bipolar intentan suicidarse. Schneider, Muller y Phillip (2001) encontraron que la tasa de muerte por causas por causas no naturales (no todos los suicidios se diagnostican como tales) en personas con un trastorno afectivo era 28,8 veces más alta de lo esperado en personas de la misma edad en la población general. Las personas deprimidas tienen muy pocas energías, y se mueven y hablan lentamente, algunas veces parecen estar casi en letargo. Otras veces pueden deambular inquietas y sin rumbo. Pueden llorar mucho. No son capaces de sentir placer; pierden la motivación por la comida y el sexo. Su sueño está alterado; por lo general les cuesta conciliar el sueño y se despiertan pronto, resultándoles difícil volver a dormirse. Incluso sus funciones corporales se deprimen; a menudo tienen estreñimiento y una disminución de la secreción de saliva.

> (Un psiquiatra) me preguntó si yo tenía ideas suicidas y yo, de mala gana, le dije que sí. No di más detalles —ya que no parecía que hiciera falta—, no le dije que en verdad muchos de los utensilios de mi casa se habían convertido en potenciales medios para mi propia destrucción: las vigas del desván (y un arce o dos en el exterior) en un medio para colgarme, el garaje un lugar para inhalar monóxido de carbono, la bañera una vasija para recibir el flujo de mis arterias seccionadas. Los cuchillos de cocina en sus estantes para mí no tenían más que una finalidad. Morir de un ataque al corazón me parecía particularmente atrayente, librándome de alguna manera de responsabilidad activa, y había coqueteado con la idea de provocarme una neumonía —una larga y helada caminata en manga corta por un bosque lluvioso—. Ni se me había pasado por alto un ostensible accidente... poniéndome enfrente de un camión en la autopista cercana... Tales horribles ideas, que hacen estremecerse a la gente sencilla, son para las mentes profundamente deprimidas lo que los sueños diurnos lascivos son para las personas con una vigorosa sexualidad. (Styron, 1990).

Los episodios de manía se caracterizan por una sensación de euforia que no parece estar justificada por las circunstancias. El diagnóstico de la manía es en parte una cuestión de grado: no se consideraría patológico el entusiasmo y el gusto por la vida. Las personas con manía por lo general hablan y se mueven sin cesar. Saltan de un tema a otro y a menudo tienen delirios, pero no presentan la grave desorganización del pensamiento que se observa en la esquizofrenia. Suelen estar convencidos de su propia importancia y habitualmente se enfadan o se ponen a la defensiva si se les contradice. Con frecuencia pasan largos períodos sin dormir, trabajando frenéticamente en proyectos que muchas veces no son realistas. (Algunas veces, su trabajo es productivo;

trastorno afectivo mayor Grave trastorno del estado de ánimo; incluye la depresión unipolar y el trastorno bipolar.

trastorno bipolar Grave trastorno del estado de ánimo caracterizado por períodos cíclicos de manía y de depresión.

depresión unipolar Grave trastorno del estado de ánimo que consiste en depresión que no remite o periodos de depresión que no se alternan con periodos de manía.

George F. Haendel escribió *El Mesías,* una de las obras maestras de la música coral, durante uno de sus períodos de manía).

Herencia

La tendencia a presentar un trastorno afectivo parece ser hereditaria. (Para una revisión, véase Moldin, Reich y Rice, 1991). Por ejemplo, Rosenthal (1971) halló que los parientes cercanos de quienes sufren una psicosis afectiva tienen una probabilidad diez veces mayor de llegar a padecer este trastorno que las personas que no tienen parientes afectados. Gershon y cols. (1976) observaron que si un miembro de una pareja de gemelos monocigóticos padecía un trastorno afectivo, la probabilidad de que el otro gemelo estuviera igualmente afectado era del 69 por ciento. Por lo contrario, la tasa de concordancia para los gemelos dicigóticos era sólo del 13 por ciento. Además, la tasa de concordancia para los gemelos monocigóticos parece ser la misma tanto si han crecido juntos como separados (Price, 1968). La heredabilidad de los trastornos afectivos implica que tienen una base fisiológica.

Los datos sugieren que un único gen dominante es responsable de la propensión a padecer un trastorno bipolar (Spence y cols., 1995). Durante años, varios grupos de investigadores han estado intentando descubrir la localización de este gen. Los primeros estudios sugirieron que podría localizarse en el cromosoma 11, pero estudios de seguimiento descubrieron que no era así (Egeland y cols., 1987; Kelsoe y cols., 1989). Estudios más recientes indican que el «gen bipolar» podría localizarse en los cromosomas 4, 5, 18 ó 21, o en el cromosoma X (MacKinnon, Jamison y DePaulo, 1997; Berrettini, 1998; Garner y cols., 2001).

Tratamientos fisiológicos

Hay cuatro tratamientos biológicos eficaces para la depresión unipolar: los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), los fármacos que inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina, la terapia electroconvulsiva (TEC) y la privación de sueño (este último tratamiento se discute en una sección posterior). El trastorno bipolar se trata de forma eficaz mediante sales de litio. La respuesta de estos trastornos al tratamiento médico proporciona una prueba adicional de que tienen una base fisiológica. Más aún, el hecho de que el litio sea muy eficaz en el tratamiento de los trastornos afectivos bipolares pero no de la depresión unipolar sugiere que existe una diferencia fundamental entre estas dos enfermedades (Soares y Gershon, 1998).

Antes de la década de 1950 no había ningún tratamiento farmacológico eficaz para la depresión. A finales de la década de 1940 los médicos se dieron cuenta de que algunos fármacos utilizados para tratar la tuberculosis parecían mejorar el estado de ánimo de los pacientes. Subsecuentemente, los investigadores descubrieron que un derivado de estos fármacos, la iproniacida, reducía los síntomas de la depresión psicótica (Crane, 1957). La iproniacida inhibe la actividad de la MAO, la cual destruye el exceso de las sustancias transmisoras monoaminérgicas en el interior de los botones terminales. Así, este fármaco aumenta la liberación de dopamina, noradrenalina y serotonina. Pronto se descubrieron otros inhibidores de la MAO. Desgraciadamente, estos fármacos pueden tener efectos secundarios nocivos. El problema más común es el del *«efecto queso»*. Muchos alimentos (por ejemplo, el queso, el yogur, el vino, el pan hecho con levadura, el chocolate, y varias frutas y frutos secos) contienen *aminas presoras* —sustancias parecidas a las catecolaminas—. Normalmente, estas aminas son inactivadas por la MAO, que está presente en la sangre y en otros tejidos del organismo. Pero las personas que están siendo tratadas con inhibidores de la MAO pueden experimentar una grave reacción simpática después de comer alimentos que contengan aminas presoras. Estas sustancias simulan los efectos de un aumento de actividad del sistema nervioso simpático, aumentando la tensión arterial y el ritmo cardíaco. La reacción puede hacer aumentar la tensión arterial suficientemente como para producir una hemorragia intracraneal o un colapso cardiovascular.

Afortunadamente, pronto se descubrió otro tipo de fármacos antidepresivos que no producían el «efecto queso»: los **antidepresivos tricíclicos**. Estos fármacos inhiben la recaptación de 5-HT y de noradrenalina por los botones terminales. Al retrasar la recaptación, mantienen al neurotransmisor en contacto con los receptores postsinápticos, prolongando así los potenciales postsinápticos. Por lo tanto, ambos tipos de fármacos, los inhibidores de la MAO y los antidepresivos tricíclicos, son agonistas monoaminérgicos.

Desde el descubrimiento de los antidepresivos tricíclicos se han descubierto otros fármacos con efectos similares. Los más importantes son los **inhibidores específicos de la recaptación de serotonina** (IERS), cuya acción describe su nombre. Uno de ellos, la fluoxetina (Prozac) se prescribe ampliamente por sus propiedades antidepresivas y por su capacidad de reducir los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo y de las fobias sociales (descritos en el capítulo 17).

antidepresivo tricíclico Un tipo de fármaco que se utiliza para tratar la depresión; inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina; llamado así por su estructura molecular.

inhibidor específico de la recaptación de serotonina Fármaco que inhibe la recaptación de serotonina sin afectar a la recaptación de otros neurotransmisores.

Durante muchos años se intentó tratar los trastornos mentales con varios tipos de tratamientos de choque, tales como empapar al paciente con agua helada, ponerle delante de serpientes, provocarle excitación —haciendo algo que le estremeciera e iniciara así algún cambio, con la esperanza de que fuera para bien (Valenstein, 1973)—. Un tipo particular de tratamiento de choque fue la inducción de un estado de coma inyectando insulina, o de crisis inyectando *metrazol* (el principio activo del alcanfor). El fundamento de su aplicación terapéutica derivaba en parte del hecho de que parecía que raramente la esquizofrenia y la epilepsia se daban en la misma persona, y de la observación de que las crisis epilépticas parecían producir una remisión de los síntomas psicóticos (von Meduna, 1938). Por desgracia, los efectos de dosis fuertes de insulina o metrazol eran imprevisibles y peligrosos.

El primero en producir crisis inducidas eléctricamente fue Ugo Cerletti, un psiquiatra italiano (Cerletti y Bini, 1938). Se percató de que a los cerdos en el matadero local primero se les dejaba inconscientes mediante una descarga eléctrica en las sienes y luego se les sacrificaba con un cuchillo. Intentó probar el mismo procedimiento (es decir, la descarga eléctrica, no el apuñalamiento) con perros y observó que las crisis podían producirse aplicando corriente a la cabeza durante unas cuantas décimas de segundo. Los perros no parecieron sufrir efecto adverso alguno duradero.

Luego Cerletti pasó a intentar el procedimiento en un paciente con esquizofrenia, quien aparentemente experimentaba alucinaciones y cuyo habla estaba repleto de balbuceos sin sentido. Aplicó una descarga de baja intensidad a la cabeza, que no fue suficiente para producir inconsciencia. Cuando el paciente escuchó decir a Cerletti que lo intentaría de nuevo al día siguiente con una corriente de mayor intensidad, el paciente gritó: «¡Otra vez no! ¡Es mortal!». Alentado por esta repentina muestra de lenguaje racional, Cerletti no esperó sino que intentó inmediatamente una descarga más fuerte. He aquí sus observaciones:

> Observamos el mismo espasmo instantáneo, breve y generalizado, y poco después, el inicio de la clásica convulsión epiléptica. Todos estábamos sin aliento durante la fase tónica de la crisis y francamente impresionados durante la apnea cuando vimos la cadavérica cianosis de la cara del paciente; la apnea de la convulsión epiléptica espontánea es siempre impresionante, pero en aquel momento nos pareció a todos nosotros terriblemente interminable. Por fin, con el primer estertor respiratorio y el primer espasmo clónico, la sangre fluyó mejor no sólo en los vasos sanguíneos del paciente sino también en los nuestros. En seguida observamos, con la más gratificante de las sensaciones, el despertar gradual «por etapas» característico del paciente. Se incorporó hasta quedar sentado y nos miró, tranquilo y sonriente, como si quisiera preguntar qué queríamos de él. Le preguntamos: «¿Qué le ha pasado?» Él repuso: «No lo sé. Quizá me he quedado dormido». Así ocurrió la primera convulsión producida eléctricamente en el hombre, que inmediatamente llamé «electrochoque». (Cerletti, 1956)

Como resultado de los experimentos de Cerletti, la **terapia electroconvulsiva** (TEC) se convirtió en un tratamiento frecuente para las enfermedades mentales. Antes de administrarle la TEC a la persona, se le anestesia y se le da un fármaco similar al curare, que paraliza los músculos, para prevenir las lesiones que pudiera producir la convulsión. (Por supuesto, el paciente está conectado a un respirador hasta que desaparecen los efectos del fármaco). Se colocan unos electrodos sobre el cuero cabelludo del paciente (habitualmente en el hemisferio no dominante para el lenguaje, para evitar daños de la memoria verbal), y una sacudida eléctrica desencadena la convulsión. Por lo general, el paciente recibe tres sesiones por semana hasta que se observa la máxima mejoría, lo cual suele requerir entre seis y doce sesiones. La eficacia de la TEC se ha establecido en estudios con placebo, en los que a algunos pacientes se les anestesiaba pero no se les aplicaban descargas eléctricas (Weiner y Krystal, 1994). Aunque en un principio la TEC se utilizó para tratar diversos trastornos, incluyendo la esquizofrenia, ahora se sabe que su utilidad se limita al tratamiento de la manía y la depresión (véase la ***figura 16.16***).

Un paciente depresivo no responde inmediatamente al tratamiento con fármacos antidepresivos; la mejoría de

terapia electroconvulsiva (TEC) Breve descarga eléctrica, que se aplica en la cabeza y provoca una convulsión eléctrica; se utiliza con fines terapéuticos para aliviar la depresión.

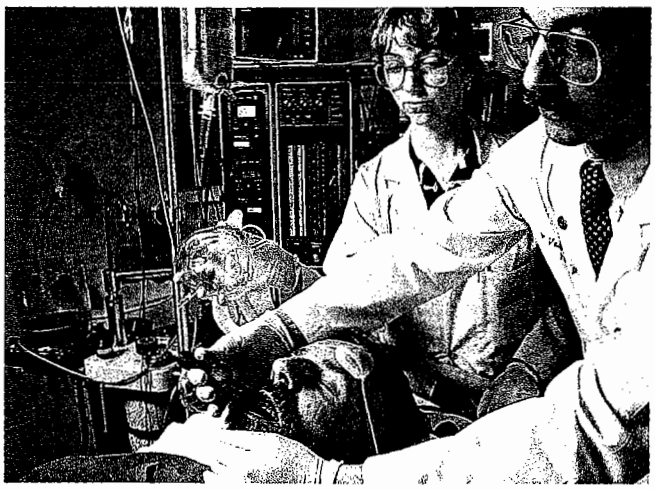


figura 16.16

Preparación de un paciente para la terapia electroconvulsiva.
(Photo Researchers, Inc.)

los síntomas por lo general no se observa antes de dos o tres semanas de tratamiento farmacológico. En contraposición, los efectos de la TEC son más rápidos. Unas cuantas convulsiones inducidas mediante TEC a menudo pueden sacar a una persona de una profunda depresión en pocos días. Aunque el empleo prolongado y excesivo de la TEC causa daño cerebral, que desemboca en un deterioro duradero de la memoria (Squire, 1974), si se utiliza sensatamente durante el intervalo de tiempo previo a que los fármacos antidepresivos ejerzan su efecto sin duda se puede salvar la vida de algunos pacientes suicidas (Baldessarini, 1977). En un estudio de Ende y cols. (2000) no se encontraron pruebas de daño hipocampal tras un tratamiento típico de TEC. Además, a algunas personas gravemente deprimidas no les beneficia la terapia farmacológica; para ellas la TEC ocasional es el único tratamiento eficaz.

Otro procedimiento puede proporcionar al menos algunas de las ventajas de la TEC sin que se corra el riesgo de deterioro cognitivo o pérdida de memoria. Como se vio en el capítulo 5, la estimulación magnética transcraneal (EMT) se lleva a cabo aplicando un fuerte campo magnético localizado en el encéfalo, haciendo pasar una corriente eléctrica por una bobina colocada sobre el cuero cabelludo. El campo magnético induce una débil corriente eléctrica en el encéfalo. En varios estudios se ha observado que la aplicación de la EMT a la corteza prefrontal reduce los síntomas de la depresión sin provocar ningún efecto secundario negativo evidente (George y cols., 1995; Klein y cols., 1999; Szuba y cols., 2001). Las investigaciones futuras habrán de determinar si este procedimiento tiene efectos beneficiosos a largo plazo.

El efecto terapéutico del **litio**, el fármaco utilizado para aliviar los trastornos afectivos bipolares, es muy rápido. Este fármaco, que se administra en forma de carbonato de litio, muestra su mayor eficacia en el tratamiento de la fase maníaca del trastorno afectivo bipolar; una vez que se ha suprimido el episodio de manía, por lo general ésta no se sigue de depresión (Gerbino, Oleshansky y Gershon, 1978; Soares y Gershon, 1998). Muchos clínicos e investigadores se han referido al litio como el fármaco psiquiátrico milagroso: no suprime los sentimientos normales de las emociones, sino que permite que los pacientes sean capaces de sentir y expresar alegría y tristeza ante los acontecimientos cotidianos. Asimismo, tampoco altera los procesos intelectuales; muchos pacientes han recibido el fármaco de forma continuada durante años sin ningún efecto nocivo aparente (Fieve, 1979). Entre el 70 y el 80 por ciento de los pacientes con trastorno bipolar presentan una respuesta positiva al litio en un periodo de una o dos semanas (Price y Heninger, 1994).

El litio tiene efectos secundarios adversos. El índice terapéutico (la diferencia entre la dosis efectiva y una sobredosis) es bajo. Los efectos secundarios son temblor de manos, aumento de peso, excesiva producción de orina y sed. Las dosis tóxicas producen náuseas, diarrea, falta de coordinación motora, confusión y coma. Ya que el índice terapéutico es bajo, se deben controlar regularmente los niveles de litio en sangre para asegurarse de que el paciente no está recibiendo una sobredosis. Desafortunadamente, algunos pacientes no pueden tolerar los efectos secundarios del litio.

Una de las mayores dificultades en el tratamiento del trastorno bipolar es el cumplimiento por parte del paciente del tratamiento prescrito. Después de tomar litio durante un tiempo, algunos pacientes echan de menos el intenso placer que sentían durante el período maníaco. Parece como si algunos de ellos se dijeran a sí mismos que ahora que están «curados» pueden dejar de tomar la medicación —y cuando lo hacen, comienzan de nuevo a tener ciclos de humor—. Entonces el sufrimiento de la depresión suele motivarles a tomar otra vez el fármaco. Varios estudios sugieren que han de hacerse grandes esfuerzos para convencer a los pacientes con trastorno bipolar de que no dejen de tomar la medicación, ya que en ocasiones el fármaco deja de ser eficaz tras una recaída (Suppes y cols., 1991; Post y cols., 1992).

Los investigadores han observado que el litio tiene muchos efectos fisiológicos, pero todavía no han descubierto cuáles son los efectos farmacológicos que explican su capacidad de suprimir la manía (Phiel y Klein, 2001). Algunos sugieren que el fármaco estabiliza la población de ciertos tipos de receptores de neurotransmisores en el encéfalo (especialmente, receptores serotoninérgicos), evitando así que se produzcan marcados cambios en la sensibilidad neural. Este efecto podría implicar una interferencia en la producción de un tipo de segundos mensajeros, el *sistema de fosfoinosítidos* (Atack, Broughton y Pollack. 1995; Jope y cols., 1996; Manji y Lenox, 1999).Otros han demostrado que el litio puede aumentar la producción de proteínas neuroprotectoras —proteínas que ayudan a prevenir la muerte celular (Manji, Moore y Chen, 2001)—. De hecho, Moore y cols. (2000) hallaron que cuatro semanas de tratamiento con litio para el trastorno bipolar aumentaba el volumen de sustancia gris cerebral en el encéfalo del paciente, dato que sugiere que el litio facilita el crecimiento neural o glial. Como se verá más adelante en este capítulo, muchos estudios han encontrado una disminución de la sustancia gris cerebral en pacientes que sufren depresión.

Dado que algunos pacientes no toleran los efectos secundarios del litio, y considerando el peligro potencial de una sobredosis, los investigadores han estado bus-

litio Elemento químico; el carbonato de litio se usa para tratar el trastorno bipolar.

cando medicaciones alternativas para el trastorno bipolar. Una que ha demostrado ser bastante prometedora es la **carbamacepina** (Tegretol), fármaco que se utiliza en el tratamiento de las crisis epilépticas que se originan en el lóbulo temporal medial. Aunque la carbamacepina es eficaz para tratar la fase depresiva del trastorno bipolar, sus efectos sobre la manía son aún más impresionantes (Post y cols., 1984) (véase la ***figura 16.17***). Además, parece ser eficaz en el caso de algunos pacientes bipolares que no responden al tratamiento con litio (Post, Weiss y Chuang, 1992). Otras drogas anticonvulsivas también parecen aliviar los síntomas del trastorno bipolar; ya se han comenzado a hacer ensayos clínicos con dichas sustancias (Marcotte, 1998; Calabrese y cols., 1998). Uno podría preguntarse cómo se le pudo ocurrir a alguien probar medicaciones anticonvulsivas para curar trastornos afectivos. La respuesta es que la crisis en sí tiene un efecto anticonvulsivo: la TEC disminuye la actividad cerebral y reduce el umbral de convulsión del encéfalo (Sackeim y cols., 1983). Este hecho sugirió a los investigadores que los efectos anticonvulsivos de la TEC, y no la crisis convulsiva que produce, podrían explicar el efecto terapéutico. Si éste fuera el caso, las medicaciones anticonvulsivas podrían ser útiles asimismo para curar trastornos afectivos —como, en efecto, se ha demostrado (Post y cols., 1998)—.

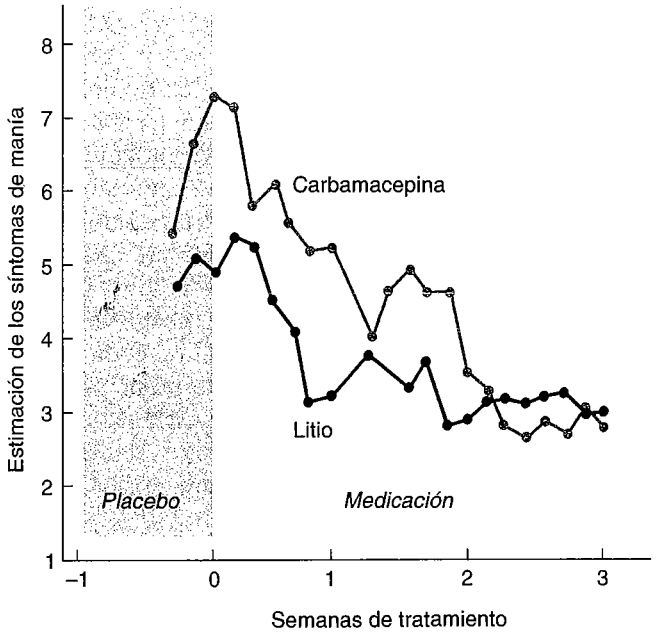


figura 16.17

Efectos del carbonato de litio y la carbamacepina sobre los síntomas de manía en pacientes con trastorno bipolar.

(Modificado de Feldman, R. S., Meyer, J. S. y Quenzer, L. F. *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1997. A partir de datos de Post y cols., 1984).

Función de las monoaminas

El hecho de que la depresión pueda tratarse eficazmente con inhibidores de la MAO y con fármacos que inhiben la recaptación de noradrenalina sugirió la **hipótesis monoaminérgica**: la depresión se debe a un grado de actividad insuficiente de las neuronas monoaminérgicas. Puesto que los síntomas depresivos no responden a agonistas dopaminérgicos potentes como la anfetamina o la cocaína, la mayoría de los investigadores han centrado sus esfuerzos experimentales en las otras dos monoaminas: la noradrenalina y la serotonina.

Como se ha visto antes en este capítulo, la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia está respaldada por el hecho de que los agonistas dopaminérgicos pueden producir los síntomas de la esquizofrenia. Del mismo modo, la hipótesis monoaminérgica de la depresión se basa en el hecho de que los antagonistas monoaminérgicos pueden causar depresión. Hace siglos se descubrió que un alcaloide extraído de la *Ranwolfia serpentina*, un arbusto del sureste asiático, era útil para curar las mordeduras de serpiente, los trastornos circulatorios y la locura. La investigación moderna ha confirmado que el alcaloide, actualmente llamado reserpina, tiene un efecto tanto antipsicótico como hipotensor (es decir, disminuye la tensión arterial). Su efecto sobre la tensión arterial excluye la posibilidad de utilizarlo para tratar la esquizofrenia, pero el fármaco aún se emplea en ocasiones para tratar a pacientes con tensión arterial alta.

La reserpina tiene un grave efecto secundario: puede causar depresión. De hecho, durante los primeros años de su uso como agente hipotensor, más de un 15 por ciento de las personas que recibieron este tratamiento se deprimieron (Sachar y Baron, 1979). La reserpina interfiere en el almacenamiento de monoaminas en las vesículas sinápticas, reduciendo la cantidad de neurotransmisor liberado en los botones terminales. Así, el fármaco actúa como un potente antagonista noradrenérgico, dopaminérgico y serotoninérgico. Los efectos farmacológicos y comportamentales de la reserpina son los opuestos de los efectos farmacológicos y comportamentales de los fármacos que se emplean para tratar la depresión —inhibidores de la MAO y sustancias químicas que bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina—. Es decir, un antagonista monoaminérgico produce depresión, mientras que los agonistas monoaminérgicos la mitigan.

carbamacepina Un fármaco (su nombre comercial es Tegretol) que se emplea para el tratamiento de las crisis epilépticas provocadas por un foco, localizado por lo general en el lóbulo temporal medial.

hipótesis monoaminérgica Una hipótesis que defiende que la depresión se debe a un bajo nivel de actividad de una o más sinapsis monoaminérgicas.

Varios estudios han descubierto que la tendencia suicida en la depresión se relaciona con una disminución de los niveles de **5-HIAA** en el LCR (ácido 5-hidroxi-indolacético), un metabolito de la serotonina que se produce cuando es degradada por la MAO. Un descenso del nivel de 5-HIAA implica que se está produciendo y liberando una menor cantidad de 5-HT (serotonina) en el encéfalo. Träskmann y cols. (1981) observaron que los niveles de 5-HIAA en el LCR de personas que habían intentado suicidarse eran significativamente más bajos que los de los sujetos del grupo de referencia. En un estudio de seguimiento de pacientes deprimidos y potencialmente suicidas, se comprobó que el 20 por ciento de los que tenían niveles de 5-HIAA inferiores a la media posteriormente se suicidaron, mientras que ninguno de los que tenían niveles por encima de la media se suicidó. Estos resultados se han confirmado en estudios más recientes (Roy, De Jong y Linnoila, 1989).

Sedvall y cols. (1980) analizaron el LCR de voluntarios sanos, sin depresión. Se observó que había una probabilidad mayor de que en las familias de los sujetos con niveles inusualmente bajos de 5-HIAA hubiera personas con depresión. Los resultados sugieren que el metabolismo de la serotonina o su liberación está bajo control genético y que esta sustancia se relaciona con la depresión. Yatham y cols (2000) observaron que el nivel de receptores 5-HT_2 en la neocorteza de pacientes deprimidos estaba reducido. Estos hallazgos apoyan claramente la hipótesis monoaminérgica.

Como se vio en el capítulo 11, parece ser que la actividad de las neuronas serotoninérgicas inhibe la agresión, tal vez al activar la corteza prefrontal. Algunos investigadores han señalado que esta función es coherente con los hallazgos de Sedvall y cols. El suicidio puede considerarse una forma de agresión —agresión dirigida a uno mismo— (Siever y cols., 1991). Así pues, la disminución de los niveles de 5-HIAA en el LCR puede indicar simplemente un bajo nivel de control de impulsos. Por supuesto, el hecho de que la serotonina esté implicada en la agresión no descarta la posibilidad de que un nivel bajo de serotonina sea asimismo una de las causas de un estado de ánimo deprimido.

Delgado y cols. (1990) se sirvieron de un enfoque diferente para estudiar el papel que desempeña la serotonina en la depresión: el **procedimiento de reducción del triptófano.** Estudiaron a pacientes depresivos que estaban recibiendo medicación antidepresiva y que por lo general se estaban encontrando bien. Hicieron que durante un día los pacientes siguieran una dieta baja en triptófano (por ejemplo, ensalada, maíz, queso cremoso y un postre de gelatina). Luego, al día siguiente, los pacientes bebieron un «cóctel» de aminoácidos que no contenía triptófano. La captación de aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica se lleva a cabo mediante transportadores de aminoácidos. Puesto que el nivel de triptófano en sangre de los pacientes era muy bajo y el de otros aminoácidos era alto, muy poco triptófano pudo entrar en el encéfalo, por lo que su nivel cayó drásticamente. Como se recordará, el triptófano es el precursor de la 5-HT o serotonina. Por lo tanto, el tratamiento disminuyó el nivel de serotonina en el encéfalo.

Delgado y su equipo observaron que la reducción del triptófano provocó una recaída en la depresión en la mayoría de los pacientes. Cuando volvieron a seguir una dieta normal se recuperaron. Estos resultados indican claramente que el efecto terapéutico de, al menos, algunos fármacos antidepresivos depende de la disponibilidad de serotonina cerebral.

En estudios posteriores se han confirmado dichos resultados. Tales estudios apuntan también que la reducción del triptófano tiene poco o ningún efecto sobre el estado de ánimo de personas sanas, pero perjudica al de los sujetos con antecedentes familiares de trastornos afectivos (Van der Does, 2001; Young y Leyton, 2002). Además, la reducción del triptófano (que afecta a los niveles de serotonina cerebral) les provoca recaídas a pacientes que están respondiendo satisfactoriamente a inhibidores de la recaptación de serotonina, pero no a los que están siendo tratados con inhibidores de la recaptación de noradrenalina. En cambio, la administración de AMPT, una sustancia que inhibe la síntesis de dopamina y noradrenalina, produce recaídas sólo en pacientes que están respondiendo favorablemente a inhibidores de la recaptación de noradrenalina (Heninger, Delgado y Charney, 1996) (véase la ***figura 16.18***)

En dos estudios de TEP se intentó determinar cuáles son las regiones cerebrales implicadas en la recaída en la depresión provocada por reducción del triptófano (Bremner y cols., 1997; Smith y cols., 1999). Los investigadores midieron el índice metabólico cerebral regional del paciente antes y después de que bebiera un «cóctel» de placebo o de aminoácidos. En ambos estudios se observó que en los pacientes que volvieron a deprimirse se daba una disminución del metabolismo cerebral en la corteza prefrontal. Los pacientes que no recayeron no presentaron tal cambio. Estos resultados son consistentes con los datos generales (expuestos en el capítulo 11) a favor de que la corteza prefrontal participa en la regulación de las emociones.

5-HIAA Un producto de la degradación del neurotransmisor serotonina (5-HT).

procedimiento de reducción del triptófano Procedimiento que incluye una dieta baja en triptófano y un «cóctel» de aminoácidos sin triptófano, el cual desciende el nivel cerebral de triptófano y, consecuentemente, disminuye la síntesis de 5-HT.

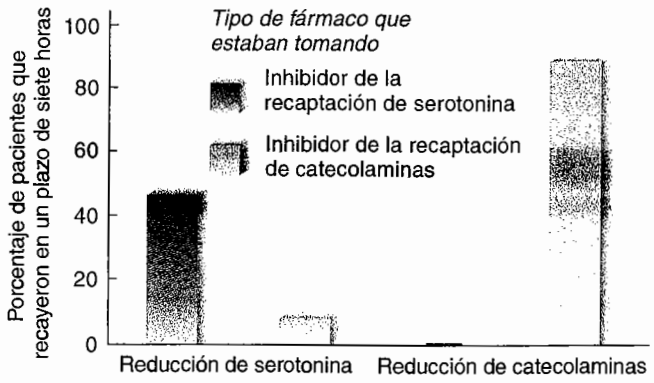


figura 16.18

Efectos de la reducción del triptófano y la reducción de las catecolaminas en los síntomas de pacientes depresivos a los que se administraba un inhibidor de la recaptación de serotonina o un inhibidor de la recaptación de noradrenalina.

(Modificado de Heninger, G. R., Delgado, P. L. y Charney, D. S: *Pharmacopsychiatry,* 1996, *29,* 2-11).

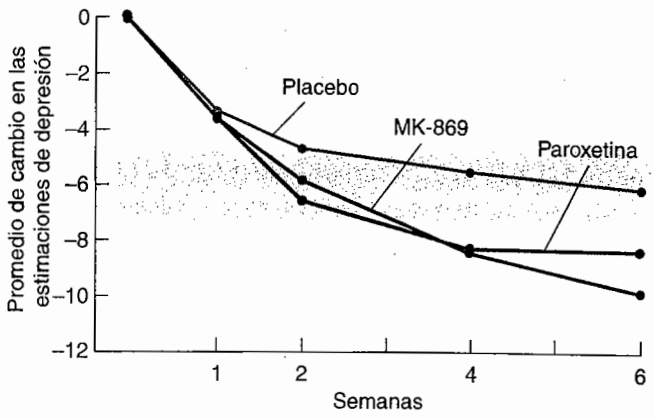


figura 16.19

Efectos del MK-869 (antagonista del receptor NK1), la paroxetina (inhibidor específico de la recaptación de serotonina) y una sustancia placebo sobre los síntomas de depresión.

(Modificado de Kramer, M. S., Cutler, N., Feighner, J., Shrivastava, R., Carman, J., Sramek, J. J., Reines, S. A., Liu, G., Snavely, D., Wyatt-Knowles, E., Hale, J. J., Mills, S. G., MacCoss, M., Swain, C. J., Harrison, T., Hill, R. G., Hefti, F., Scolnick, E. M., Cascieri, M. A., Chicchi, G. G., Sadowski, S., Williams, A. R., Hewson, L., Smith, D., Carlson, E. J., Hargreaves, R. J. y Rupniak, N. M. *Science,* 1998, *281,* 1640-1645).

¿Interviene la sustancia P?

Investigaciones recientes indican que aún puede haber otro neurotransmisor implicado en la depresión: la **sustancia P.** Este péptido ejerce sus efectos uniéndose al receptor NK_1. (NK son las siglas inglesas de neurocinina, un tipo de neuropéptidos.) El receptor NK_1 se halla en regiones cerebrales que se sabe intervienen en la conducta emocional y en la respuesta al estrés, entre ellas el núcleo medial y el central de la amígdala, el hipotálamo, el área tegmental ventral, el *locus coeruleus* y la corteza cerebral (Mantyh, Hunt y Maggio, 1984; Stout, Owens y Nemeroff, 2001). Además, la administración prolongada de drogas antidepresivas da lugar a una reducción de los niveles de sustancia P en varias regiones del encéfalo (Shirayama y cols., 1996). Estas y otras observaciones sugirieron que una sustancia que bloqueara los receptores NK_1 podría reducir los síntomas de depresión.

En un estudio aleatorio de doble anonimato, Kramer y cols. (1998) probaron una sustancia de este tipo, MK-869, en pacientes con depresión grave. Durante seis semanas administraron MK-869 a 66 pacientes, paroxetina (un inhibidor específico de la recaptación de la serotonina) a 68 pacientes y placebo a otros 64. Hallaron que el MK-869 reducía los síntomas depresivos al igual que la paroxetina, y que no provocaba efectos secundarios importantes. De hecho, las disfunciones sexuales (un efecto secundario frecuente de los antidepresivos) sólo se dieron en el 3 por ciento de los pacientes que recibieron MK-869, en comparación con el 4 por ciento de los que recibieron placebo y el 26 por ciento de los que tomaron paroxetina (véase la ***figura 16.19***).

Kramer y sus colaboradores también realizaron algunos estudios con animales de laboratorio; en ellos se observó que el MK-869 no afecta a las neuronas serotoninérgicas o noradrenérgicas, y que las drogas antidepresivas habituales no interactúan con receptores NK_1. Por lo tanto, parece ser que los antagonistas de la sustancia P actúan independientemente de las sustancias que reducen la depresión bloqueando la recaptación de serotonina y noradrenalina. Lejeune, Gobert y Millan (2002) encontraron que un antagonista de NK_1 reforzaba la actividad de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral e incrementaba la liberación de dopamina en la corteza frontal. Ahora que los científicos tienen otro potencial mecanismo a investigar, podremos ver una nueva línea de investigación sobre la fisiología de la depresión.

Evidencia de anomalías cerebrales

Como se expuso antes en este capítulo, muchos estudios han encontrado anomalías estructurales y bioquímicas en los encéfalos de pacientes con esquizofrenia.

sustancia P Péptido segregado en varias regiones del encéfalo que actúa como neurotransmisor y neuromodulador; puede estar implicado en la conducta emocional, la respuesta al estrés y los síntomas de depresión.

También hay estudios que han informado de la existencia de anomalías en pacientes con trastornos afectivos. Una revisión realizada por Soares y Mann (1997) señaló que los investigadores han observado anomalías en la corteza prefrontal, los ganglios basales, el hipocampo, el tálamo, el cerebelo y el lóbulo temporal. Los datos más fiables se refieren a las anomalías de la corteza prefrontal, los ganglios basales y el cerebelo en pacientes con depresión unipolar, y a las anomalías del cerebelo (y quizás del lóbulo temporal) en pacientes con trastorno bipolar. Por ejemplo, Elkis y cols. (1996) obtuvieron pruebas de una disminución de la cantidad de tejido en la corteza prefrontal en pacientes jóvenes con depresión unipolar, lo cual hace pensar en una anomalía del desarrollo o un proceso degenerativo que ocurre en una etapa temprana de la vida. Un estudio de RM estructural que llevaron a cabo Strakowski y cols. (2002) halló pruebas de que repetidos episodios de depresión y manía causaban un aumento del tamaño de los ventrículos laterales, lo cual conlleva una pérdida tejido cerebral. Observaron que el tamaño relativo de los ventrículos cerebrales era el mismo en sujetos sanos que en pacientes que acababan de tener su primer episodio de trastorno bipolar, pero estaba aumentado en pacientes que habían tenido varios episodios (véase la ***figura 16.20***).

Tras revisar la literatura relevante, Drevets (2001) sugiere que la amígdala y varias regiones de la corteza prefrontal desempeñan un importante papel en que se llegue a padecer depresión. Como se vio en el capítulo 11, la amígdala participa de modo decisivo en la expresión de emociones negativas. Según señala Drevets, los estudios de neuroimagen funcional de pacientes depresivos revelan un incremento del flujo sanguíneo y del metabolismo del 50-70 por ciento (Drevets y cols., 1992; Links y cols. 1996). Un estudio de Abercrombie y cols. (1998) encontró que el grado de la actividad de la amígdala en los pacientes depresivos se relacionaba con la gravedad de su depresión. Además, la actividad metabólica de la amígdala aumenta en sujetos normales cuando miran imágenes de caras con expresiones de tristeza, y aumenta igualmente cuando los sujetos depresivos recuerdan episodios de su vida que les ponen tristes (Drevets, 2000b; Liotti y cols., 2002).

Varias áreas de la corteza prefrontal están implicadas en la regulación de la conducta emocional. Al igual que la amígdala, la corteza orbitofrontal está por lo general más activada en los pacientes depresivos que en los sujetos sanos (Drevets, 2000a). El daño de la corteza orbitofrontal altera la capacidad de cesar conductas previamente reforzadas que dejan de ser provechosas (Bechara y cols., 1998). Drevets (2001) plantea que la activación de dicha región en pacientes deprimidos puede reflejar su intento de suprimir pensamientos y emociones desagradables no reforzados. La figura 16.21 ilustra el aumento de actividad de la amígdala y la corteza orbitofrontal en pacientes con depresión (véase la ***figura 16.21***).

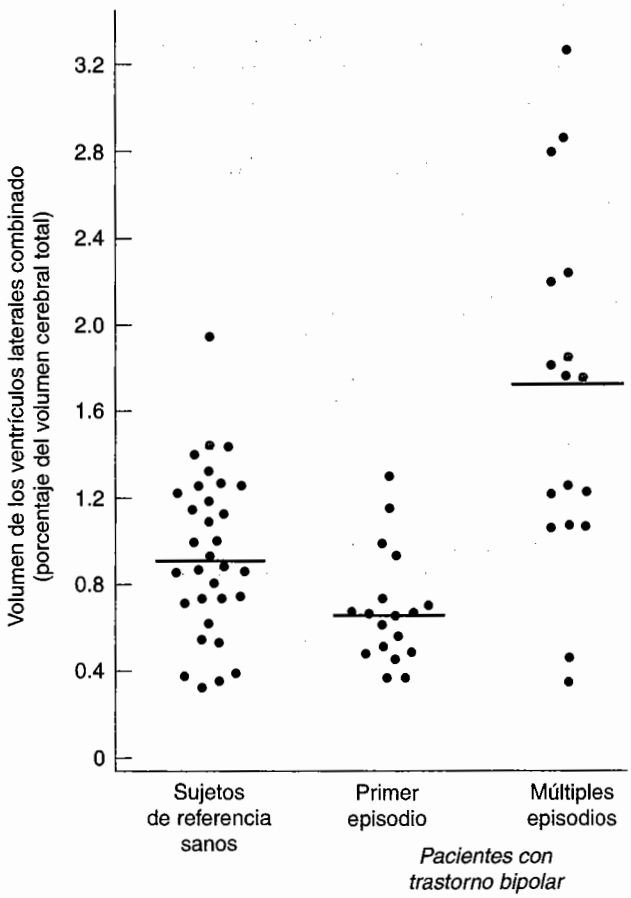
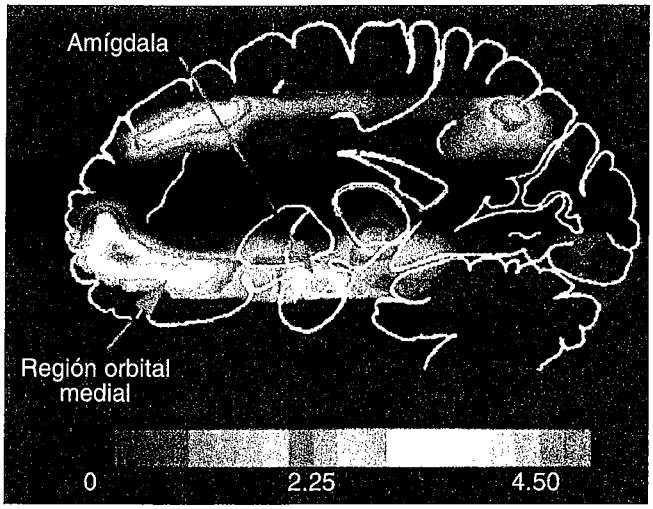


figura 16.20

Comparación del volumen de los ventrículos laterales de sujetos normales y pacientes con un único episodio o múltiples episodios de trastorno bipolar.
(Modificado de Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Getz, G. E., Mills, N. P., Ret, J., Shear, P. y Adler, C. M. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *11*, 1841-1847).

Otra región de la corteza prefrontal medial —la *corteza prefrontal subcallosa*— muestra un nivel de activación *más bajo* de lo normal en pacientes deprimidos (Drevets y cols. 1997). Si se mira una vista sagital del cuerpo calloso, se advertirá que la parte delantera de esta estructura parece una rodilla —*genu*, en latín— doblada. La corteza prefrontal subcallosa se localiza debajo de la «rodilla» de la parte delantera del cuerpo calloso. Esta región juega un papel inhibidor en las emociones y la memoria emocional. Por ejemplo, el daño de la corteza prefrontal subcallosa en animales de laboratorio interfiere en la extinción de respuestas emocionales condicionadas. Como se vio en los capítulos 11 y 13, las respuestas emocionales pueden condicionarse a estímulos neutros si estos estímulos se emparejan con suce-



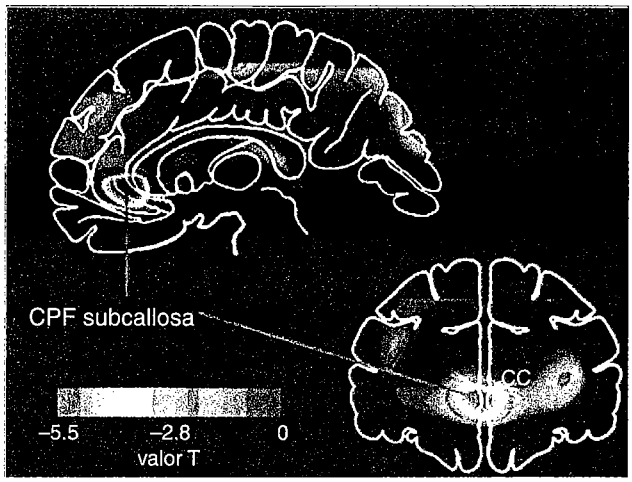
16.21

Imagen de RMf combinada en la que se muestra un aumento del índice metabólico en la amígdala y la corteza orbitofrontal medial de pacientes con depresión unipolar. (De Drevets, W. C., *Current Opinión in Neurobiology,* 2001, *11,* 240-249).

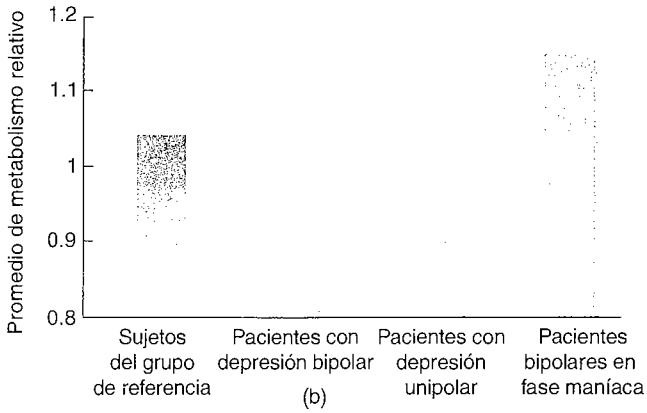
sos aversivos Si embargo, si luego se presenta repetidamente el estímulo neutro solo, éste deja de producir una respuesta emocional. La respuesta llega a *extinguirse.* Como Quirk y cols (2000) demostraron en un estudio con ratas, la lesión de la corteza prefrontal medial altera el proceso de extinción. Incluso después de que un estímulo auditivo dejara de indicar que las ratas recibirían una descarga en la pata, éstas mostraron una respuesta de miedo. En la figura 16.22 se representa la disminución de actividad en la corteza prefrontal subcallosa en pacientes con depresión. Como indica el gráfico de barras, la actividad de esta región es *elevada* durante un episodio maníaco en pacientes con trastorno bipolar (Drevets y cols, 1997). Así pues, la actividad de dicha región disminuye durante las épocas de humor negativo y aumenta durante las de humor positivo (véase la ***figura 16.22***).

Un estudio anatómico efectuado por Öngur, Drevets y Price (1998) halló datos que apoyan estos resultados Los investigadores examinaron los encéfalos de pacientes con trastornos afectivos que habían fallecido. Encontraron una disminución del 24 por ciento en la cantidad de células gliales de la corteza prefrontal subcallosa en pacientes con depresión mayor, y una disminución del 41 por ciento en pacientes con trastorno bipolar. Öngur y sus colaboradores sugieren que la reducción del número de células gliales puede ser el motivo de la disminución de actividad observada en esa región.

Como se ha visto antes en este capítulo, los datos indican que la esquizofrenia puede deberse a daños cerebrales producidos por complicaciones obstétricas. Kin-



(a)



(b)

16.22

Índice metabólico de la corteza prefrontal subcallosa en la manía y en la depresión. (a) Imagen de RMf combinada en la que se observa una disminución de actividad metabólica de dicha región en pacientes con depresión.
(b) Comparación del índice metabólico medio de la corteza prefrontal subcallosa en sujetos normales del grupo de referencia y pacientes con depresión y manía.
(De Drevets, W. C., *Current Opinión in Neurobiology,* 2001, *11,* 240-249).

ney y cols. (1993) hallaron que en los pacientes con trastorno bipolar se daba una probabilidad de tener antecedentes de complicaciones obstétricas más alta que en sus hermanos normales. Dichas complicaciones eran en su mayoría de poca importancia, por lo que los autores apuntan que probablemente actuaron como un factor contribuyente al desarrollo del trastorno más que como la única causa. Un estudio posterior realizado con una muestra mayor de sujetos confirmó estos resultados (Kinney y cols., 1998).

A medida que la gente se hace mayor aumenta la probabilidad de que sufran enfermedades cardiovasculares e ictus. Ciertos accidentes cerebrovasculares producen

daño cerebral, como se observa en exploraciones mediante RM o TAC, pero no provocan síntomas neurológicos obvios. Estos episodios, conocidos como **infartos cerebrales asintomáticos (ICA)**, parecen ser una causa importante de la depresión que se manifiesta por primera vez a una edad avanzada —la llamada *depresión de comienzo tardío*—. Los factores de riesgo de los infartos cerebrales asintomáticos son similares a los de los ictus: principalmente el tabaco y la hipertensión (Howard y cols., 1998). Fujikawa, Yamawaki y Touhouda (1993) realizaron exploraciones con RM en pacientes con depresión de comienzo tardío, encontrando pruebas de infarto cerebral asintomático en el 51 por ciento de aquellos en los que el inicio se había producido entre los 50 y los 65 años, y en el 66 por ciento de aquellos en los que se había iniciado después de los 65 años. En un estudio ulterior, Fujikawa, Yamawaki y Touhouda (1994) advirtieron que la probabilidad de tener un pariente con trastorno afectivo era más alta en los pacientes con depresión de comienzo tardío que *no* presentaban ICA que en los que sí los presentaban. En otras palabras, si la depresión de comienzo tardío no se debía a un accidente cerebrovascular, probablemente se debía a factores hereditarios. Apoyando esta conclusión, Yamashita y cols. (2001) hallaron que la probabilidad de responder bien a la medicación antidepresiva era más baja en pacientes deprimidos que presentaban ICA y, en consecuencia, requerían un tratamiento hospitalario más prolongado que los que no tenían ICA.

Función de los ritmos circadianos

Uno de los síntomas más destacados de la depresión son las alteraciones del sueño. El sueño de las personas con depresión suele ser poco profundo: hay una reducción del sueño delta de ondas lentas (fases 3 y 4) y un incremento de la fase 1. El sueño está fragmentado; los pacientes tienden a despertarse con frecuencia, sobre todo al acercarse la mañana. Además, el sueño REM ocurre antes. Hay una mayor proporción de periodos de sueño REM en la primera mitad de la noche, y en el sueño REM hay una mayor cantidad de movimientos oculares rápidos (Kupfer, 1976; Vogel y cols., 1980) (véase la ***figura 16.23***).

Privación de sueño REM

Uno de los tratamientos antidepresivos más eficaces es la privación de sueño, ya sea total o selectiva. La privación selectiva de sueño REM, que se lleva a cabo registrando el EEG de la persona y despertándola siempre que muestra signos de sueño REM, alivia la depresión (Vogel y cols., 1975; Vogel y cols., 1990). El efecto terapéutico, al igual que el de las medicaciones antidepresivas, tiene lugar lentamente, a lo largo de varias semanas. Algunos pacientes muestran una mejoría duradera incluso después de que se haya puesto término a la privación; así pues, es un tratamiento tanto práctico como eficaz. Además, independientemente de sus efectos farmacológicos específicos, otros tratamientos de la depresión suprimen el sueño REM, retrasando su inicio y disminuyendo su duración. Estos hechos sugieren que entre el sueño REM y el estado de ánimo podría haber algún tipo de relación de causalidad.

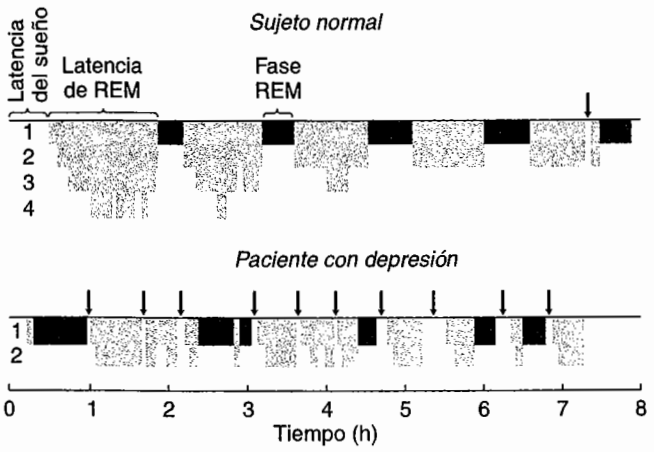


figura 16.23

Patrón de sueño de un sujeto normal y de un paciente con depresión mayor. Obsérvese la disminución de la latencia del sueño, de la latencia REM, de la cantidad de sueño de ondas lentas (fases 3 y 4) y la fragmentación generalizada del sueño (flechas) en el paciente con depresión.
(De Gillin, J. C. y Borbély, A. A. *Trends in Neurosciences*, 1985, *8*, 537-542. Reproducido con permiso).

Scherschlicht y cols. (1982) examinaron los efectos de veinte fármacos antidepresivos sobre el ciclo de sueño en gatos, encontrando que todos ellos reducían extremadamente el sueño REM y la mayoría aumentaban el sueño de ondas lentas. En una extensa revisión de la literatura, Vogel y cols. (1990) encontraron que todos los fármacos que suprimían el sueño REM (y producían un efecto rebote cuando finalizaba su administración) actuaban como antidepresivos. En consecuencia, durante el primer período de sueño previo al sueño REM se produce un aumento del sueño delta. Kupfer y cols. (1994) hallaron que los efectos de los fármacos antidepresivos sobre el sueño persistían a lo largo de tratamientos prolongados. (Siguieron la evolución de los pacientes durante un período tan largo como tres años.) Por otra parte, Grunhaus y cols (1997) advirtieron que el tratamiento exitoso con TEC suprimía igualmente el sueño REM en pacientes deprimidos. De hecho, era menos probable que mejora-

infarto cerebral asintomático (ICA) Leve accidente cerebrovascular (ictus) que causa daños cerebrales mínimos sin producir síntomas neurológicos obvios.

ran los síntomas de aquellos pacientes que continuaron presentando un comienzo adelantado del sueño REM tras haber recibido tratamiento con TEC. Estos resultados sugieren que el principal efecto del tratamiento antidepresivo exitoso puede ser suprimir el sueño REM, y que los cambios en el estado de ánimo pueden ser una consecuencia de tal supresión. Sin embargo, al menos un fármaco antidepresivo *no* suprime el sueño REM, como se comprobó en un estudio de doble anonimato controlado con grupo placebo (Vogel y cols., 1998). De manera que la supresión de sueño REM puede no ser la *única* forma en que actúan los fármacos antidepresivos. (Hasta el momento, parece ser que todos los fármacos que suprimen el sueño REM sin interferir en el sueño normal actúan como antidepresivos).

Los estudios de familias con antecedentes de depresión mayor sugieren asimismo que existe una relación entre este trastorno y las anomalías del sueño REM. Por ejemplo, Giles, Roffwarg y Rush (1987) hallaron que los parientes de primer grado de personas con depresión solían presentar un acortamiento de la latencia del sueño REM, incluso en el caso de no haber padecido nunca un episodio de depresión. Giles y cols. (1988) descubrieron que los miembros de esas familias que presentaban las latencias de sueño REM más cortas tenían un riesgo mayor de padecer depresión en una época posterior. Las alteraciones del sueño REM se observan ya en una etapa temprana de la vida: Coble y cols. (1988) comprobaron que los recién nacidos cuyas madres tenían antecedentes de depresión severa mostraban un patrón de sueño REM diferente al de aquellos cuyas madres no tenían tal historia.

Privación total de sueño

La privación total de sueno también tiene un efecto antidepresivo. A diferencia de la privación selectiva de sueño REM, que tarda varias semanas en reducir la depresión, los efectos de la privación total de sueño son inmediatos (Wu y Bunney, 1990). En la figura 16.24 se representa el nivel del estado de ánimo de un paciente que se mantuvo despierto una noche: como se puede apreciar, la privación de sueño elevó el estado de ánimo pero la depresión reapareció al día siguiente, después de una noche de sueño normal (véase *la **figura 16.24***).

Wu y Bunney sugieren que durante el sueño se produce una sustancia que tiene un efecto *depresor*. Es decir, la sustancia produce depresión en una persona vulnerable a ello. Se supone que dicha sustancia se produce en el encéfalo y actúa como un neuromodulador. Durante la vigilia se metaboliza gradualmente y por lo tanto se inactiva. En la figura 16.25 se presentan algunas pruebas de esta hipótesis. Los datos se han obtenido de ocho estudios diferentes (citados por Wu y Bunney, 1990) y muestran las evaluaciones del propio estado de depresión de personas que respondieron bien y de las que no respondieron a la privación de sueño. (La privación total de sueño mejora

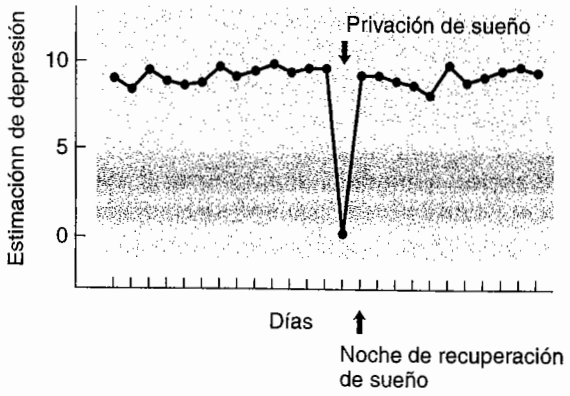


Figura 16.24

Cambios en la puntuación en depresión de un paciente depresivo producidos por una sola noche de privación total de sueño.

(De Wu, J. C. y Bunney, W. E. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 147, pp. 14-21, 1990. Copyright 1990, por la American Psychiatric Association. Reproducido con permiso).

el estado de ánimo de los pacientes con depresión mayor aproximadamente en dos tercios de los casos.) (véase la ***figura 16.25***).

¿Por qué sólo algunas personas resultan beneficiadas por la privación de sueño? La cuestión aún no se ha resuelto, pero varios estudios han demostrado que es posible predecir quiénes sacaran provecho y quiénes no (Riemann, Wiegand y Berger, 1991; Haug, 1992; Wirz-Justice y Van den Hoofdakker, 1999). En general, los pacientes depresivos cuyo estado de ánimo se mantiene estable a lo

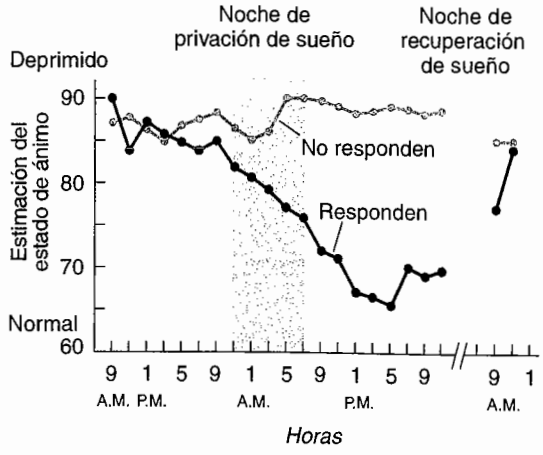


Figura 16.25

Puntuación media en estado de ánimo de pacientes depresivos que responden o no a una noche de privación de sueño, en función del momento del día.

(De Wu, J. C. y Bunney, W. E. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 147, pp. 14-21, 1990. Copyright 1990 por la American Psychiatric Association. Reproducido con permiso).

largo del día probablemente no se beneficiarán de la privación de sueño, mientras que aquellos cuyo humor fluctúa probablemente sí. Los pacientes con mayores probabilidades de responder son aquellos que están deprimidos por la mañana pero se van sintiendo progresivamente mejor a medida que avanza el día. En estas personas, la privación de sueño parece evitar que se den los efectos depresores del sueño y simplemente permite que continúe la tendencia. Si se examina la figura 16.25 se puede ver que los que responden ya se sentían mejor al final del día. Esta mejoría continuó a lo largo de la noche sin dormir y durante el día siguiente. La noche siguiente se les permitió dormir con normalidad, y su depresión volvió a manifestarse a la mañana siguiente. Tal como señalan Wu y Bunney, estos datos son consistentes con la hipótesis de que el sueño produce una sustancia que tiene un efecto depresor (véase de nuevo la ***figura 16.25***).

Una interpretación alternativa de los resultados que se acaban de ver es que durante la vigilia se podría producir una sustancia con efectos *antidepresivos,* la cual se eliminaría durante el sueño. No obstante, Wu y Bunney apuntan que varios estudios han encontrado que en algunos sujetos basta una pequeña siesta para que se restablezca la depresión que había sido reducida mediante la privación de sueño. En algunos casos, una siesta de tan solo 90 segundos (medida con un registro EEG) puede eliminar los efectos beneficiosos de la privación de sueño. Los autores llegan a la conclusión de que la hipótesis más sencilla es que la siesta produce la secreción repentina de una sustancia que origina la depresión. Menos probable parece que la siesta pueda ser responsable de la *eliminación* repentina de una sustancia con efectos antidepresivos.

El efecto antidepresivo de la privación de sueño REM y el de la privación total de sueño parecen ser diferentes; uno es lento y duradero, mientras que el otro es rápido y de corta duración. Además, la privación total de sueño puede incluso desencadenar un episodio de manía en pacientes con depresión bipolar (Wehr, 1992). (Incluso las personas no deprimidas a veces dicen sentirse «en forma» después de pasar una noche sin dormir). El hecho de que el estado de ánimo de una persona pueda alterarse tan rápidamente sugiere que sería útil examinar los cambios fisiológicos que se producen antes y después de la privación de sueño para intentar identificar aquellos que puedan intervenir en el control del estado de ánimo.

Aunque la privación total de sueño no es un método práctico para tratar la depresión (es imposible mantener a las personas despiertas indefinidamente), varios estudios indican que la privación *parcial* de sueño puede acelerar los efectos beneficiosos de los fármacos antidepresivos (Szuba, Baxter y Fairbanks, 1991; Leibenluft y Wehr, 1992). Algunos investigadores han descubierto que la privación total de sueño *intermitente* (digamos, dos veces por semana durante un mes) puede tener resultados favorables (Papadimitriou y cols., 1993).

Riemann y cols. (1999) observaron que avanzar la hora del día en que los pacientes deprimidos se van a dormir puede prolongar los efectos beneficiosos de la privación total de sueño. Durante una noche privaron de sueño a los pacientes y siguieron estudiaron a los que respondieron bien a la privación. La noche siguiente, los experimentadores hicieron que algunos pacientes se acostaran seis horas antes de lo que acostumbraban, y otros tres horas más *tarde.* Gradualmente, a lo largo de varios días, se fue restableciendo la hora habitual de acostarse de los sujetos. El 75 por ciento de los durmientes que solían acostarse pronto mostró una remisión continuada de sus síntomas depresivos, en comparación con sólo el 40 por ciento de los que acostumbraban acostaban tarde. Como Riemann, Berger y Voderholzer (2001) señalan, sólo el dormir por la mañana parece que puede producir depresión; de manera que la mejor recomendación para los pacientes depresivos podría ser levantarse pronto por la mañana y acostarse pronto por la noche.

Función de los sincronizadores

Existe aún otro fenómeno que relaciona la depresión con el sueño y la vigilia —o, más específicamente, con los mecanismos responsables de los ritmos circadianos—. Algunas personas se deprimen durante el invierno, cuando los días son cortos y las noches largas (Rosenthal y cols., 1984). Los síntomas de este tipo de depresión, llamado **trastorno afectivo estacional,** son algo diferentes a los de la depresión mayor; ambas formas incluyen letargo y trastornos de sueño, pero la depresión estacional conlleva un ansia por ingerir carbohidratos, que se acompaña de aumento de peso. (Como se recordará, las personas con depresión mayor suelen perder el apetito). Un porcentaje mucho menor de la población tiende a deprimirse durante el verano (Wehr, Sack y Rosenthal, 1987). Quienes padecen **depresión estival** tienen más probabilidad de dormir menos, perder el apetito y perder peso (Wehr y cols., 1991).

El trastorno afectivo estacional, al igual que la depresión unipolar y el trastorno bipolar, parece tener una base genética. En un estudio de 6.439 gemelos adultos, Madden y cols. (1996) hallaron que el trastorno afectivo estacional tiene un carácter familiar, y estimaron que al menos el 29 por ciento de la varianza de los trastornos afectivos estacionales podía atribuirse a factores genéticos. Los estudios de genética molecular sugieren que el trastorno afectivo estacional puede estar relacionado con genes

trastorno afectivo estacional Trastorno del estado de ánimo caracterizado por depresión, letargo, trastornos del sueño y ansia de carbohidratos durante la estación invernal, cuando los días son cortos.

depresión estival Trastorno del estado de ánimo caracterizado por depresión, trastornos del sueño y pérdida de apetito.

implicados en la producción del transportador de 5-HT y del receptor 5-HT_{2A} (Sher y cols., 1999).

El trastorno afectivo estacional puede tratarse mediante **fototerapia:** exponiendo a las personas a una iluminación intensa durante varias horas al día (Rosenthal y cols., 1985; Stinson y Thompson, 1990). Como se recordará, los ritmos circadianos de sueño y vigilia están controlados por la actividad del núcleo supraquiasmático del hipotálamo. La luz actúa como un sincronizador (*Zeitgeber*); esto es, sincroniza la actividad del reloj biológico con el ciclo día-noche. Una posibilidad es que las personas que sufren trastorno afectivo estacional requieran un sincronizador más fuerte de lo normal para poner en hora su reloj biológico. En este tema, los datos son contradictorios: en dos estudios se observó que la terapia luminosa ejercía un efecto antidepresivo con independencia de la hora del día en que tuviera lugar (Wirz-Justice y cols., 1993; Meesters y cols., 1995), y en otros dos se encontró que la exposición a la luz de la mañana era eficaz, pero no así la exposición a la luz del atardecer (Lewy y cols., 1998; Terman, Terman y Ross, 1998). Si la luz actúa como un sincronizador, cabría esperar que se dieran distintos efectos según el momento del día en que se aplica la fototerapia, de modo que es importante aclarar estos datos contradictorios.

Un interesante procedimiento ha demostrado ser válido para tratar el trastorno afectivo estacional: la *simulación del amanecer.* Los mecanismos cerebrales que controlan nuestros ritmos circadianos evolucionaron mucho antes de la llegada de la luz artificial. La luz de la mañana llega gradualmente, a medida que sale el sol. Varios estudios han demostrado que colocar una luz en el dormitorio que aumente de intensidad poco a poco en torno a la hora en que quiera levantarse el durmiente puede reducir los síntomas depresivos. Por ejemplo, Avery y cols. (2001) colocaron cerca de la cama del durmiente una luz blanca que se intensificaba gradualmente desde las 4.30 a las 6.30 horas, alcanzando un pico máximo de 250 lux, lo cual equivale al nivel medio de luminosidad en el exterior. Se expuso a grupos de referencia a una luz tenue roja entre las 4.30 y las 6.00 horas, o a una repentina luz muy brillante (de 10.000 lux) entre las 6.00 y las 6.30 horas. Los pacientes que fueron expuestos a la simulación del amanecer fueron quienes presentaron la mejor respuesta. Al cabo de seis semanas, el 83 por ciento de esos pacientes tuvieron una disminución significativa de sus síntomas, en comparación con el 67 por ciento de los grupos de referencia.

Se ha comprobado que la fototerapia puede incluso ayudar a los pacientes con depresión unipolar. Neumeister y cols. (1996) hallaron que los pacientes con depresión unipolar que respondían a la privación total de sueño tenían menor probabilidad de sufrir recaídas más tarde si recibían sesiones de fototerapia a primera hora de la mañana y a última hora de la tarde. Los pacientes que se sentaron frente a una luz tenue (la condición experimental placebo) sufrieron rápidamente una recaída.

Muchas personas son sensibles a los cambios estacionales en horas de luz solar y horas de oscuridad. El 92 por ciento de las personas que respondieron a una encuesta realizada por Kasper y cols. (1989a) dijeron que sentían la repercusión de los cambios estacionales en su estado de ánimo, el 27 por ciento refirieron que estos cambios les causaban problemas, y un 4 por ciento informaron de alteraciones lo suficientemente graves como para ser calificadas de trastorno afectivo estacional. Kasper y cols. (1989b) reclutaron a personas con «malestar de invierno» mediante anuncios en el periódico. Excluyeron a aquellas que mostraban un claro trastorno afectivo estacional y expusieron a las demás a una iluminación intensa cada día. Observaron que la exposición a una iluminación intensa mejoraba el estado de ánimo de los sujetos que tenían «malestar», mientras que el de los sujetos normales no cambió. El estudio sugiere que debería considerarse la posibilidad de aumentar el nivel de iluminación en casa o en el trabajo. Parece ser que el único aspecto negativo del cambio sería un aumento de la factura de la luz.

Según un estudio de Wirz-Justice y cols. (1996), incluso se puede evitar que suba la factura de la luz. Encontraron que un paseo de una hora al aire libre cada mañana reducía los síntomas del trastorno afectivo estacional. Los investigadores señalan que, incluso en un día nublado de invierno, el cielo de las primeras horas de la mañana proporciona una iluminación considerablemente mayor que la luz artificial habitual de los espacios interiores, de modo que andar al aire libre aumenta el grado de exposición de una persona a la luz. (El ejercicio físico probablemente tampoco sea contraproducente).

De hecho, el ejercicio parece tener un efecto beneficioso en la depresión. Singh, Clements y Fiatarone (1997) inscribieron a pacientes deprimidos (de edades comprendidas entre 60 y 84 años) en un programa supervisado de entrenamiento con pesas. El programa de ejercicios mejoró tanto la depresión como el sueño.

resumen intermedio

Trastornos afectivos mayores

Los trastornos afectivos mayores incluyen el trastorno afectivo bipolar, con sus episodios cíclicos de manía y depresión; y la depresión unipolar. Los estudios de herencia sugieren que las anomalías genéticas son, al menos en parte, responsables de estos trastornos. La depresión unipolar puede tratarse satisfactoriamente mediante tratamientos biológicos: inhibidores de la MAO, fármacos que bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina, terapia electroconvulsiva y privación de

fototerapia Tratamiento del trastorno afectivo estacional mediante exposición diaria a una luz intensa.

sueño. El trastorno bipolar puede tratarse satisfactoriamente con sales de litio. Parece ser que el litio estabiliza la transmisión neural, especialmente en las neuronas que segregan serotonina. Puede actuar así interfiriendo en el sistema de los fosfoinosítidos, sistema responsable de la producción de varios tipos de segundos mensajeros. También parece proteger a las neuronas de lesiones y quizá facilite su recuperación.

Los efectos terapéuticos de los agonistas noradrenérgicos y serotoninérgicos, así como el efecto depresor de la reserpina, un antagonista monoaminérgico, sugirieron la hipótesis monoaminérgica de la depresión. Otras pruebas diversas apoyan esta hipótesis. Un bajo nivel de 5-HIAA (un metabolito de la serotonina) en el líquido cefalorraquídeo se asocia con los intentos de suicidio. Es posible que estos resultados se relacionen con los efectos de la serotonina sobre la agresión (dirigida a uno mismo). La reducción de triptófano (el precursor de la 5-HT) en el encéfalo anula los efectos terapéuticos de la medicación antidepresiva en pacientes depresivos, lo cual presta más apoyo a la conclusión de que la 5-HT desempeña un papel en la regulación del estado de ánimo. Algunos datos sugieren asimismo que los fármacos que bloquean los receptores NK_1, los cuales normalmente responden a un péptido llamado sustancia P, reducen los síntomas de depresión.

Varios estudios han buscado anomalías en el encéfalo de pacientes depresivos. En general, los pacientes con depresión unipolar presentan anomalías en la corteza prefrontal, los ganglios basales y el cerebelo; mientras que los pacientes con trastorno bipolar muestran anomalías en el cerebelo y (quizá) en el lóbulo temporal. Una hipótesis propone que la depresión es consecuencia de hiperactividad de la amígdala y la corteza orbitofrontal, e hipoactividad de la corteza prefrontal subcallosa. La depresión puede asimismo deberse al efecto acumulativo de infartos cerebrales asintomáticos —accidentes cerebrovasculares leves (ictus) que ocasionan un daño progresivo al encéfalo—.

Las alteraciones del sueño son características de los trastornos afectivos. De hecho, la privación total de sueño reduce rápidamente (aunque de modo transitorio) la depresión en muchas personas; mientras que la privación selectiva de sueño REM lo hace más lentamente (pero de forma más duradera). Además, casi todos los tratamientos antidepresivos eficaces suprimen el sueño REM. Por último, un tipo específico de depresión, el trastorno afectivo estacional, puede tratarse mediante la exposición a una luz intensa o a un amanecer simulado. Es evidente que los trastornos del estado de ánimo de alguna manera se relacionan con los ritmos biológicos.

Lecturas recomendadas

Breier, A. *The New Pharmacotherapy of Schizophrenia.* Washington, DC: American Psychiatric Press, 1996.

Coleman, M. y Gillberg, C. *The Schizophrenias: A Biological Approach to the Schizophrenia Spectrum Disorders.* Nueva York: Springer, 1996.

Goodwin, D. W. y Guze, S. B. *Psychiatric Diagnosis* (6ª ed.). Nueva York: Oxford University Press, 1996.

Mann, J. J. y Kupfer, D. J. *Biology of Depressive Disorders.* Nueva York: Plenum Press, 1993.

Strange, P G. *Brain Biochemistry and Brain Disorders.* Oxford, Inglaterra: Oxford University Press, 1992.

Tsai, G. y Coyle, J. T. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology,* 2002, *42,* 165-179.

Waddington, J. L. y Buckley, P. E. *The Neurodevelopmental Basis of Schizophrenia.* Nueva York: Chapman & Hall, 1996.

Direcciones de internet recomendadas

Schizophrenia (Esquizofrenia)

http://www.schizophrenia.com/

Esta extensa página web contiene áreas de discusión dedicadas a la esquizofrenia, así como hojas informativas sobre la misma.

Dana Brain Web (Página *Dana* sobre el encéfalo)

http://www.dana.org/brainweb/

La Dana Brain Web *se centra en sitios relacionados con enfermedades y trastornos cerebrales.*

All About Depression (Todo sobre la depresión)

http://depression.mentalhelp.net/

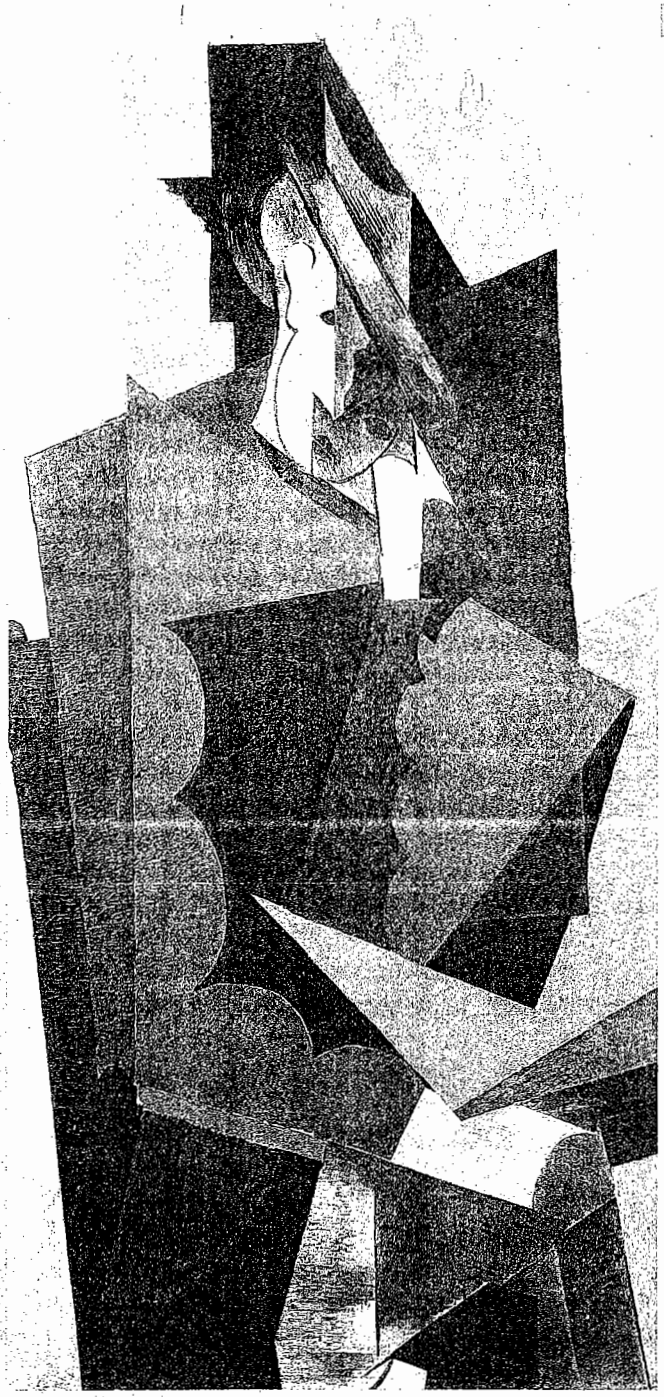
Esta página de la Mental Health Network *contiene enlaces con páginas que tratan sobre diagnóstico de la depresión, terapias y asociaciones.*

The Search for Novel Antipsychotic Drugs (Búsqueda de nuevas drogas antipsicóticas)

http://salmon.psy.plym.ac.uk/year2/schizo1.htm

Este sitio proporciona al estudiante acceso a un exhaustivo material relacionado con la farmacología de la esquizofrenia.

17 Trastornos de ansiedad, Autismo, Trastorno de déficit de atención con hiperactividad y Trastornos por estrés



Pablo Picasso, *Seated Man,* «Hombre sentado» 1917. © 2003 Estate of Pablo Picasso/Artists Rights Society (ARS), New York. © Giraudon/Art Resource, NY.

resumen

- **Trastorno de ansiedad**
  - Trastorno de pánico
  - Trastorno obsesivo-compulsivo
  - *Resumen intermedio*
- **Autismo**
  - Descripción
  - Posibles causas
  - *Resumen intermedio*
- **Trastorno de déficit de atención con hiperactividad**
  - Descripción
  - Posibles causas
  - *Resumen intermedio*
- **Trastornos por estrés**
  - Fisiología de la respuesta de estrés
  - Efectos del estrés prolongado sobre la salud
  - Trastorno por estrés postraumático
  - Estrés y enfermedad cardiovascular
  - Respuesta de afrontamiento
  - Psiconeuroinmunología
  - *Resumen intermedio*

En 1935, el informe de un experimento realizado con un chimpancé desencadenó acontecimientos cuyas repercusiones se dejan sentir todavía. Jacobsen, Wolf y Jackson (1935) examinaron a algunos chimpancés mediante una tarea comportamental que requiere que el animal permanezca quieto y recuerde la localización de la comida que el experimentador ha colocado detrás de una mampara. Un animal, Becky, tenía una violenta reacción emocional cada vez que cometía un error al realizar la tarea. «(Cuando) el experimentador bajaba... la portezuela opaca para que el animal no viera las copas, inmediatamente cogía una rabieta temperamental, se tiraba al suelo, defecaba y se orinaba. Tras presentar unas cuantas reacciones de este tipo durante el período de entrenamiento, el animal no daba más respuestas». Después de que se le hubieran extirpado los lóbulos frontales, el chimpancé se convirtió en un modelo de buena conducta. «Daba sus habituales muestras amistosas y corría entusiasmado sobre sus cuartos traseros hasta la jaula de transferencia y luego volvía correctamente a la jaula experimental... Si el animal cometía un error, no daba muestras de alterarse emocionalmente sino que esperaba tranquilamente a que se dispusieran las copas para el próximo ensayo». (Jacobsen, Wolf y Jackson, 1935, pp. 9-10).

Estos descubrimientos se comunicaron en una reunión científica que tuvo lugar en 1935, a la que acudió Egas Moniz, un neuropsiquiatra portugués. Este escuchó la comunicación de Jacobsen y sus colegas y también una de Brickner (1936), que documentaba que la extirpación radical de los lóbulos frontales en un paciente humano (la cual se realizó debido a la existencia de un tumor) no parecía producir disminución de la capacidad intelectual; por lo tanto, supuestamente la gente podía arreglárselas sin ellos. Estos dos informes hicieron pensar a Moniz que «Si la extirpación del lóbulo frontal ... suprime las conductas que provoca la frustración, ¿por qué no sería factible aliviar las neurosis de ansiedad en los seres humanos por medios quirúrgicos?» (Fulton, 1949, pp. 63-64). De hecho, Moniz convenció a neurocirujanos para hacerlo y finalmente se realizaron unas cien intervenciones bajo su supervisión. (En 1949, Moniz recibió el Premio Nobel por haber desarrollado esta técnica.)

Se comenzó afirmando que las repercusiones de la reunión de 1935 se dejan sentir todavía. Desde entonces se les ha realizado lobotomías prefrontales a cientos de miles de personas, principalmente para reducir los síntomas de malestar emocional, y muchas de estas personas aún están vivas. Al principio, la comunidad médica dio la bienvenida al procedimiento ya que proporcionaba a los pacientes un alivio de sus angustias emocionales. Sólo después de muchos años se llevaron a cabo minuciosos estudios de los efectos secundarios de dicho procedimiento. Estos estudios revelaron que aunque los pacientes tenían un buen rendimiento en pruebas estandarizadas de capacidad intelectual, presentaban serios cambios de personalidad, volviéndose irresponsables y pueriles. Asimismo, perdían la capacidad de llevar adelante sus planes, y la mayoría estaban sin trabajo. Y aunque las reacciones emocionales patológicas habían sido eliminadas, también lo habían sido las normales. Teniendo en cuenta estos datos, y dado el descubrimiento de fármacos y métodos terapeúticos que alivian los síntomas del paciente sin producir efectos secundarios tan drásticos, los neurocirujanos desecharon finalmente la técnica de la lobotomía prefrontal. (Valenstein, 1986).

Ha de señalarse que las lobotomías prefrontales realizadas bajo la supervisión de Moniz, y por los neurocirujanos que le siguieron, no fueron tan radicales como la cirugía ejecutada por Jacobsen y sus colegas en Becky, el chimpancé. De hecho, no se extirpaba tejido cerebral. En vez de ello, los neurocirujanos introducían varios tipos de instrumentos cortantes en los lóbulos frontales y seccionaban la sustancia blanca (haces de axones). Semejante procedimiento, más bien espeluznante, no requería siquiera una sala de operaciones: podía hacerse en el despacho del médico. Un *leucotomo transorbital*, con una forma parecida a la de un picahielo, se introducía en el cerebro pasándolo bajo el párpado superior hasta que el extremo llegaba al hueso orbital por encima del ojo. El instrumento se golpeaba con un martillo, dirigiéndolo a través del hueso hacia el interior del cerebro. Luego se movía de un lado a otro de modo que cortara la sustancia blanca. El paciente solía dejar el despacho en el plazo de una hora.

Muchos médicos se opusieron al procedimiento «picahielo», puesto que se hacía a ciegas (esto es, el neurocirujano no podía ver exactamente donde estaba la hoja de la cuchilla del leucotomo) y porque producía más daños de los necesarios. Asimismo, el hecho de que fuera tan fácil de hacer y que no dejara más señales externas que un par de puntos negros puede haber tentado a quienes la practicaron a hacerla ocasionalmente. De hecho, este tipo de cirugía se les hizo al menos a ciento veinticinco pacientes (Valenstein, 1986).

Lo que sabemos hoy sobre los efectos de la lobotomía prefrontal —ya sea transorbital o realizada mediante métodos más convencionales— nos dice que esta cirugía tan drástica no hubiera debido hacerse nunca. Sus perjudiciales efectos secundarios se han ignorado durante demasiado tiempo. (Como se verá más adelante en este capitulo, los neurocirujanos han ideado una versión mucho más delimitada de esta cirugía para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo, la cual reduce los síntomas sin producir los efectos secundarios nocivos).

No hace todavía mucho tiempo, los tres primeros temas que se discuten en este capítulo, los trastornos de ansiedad, el autismo y el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, no se hubieran incluido en un libro que se ocupa de la fisiología de la conducta. (La importancia de la fisiología en el cuarto tema, el estrés, se ha reconocido desde hace tiempo). Se pensaba que los trastornos de ansiedad, el autismo y el trastorno de déficit de atención con hiperactividad se debían al aprendizaje, debido principalmente a padres que no hicieron un buen trabajo al educar a sus hijos. Aunque la idea de que las psicosis graves, tales como la esquizofrenia, tenían una base biológica siempre ha contado con al menos cierto fundamento, otros trastornos mentales han sido considerados por la inmensa mayoría como psicógenos —es decir, producidos por factores «psicológicos»—.

Esta tendencia de opinión ha cambiado (o el péndulo se ha inclinado hacia el otro extremo, si se prefiere la metáfora). Indiscutiblemente, el entorno familiar de una persona, la clase social, el nivel económico y factores similares influyen en la probabilidad de que se llegue a padecer un trastorno mental, y pueden favorecer o impedir la recuperación. Pero los factores fisiológicos, incluyendo los heredados y los que afectan desfavorablemente al desarrollo o al daño cerebral, desempeñan asimismo una función importante. Los tres primeros apartados de este capítulo se dedican a las investigaciones sobre tales factores fisiológicos. En el apartado final se examina la fisiología del estrés —los aspectos nocivos de las reacciones emocionales negativas—.

Trastornos de ansiedad

Como se vio en el capítulo 16, los trastornos afectivos se caracterizan por emociones exageradas poco realistas: depresión o euforia (manía). Los **trastornos de ansiedad** se definen por miedo y ansiedad infundados y poco realistas. En esta sección se describen dos de estos últimos trastornos, los cuales parecen tener una causa biológica: el trastorno de pánico y el trastorno obsesivo-compulsivo. Las causas de otros trastornos de ansiedad, como el trastorno de ansiedad generalizada y los trastornos fóbicos, parecen ser similares a las del trastorno de pánico, de modo que no se tratarán aquí por separado.

Trastorno de pánico

Descripción

Las personas con **trastorno de pánico** sufren ataques episódicos de ansiedad aguda —períodos de terror agudo persistente que les atenaza durante una cantidad de tiempo variable, desde unos pocos segundos a unas cuantas horas—. El trastorno suele comenzar al iniciarse la vida adulta. Parece ser que las mujeres son unas 2.5 veces más propensas que los hombres a sufrir un trastorno de pánico (Eaton y cols., 1994) (véase la ***figura 17.1***).

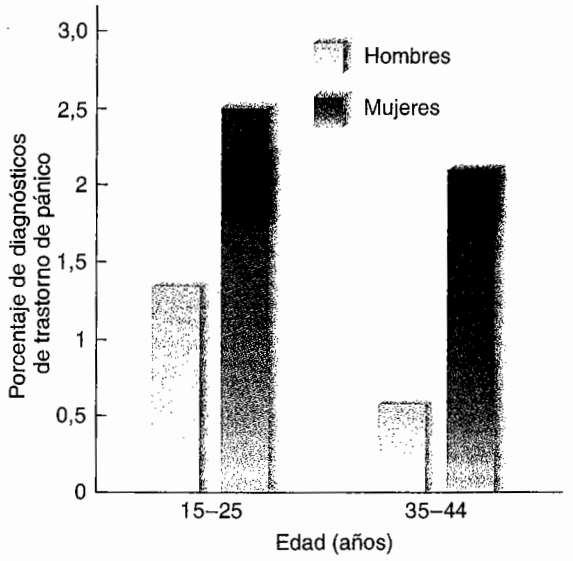


figura 17.1

Porcentaje de hombres y mujeres que han sido diagnosticados de trastorno de pánico en una fase temprana o tardía de la vida.

(Basado en datos de Eaton, W. W., Kessler, R. C., Wittchen, H. U. y Magee, W. J. *American Journal of Psychiatry,* 1994, *151,* 413-420).

Los síntomas esenciales del trastorno de pánico parecen ser de carácter universal. Por ejemplo, son similares en personas que viven en Estados Unidos, Puerto Rico, Alemania, Líbano, Corea o Nueva Zelanda (Weissman y cols., 1995). Las crisis de pánico incluyen muchos síntomas físicos, tales como disnea, sudor frío, irregularidad de la frecuencia cardiaca, vértigo, debilidad y sensación de irrealidad. La víctima de una crisis de pánico a menudo tiene la sensación de que se está muriendo. La ansiedad es una reacción normal frente a muchas situaciones estresantes de la vida, y ninguno de nosotros está totalmente libre de ella. De hecho, la ansiedad es sin duda útil para hacernos estar más alerta y tomarnos en serio lo que es importante. Sin embargo, la ansiedad que todos sentimos de vez en cuando es claramente distinta del miedo y terror intensos que siente una persona presa de una crisis de pánico.

trastorno de ansiedad Trastorno psicológico caracterizado por tensión, exceso de actividad del sistema nervioso neurovegetativo, expectación de un desastre inminente y estado de alerta continuo ante el peligro.

trastorno de pánico Trastorno caracterizado por episodios periódicos de síntomas tales como disnea, irregularidad de la frecuencia cardíaca y otros síntomas neurovegetativos, acompañados de intenso miedo.

En el intervalo entre las crisis de pánico, muchas personas con este trastorno sufren **ansiedad anticipatoria** —miedo de volver a sufrir otra crisis de pánico—. Esta ansiedad anticipatoria suele desembocar en un grave trastorno fóbico: la **agorafobia** *(agora* significa «espacio abierto»). Según el *Diagnostic and Statistical Manual IV (DSM-IV),* la agorafobia asociada a las crisis de pánico es un miedo a «estar en lugares o situaciones de los que podría ser difícil (o penoso) escapar, o en los cuales no se podría conseguir ayuda en caso de ... una crisis de pánico» (American Psychiatric Association, 1994, p. 200). La agorafobia puede ser muy incapacitante; algunas personas con este trastorno han permanecido en sus casas o apartamentos durante años, temerosos de aventurarse a salir fuera.

Posibles causas

Dado que los síntomas físicos de las crisis de pánico son tan perentorios, muchos pacientes rechazan la idea de que padecen un trastorno mental, insistiendo en que su problema es de carácter médico. De hecho, una considerable cantidad de datos sugieren que el trastorno de pánico puede tener un origen biológico. En primer lugar, parece ser hereditario. En un revisión de la literatura, Hettema, Neale y Kendler (2001) encontraron cinco estudios familiares y tres estudios con gemelos que indicaban la existencia de un factor genético en el trastorno de pánico.

Varios estudios han demostrado una peculiar y misteriosa asociación genética entre la laxitud articular (*síndrome de hipermovilidad* o «doble articulación») y el trastorno de pánico. Martin Santos y cols. (1998) indicaron que el síndrome de laxitud articular se observaba en el 68 por ciento de los pacientes con trastorno de pánico, y sólo en el 12.5 de los sujetos del grupo de referncia. Gratacos y cols. (2001) encontraron que tanto el síndrome de laxitud articular como el trastorno de pánico y las fobias parecen asociarse con una duplicación de una región del cromosoma 15.

La vulnerabilidad a las crisis de pánico inducidas por lactato parece ser, al menos en parte, hereditaria. Balon y cols. (1989) administraron lactato sódico a cuarenta y cinco sujetos normales y observaron que diez de ellos tuvieron crisis de pánico. Los investigadores obtuvieron la historia familiar de los sujetos mediante un entrevistador que no sabía cuáles de ellos habían sufrido crisis de pánico. Descubrieron que más del 24 por ciento de los parientes de los sujetos con crisis de pánico tenían un historial de trastornos de ansiedad, en comparación con menos del 8 por ciento de los sujetos que no respondieron así al lactato.

Antes, los trastornos de ansiedad se trataban con una terapia combinada de terapia de conducta y una benzodiacepina. Como se vio en el capítulo 4, las benzodiacepinas tienen un marcado efecto ansiolítico (que «diluye la ansiedad»). El cerebro contiene receptores benzodiacepínicos, que forman parte del complejo receptor $GABA_A$. Cuando un agonista benzodiacepínico se une a su receptor, aumenta la sensibilidad del lugar de unión del GABA y produce un efecto ansiolítico. Por otro parte, cuando un antagonista benzodiacepínico ocupa el lugar receptor *reduce* la sensibilidad del lugar de unión del GABA *y aumenta* la ansiedad. Por lo tanto, los trastornos de ansiedad podrían deberse a una disminución del número de receptores benzodiacepínicos o por la secreción de un neuromodulador que bloquea el lugar de unión de las benzodiacepinas en el receptor $GABA_A$. Nutt y cols. (1990) encontraron que la administración de flumacenil, un antagonista benzodiacepínico (que tiene una acción opuesta a la de los tranquilizantes benzodiacepínicos) producía pánico en pacientes con trastorno de pánico, pero no en los sujetos del grupo de referencia. Además, un estudio de neuroimagen funcional realizado por Malizia y cols. (1998) halló pruebas de una disminución de receptores $GABA_A$ en el encéfalo de pacientes con trastorno de pánico.

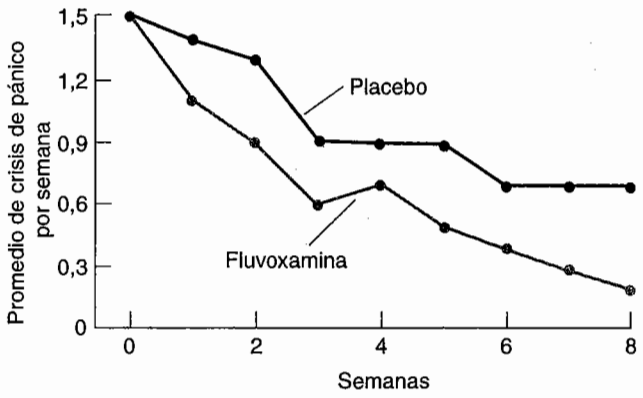


figura 17.2

Efectos de la fluvoxamina (un inhibidor específico de la recaptación de serotonina) sobre la gravedad del trastorno de pánico. (Modificado de Asnis, G. M., Hameedi, F. A., Goddard, A. W., Potkin, S. G., Black, D., Jameel, M., Desagani, K. y Woods, S. W. *Psychiatry Research,* 2001, *103,* 1-14).

Como se vio en el capítulo 16, la serotonina parece intervenir en la depresión. Muchos datos sugieren que la serotonina también puede estar implicada en los trastornos de ansiedad. Aun cuando los síntomas del trastorno de pánico y los del trastorno obsesivo-compulsivo (descrito en el apartado siguiente) son muy diferentes, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que actúan como potentes agonistas serotoninérgicos (como la fluoxetina), se han convertido en la medicación preferente para el tratamiento de ambos trastornos (American Psychiatric Association 1998; Asnis y cols., 2001). La figura 17.2 muestra el efecto de la fluvoxamina, un inhibidor de la recaptación de serotonina, sobre la cantidad de crisis de pánico en pacientes con dicho trastorno (véase la ***figura 17.2***).

ansiedad anticipatoria Miedo de sufrir una crisis de pánico; puede desembocar en agorafobia.

agorafobia Miedo de salir de casa o de otro lugar protegido.

Como se recordará del capítulo 16, la reducción a corto plazo de triptófano, producida por una dieta pobre en dicha sustancia seguida por la ingesta de un «combinado» de aminoácidos también deficiente en triptófano, eleva rápidamente los síntomas de depresión en pacientes con un historial de depresión unipolar. (La reducción de triptófano interfiere la síntesis de 5-HT). Goddard y cols. (1994) observaron que la reducción de triptófano no tenía consecuencias en personas con antecedentes de crisis de pánico. Estos resultados aún no concuerdan con el hecho de que los agonistas serotoninérgicos, como la fluoxetina, reduzcan los síntomas del trastorno de pánico.

Estudios de neuroimagen funcional indican que la corteza cingulada, la prefrontal y la temporal anterior intervienen en las crisis de pánico. Fischer y cols. (1998) presenciaron un ataque inesperado de pánico en un sujeto mientras se estaba midiendo su flujo sanguíneo cerebral regional mediante una TEP. Observaron una disminución de actividad en la corteza orbitofrontal derecha, la corteza cingulada anterior y la corteza temporal anterior. Johanson y cols. (1998) evaluaron el flujo sanguíneo cerebral regional en mujeres que padecían fobias graves a las arañas. Les presentaron vídeos de arañas, que provocaron crisis de pánico en la mitad de las mujeres. En las que presentaron las crisis se vio un descenso de actividad en la corteza frontal. En las que no las presentaron se observó un *aumento de actividad* en dicha región Johanson y sus colegas sugieren que la elevada actividad frontal en quienes lograron controlar el pánico refleja una activación de mecanismos cerebrales implicados en el control del miedo. (Todas ellas dijeron que habían sentido un intenso miedo cuando vieron los vídeos de las arañas). Bystritsky y cols (2001) encontraron que cuando los pacientes con trastorno de pánico imaginaban situaciones que les causaban ansiedad, la RMf mostraba un aumento de actividad en la corteza frontal inferior, la corteza cingulada y el hipocampo.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Descripción

Como su nombre indica, las personas con un **trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)** padecen **obsesiones** —pensamientos que no pueden evitar— y **compulsiones** —conductas que no pueden dejar de hacer—. Las obsesiones se observan en diversos trastornos mentales, incluyendo la esquizofrenia. No obstante, a diferencia de los pacientes con esquizofrenia, quienes padecen un trastorno obsesivo-compulsivo reconocen que sus pensamientos y su comportamiento no tienen sentido y desean desesperadamente desprenderse de ellos. A menudo las compulsiones se hacen cada vez más absorbentes, hasta que llegan a obstaculizar sus ocupaciones y su vida personal.

La incidencia del trastorno obsesivo-compulsivo es de un 1 o un 2 por ciento. En las mujeres se diagnostica algo más frecuentemente que en los varones. Al igual que los trastornos de pánico, el TOC suele comenzar al principio de la vida adulta (Robbins y cols., 1984). En estudios transculturales se ha hallado que los síntomas de este trastorno son similares en varios grupos raciales y étnicos (Akhtar y cols., 1975; Khanna y Channabasavanna, 1987; Hinjo y cols., 1989). Es poco frecuente que las personas que lo padecen se casen, quizá debido a su acostumbrado temor obsesivo a la suciedad y la contaminación, o a la vergüenza asociada a los rituales que se ven impelidos a llevar a cabo, lo cual les lleva a evitar el contacto social (Turner, Beidel y Nathan, 1985).

La mayoría de las compulsiones pertenecen a una de estas cuatro categorías: *contar, comprobar; limpiar y evitar.* Por ejemplo, estas personas pueden comprobar repetidamente que los fogones de la cocina estén apagados y que las ventanas y las cerraduras estén cerradas. Davidson y Neale (1974) relataron el caso de una mujer que se lavaba las manos más de quinientas veces al día porque temía contaminarse con gérmenes. Seguía lavándose las manos incluso cuando se le cubrieron de dolorosas llagas. Hay quienes limpian meticulosamente su piso o lavan, secan y tienden su ropa sin cesar. Algunos tienen miedo de salir de casa porque temen la contaminación y rehúsan tocar a otros miembros de su familia. Si accidentalmente llega a «contaminarse», por lo general llevan a cabo prolijos rituales de purificación (véase la ***tabla 17.1***).

Algunos investigadores opinan que las conductas compulsivas observadas en el TOC son formas de conductas típicas de especie (por ejemplo, asearse, limpiar y estar atento a las fuentes de posibles peligros) —que se han liberado de los mecanismos normales de control debido a una disfunción cerebral (Wise y Rapoport, 1988)—. Fiske y Haslam (1997) han sugerido que las conductas observadas en el trastorno obsesivo-compulsivo son, simplemente, ejemplos patológicos de una tendencia comportamental natural a desarrollar y practicar rituales sociales. Por ejemplo, la gente practica rituales sociales para resaltar transiciones o cambios en la condición social, para diagnosticar o curar enfermedades, para desagraviar a sus dioses o para asegurarse el éxito de la cacería o de la cosecha. Estos rituales definen la posición de un individuo y su relación con los demás miembros de la sociedad, y asimismo proporcionan la tranquilidad de saber que la estructura social reconoce la transición o el cambio en la posición social o que se está haciendo todo lo posible para evitar

trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) Trastorno mental caracterizado por obsesiones y compulsiones.

obsesión Pensamiento o idea no deseados que preocupan a una persona.

compulsión Sentimiento de estar obligado a hacer algo, incluso si uno prefiere no hacerlo.

Tabla 17.1

Obsesiones y compulsiones referidas por pacientes niños y adolescentes

PRINCIPALES SÍNTOMAS PRESENTES	PORCENTAJE DE CASOS EN LOS QUE SE REFIERE EL SÍNTOMA EN LA ENTREVISTA INICIAL
Obsesión	
Preocupación o desagrado por los desechos o las secreciones corporales (orina, heces, saliva), suciedad, gérmenes, toxinas ambientales, etc.	43
Temor de que suceda algo espantoso (incendio, muerte o enfermedad de seres queridos, de uno mismo o de otros)	24
Preocupación o necesidad de simetría, orden o exactitud	17
Escrupulosidad, (rezos o preocupaciones religiosas excesivas que no concuerdan con los antecedentes del paciente)	13
Números que dan buena o mala suerte	18
Pensamientos, imágenes o impulsos sexuales prohibidos o perversos	14
Murmullos, palabras o melodías sin sentido que se entrometen en la mente	11
Compulsión	
Lavado de manos, duchas o baños, lavado de dientes o acicalamiento excesivos o ritualizados	85
Rituales repetitivos (entrar y salir por la puerta, sentarse y levantarse de una silla, etc.)	51
Comprobar puertas, cerraduras, cocinas o calefactores, electrodomésticos, frenos del coche, etc.	46
Limpieza u otros rituales para erradicar contacto con contaminantes	23
Tocar	20
Ordenar, arreglar	17
Medidas para evitar percances a uno mismo o a otros (p.ej., colgar la ropa de una manera determinada)	16
Contar	18
Acumular, coleccionar	11
Rituales diversos (p,ej., lamer, escupir, pautas específicas para vestirse)	26

Fuente: De Rapoport; J. L. *Journal of the American Medical Association*, 1998, *260*, 2888-2890.

una desgracia. Consideremos el siguiente ejemplo (tomado de Fiske y Haslam, 1997):

> Imagínese que está viajando por un país desconocido. Dando un paseo, ve a un hombre vestido de rojo, de pie sobre una alfombra roja, en el umbral de una puerta pintada de rojo... Reza la misma oración seis veces. Saca seis jofainas llenas de agua y las dispone meticulosamente de forma simétrica delante de la puerta. Luego, se lava las manos seis veces en cada una de las seis jofainas, realizando exactamente los mismos movimientos cada vez. Mientras que hace esto, repite la misma frase y de vez en cuando se golpea suavemente el lóbulo de la oreja con el dedo de la mano derecha. Con la ayuda de un intérprete, le pregunta qué está haciendo. Él le contesta que hay peligrosas sustancias contaminantes en el suelo,... (y que) debe purificarse o puede pasar algo terrible. Parece deseoso de explicarle sus preocupaciones (p. 211).

¿Por qué actúa así este hombre? ¿Es un sacerdote siguiendo un ritual sacro, o padece un trastorno obsesivo-compulsivo? Sin saber algo más acerca de los rituales espirituales que practican los miembros de su civilización, no podemos decirlo. Fiske y Haslam compararon las características del TOC y de otros trastornos psicológicos con las descripciones de rituales, trabajos u otras actividades en 52 culturas. Hallaron que características del TOC (como, por ejemplo, considerar que hay números que dan buena o mala suerte o colores con un significado especial o mala suerte, repetir actividades, ordenar o arreglar las cosas siguiendo una determinada disposición, o prestar especial atención a los umbrales o las entradas) se daban en los rituales de esas culturas. Las características de otros trastornos psicológicos eran menos frecuentes. Tomados en conjunto, los datos sugieren que los síntomas del trastorno

obsesivo-compulsivo representan una exageración de tendencias naturales humanas.

Posibles causas

Se están empezando a acumular datos que indican que el trastorno obsesivo-compulsivo podría ser de origen genético. Hasta el momento, no existe un estudio con gemelos adecuadamente controlado que haya estudiado personas diagnosticadas de TOC, pero en varios estudios se ha encontrado una mayor concordancia respecto a obsesiones y compulsiones en gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos (Hettema, Neale y Kendler, 2001).

En estudios de familias se ha encontrado que el TOC se asocia con un trastorno neurológico que se manifiesta durante la infancia (Pauls y Leckman, 1986; Pauls y cols., 1986). Esta enfermedad, el **síndrome de Gilles de la Tourette**[1], se caracteriza por tics musculares y vocales: muecas faciales, ponerse en cuclillas, marcar el ritmo, dar vueltas rápidas sobre sí mismo, aullar, escupir, sorber por la nariz, toser, gruñir o repetir determinadas palabras (especialmente obscenidades). El tratamiento del síndrome de Gilles de la Tourette incluye medicamentos para la esquizofrenia que bloquean los receptores dopaminérgicos D2, tales como haloperidol o pimocida, risperidona (una medicación antipsicótica atípica), o clonidina, un agonista a2 (Swerdlow, 2001).

Leonard y cols. (1992b, 1992c) observaron que la mayoría de los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo presentaban tics y que muchos pacientes con el síndrome de Gilles de la Tourette mostraban obsesiones y compulsiones. Grados y cols (2001) hallaron una asociación familiar entre el TOC y los trastornos de tics (una amplia categoría que incluye al síndrome de Gilles de la Tourette). Estos dos grupos de investigadores opinan que ambos trastornos se deben al mismo genotipo subyacente. No está claro por qué algunas personas con este genotipo llegan a padecer el síndrome de Gilles de la Tourette, y otras un trastorno obsesivo-compulsivo.

Como sucede en la esquizofrenia, no todos los casos de TOC se deben a causas genéticas; a veces el trastorno se manifiesta después de un daño cerebral provocado por diversos factores, como traumatismo recibido durante el parto, encefalitis o traumatismo craneal (Berthier y cols., 1966; Hollander y cols., 1990). En particular, los síntomas parecen estar asociados con daño o disfunción de los ganglios basales, la circunvolución cingulada y la corteza prefrontal (Giedd y cols., 1995; Robinson y cols., 1995).

A Frances, una niña de cinco años y medio, la llevaron al ambulatorio de la Clínica de Psiquiatría del *U.S. Nacional Institute of Mental Health* cuando repentinamente manifestó tics y síntomas obsesivos y compulsivos. Dos meses antes había mostrado una excesiva preocupación por cómo vestirse. Por el espacio de un mes, se cambiaba de ropa cinco veces o más cada mañana hasta que «estaba bien». Poco después, empezó a presentar tics de movimientos rotatorios de ojos, seguidos por parpadeos, sacudidas de cabeza y frotamientos de nariz. Luego, presentó obsesiones y compulsiones: se empeñaba en ordenar sus lápices de una forma particular, empezó a tener miedo de los insectos (que hasta entonces le habían fascinado) y a preocuparse por la contaminación, especialmente por la orina y las heces. Comenzó a contar de modo compulsivo, moviéndose en círculos mientras contaba hasta cuatro, y tocaba los objetos «hasta que estaba bien». Empezó a guardar restos de comida y envolturas de alimentos. Sus rituales para comer prolongaban las comidas; y, lo que es más grave, afectaron tanto a la alimentación que su peso bajó de 21,300 kg a 20,400 kg en un mes —durante una etapa en la que debería estar ganando peso—. También manifestó síntomas motores: torpeza generalizada, carreras desorganizadas, saltar y trepar.

Antes de que empezaran a manifestarse sus síntomas, Frances había padecido intermitentemente durante varios meses lo que se le diagnosticó como una infección vírica crónica. Cuando finalmente se le practicó un cultivo de exudado faríngeo se hizo evidente que tenía una infección estreptocócica ,-hemolítica del grupo A y se le trató inmediatamente con el antibiótico amoxicilina. Durante unos cuantos días sus tics amainaron, pero sus obsesiones y compulsiones persistieron. Tuvo otro episodio infeccioso tras haber terminado su primera tanda de amoxicilina, y reaparecieron sus tics; incluso se hicieron más intensos y frecuentes. Otra tanda de amoxicilina redujo sus tics, pero no sus síntomas de TOC.

Finalmente se le dio a Frances una tanda de tratamiento con inmunoglobulina (anticuerpos) intravenosa para contrarrestar los efectos de la bacteria estreptocócica y sus consecuencias tóxicas. Al cabo de dos meses, sus síntomas de TOC habían desaparecido y sus tics eran moderados. Durante unos cuantos años tuvo infecciones recurrentes y empeoramiento de sus síntomas de TOC, lo cual se le trató con antibióticos e inmunoglobulina. Cada vez sus síntomas se atenuaban, pero no desaparecían. En el momento en que se escribió su caso para ser publicado, sus tics habían mejorado en un 90 por ciento y sus síntomas de TOC se habían reducido un 70 por ciento. (Perlmutter y cols., 1998).

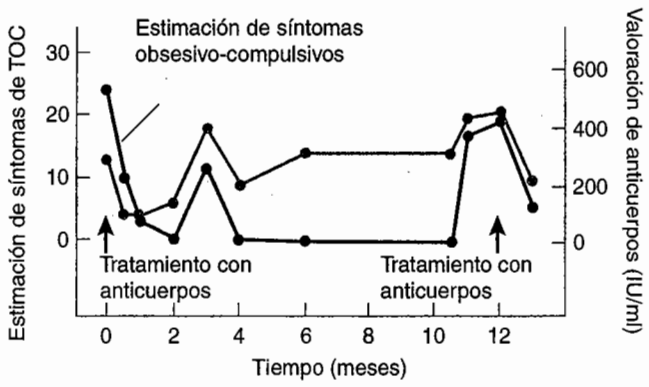
síndrome de Gilles de la Tourette Trastorno neurológico caracterizado por tics y vocalizaciones involuntarios y en ocasiones por proferir compulsivamente exclamaciones obscenas y repetir lo que han dicho los demás.

[1] También llamado *jumping* (N. de la T.).

Como el caso de Frances ilustra, los trastornos de tics (incluyendo el TOC) pueden deberse a una infección estreptocócica β-hemolítica del grupo A. Esta infección puede desencadenar varias enfermedades autoinmunitarias, en las que el sistema inmunitario del paciente ataca y daña a determinados tejidos corporales, entre ellos las válvulas del corazón, los riñones y —como en este caso— partes del encéfalo. La figura 17.3 muestra la evolución paralela de los síntomas de Frances y su nivel de ADN B-antiestreptocócico en sangre (que indica la existencia de una infección activa) (véase la ***figura 17.3***). Parece ser que los síntomas de TOC están provocados por un daño de los ganglios basales. Bodner, Morshed y Peterson (2001) informaron del caso de un hombre de 25 años que a raíz de una faringitis no tratada (vivía con un grupo religioso que prohibía los antibióticos) presentó una enfermedad autoinmunitaria que le produjo obsesiones y compulsiones. Los investigadores encontraron anticuerpos antiestreptocócicos β-hemolíticos tipo A y las imágenes de RM indicaron que había anomalías en los ganglios basales.

Varios estudios con TEP han hallado pruebas de un aumento de actividad en los lóbulos frontales y el núcleo caudado en pacientes con TOC. En una revisión de Saxena y cols. (1998) se recogieron seis estudios con TEP. En cinco de ellos se había observado una elevada actividad en la corteza orbitofrontal; en dos, en la corteza cingulada; y en otros dos, en el núcleo caudado. Saxena y sus colegas también informaron acerca de varios estudios en los que se había medido la actividad cerebral regional en pacientes con TOC antes y después del tratamiento exitoso con fármacos o con terapia de conducta. En líneas generales, la mejoría de los síntomas de un paciente correlacionaba con una reducción de actividad en el núcleo caudado y la corteza orbitofrontal. Es digno de mención el hecho de que la terapia de conducta y la terapia farmacológica produzcan resultados similares: esto indica que procedimientos muy diferentes pueden llevar a cambios fisiológicos que alivien un trastorno mental grave.

Breiter y cols. (1996) realizaron un estudio particularmente fascinante con un grupo de pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo. Utilizaron RM funcional para medir el metabolismo cerebral regional de los sujetos, antes y después de que hubieran sostenido algunos objetos «contaminados». Estos fueron: pañuelos mojados con agua del váter, bolsas de plástico de basura sucias y pañuelos para la nariz en los que alguien se había sonado. También les dieron algunos objetos inocuos, como un pañuelo mojado con agua limpia y bolsas de basura sin usar. En realidad, *todos* los objetos que los experimentadores pusieron de hecho en manos de los pacientes estaban limpios, pero el cambio se realizó sin que pudieran verlo, de modo que éstos creyeron que algunos de los objetos que estaban tocando estaban contaminados. Al parecer, la comedia resultó convincente, ya que los sujetos se alteraron bastante a causa de los objetos «contaminados». Cuando los estaban sosteniendo, aumentó la actividad en la corteza cingulada anterior, los ganglios basales, la amígdala y varias regiones de la corteza prefrontal (incluyendo a la corteza orbitofrontal). (El lector se preguntará cómo los investigadores convencieron a los sujetos para que cogieran los objetos «contaminados». El autor también, pero los investigadores no revelaron sus métodos de persuasión).



figura

Evolución paralela de los síntomas de Frances y su nivel de ADN B-antiestreptocócico en sangre, lo que indica la existencia de un proceso infeccioso. Esta relación es una prueba de que una infección estreptocócica β-hemolítica del grupo A puede producir los tics y los síntomas del TOC, posiblemente afectando a los ganglios basales.

(Modificado de Perlmutter, S. J., Garvey, M. A., Castellanos, X., Mittleman, B. B., Giedd, J., Rapoport, J. L. y Swedo, S. E. *American Journal of Psychiatry,* 1998, *155,* 1592-1598).

Como se vio en el capítulo 11, la corteza prefrontal (especialmente, la corteza orbitofrontal) y la corteza cingulada participan en el control de las reacciones emocionales, por lo que no resulta sorprendente saber que podrían estar implicadas en el TOC. De hecho, a algunos pacientes con TOC grave se les ha practicado, con resultados positivos, la **cingulotomía** —destrucción quirúrgica de haces de fibras específicos de la zona subcortical del lóbulo frontal, incluyendo el fascículo del cíngulo (que conecta la corteza prefrontal y la cingulada con la corteza límbica del lóbulo temporal) y una región que contiene fibras que conectan los ganglios basales con la corteza prefrontal (Ballantine y cols. 1987; Mindus, Rasmussen y Lindquist, 1994)—. Estas intervenciones quirúrgicas, realizadas únicamente cuando un paciente presenta graves síntomas obsesivos y compulsivos que no responden a terapia de conducta ni a fármacos, tienen una razonable tasa de éxito.

cingulotomía Destrucción quirúrgica del fascículo del cíngulo, que conecta la corteza prefrontal con el sistema límbico; contribuye a reducir la intensidad de la ansiedad y los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo.

Baer y cols. (1995) estudiaron pacientes a quienes se les había lesionado el fascículo del cíngulo mediante cirugía estereotáxica guiada por RM, observando que el 27 por ciento presentaba una clara mejoría, otro 27 por ciento una relativa mejoría y el 46 por ciento ningún signo de mejoría. Dougherty y cols. (2002) comunicaron valores estadísticos semejantes: 32 por ciento clara mejoría, 14 por ciento mejoría parcial y 54 por ciento sin cambios significativos. Sachdev y Hay (1995) encontraron que la probabilidad de que los pacientes a quienes se les había practicado neurocirugía basada en métodos modernos como tratamiento del TOC mostraran cambios de personalidad negativos era muy baja. Por descontado, ya que la neurocirugía es irreversible, tal procedimiento sólo debería considerarse como último recurso.

Hay un caso extraordinario en el que el paciente se practicó a sí mismo la neurocirugía. Solyom, Turnbull y Wilensky (1987) relataron el caso de un joven que sufría un trastorno obsesivo-compulsivo grave, cuyo ritual de lavarse las manos y otras conductas le impedía seguir sus estudios o llevar una vida normal. Sintiendo que su vida ya no merecía la pena, decidió ponerle fin. Se puso el cañón de un rifle del calibre 22 en la boca, y disparó el gatillo. La bala penetró por la base del encéfalo, y lesionó los lóbulos frontales. Sobrevivió, y se maravilló al observar que sus compulsiones habían desaparecido. Por suerte, la lesión no afectó a su capacidad para hacer o ejecutar planes de conducta; de hecho, volvió a la escuela, acabó sus estudios y ahora tiene una ocupación. Su CI no disminuyó. La cirugía tradicional hubiera sido menos arriesgada e inexacta, pero difícilmente hubiera tenido más éxito.

Como se vio en los capítulos 8 y 14, el núcleo caudado y el putamen reciben información de la corteza cerebral. Una vez procesada por los ganglios basales, fluye por dos vías antes de ser traspasada al tálamo y ser enviada de vuelta a la corteza. La *vía directa* es excitatoria, y la *vía indirecta* es inhibitoria (*véase* de nuevo la ***figura 8.17***). Saxena y cols. (1998) apuntan que los síntomas del TOC pueden derivarse de un exceso de actividad de la vía directa. Plantean que una de las funciones de esta vía podría ser controlar secuencias de conductas previamente aprendidas que se han automatizado para poder ejecutarse rápidamente. La corteza orbitofrontal, que está implicada en reconocer situaciones importantes para la persona, puede activar esta vía y las conductas que controla. La vía indirecta inhibitoria interviene en la supresión de estos automatismos, permitiendo así a la persona adoptar otras conductas, más adaptativas. Así pues, la conducta obsesivo-compulsiva podría ser el resultado de un desequilibrio entre la actividad de las vías directa e indirecta.

El tratamiento más eficaz, con diferencia, del TOC es la terapia farmacológica. Hasta ahora se han descubierto tres fármacos eficaces: la clomipramina, la fluoxetina, y la fluvoxamina. Aunque dichos fármacos son también eficaces antidepresivos, su acción antidepresiva no parece estar relacionada con su capacidad para aliviar los síntomas del TOC. Por ejemplo, Leonard y cols. (1989) compararon los efectos de la clomipramina y la desipramina (un fármaco antidepresivo que inhibe la recaptación de la noradrenalina pero no de la serotonina) en los síntomas de niños y adolescentes con trastorno obsesivo-compulsivo grave. Durante tres semanas todos los pacientes fueron tratados con placebo. Luego, durante cinco semanas, la mitad de ellos recibieron clomipramina (CMI) y la otra mitad desipramina (DMI), en ensayos con doble anonimato. Pasado este tiempo, los fármacos se intercambiaron. Como se ve en la figura 17.4, la CMI resultó ser un fármaco mucho más eficaz; de hecho, cuando se les cambió a los pacientes de CMI a DMI sus síntomas empeoraron (véase la ***figura 17.4***).

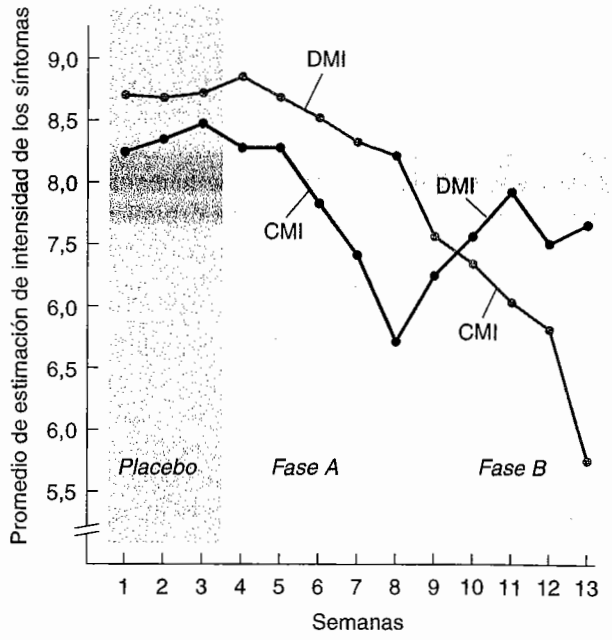


figura 17.4

Promedio de intensidad de los síntomas de pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo tratados con desipramina (DMI) o clomipramina (CMI).

(De Leonard, H. L., Swedo, S. E., Rapoport, J. L., Koby, E. V., Lenane, M. C., Cheslow, D. L. y Hamburger, S. D. *Archives of General Psychiatry,* 1989, *46,* 1088-1092. Copyright 1989. American Medical Association).

Todos los fármacos antiobsesivos eficaces son bloqueantes específicos de la recaptación de 5-HT; por tanto, son agonistas serotoninérgicos específicos. Cuando se les administra un *antagonista* serotoninérgico a los pacientes, sus síntomas empeoran (Hollander y cols., 1992). Sin embargo, Barr y cols. (1994) hallaron que la reducción de triptófano no agravaba los síntomas del TOC, aunque el tratamiento reducía el nivel de triptófano plasmático en un 85 por ciento. En general, la serotonina tiene un efecto

inhibidor sobre las conductas típicas de especie, lo que ha inducido a pensar a varios investigadores que estos fármacos alivian los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo reduciendo el impulso de las conductas de aseo, limpieza y evitación de peligro que pueden subyacer a este trastorno. Las regiones cerebrales que han sido implicadas en el TOC, incluyendo la corteza orbitofrontal y los ganglios basales, reciben aferencias de terminales serotoninérgicos (Lavoie y Parent, 1990; El Mansari y Blier, 1997).

La importancia de la actividad serotoninérgica en la inhibición de las conductas compulsivas ha sido puesta de relieve en tres interesantes conductas de este tipo: la tricotilomanía, la onicofagia y la acrodermatitis (dermatitis de las extremidades). La *tricotilomanía* consiste en darse tirones del cabello compulsivamente. Quienes padecen este trastorno (casi siempre mujeres) a menudo pasan horas por la noche arrancándose los cabellos uno a uno, comiéndoselos algunas veces (Rapoport, 1991). La *onicofagia* consiste en comerse las uñas de modo compulsivo, lo cual, en casos extremos, puede producir graves lesiones en las puntas de los dedos. (No es infrecuente que quienes son lo suficientemente ágiles para hacerlo se muerdan las uñas de los pies). En estudios con doble anonimato se ha demostrado que en ambos trastornos se obtienen buenos resultados con clomipramina, el fármaco de elección preferente para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo (Leonard y cols., 1992a).

La *acrodermatitis* provocada por lameduras es una enfermedad propia de los perros, no de los seres humanos. Algunos perros se lamen continuamente alguna parte del cuerpo, en especial las muñecas o tobillos (llamados el *carpo* y el *corvejón)*. Los lengüetazos hacen que se caiga el pelo y también suelen erosionar también la piel. Parece ser que el trastorno tiene un origen genético; se observa casi exclusivamente en razas de un tamaño considerable, como el gran danés, el perro labrador y el pastor alemán, y viene de familia. En un estudio con doble anonimato se observó que la clomipramina reduce esta conducta compulsiva (Rapoport, Ryland y Kriete, 1992). Al principio, cuando leí el término «*double blind*» (en castellano, estudio con doble anonimato) en el trabajo de Rapoport y colaboradores, me divirtió pensar que los investigadores tenían cuidado de que los perros no se dieran cuenta de si les estaban dando clomipramina o un placebo. Luego caí en la cuenta de que, evidentemente, era a los propietarios de los perros a quienes había que ocultárselo.

resumen intermedio

Trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad alteran gravemente la vida de algunas personas. El trastorno de pánico es unas 2.5 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. Las personas con trastorno de pánico tienen crisis periódicas, durante las cuales experimentan intensos síntomas de actividad neurovegetativa y a menudo se sienten como si fueran a morir. Frecuentemente, las crisis de angustia llevan a la agorafobia: evitar alejarse de un lugar seguro, como el hogar. Los estudios realizados con familias y con gemelos han demostrado que el trastorno de pánico es, al menos en parte, hereditario; lo cual sugiere que se debe a causas biológicas. Existe una asociación entre el síndrome de laxitud articular («doble articulación) y el trastorno de pánico, la cual puede implicar a una región del cromosoma 15.

La exposición a situaciones que activan el sistema nervioso neurovegetativo, como tomar cafeína o yohimbina, la inyección de lactato o la inhalación de aire con un alto contenido de dióxido de carbono, pueden desencadenar crisis de pánico en muchas personas con predisposición a ello. Éstas pueden aliviarse mediante benzodiacepinas, dato que sugiere que dicho trastorno podría implicar una disminución de la cantidad de receptores benzodiacepínicos o una secreción insuficiente de un agonista benzodiacepínico endógeno. Un antagonista benzodiacepínico puede desencadenar una crisis de pánico, y en un estudio se han encontrado pruebas de que en el cerebro de pacientes con trastorno de pánico hay un número reducido de receptores $GABA_A$. En la actualidad, el tratamiento médico de elección para tratar las crisis de pánico es un agonista serotoninérgico, como el Prozac. Los estudios de neuroimagen funcional sugieren que la corteza prefrontal, la cingulada y la temporal anterior están involucradas en las crisis de pánico.

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se caracteriza por obsesiones (pensamientos no deseados) y conductas compulsivas (comportamiento incontenible, relacionado en particular con la limpieza y la preocupación por el peligro). Algunos investigadores opinan que tales conductas representan una exageración de tendencias comportamentales típicas de especie.

El TOC tiene una base hereditaria y está relacionado con el síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno neurológico que se caracteriza por tics y verbalizaciones insólitos. También puede deberse a daño cerebral durante el nacimiento, encefalitis y traumatismos craneales, especialmente cuando éstos afectan a los ganglios basales. Una infección estreptocócica β-hemolítica tipo A puede inducir una crisis autoinmunitaria —supuestamente en los ganglios basales— que produce síntomas del TOC. Un traumatismo recibido durante el parto puede, asimismo, provocar este trastorno.

La TEP indica que quienes padecen un trastorno obsesivo-compulsivo suelen mostrar un aumento de actividad en la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada y el núcleo caudado. El tratamiento farmacológico o la terapia de conducta que son eficaces para reducir los síntomas de TOC reducen por lo general la actividad en la corteza orbitofrontal y el núcleo caudado. La cingulotomía, destrucción del fascículo del cíngulo, el cual conecta la corteza prefrontal y la cingulada con

la región anterior del lóbulo temporal, reduce los síntomas del TOC, al igual que fármacos como la clomipramina, que bloquea selectivamente la recaptación de serotonina. Algunos investigadores piensan que la clomipramina y los fármacos relacionados alivian los síntomas del TOC al aumentar la actividad de las vías serotoninérgicas que desempeñan una función inhibitoria de las conductas típicas de especie. Otros tres tipos de conductas compulsivas, la tricotilomanía, la onicofagia y (en perros) la acrodermatitis, también son suprimidas por la clomipramina.

Autismo

Descripción

Cuando nace un niño, sus padres normalmente esperan quererlo y respetarlo, y, a su vez, ser queridos y respetados por él. Por desgracia, aproximadamente cuatro de cada diez mil niños nacen con un trastorno que altera su capacidad de corresponder al afecto de sus padres. Los síntomas del **autismo** incluyen dificultades para desarrollar relaciones sociales normales con los demás, desarrollo anómalo de la capacidad de comunicarse y falta de imaginación. El síndrome fue denominado y caracterizado por Kanner (1943), quien eligió el término *(auto,* «sí mismo», *-ismo,* «estado») para referirse al aparente ensimismamiento del niño. El trastorno aqueja tres veces más a los niños que a las niñas.

Los niños con autismo no parecen reaccionar cuando se les coge en brazos o pueden encoger la espalda cuando se les coge, como si no quisieran que se les cogiera. No miran ni sonríen a las personas que los cuidan. Si están enfermos, se han hecho daño o están cansados no buscan a alguien que les consuele. Cuando crecen no entablan relaciones sociales con otros niños y evitan el contacto ocular con ellos. Su desarrollo del lenguaje es anómalo o incluso nulo. Suelen repetir lo que dicen de ellos, y pueden referirse a ellos mismos como lo hacen los otros —en segunda o tercera persona—. Por ejemplo, pueden decir: «¿Quieres leche?» en lugar de «Quiero leche». Pueden aprender palabras y frases a fuerza de repetirlas, pero luego no consiguen utilizarlas de forma productiva y creativa. Los que adquieren una capacidad lingüística razonablemente buena hablan de sus propias preocupaciones, sin tener en cuenta los intereses de los demás. Suelen interpretar literalmente lo que dicen los otros. Por ejemplo, cuando se le pregunta a una persona con autismo: «¿Puedes pasarme la sal?», podría simplemente responder «Sí» —y no porque esté intentando hacerse el simpático o ser sarcástico—.

Quienes padecen autismo por lo general presentan intereses y comportamientos anómalos. Por ejemplo, pueden hacer movimientos estereotipados como agitar las manos de adelante a atrás, o balancearlas de un lado a otro. Pueden estar obsesionados con inspeccionar objetos, olerlos, sentir su textura o moverlos de acá para allá. Pueden sentir apego por un objeto determinado e insistir en llevarlo siempre con ellos. Pueden quedarse absortos alineando objetos o formando figuras con ellos, completamente ajenos a todo lo que pasa a su alrededor. A menudo se empeñan en seguir una rutina precisa y pueden alterarse violentamente cuando se les impide hacerlo. No desarrollan juegos imaginativos y no les interesan las historias con fantasías. Aunque la mayor parte de quienes padecen autismo tienen retraso mental, no sucede así en todos los casos; y a diferencia de la mayoría de las personas con retraso mental, los autistas pueden ser físicamente hábiles y agraciados. Algunos tienen capacidades singulares, aisladas, como la de multiplicar números de dos y cuatro cifras muy rápidamente, sin esfuerzo aparente.

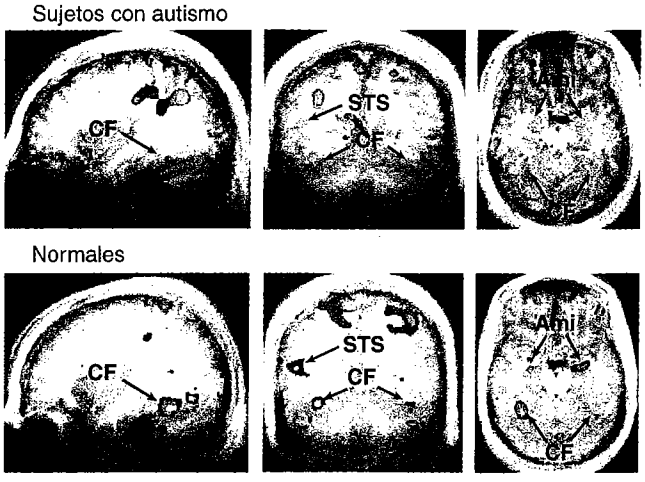
El autismo es uno de los diversos trastornos generalizados del desarrollo que presentan síntomas similares (Rapin, 1999). El *trastorno de Asperger* es por lo general menos grave, y sus síntomas no incluyen un retraso del desarrollo del lenguaje ni déficits cognitivos importantes. Los principales síntomas son carencia o dificultades de interacción social, así como comportamientos repetitivos y estereotipados e interés obsesivo por cuestiones nimias. El *trastorno de Rett* es un síndrome neurológico genético observado en niñas que se acompaña de una interrupción del desarrollo normal del cerebro que ocurre durante la infancia. Los niños que padecen un *trastorno desintegrativo infantil* presentan un desarrollo intelectual y social normal, y luego, en algún momento entre los 2 y los 10 años, dan muestras de una grave regresión que deriva al autismo. Cuando los niños autistas con retraso mental alcanzan la pubertad, muchos de ellos manifiestan crisis epilépticas, hecho que sugiere que ocurren cambios anómalos en el cerebro en esta fase del desarrollo (Rapin, 1995). La prevalencia de todas las formas de trastornos generalizados del desarrollo es de 18,7/10.000 (Fombonne, 1999).

Como puede verse, el autismo incluye anomalías afectivas, cognitivas y comportamentales. Frith, Morton y Leslie (1991) han sugerido que las dificultades de socialización, capacidad de comunicación y de imaginación características del autismo surgen de anomalías cerebrales que impiden a la persona formar una «teoría de la mente». Es decir, la persona es incapaz de «predecir y explicar la conducta de otros seres humanos en términos de sus estados mentales» (p. 434). No puede ver las cosas desde el

autismo Trastorno crónico cuyos síntomas incluyen fracaso en desarrollar relaciones sociales normales con los demás, deficiente desarrollo de la capacidad de comunicarse, falta de imaginación y movimientos estereotipados, repetitivos.

punto de vista del otro. Así se lamentaba un paciente con autismo: «Otras personas parecen tener un sentido especial con el que pueden leer el pensamiento de los demás» (Rutter, 1983).

La falta de interés que tenemos por comprender a los demás se refleja en la respuesta del cerebro autista ante la vista del rostro humano. Tal como se vio en el capitulo 6, el *área fusiforme de la cara*, localizada en la circunvolución fusiforme, una región de la corteza visual de asociación en la base del encéfalo, interviene en el reconocimiento de las caras de los individuos. Un estudio de neuroimagen funcional realizado por Pierce y cols (2001) encontró poca o ninguna actividad en el área fusiforme de la cara de adultos con autismo que estaban mirando fotos de rostros humanos. Por lo contrario, esta región mostró el mayor aumento de todas las regiones cerebrales en los sujetos de referencia que realizaron la misma tarea (véase la ***figura 17.5***). Como señalaron Pierce y colaboradores, los pacientes con autismo rinden poco en tareas de reconocer expresiones faciales de emoción o la dirección de la mirada de otro, y en ellos la frecuencia de contacto ocular con los demás es baja. Parece probable que el área fusiforme de la cara de las personas con autismo no logre responder ante la vista de una cara humana debido a que estas personas emplean muy poco tiempo en estudiar las caras de los demás y por tanto no adquieren la experiencia que el resto de nosotros adquirimos mediante las interacciones personales normales.



figura

Respuestas del área fusiforme de la cara en adultos normales y con autismo que están mirando fotos de caras humanas. Esta región se activó muy poco en los sujetos con autismo, pero en cada uno de los sujetos normales fue la más activada del encéfalo, CF = circunvolución fusiforme, STS = surco temporal superior, Ami = amígdala. (De Pierce, K., Müller, R.- A., Ambrose, J., Allen, G. y Courchesne, E. *Brain*, 2001, *124*, 2059-2073).

Por supuesto, la falta de interés por los demás o por saber lo que están pensando no explica todos los síntomas del autismo. Por ejemplo, no explica por qué los niños con autismo se enfrascan en conductas estereotipadas y parecen necesitar que no cambie su entorno. Pero sugiere que un cuidadoso análisis del síndrome podría proporcionar algunas pistas acerca de cuáles son las funciones cerebrales subyacentes que están alteradas.

Posibles causas

Cuando Kanner describió inicialmente el autismo sugirió que tenía un origen biológico pero no mucho después algunos clínicos influyentes argumentaron que el trastorno se aprendía. Dicho de un modo más preciso, era enseñado —por padres fríos, insensibles, distantes, exigentes e introvertidos—. Bettelheim (1967) opinaba que el autismo era similar a la conducta apática, retraída y desengañada que se observaba en algunos supervivientes de los campos de concentración alemanes de la Segunda Guerra Mundial. Se puede imaginar el sentimiento de culpabilidad de los padres a quienes un profesional de la salud mental les dice que son los responsables del conmovedor estado de su hijo. Algunos profesionales interpretaron la existencia del autismo como una prueba de abusos a menores y recomendaron que estos niños fueran separados de sus familias y criados por padres adoptivos.

Hoy día, investigadores y profesionales en el campo de la salud mental están convencidos de que el autismo está causado por factores biológicos y que no se debería culpar a los padres, sino ofrecerles apoyo y comprensión. En estudios rigurosos se ha comprobado que los padres de niños con autismo son tan afectuosos, sociables y sensibles como otros padres (Cox y cols., 1975). Además, los padres que tienen un hijo autista, a menudo han criado a uno o más niños normales. Si se tratara de un fallo de los padres, se debería esperar que *toda* su descendencia fuera autista.

Herencia

Al igual que otros trastornos mentales que hasta aquí se han descrito, al menos algunas formas de autismo parecen ser heredadas. Como se verá, parecen existir *varias* causas hereditarias así como otras no hereditarias. Entre el 2 y el 3 por ciento de los hermanos de las personas autistas son también autistas (Folstein y Piven, 1991; Bailey, 1993). Estas cifras podrían parecer bajas, pero representan entre 50 y 100 veces la frecuencia esperada del autismo en la población general (4 casos por cada 10.000 personas). Como Jones y Szatmari (1988) han señalado, muchos padres dejan de tener hijos tras el nacimiento de un hijo autista por miedo a tener otro con el mismo trastorno; si no hicieran esto, el porcentaje de hermanos con autismo sería aún mayor.

La mejor prueba de que existen factores genéticos en el autismo procede de los estudios con gemelos. Dichos estudios indican que la tasa de concordancia entre geme-

los monocigóticos oscila en torno al 70 por ciento, mientras que la de los gemelos dicigóticos estudiados hasta el momento es del 0 por ciento (Folstein y Rosen-Scheidley, 2001). Además, la mayoría de los miembros no autistas de gemelos monocigóticos discordantes manifiestan un desarrollo deficiente del lenguaje y muestran signos de retraimiento social (Bailey y cols., 1995). Estos resultados indican que el autismo es en gran parte hereditario. Las investigaciones genéticas han sugerido que los genes involucrados en el autismo pueden localizarse en los cromosomas 2, 7, 15 y X (Folstein y Rosen-Scheidley, 2001). Los datos obtenidos por Wassink y cols. (2001) sugieren que el gen *WNT2*, localizado en el cromosoma 7 e implicado en el desarrollo, puede tener importancia en el autismo.

Los investigadores han sugerido que el autismo está asociado con ciertos trastornos genéticos específicos, como la fenilcetonuria. La **fenilcetonuria** (FCU) se debe a la falta hereditaria de una enzima que convierte la fenilalanina (un aminoácido) en tirosina (otro aminoácido). Una cantidad excesiva de fenilalanina en sangre interfiere en la mielinización de las neuronas del sistema nervioso central, gran parte de la cual se da tras el nacimiento. Cuando la FCU se diagnostica poco después del nacimiento, puede tratarse sometiendo al niño a una dieta baja en fenilalanina. Esta dieta mantiene bajos los niveles de fenilalanina en sangre, y la mielinización del sistema nervioso central se produce con normalidad. Sin embargo, si la FCU no se diagnostica y el niño que ha nacido con este trastorno recibe alimentos que contienen fenilalanina, el aminoácido se acumula y el encéfalo no logra desarrollarse con normalidad. El resultado es un retraso mental grave y —en algunos casos, autismo (Lowe y cols., 1980; Folstein y Rutter, 1988)—.

Patología cerebral

El hecho de que el autismo sea en gran parte hereditario es supuestamente una prueba de que el trastorno deriva de anomalías estructurales o bioquímicas del encéfalo. Por otra parte, una serie de estados patológicos no genéticos —especialmente los que ocurren durante el desarrollo prenatal— pueden producir síntomas de autismo. Los datos sugieren que aproximadamente un 20 por ciento de todos los casos de autismo tienen causas biológicas definidas, tales como rubéola (sarampión alemán) durante el embarazo; talidomida prenatal, encefalitis causada por virus herpes y esclerosis tuberosa, un trastorno genético que origina la formación de tumores benignos en muchos órganos, incluyendo el encéfalo (De Long, 1999; Rapin, 1999). Hollander y cols. (1999) hallaron indicios de un proceso autoinmunitario en algunos casos de autismo. Como se vio antes en este capítulo, los trastornos de tics y el trastorno obsesivo-compulsivo pueden deberse a una reacción autoinmunitaria provocada por una infección estreptocócica β-hemolítica del grupo A. Hollander y sus colegas encontraron anticuerpos estreptocócicos en muestras de sangre del 78 por ciento de los pacientes con autismo, pero sólo en el 21 por ciento de los sujetos normales. Todos estos datos sugieren que el autismo puede ser el resultado de una amplia serie de factores que dañan el cerebro o alteran su desarrollo.

Los estudios realizados por Miller y Strömland (1993) y por Strömland y cols. (1994) identificaron un fármaco que aumenta la probabilidad de que se de el autismo. La talidomida, un fármaco que se prescribió a mujeres embarazadas en algunos países durante la década de los sesenta para tratar los síntomas del mareo matutino, se vio luego que provocaba graves anomalías congénitas. Miller, Strömland y sus colaboradores estudiaron el caso de 86 personas cuyas madres habían tomado talidomida durante el embarazo, y encontraron que cinco de ellas padecían autismo. (Esta incidencia es 145 veces superior a la del autismo en la población general). Todas estas personas autistas habían estado expuestas a la talidomida entre los días 20 y 24 prenatales. Como Rodier y cols. (1996) señalan, la única parte del sistema nervioso central que se forma durante esa etapa del desarrollo embrionario es el tronco del encéfalo. Los autores sugieren que estas anomalías pueden deberse ya sea a anomalías genéticas o a la exposición de un embrión en desarrollo a sustancias tóxicas justo después de que se haya cerrado el tubo neural. Dicho sea de paso, los estudios realizados no han logrado encontrar pruebas de que el autismo se relacione con la vacunación durante la infancia (Farrington, Miller y Taylor, 2001; Andrews y cols., 2002; Taylor y cols., 2002).

Los investigadores han obtenido datos que apoyan la existencia de anomalías estructurales en el cerebro de los autistas, pero hasta ahora no se puede destacar una única anomalía que sea responsable del trastorno. Courchesne y cols. (2001) utilizaron RM estructural para estudiar el desarrollo cerebral de niños con autismo y niños normales. Encontraron que, a pesar de que el promedio del tamaño de la cabeza (y supuestamente, el tamaño cerebral) de los dos grupos era idéntico en el momento del nacimiento, a los 2-4 años de edad los encéfalos de los niños que se habían convertido en autistas eran más grandes de lo normal. Las imágenes de RM revelaron un desarrollo exacerbado de la sustancia blanca del cerebelo, y de la sustancia gris y la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. La sustancia gris cerebelosa se desarrollaba más lentamente de lo normal. Una región del cerebelo —el vermis, estructura localizada en la línea media— era mucho más pequeña de lo normal. Bailey y cols. (1998) estudiaron el encéfalo de seis personas con autismo fallecidas, encontrando un aumento del tamaño cerebral en la mayoría de los casos, junto con anomalías de desarrollo en la

fenilcetonuria Trastorno hereditario debido a la falta de una enzima que convierte el aminoácido fenilalanina en tirosina; causa daño cerebral a menos que se implante una dieta especial desde el nacimiento.

corteza, tronco cerebral y cerebelo. Hallaron una disminución del 31 por ciento en la cantidad de células de Purkinje, las neuronas más grandes encontradas en la corteza del cerebelo. Todavía no se sabe cuál es la relación que existe entre dichas anomalías y los síntomas del autismo.

resumen intermedio

Autismo

El autismo se da aproximadamente en 4 de cada 10.000 niños. Se caracteriza por ausencia o insuficiencia de relaciones sociales, capacidades de comunicación e imaginación, y por presencia de movimientos repetitivos, sin finalidad concreta. Quienes padecen autismo suelen tener retraso mental, pero no siempre es así; sin embargo, pueden tener una aptitud determinada, de forma aislada, en la que destacan. Tienden a no prestar atención al rostro de los demás, lo cual se refleja en la falta de activación del área fusiforme de la cara cuando lo hacen. Algunos investigadores consideran que su déficit cognitivo más importante es la incapacidad de imaginar lo que los otros saben o piensan acerca de algo o cómo se sienten.

En el pasado, los clínicos culpaban del autismo a los padres, pero hoy en día por lo general se acepta que es un trastorno con raíces biológicas. Los estudios realizados con gemelos han demostrado que hay una alta probabilidad de que el autismo sea hereditario; varios genes son responsables de su aparición. Puede estar provocado por fenilcetonuria que no ha recibido atención médica. Asimismo, el autismo puede deberse a sucesos que interfieren en el desarrollo prenatal, como la talidomida o una infección maternal por rubéola durante la etapa prenatal. Los datos sugieren que la mayor parte del período crítico ocurre entre el 20° y el 24° día de la gestación. El autismo no parece estar relacionado con la vacunación en la infancia. Los estudios con RM indican que aunque el tamaño cerebral de los recién nacidos que llegan a ser autistas es normal al nacer, sus encéfalos son mucho más grandes de lo normal a la edad de 2-4 años. Algunas partes del encéfalo, como el vermis del cerebelo, son mucho más pequeñas de lo normal. Los estudios de encéfalos de autistas fallecidos han encontrado anomalías en la corteza, tronco del encéfalo y cerebelo.

Trastorno de déficit de atención con hiperactividad

Descripción

Algunos niños tienen dificultad para concentrarse, permanecer quietos y concentrarse en una tarea. En un momento u otro, la *mayoría* de los niños manifiestan este comportamiento. Pero los niños con **trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH)** estos síntomas con tanta frecuencia que interfieren en su capacidad de aprender. El TDAH es el trastorno de conducta que se manifiesta en la infancia más frecuentemente. Por lo general suele descubrirse en el aula, donde se espera que los niños estén sentados tranquilamente y presten atención al profesor o que trabajen sin interrupción en un tema. La incapacidad de algunos niños para cumplir estas expectativas se hace entonces evidente. Les cuesta aplazar sus respuestas, actúan irreflexivamente, a menudo tienen comportamientos temerarios e impetuosos y se dejan invadir por otras actividades que interfieren en las tareas que están llevando a cabo.

Conforme al DSM IV, el diagnóstico de TDAH requiere que se den seis o más de nueve síntomas de inatención y seis o más de nueve síntomas de hiperactividad e impulsividad que hayan persistido durante al menos seis meses. Los síntomas de inatención incluyen hechos tales como «a menudo le cuesta mantener la atención en tareas o juegos» o «se distrae fácilmente con estímulos ajenos a su actividad»; y los síntomas de hiperactividad e impulsividad incluyen hechos como «a menudo corretea por todos lados o trepa excesivamente en situaciones inapropiadas» o «a menudo interrumpe o estorba a los demás (p.ej., se entromete en las conversaciones o los juegos)» (American Psychiatric Association, 1994, pp. 64-65).

El TDAH puede perjudicar gravemente la educación de un niño y la de los otros niños de su clase. (Para una revisión, véase Wilens, Biederman y Spencer, 2002). Se observa en el 4-5 por ciento de los niños en edad escolar. Los niños tienen una probabilidad diez veces mayor que las niñas de ser diagnosticados de TDAH, pero en la vida adulta la proporción es aproximadamente de 2 a 1, lo que sugiere que muchas niñas con este trastorno no llegan a ser diagnosticadas. Dada la variabilidad de los síntomas,—en algunos niños los síntomas son básicamente los de inatención; en otros, los de hiperactividad, y otros presentan síntomas mixtos—, la mayoría de los investigadores opinan que este trastorno tiene más de una causa. El diagnóstico suele ser difícil, ya que los síntomas no están bien definidos. El TDAH frecuentemente se asocia con agresión, trastorno de conducta, dificultades de aprendizaje, depresión, ansiedad y baja autoestima. Aproximadamente el 60 por ciento de los niños con TDAH siguen mostrando síntomas de este trastorno en la vida adulta, momento en el que una cantidad excesiva de individuos llegan a padecer un trastorno de personalidad antisocial y un trastorno de abuso de sus-

trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH)
Trastorno caracterizado por falta de inhibición de las respuestas, dificultad parar mantener la atención e hiperactividad; se manifiesta por primera vez en la infancia.

tancias (Ernst y cols., 1998). Asimismo, los adultos con TDAH corren más riesgo de tener un rendimiento cognitivo por debajo de sus capacidades y alcanzar un logro profesional más bajo del que cabría esperar dado su nivel de educación (Seidman y cols., 1998). El tratamiento más frecuente del TDAH es administrar metilfenidato (Ritalin), un fármaco que inhibe la recaptación de dopamina. La anfetamina, otro agonista dopaminérgico, también reduce los síntomas de TDAH, pero este fármaco se utiliza mucho menos.

Posibles causas

Hay sólidas pruebas, aportadas tanto por estudios con familias como por estudios con gemelos, de que existen factores hereditarios en la probabilidad de que se llegue a padecer TDAH (Faraone y Biederman, 1994; Levy y cols., 1997). En su estudio con gemelos, Levy y colaboradores concluyen que «el TDAH se entiende mejor como una conducta extrema que varía genéticamente en toda la población que como un trastorno con determinantes discretos». (p. 737).

Según Sagvolden y Sergeant (1998), las conductas impulsivas e hiperactivas que se observan en niños con TDAH son consecuencia de una alteración en el *intervalo del gradiente de refuerzo*, que tiene una pendiente más pronunciada de lo normal. Como se vio en el capítulo 13, el suceso de un estímulo gratificante puede reforzar la conducta que lo acaba de preceder. Por ejemplo, un poco de comida puede reforzar la conducta de presionar la palanca que acaba de hacer una rata, y una sonrisa puede reforzar los intentos de establecer conversación que hace una persona. Los estímulos reforzantes son más eficaces si siguen inmediatamente a una conducta: cuanto mayor sea el aplazamiento, menos eficaz será el refuerzo. Sagvolden y Sergeant sugieren que ciertas diferencias fisiológicas en el encéfalo de los niños con TDAH aumentan la inclinación de la pendiente del gradiente de refuerzo (intervalo entre la respuesta y el refuerzo), lo que significa que el refuerzo inmediato es aún más eficaz en estos niños, pero incluso un ligero aplazamiento del refuerzo disminuye su eficacia (véase la ***figura 17.6***).

¿Por qué una inclinación más pronunciada del gradiente de refuerzo produciría los síntomas del TDAH? Siguiendo a Sagvolden y Sergeant, en quienes tienen un gradiente pronunciado, el refuerzo con un breve aplazamiento será aún más eficaz, y por tanto producirá un exceso de actividad. Por otra parte, estas personas tendrán menor predisposición a ocuparse en conductas a las que sigue un refuerzo demorado, como lo son tantas de nuestras conductas (especialmente, las actividades escolares). En apoyo de esta hipótesis, Sagvolden y cols. (1998) entrenaron a niños normales y a niños con TDAH en una tarea de condicionamiento instrumental. Cuando había una señal, las respuestas se reforzarían cada 30 segundos con monedas o chucherías. Cuando no había señal, las respuestas no se reforzarían. Los niños normales aprendieron a responder sólo cuando había la señal. Cuando estaba apagada, esperaban pacientemente hasta que volvía a aparecer. Por lo contrario, los niños con TDAH mostraron conductas impulsivas —estallidos impulsivos de rápidas respuestas, estuviera o no presente la señal—. Según los investigadores, esta pauta de respuesta era lo que cabría esperar de una pronunciada inclinación del gradiente de refuerzo.

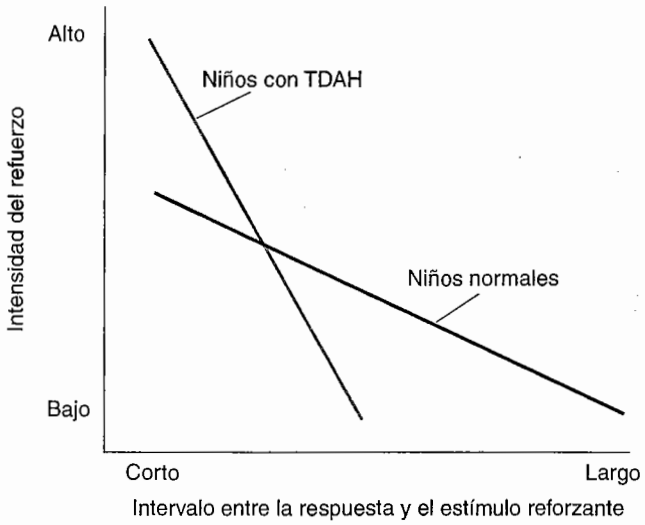


figura 17.6

Diferencias en la pendiente del gradiente del refuerzo entre niños normales y niños con TDAH, las cuales —según Sagvolden y Sergeant (1998)— explican la conducta impulsiva de los niños con TDAH.

Como se vio en el capítulo 16, el que se descubrieran antagonistas dopaminérgicos para reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia sugirió la hipótesis de que la esquizofrenia se debe al exceso de actividad de la transmisión dopaminérgica. Del mismo modo, el que el metilfenidato, un *agonista* dopaminérgico, alivie los síntomas de TDAH ha sugerido la hipótesis de que este trastorno se debe a una *falta de actividad* de la transmisión dopaminérgica. Como se vio en el capítulo 13, la vía dopaminérgica mesolímbica desempeña un papel fundamental en el refuerzo, de modo que la sugerencia de que anomalías en la transmisión dopaminérgica intervienen en el TDAH parece razonable.

Algunos investigadores (incluyendo a Sagvolden y sus colegas) han apuntado que la anomalía se localiza exactamente en el mismo lugar donde opera el metilfenidato: los transportadores de dopamina. Éstos se hallan en la membrana presináptica de los terminales dopaminérgicos y se encargan de la recaptación de dopamina, que pone fin a la transmisión en dichas sinapsis. El metilfenidato disminuye la recaptación en las sinapsis dopaminérgicas bloqueando a los transportadores de dopamina.

Los estudios con TEP de los transportadores dopaminérgicos en el encéfalo de niños y adultos con TDAH han obtenido resultados mixtos. En unos (Doherty y cols., 1999; Dresel y cols., 2000; Krause y cols., 2000) se han encontrado signos de un aumento del número de transportadores de dopamina y una reducción de su cantidad tras la administración de metilfenidato. Sin embargo, en un estudio de van Dick y cols. (2002) no se encontraron diferencias en el número de transportadores en el encéfalo de pacientes con TDAH.

Si el TDAH puede explicarse por un incremento de la cantidad de transportadores de dopamina, podríamos esperar que los animales con un número reducido de dichos transportadores fueran hipoactivos. Sin embargo, Zhuang y cols. (2001) criaron ratones modificados genéticamente mediante la técnica de supresión (*knock-down*) del gen del transportador de dopamina. Más que abolir los transportadores de dopamina, la supresión del gen redujo su cantidad en un 90 por ciento. Todo lo que pudieron explicar los investigadores es que los ratones se desarrollaron con normalidad y que su nivel de actividad era normal en su ambiente habitual. Pero cuando se les colocó en un entorno nuevo se hicieron hiperactivos y su capacidad de inhibir las respuestas se vio afectada. La administración de agonistas dopaminérgicos, tales como anfetamina, situó de nuevo su nivel de actividad en los valores normales. Estos resultados parecen contradecir la hipótesis de que una cantidad excesiva de transportadores de dopamina es la razón de los síntomas de TDAH.

Los estudios de la estructura cerebral de sujetos con TDAH no han revelado una anomalía localizada, aunque el volumen total de su encéfalo sea aproximadamente un 4 por ciento más pequeño de lo normal (Castellanos y cols., 2002). No obstante, un método especial de neuroimagen funcional que estima la volemia (o volumen sanguíneo) en diversas regiones del encéfalo puso de manifiesto una disminución de la volemia en los ganglios basales y el vermis cerebeloso de niños con TDAH (Teicher y cols., 2000; Anderson y cols., 2002).

resumen intermedio

Trastorno de déficit de atención con hiperactividad

El trastorno de déficit de atención con hiperactividad es el trastorno de conducta que se manifiesta más frecuentemente en la infancia. Los niños con TDAH presentan síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad. Este trastorno se observa en el 4-5 por ciento de los niños en edad escolar, sobre todo en los varones. Los síntomas de un 60 por ciento de los niños con TDAH persisten en la vida adulta, y el trastorno se asocia con el de personalidad antisocial y el de abuso de sustancias. El tratamiento médico más utilizado es el metilfenidato, un agonista dopaminérgico.

Los estudios realizados con familias y con gemelos indican que hay un componente hereditario en el TDAH. Los datos sugieren que un aplazamiento del gradiente de refuerzo más pronunciado, quizá debido a un elevado número de transportadores dopaminérgicos, podría explicar la impulsividad y la hiperactividad. Algunos estudios con TEP de los transportadores de dopamina han encontrado un elevado número de éstos, pero en un estudio no se encontraron diferencias significativas. Esta explicación ha de hacerse concordar con el dato de que la manipulación genética que provoca una disminución de la cantidad de transportadores de dopamina en los ratones causa hiperactividad, lo cual es atenuado por la administración de agonistas dopaminérgicos.

Los encéfalos de pacientes con TDAH son aproximadamente un 4 por ciento más pequeños de lo normal, y los estudios de neuroimagen funcional revelan una reducción de la volemia en los ganglios basales y el vermis del cerebelo.

Trastornos por estrés

Los estímulos aversivos pueden perjudicar la salud de las personas. Muchos de estos efectos perjudiciales son producidos, no por los estímulos en sí mismos, sino por nuestras reacciones ante ellos. Walter Cannon, el fisiólogo que criticó la teoría de James-Lange descrita en el capítulo 11, introdujo el término **estrés** para referirse a la reacción fisiológica que provoca la percepción de situaciones aversivas o amenazantes.

La palabra *estrés* se ha tomado prestada de la ingeniería, donde se refiere a la acción de las fuerzas físicas de las estructuras mecánicas. La palabra puede ser sustantivo o verbo, y el sustantivo puede referirse a situaciones o a la respuesta del sujeto ante ellas. Dada esta posible confusión, nos referiremos aquí a los estímulos y situaciones «estresantes» como **factores estresantes** y a la reacción del sujeto como **respuesta de estrés.** La palabra *estrés* se referirá al proceso general (como en el título de este apartado).

Las respuestas fisiológicas que acompañan a las emociones negativas nos preparan para amenazar a los rivales o luchar con ellos, o para escapar de situaciones

estrés Término general, impreciso, que puede referirse tanto a una respuesta de estrés como a un factor estresante (situación estresante).

factor estresante Estímulo (o situación) que produce una respuesta de estrés.

respuesta de estrés Reacción fisiológica causada por la percepción de situaciones aversivas o amenazantes.

peligrosas. Walter Cannon introdujo la locución **respuesta de lucha o huida** para designar las reacciones fisiológicas que nos preparan para los enérgicos esfuerzos que requieren luchar o escapar. Por lo general, una vez que se ha amedrantado o se ha luchado con un adversario, o se ha escapado de una situación peligrosa; la amenaza se ha superado y nuestro estado fisiológico puede volver a la normalidad. El hecho de que las respuestas fisiológicas puedan tener efectos adversos a largo plazo en nuestra salud no tiene importancia, siempre y cuando las respuestas sean breves. Pero en ocasiones las situaciones amenazantes son más continuas que episódicas, lo cual produce una respuesta de estrés más o menos continua.

Fisiología de la respuesta de estrés

Tal como se vio en el capítulo 11, las emociones consisten en respuestas comportamentales, neurovegetativas y endocrinas. Estos dos últimos componentes, las respuestas neurovegetativas y las endocrinas, son los que pueden tener efectos perjudiciales para la salud. (Bueno, se supone que también pueden tenerlos los componentes comportamentales; por ejemplo, si una persona imprudente se pelea con alguien que es más grande y fuerte). Puesto que las situaciones amenazantes generalmente requieren una actividad enérgica, las respuestas neurovegetativas y endocrinas asociadas son catabólicas: es decir, ayudan a movilizar las reservas energéticas del organismo. La rama simpática del sistema nervioso neurovegetativo se activa, y las glándulas suprarrenales segregan adrenalina, noradrenalina y hormonas esteroideas relacionadas con el estrés. Ya que los efectos de la actividad simpática son similares a los de las hormonas suprarrenales, la discusión se limitará a las respuestas hormonales.

La adrenalina afecta al metabolismo de la glucosa, haciendo que se pueda disponer de los nutrientes almacenados en los músculos para conseguir la energía requerida por un ejercicio vigoroso. Junto con la noradrenalina, esta hormona aumenta también el flujo sanguíneo que reciben los músculos al incrementar el gasto cardíaco. De esta manera aumenta asimismo la tensión arterial, lo cual, a largo plazo, contribuye a las enfermedades cardiovasculares.

Además de servir de hormona del estrés, la noradrenalina (como ya se ha visto) es segregada por el encéfalo con la función de neurotransmisor. Al parecer, algunas de las respuestas comportamentales y fisiológicas producidas por los estímulos aversivos están mediadas por neuronas noradrenérgicas. Por ejemplo, en estudios con microdiálisis se ha encontrado que las situaciones estresantes aumentan la liberación de noradrenalina en el hipotálamo, la corteza frontal y en la región lateral del prosencéfalo basal (Yokoo y cols., 1990; Cenci y cols., 1992). Montero, Fuentes y Fernández Tome (1990) descubrieron que la lesión de los axones noradrenérgicos que ascienden desde el tronco del encéfalo al prosencéfalo impide el aumento de tensión arterial que produce habitualmente el estrés por aislamiento social. Supuestamente, la liberación de noradrenalina en el encéfalo se produce mediante la activación de una vía que va desde el núcleo central de la amígdala a las regiones del tronco del encéfalo que segregan dicha hormona (Van Bockstaele y cols., 2001).

La otra hormona relacionada con el estrés es *el cortisol,* un esteroide segregado por la corteza suprarrenal. Al cortisol se le llama **glucocorticoide** porque tiene una notable influencia en el metabolismo de la glucosa. Además, los glucocorticoides ayudan a degradar las proteínas y a convertirlas en glucosa, contribuyen a la producción de grasas disponibles como fuente de energía, aumentan el flujo sanguíneo y estimulan la reactividad comportamental, posiblemente a través de sus efectos sobre el cerebro. Disminuyen la sensibilidad de las gónadas a la hormona luteinizante (*luteinizing hormone* o HL), lo cual suprime la secreción de hormonas esteroideas sexuales. De hecho, Singer y Zumoff (1992) encontraron que los niveles sanguíneos de testosterona en médicos varones residentes de hospital estaban marcadamente disminuidos, es de presumir que por el estresante ritmo de trabajo que se veían obligados a seguir. Los glucocorticoides tienen también otros efectos fisiológicos, algunos de los cuales son poco conocidos. Casi todas las células del cuerpo tienen receptores para los glucocorticoides, lo que significa que son pocas las no afectadas por tales hormonas.

La secreción de glucocorticoides está controlada por neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV), cuyos axones terminan en la eminencia media, donde se localizan los capilares hipotalámicos de la irrigación sanguínea del sistema porta a la adenohipófisis. (El riego sanguíneo hipofisario del sistema porta se describió en el capítulo 3). Las neuronas del NPV segregan un péptido denominado **corticoliberina** (*corticotropin-releasing hormone* o **CRH**), el cual estimula a la adenohipófisis para que segregue **corticotropina** (*adrenocorticotropic hormone* o

respuesta de lucha o huida Respuesta típica de especie que prepara a la lucha o la huida; se piensa que es responsable de algunos de los efectos nocivos de las situaciones estresantes sobre la salud.

glucocorticoides Grupo de hormonas de la corteza suprarrenal que son importantes para el metabolismo de las proteínas y los carbohidratos; segregados especialmente en épocas de estrés.

corticoliberina (CRH) Hormona hipotalámica que estimula al lóbulo anterior de las hipófisis para que segregue ACTH (corticotropina).

corticotropina (ACTH) Hormona liberada por la glándula anterior de la hipófisis en respuesta a la CRH; estimula a la corteza suprarrenal que produce glucocorticoides.

ACTH). La ACTH penetra en la circulación general y estimula a la corteza suprarrenal para que segregue glucocorticoides (véase la ***figura 17.7***)

La CRH también se segrega en el encéfalo, donde actúa como un neuromodulador/neurotransmisor, especialmente en regiones del sistema límbico que intervienen en las respuestas emocionales, tales como la sustancia gris periacueductal, el *locus coeruleus* y el núcleo central de la amígdala. Los efectos comportamentales que produce una inyección de CRH en el encéfalo son similares a los que producen las situaciones aversivas; por tanto, algunos componentes de la respuesta de estrés parecen deberse a la liberación de CRH por neuronas del encéfalo. Por ejemplo, la inyección intracerebroventricular de CRH reduce el tiempo que pasan las ratas en el centro de una amplia cámara abierta (Britton y cols., 1982), refuerza la adquisición de una respuesta de miedo condicionada clásicamente (Cole y Koob, 1988) e incrementa la respuesta de sobresalto provocada por un ruido intenso repentino (Swerdlow, 1986). Por otra parte, la inyección intracerebroventricular de un antagonista de la CRH *reduce* la ansiedad causada por diversas situaciones estresantes (Kalin, Sherman y Takahaski, 1988; Heinrichs y cols., 1994; Skutella y cols., 1994).

La secreción de glucocorticoides hace algo más que ayudar al animal a reaccionar en una situación estresante: le ayuda a sobrevivir. Si se extirpan las glándulas suprarrenales de una rata, ésta se hace mucho más sensible a los efectos del estrés. De hecho, una situación estresante que una rata normal sobrellevaría bien podría causar la muerte a otra cuyas glándulas suprarrenales hubieran sido extirpadas. Y los médicos saben bien que si se somete a un ser humano suprarrenalectomizado a factores estresantes se le deben administrar cantidades adicionales de glucocorticoides (Tyrell y Baxter, 1981).

Efectos del estrés prolongado sobre la salud

Muchos estudios realizados con seres humanos que han sido sometidos a situaciones estresantes han aportado pruebas de que tienen una salud deficiente. Por ejemplo, los supervivientes de campos de concentración, que obviamente habían sido sometidos a un estrés prolongado, tienen por lo general peor salud en etapas posteriores de su vida que otras personas de la misma edad (Cohen, 1953). Los conductores de metro que han provocado heridas o la muerte a otras personas tienen más probabilidades de padecer enfermedades varios meses después (Theorell y cols., 1992). Los controladores aéreos, especialmente los que trabajan en aeropuertos con mucho tráfico, donde el peligro de colisión es mayor, presentan una mayor incidencia de hipertensión arterial, la cual empeora con el envejecimiento (Cobb y Rose, 1973) (véase la ***figura 17.8).*** También tienen más probabilidades de padecer úlceras o diabetes.

Un pionero en el estudio del estrés, Hans Selye, sugirió que la mayoría de los efectos perjudiciales de éste se debían a la secreción prolongada de glucocorticoides

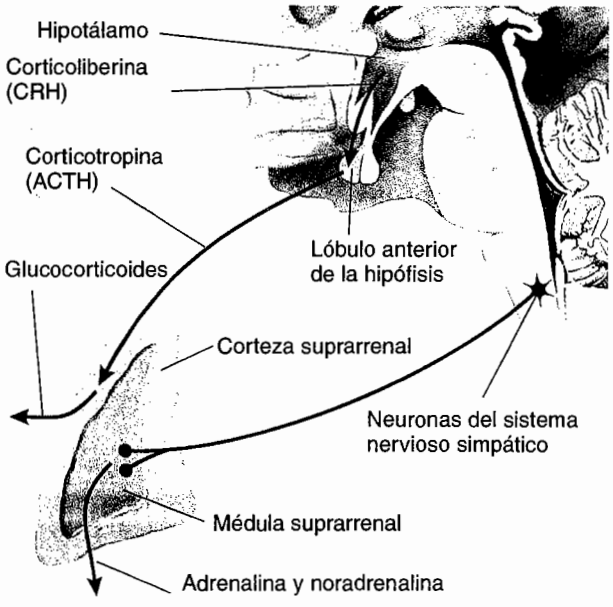


figura 17.7

Control de la secreción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal y de catecolaminas por la médula suprarrenal.

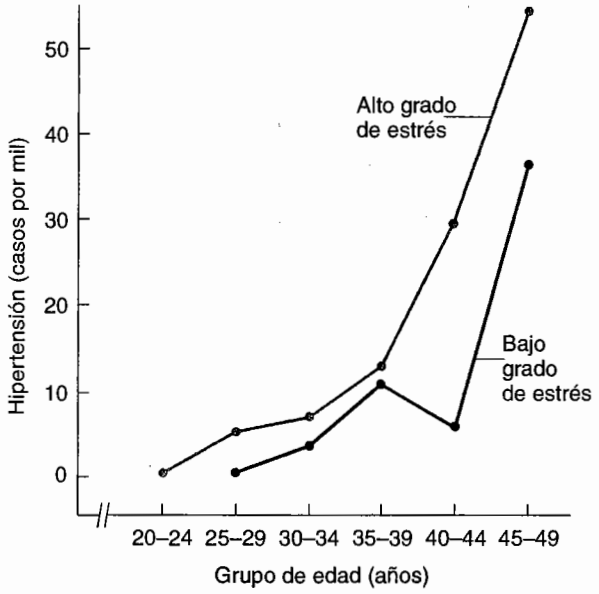


figura 17.8

Incidencia de hipertensión en distintos grupos de edad de controladores de tráfico aéreo en aeropuertos con alto y bajo grado de estrés.
(Basado en datos de Cobb y Rose, 1973).

(Selye, 1976). Aunque los efectos a corto plazo de los glucocorticoides son fundamentales, sus efectos a largo plazo son perjudiciales. Estos efectos incluyen la subida de la tensión arterial, daño del tejido muscular, diabetes esteroide, infertilidad, inhibición del crecimiento, inhibición de la respuesta inflamatoria y supresión de la respuesta inmunitaria. La tensión arterial alta puede desembocar en ataques cardíacos y apoplejía. La inhibición del crecimiento en niños sujetos a estrés prolongado impide que alcancen su plena estatura. La inhibición de la respuesta inflamatoria dificulta que el organismo se recupere de una lesión, y la supresión de la respuesta inmunitaria hace que un individuo sea más vulnerable a las infecciones. La administración prolongada de esteroides para tratar las enfermedades inflamatorias a menudo produce déficits cognitivos y puede incluso llevar a una *psicosis esteroide*, cuyos síntomas incluyen marcada tendencia a la distracción, ansiedad, insomnio, depresión, alucinaciones y delirios (Lewis y Smith, 1983).

Los efectos adversos del estrés sobre la curación se demostraron en un estudio de Kiecolt-Glaser y cols. (1995), quienes provocaron heridas mediante biopsias de aguja (perforaciones) en el antebrazo de los sujetos, un procedimiento inocuo utilizado con frecuencia en investigaciones médicas. Los sujetos eran personas que habían cuidado durante largo tiempo a un familiar con enfermedad de Alzheimer (situación que, como se sabe, provoca estrés), y sujetos de referencia equiparados en edad y nivel económico. Los investigadores observaron que la curación de las heridas fue significativamente más larga en los cuidadores (48.7 frente a 39.3 días) (véase la ***figura 17.9***).

Sapolsky y colaboradores han investigado un efecto algo más grave del estrés prolongado: la lesión cerebral. Como se estudió en el capítulo 14, la formación hipocampal desempeña una función primordial en el aprendizaje y la memoria, y los datos sugieren que una de las causas de la pérdida de memoria que se da durante el envejecimiento es la degeneración de dicha estructura cerebral. La investigación con animales ha demostrado que la exposición prolongada a glucocorticoides daña a neuronas localizadas en el campo CA1 de la formación hipocampal. Al parecer, la hormona destruye las neuronas disminuyendo la entrada de glucosa y la recaptación de glutamato (Sapolsky, 1992, 1995; McEwen y Sapolsky, 1995). Ambos efectos hacen que las neuronas sean más vulnerables ante episodios potencialmente dañinos, como la reducción del flujo sanguíneo, lo que a menudo ocurre como resultado del proceso de envejecimiento. La elevada cantidad de glutamato extracelular permite que el calcio penetre a través de los receptores NMDA. (Recordemos que la entrada de cantidades excesivas de calcio puede destruir las neuronas). Quizá entonces los factores estresantes a los que están sometidos las personas a lo largo de la vida aumenten la probabilidad de padecer problemas de memoria cuando envejecen. De hecho. Lupien y cols.

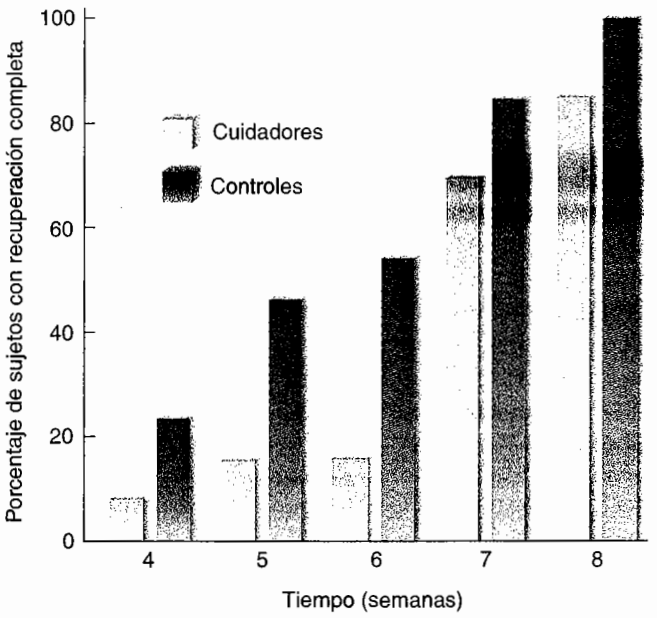


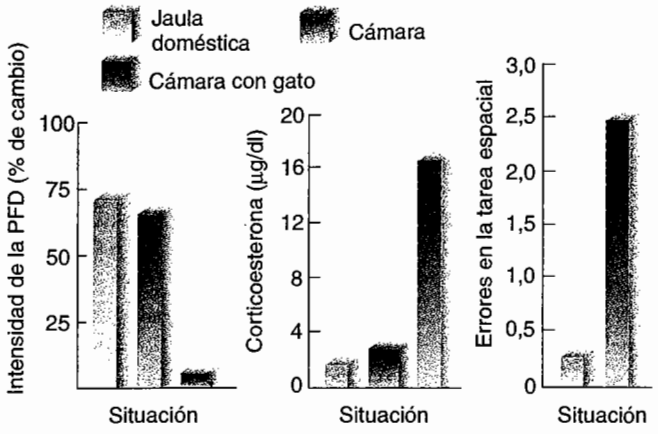
figura 17.9

Porcentaje de cuidadores y de sujetos del grupo de referencia cuyas heridas cicatrizaron, en función del tiempo transcurrido después de que se les realizara la biopsia. (Modificado de Kiecolt-Glaser, J. K., Marucha, P. T., Malarkey, W. B., Mercado, A. M. y Glaser, R. *Lancet,* 1995, *346,* 1194-1196).

(1996) encontraron que los ancianos con niveles elevados de glucocorticoides en sangre tardaban más en aprender un laberinto que los sujetos con niveles normales.

La exposición aguda al estrés puede incluso tener efectos perjudiciales sobre el normal funcionamiento del cerebro. Diamond y sus colegas (Diamond y cols., 1999; Mesches y cols., 1999) colocaron a ratas en cajas individuales de plexiglás y luego colocaron las cajas en una jaula con un gato durante 75 minutos. Aunque el gato no podía dañar a las ratas, la presencia del gato (y su olor) obviamente les alarmó y les produjo una respuesta de estrés; los glucocorticoides en sangre de las ratas estresadas aumentaron unas cinco veces respecto a su valor normal. Los investigadores hallaron que este estrés a corto plazo afectaba al funcionamiento del hipocampo del animal. La capacidad de las ratas estresadas para aprender un laberinto espacial (que requiere al hipocampo) estaba disminuida, y la potenciación facilitada por descarga (un tipo de potenciación a largo plazo) estaba afectada en secciones hipocampales obtenidas de estas ratas (véase la ***figura 17.10***).

No todos los efectos del estrés a corto plazo sobre las funciones mnésicas del hipocampo están mediados por un aumento de la secreción de glucocorticoides. Kim y cols (2001) descubrieron que las lesiones de la amígdala abolían los efectos del estrés sobre el rendimiento de las ratas en el laberinto de agua de Morris. (Como se vio en el capítulo 14, los animales con funciones hipocampales alteradas rinden poco en esta tarea). Kim y sus colegas



figura

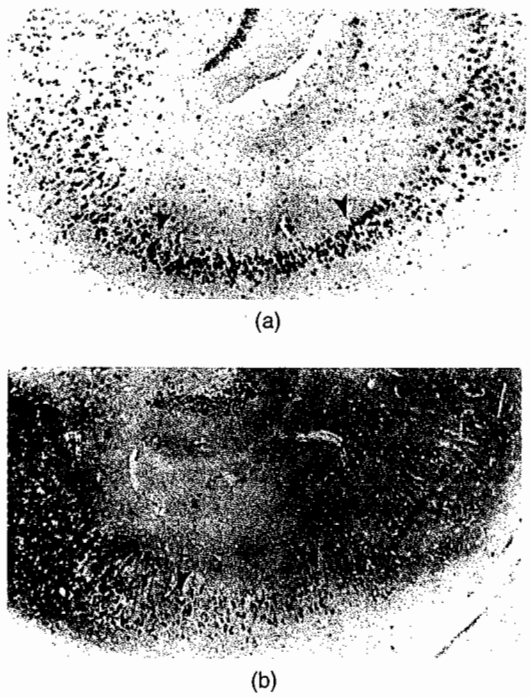
Efectos del estrés agudo provocado por la exposición de una rata a la visión y el olor de un gato. El estrés elevó el nivel de glucocorticoides (corticoesterona, en el caso de la rata), afectó al establecimiento de la potenciación facilitada por descarga (una forma de potenciación a largo plazo) en secciones cerebrales obtenidas de estos animales e interfirió con el aprendizaje de una tarea espacial que implica al hipocampo.

(Modificado de Diamond, D. M., Park, C. R., Heman, K. L. y Rose, G. M. *Hippocampus,* 1999, *9,* 542-552;y Mesches, M. H., Fleshner, M., Heman, K.L., Rose, G. M. y Diamond, D. M. *Journal of Neuroscience,* 1999, *19,* RC18(1-5)).

encontraron que las ratas que habían sido expuestas a estrés por restricción de movimientos y descargas eléctricas en la cola evidenciaban déficits en el aprendizaje de la tarea de Morris a menos que tuvieran una lesión en la amígdala, en cuyo caso lo ejecutaban tan bien como las ratas no estresadas. Las lesiones no impedían que el estrés elevara el nivel de glucocorticoides del animal, de modo que supuestamente los efectos del estrés están mediados por conexiones neurales entre la amígdala y el hipocampo.

Uno y cols. (1989) comprobaron que si el estrés era lo suficientemente intenso podía incluso causar daño cerebral en primates jóvenes. Los investigadores estudiaron una colonia de monos *vervet* que vivían en un centro de primates de Kenia. Observaron que algunos monos morían, aparentemente a causa del estrés. Los monos *vervet* tienen una sociedad jerarquizada y los que ocupan los lugares inferiores de la jerarquía son perseguidos por los otros; así, están sujetos a estrés casi continuamente. (La nuestra no es la única especie con estructuras sociales que provocan una reacción de estrés en algunos de sus miembros). Los monos fallecidos tenían úlceras gástricas y glándulas suprarrenales hipertrofiadas, lo que es un signo de estrés prolongado. Y tal como se ve en la figura 17.11, las neuronas del campo CA1 de la formación hipocampal estaban completamente exterminadas (véase la ***figura 17.11***). El estrés intenso parece originar daño cerebral asimismo en los seres humanos; Jensen, Genefke y Hyldebrandt (1982) encontraron señales de degeneración cerebral en las imágenes de TAC de personas que habían sido sometidas a tortura.

Como se vio en el capítulo 10, el estrés prenatal tiende a inhibir la androgenización del feto. Esto es, cuando se expone a una hembra preñada a factores estresantes, la conducta y la estructura cerebral de sus crías macho parecen menos masculinizadas y desfeminizadas que las de los animales de referencia. El estrés prenatal también parece tener efectos a largo plazo en las reacciones de los animales al estrés. Al menos algunos de los efectos del estrés prenatal sobre el feto parecen estar mediados por la secreción de glucocorticoides. Barbanzages y cols. (1996) sometieron a ratas gestantes a estrés y más tarde observaron los efectos de este tratamiento en sus crías, una vez que habían crecido. Encontraron que las ratas con estrés prenatal mostraban una secreción prolongada de glucocorticoides cuando se las sometía a estrés por restricción. Sin embargo, si las glándulas suprarrenales de la madre se habían extir-



figura

Microfotografías que muestran el daño cerebral causado por el estrés. (a) Sección a través del hipocampo de un mono normal. (b) Sección a través del hipocampo de un mono de baja jerarquía social sometido a estrés. Compárense las regiones entre las puntas de flechas, que por lo general están ocupadas por grandes células piramidales.

(De Uno, H., Tarara, R., Else, J. G.,Suleman, M. A. y Sapolsky, R. M. *Journal of Neuroscience,* 1989, *9,* 1706-1711. Reproducido con permiso del *Journal of Neuroscience*).

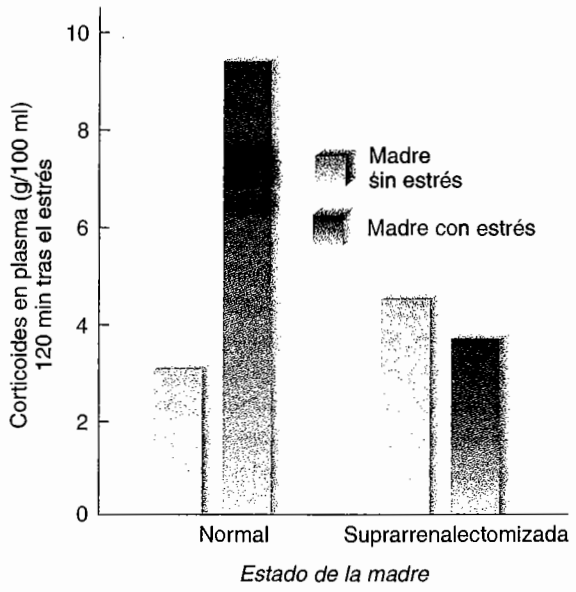


figura 17.12

Efectos del estrés prenatal y del nivel de glucocorticoides en la respuesta de estrés de ratas adultas. La suprarrenalectomía de la madre antes de que fuera sometida a estrés impidió que se produjera una marcada respuesta de estrés en la descendencia durante la vida adulta.

(Modificado de Barbazanges, A.,Piazza, P. V., Le Moal, M. y Maccari, S. *Journal of Neuroscience,* 1996, *16,* 3943-3949).

pado de modo que los niveles de glucocorticoides no podían aumentar durante la situación estresante, sus crías reaccionaban normalmente en la vida adulta. (Los experimentadores dieron a las madres suprarrenalectomizadas cantidades controladas de glucocorticoides para mantenerlas en buen estado de salud (véase la ***figura 17.12***).

Trastorno por estrés postraumático

Las secuelas de acontecimientos trágicos y traumáticos, como los asociados a las guerras y desastres naturales, a menudo incluyen síntomas psicológicos que persisten mucho después de que los acontecimientos estresantes hayan acabado. Según el DSM-IV, el **trastorno por estrés postraumático (TEPT)** se debe a una situación en la cual una persona «experimentó, fue testigo o tuvo que afrontar un acontecimiento o acontecimientos que ocasionaron muerte o amenaza de muerte o lesiones graves; o amenaza a la integridad física de uno mismo o de otros», lo que provocó una respuesta «de intenso miedo, indefensión, horror, etc.». Los síntomas producidos por dicha experiencia incluyen sueños o evocaciones recurrentes del suceso, impresión de que el suceso traumático vuelve a ocurrir (episodios de *flashback)* y profundo malestar psicológico. Estos sueños, recuerdos o episodios de *flashback* pueden hacer que la persona evite pensar en el suceso traumático, lo que a menudo desemboca en disminución de su interés por las actividades sociales, sentimientos de desapego de los demás, supresión de sentimientos afectivos, y sensación de un futuro desolador y vacío. Entre los síntomas psicológicos concretos figuran dificultad para conciliar o mantener el sueño, irritabilidad, estallidos de ira, problemas de concentración y reacciones exageradas a los ruidos o movimientos repentinos. Como esta descripción indica, las personas que padecen el TEPT tienen alterada su salud mental. También suelen tener por lo general mala salud física (Zayfert y cols., 2002). Aunque los varones están expuestos a acontecimientos traumáticos más frecuentemente que las mujeres, éstas tienen una probabilidad cuatro veces mayor de sufrir un TEPT después de haber vivido tales acontecimientos (Fullertou y cols., 2001).

El trastorno por estrés postraumático puede manifestarse a cualquier edad. Los niños pueden presentar determinados síntomas que no suelen verse en los adultos, como pérdida de las recientemente adquiridas capacidades lingüísticas o de control de esfínteres, y quejas somáticas como dolor de estómago o de cabeza. Por lo general, los síntomas empiezan justo después del suceso traumático, pero en ocasiones tardan varios meses o años en hacerlo.

Los datos de estudios con gemelos sugieren que los factores genéticos son importantes en la vulnerabilidad de una persona a sufrir un TEPT. De hecho, los factores genéticos no sólo influyen en la probabilidad de sufrir un TEPT tras haber vivido acontecimientos traumáticos, sino también en la de que la persona se vea implicada en un acontecimiento semejante (Stein y cols., 2002). Por ejemplo, es más probable que aquellos que tienen una predisposición genética a la irritabilidad y la ira sean agredidos, y que los que tienen una predisposición a las conductas de riesgo se vean involucrados en un accidente. En una revisión de

trastorno por estrés postraumático (TEPT) Trastorno psicológico provocado por haber vivido una situación de extremo peligro y estrés; los síntomas incluyen ensueños o recuerdos recurrentes; puede interferir con las actividades sociales y causar un sentimiento de desesperanza.

los estudios de gemelos de la era de Vietnam, Koenen y cols. (2002) comunicaron que los siguientes factores demográficos y de personalidad predicen un aumento del riesgo de sufrir sucesos traumáticos: servicio militar realizado en el sudeste asiático durante la guerra de Vietnam, trastorno de conducta o de adicción a las drogas preexistente e historia familiar de trastornos afectivos. Los siguientes factores predicen el riesgo de presentar un TEPT tras el trauma: edad temprana en el momento del suceso traumático, haber vivido más de un acontecimiento traumático, padre con trastorno depresivo, nivel de educación bajo y trastorno de conducta preexistente, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno depresivo.

Como se vio antes en este capítulo, la exposición prolongada al estrés puede causar daño cerebral, particularmente en el hipocampo. Al menos dos estudios con RM han encontrado pruebas de daño hipocampal en veteranos con trastorno por estrés postraumático relacionado con la experiencia de combate (Bremner y cols., 1995; Gurvits y cols., 1996). En el estudio que hicieron Gurvits y cols., el volumen de la formación hipocampal estaba reducido más del 20 por ciento, y esta reducción era proporcional al tiempo que los veteranos habían estado expuestos al combate. Otros estudios han observado efectos similares en pacientes adultos con trastorno por estrés postraumático que habían sido sometidos a abusos graves en la infancia (Bremner, 1999).

Aunque muchos investigadores han supuesto que la reducción de volumen del hipocampo en el trastorno por estrés postraumático se debe a la hipersecreción de cortisol, los datos indican que en realidad los pacientes con TEPT tienen niveles *más bajos* de cortisol, y otros evidencian que las víctimas de un trauma que presentan TEPT muestran incrementos menores en la secreción de cortisol en la época del trauma. Resnick y cols. (1995) analizaron muestras de sangre de mujeres victimas de violación, obtenidas en la sala de urgencias poco después de la violación. Encontraron que las mujeres que habían sido agredidas previamente tenían la probabilidad más alta de sufrir un TEPT —y los niveles más bajos de cortisol—. McFarlane, Atchinson y Yehuda (1997) hallaron resultados similares en personas involucradas en accidentes de tráfico.

¿Por qué quienes han estado expuestos a sucesos traumáticos presentan una *disminución* de la secreción de cortisol cuando se ven en situaciones estresantes? Yehuda (2001) propone que la exposición a un intenso estrés incrementa la cantidad y sensibilidad de los receptores para glucocorticoides en el hipotálamo y el lóbulo anterior de la hipófisis. Estos receptores regulan la secreción de cortisol: si los niveles de cortisol aumentan, la estimulación de estos receptores inhibe la secreción de ACTH. Sin embargo, otros factores (que tal vez incluyen a la amígdala) siguen estimulando la liberación de CRH. Baker y cols. (1999) insertaron un catéter en el espacio subaracnoideo de la región lumbar de la médula de combatientes veteranos con TEPT y voluntarios normales, y extrajeron muestras de líquido cefalorraquídeo durante un período de seis horas. Encontraron niveles significativamente elevados de CRH en los hombres con TEPT. Pero los niveles de de cortisol no estaban aumentados; de hecho, los pacientes con los niveles más bajos de cortisol tenían los niveles más altos de síntomas de TEPT. Tal como se vio antes en el presente capítulo, la CRH ejerce en el encéfalo efectos que producen ansiedad. Así pues, niveles elevados de CRH, más que niveles elevados de cortisol, pueden ser un factor importante en la aparición de síntomas del TEPT (véanse las ***figuras 17.13*** y ***17.14***).

Estrés y enfermedad cardiovascular

Una de las principales causas de fallecimiento son las enfermedades cardiovasculares —enfermedades del corazón y los vasos sanguíneos—. Las enfermedades cardiovasculares pueden provocar infarto de miocardio y apoplejía; el infarto de miocardio ocurre cuando se obturan los vasos sanguíneos del corazón, mientras que la apoplejía afecta a los vasos sanguíneos del encéfalo. Los dos factores de riesgo más importantes de enfermedad car-

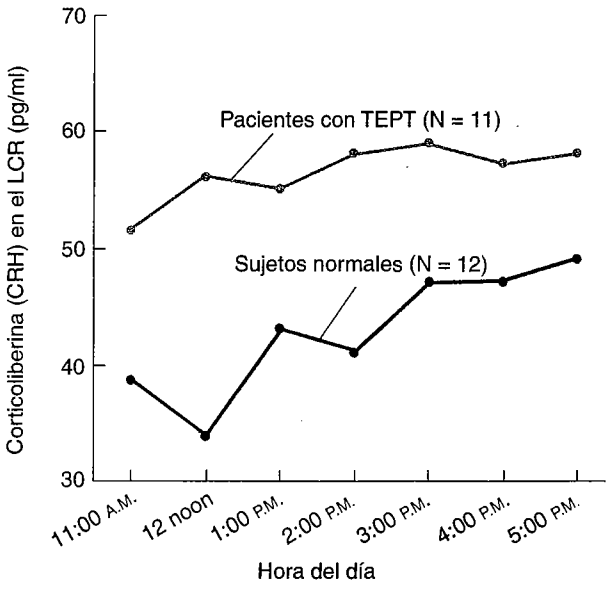
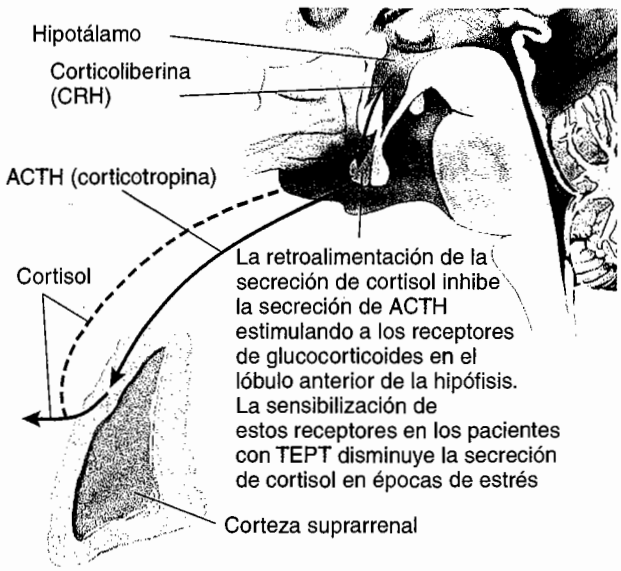


Figura 17.13

Concentración de CRH en el líquido cefalorraquídeo de sujetos normales y sujetos con TEPT.

(Modificado de Baker, D. G., West, S. A., Nicholson, W. E., Ekhator, N. N., Kaschow, J. W., Hill, K. K., Bruce, A. B., Orth, D. N. y Geracioti, T. D. *American Journal of Psychiatry,* 1999, *156,* 585-588).



figura

Hipótesis de Yehuda (2001) de la pauta de secreción de cortisol en respuesta al estrés observada en pacientes con trastorno por estrés postraumático.

diovascular son la hipertensión arterial y un nivel elevado de colesterol en sangre.

El grado en que las personas reaccionan a los posibles factores estresantes puede influir en la probabilidad de que lleguen a sufrir una enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, Wood y cols. (1984) examinaron la tensión arterial de personas que habían sido sometidas a la prueba de aumento de tensión por frío *(cold pressor test)* en 1934, cuando eran niños. Esta prueba revela cómo responde la tensión arterial del sujeto al estrés que causa meter la mano en un recipiente con agua helada durante 1 minuto. Wood y colaboradores observaron que el 70 por ciento de los sujetos que reaccionaron de manera excesiva a dicha prueba cuando eran niños tenían la tensión arterial alta, en comparación con el 19 por ciento de los que mostraron una escasa reacción a la prueba.

Un estudio realizado con monos demostró que diferencias individuales en reactividad emocional representan un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Manuck y cols. (1983, 1986) alimentaron a un grupo de monos con una dieta rica en colesterol, lo cual incrementa la probabilidad de sufrir una enfermedad de las arterias coronarias. Midieron la reactividad emocional de los animales cuando se les amenazaba con apresarlos. (Los monos evitan el contacto con los seres humanos, y perciben que se les aprese como una situación estresante). Los animales que manifestaron las reacciones negativas más intensas finalmente llegaron a tener la mayor incidencia de arteriopatía coronaria. Es probable que estos animales reaccionaran más intensamente a cualquier tipo de factor estresante, y estas reacciones tenían efectos perjudiciales sobre su salud.

Al parecer, al menos algunas de las diferencias en la reactividad emocional que manifestaba cada animal se deben a diferencias genéticas en la química y el funcionamiento cerebral. Eilam y cols. (1991) trasplantaron tejido del hipotálamo de ratas genéticamente hipertensas a ratas normales, y hallaron que la tensión arterial de las ratas receptoras aumentaba por término medio un 31 por ciento. (Los trasplantes de tejido hipotalámico de ratas normotensas no aumentaron la tensión arterial de las receptoras). (Véase la ***figura 17.15***). Estas diferencias genéticas pueden comportar alteraciones en el control de la secreción de CRH. Krukoff, MacTavish y Jhamandas (1999) hallaron que el estrés provocaba más activación de las neuronas secretoras de CRH en las ratas genéticamente hipertensas

Hasta ahora nos hemos centrado en el estrés prolongado. Pero el estrés agudo puede asimismo agravar una enfermedad cardiovascular. Como señalan Rozanski, Blumenthal y Kaplan (1999), puede originar un estrechamiento de las arterias coronarias, arritmias en el latido cardíaco, estimulación de la función de los trombocitos (lo que favorece la formación de coágulos), y aumento de la viscosidad de la sangre; y tales efectos pueden provocar crisis mortales. Las consecuencias del estrés agudo se pusieron de manifiesto en el terremoto de Los Ángeles de 1994. En la semana previa al terremoto, el promedio de muerte repentina por ataque cardíaco era de 4.6 por día. El día del terremoto murieron 24 personas por este motivo (Leor, Poole y Kloner, 1996).

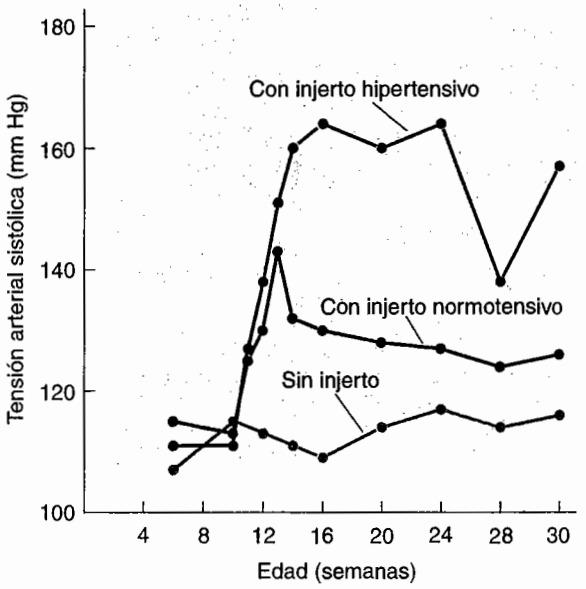
Respuesta de afrontamiento

Tal como se ha visto, muchas de las consecuencias nocivas del estrés prolongado se deben a nuestras propias reacciones —especialmente, a la secreción de hormonas del estrés—. Algunos sucesos que motivan respuestas de estrés, como por ejemplo un esfuerzo prolongado o el frío extremo, causan perjuicios directamente. Estos factores estresantes nos afectan a todos; su gravedad dependerá de la resistencia física de cada uno. El efecto de otros factores estresantes, como las situaciones que generan miedo o ansiedad, depende de la percepción de cada cual y de su reactividad emocional. En otras palabras, debido a diferencias individuales en temperamento o experiencia en determinadas situaciones, una situación concreta les puede resultar estresante a unos y a otros no. En estos casos la percepción es lo que cuenta.

Una de las principales variables que determina si un estímulo aversivo llegará a provocar una reacción de estrés es el grado en que puede controlarse dicha situación. Como se mencionó en el capítulo 11, cuando un animal puede

figura

Tensión arterial sistólica en ratas normales, ratas con injertos de tejido hipotalámico de ratas normales y ratas con injertos de ratas con hipertensión genética.
(Modificado de Eilam, R., Malach, R., Bergmann, F. y Segal, M. *Journal of Neuroscience,* 1991, *11,* 401-411).



aprender una *respuesta de afrontamiento* que evita el contacto con un estímulo aversivo o reduce su intensidad, su respuesta emocional disminuirá o desaparecerá. Weiss (1968) descubrió que las ratas que aprendían a minimizar (pero no a evitar por completo) descargas eléctricas mediante la ejecución de una respuesta cada vez que oían un tono de aviso padecían menos úlceras de estómago que las ratas que no tenían control alguno sobre las descargas. El efecto no se debía al dolor en sí mismo, ya que ambos grupos de animales recibieron exactamente el mismo número de descargas. Por lo tanto, la capacidad de ejercer algún tipo de control sobre una situación aversiva reduce la respuesta de estrés de un animal. Los seres humanos reaccionamos de forma parecida. Las situaciones que le permiten al individuo ejercer cierto control tienen menos probabilidad de producir signos de estrés que aquellas en las que el control es ejercido por otros (o por máquinas) (Gatchel, Baum y Krantz, 1989). Quizá este fenómeno explique porqué a algunos les gusta llevar un mascota de la buena suerte u otro tipo de «fetiche protector» cuando se encuentran en situaciones estresantes. Tal vez, incluso la *ilusión* de control puede resultar tranquilizadora.

Foy y cols. (1987) descubrieron que el estrés debido a restricción física o a descargas en la cola debilitaba el establecimiento de la potenciación a largo plazo en secciones hipocampales obtenidas en animales estresados. En un estudio posterior del mismo laboratorio (Shors y cols., 1989) se observó que este efecto no se producía si a las ratas se les daba la oportunidad de escapar de la descarga. (El estudio utilizó un grupo de referencia acoplado, de manera que las ratas que podían escapar de las descargas recibían tantas como las que no podían hacerlo). Así, la oportunidad de dar una respuesta de afrontamiento reduce el impacto negativo del estrés sobre el hipocampo. Todavía no se han determinado los mecanismos neurales u hormonales comprometidos en los efectos positivos de las respuestas de afrontamiento.

Psiconeuroinmunología

Como se vio, el estrés prolongado puede ser perjudicial para la salud e incluso conducir a lesiones cerebrales. La principal causa de dichos efectos es un nivel elevado de glucocorticoides, aunque la hipertensión arterial provocada por la adrenalina y la noradrenalina también contribuye a ello. Por otra parte, la respuesta de estrés puede afectar las funciones del sistema inmunitario, el cual nos protege de la amenaza de virus, microbios, hongos y otros tipos de parásitos. El estudio de las interacciones entre el sistema inmunitario y la conducta (mediadas, por supuesto, por el sistema nervioso) se denomina **psiconeuroinmunología.** Este relativamente nuevo campo se describe en el subapartado siguiente.

El sistema inmunitario

El sistema inmunitario es uno de los sistemas más complejos del organismo. Su función es la de protegernos de las infecciones; y dado que los organismos infecciosos han desarrollado complejas estratagemas mediante el proceso evolutivo, nuestro sistema inmunitario ha desplegado también sus propias estratagemas. La descripción que aquí se ofrece está abreviada y simplificada, pero resume algunos de los componentes básicos de este sistema.

El sistema inmunitario deriva de los leucocitos que se forman en la médula ósea y en la glándula timo. Algunas

psiconeuroinmunología Rama de la Neurociencia relacionada con las interacciones entre los estímulos ambientales, el sistema nervioso y el sistema inmunitario.

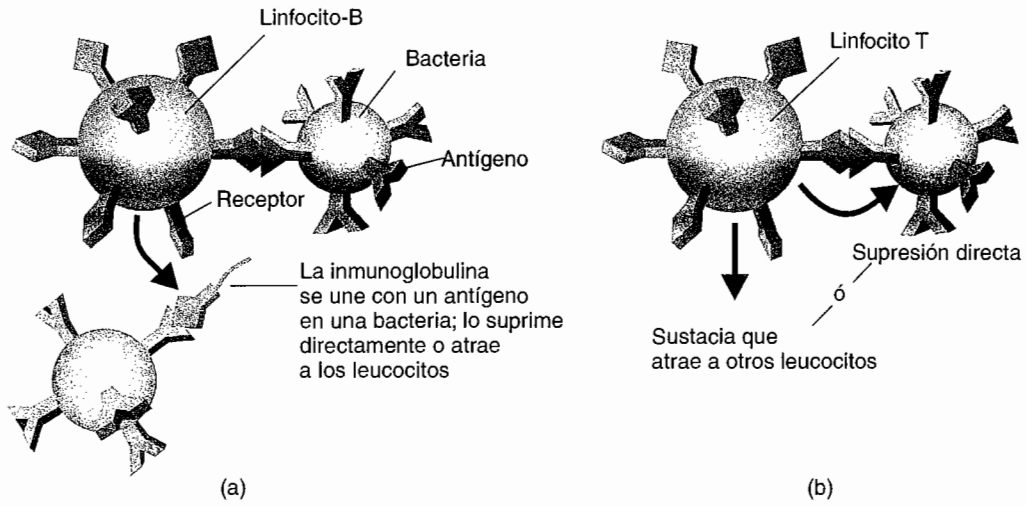


figura 17.16
Reacciones inmunitarias (a) Reacción mediada químicamente. El linfocito B detecta un antígeno en una bacteria y libera una inmunoglobulina específica. (b) Reacción mediada por células. El linfocito T detecta un antígeno en una bacteria y lo destruye directamente o libera una sustancia química que atrae a otros leucocitos.

de estas células viajan a través de la sangre o del sistema linfático; otras residen permanentemente en un lugar. Se dan dos tipos de reacciones inmunitarias específicas cuando el organismo es invadido por organismos extraños, entre ellos bacterias, hongos y virus: la *inmunidad química* y la *inmunidad celular.* La *inmunidad química* implica a los anticuerpos. Los microrganismos infecciosos tienen en su superficie proteínas singulares, denominadas **antígenos.** Estas proteínas sirven de tarjetas de visita de los invasores, identificándose ante el sistema inmunitario. Por medio de la exposición a los microrganismos, el sistema inmunitario aprende a reconocer dichas proteínas (no se intentará explicar aquí el mecanismo que permite este aprendizaje). Como resultado de dicho aprendizaje se desarrollan estirpes celulares especiales que producen **anticuerpos** específicos —proteínas que reconocen a los antígenos y ayudan a destruir a los microrganismos invasores—.

Un tipo de anticuerpos es liberado a la circulación por los **linfocitos B,** así denominados porque se producen en la médula ósea. Estos anticuerpos, llamados **inmunoglobulinas,** son cadenas de proteínas. Cada tipo de inmunoglobulina (hay cinco tipos) es idéntico excepto en un extremo, el cual tiene un receptor excepcional. Un receptor determinado se une con un antígeno determinado, al igual que la molécula de una hormona o neurotransmisor se une con su receptor. Cuando la estirpe apropiada de linfocitos B detecta la presencia de una bacteria invasora, las células liberan sus anticuerpos, los cuales se unen a los antígenos presentes en la superficie de los microrganismos invasores. Los antígenos destruyen a los invasores directamente o atraen a otros leucocitos, que los destruirán más tarde (véase la ***figura 17.16a)***.

El otro tipo de defensa del sistema inmunitario, la inmunidad celular, la producen los **linfocitos T,** que originariamente se forman en la glándula timo. Dichas células también producen anticuerpos, pero éstos permanecen unidos a la superficie externa de su membrana. Los linfocitos T básicamente defienden al organismo frente a hongos, virus y parásitos multicelulares. Cuando los antígenos se unen a sus anticuerpos de superficie, las células destruyen directamente a los invasores o envían señales a otros leucocitos para que acudan y los eliminen (véase la ***figura 17.16b)***

Las reacciones que se representan en la figura 17.16 están muy simplificadas; en realidad, tanto en la inmunidad química como en la inmunidad celular intervienen diferentes tipos de células. La comunicación entre estas células se lleva a cabo mediante **citocinas,** sustancias químicas que estimulan la división celular. Las citocinas que son liberadas por ciertos leucocitos cuando se detecta un microrganismo invasor (principalmente la *interleucina 1* y la *interleucina 2*) hacen que otros leucocitos proliferen y ataquen al invasor. El modo en que los glucocorticoides suprimen las respuestas inmunitarias específicas consiste fundamentalmente en interferir los mensajes transmitidos por las citocinas (Sapolsky, 1992).

antígeno Proteína que se halla en un microrganismo que permite al sistema inmunitario reconocer al microrganismo como un invasor.

anticuerpo Proteína producida por una célula del sistema inmunitario que reconoce a los antígenos presentes en los microrganismos invasores.

linfocito B Leucocito que se origina en la médula ósea; parte del sistema inmunitario.

inmunoglobulina Anticuerpo liberado por los linfocitos B que se une a los antígenos y contribuye a la destrucción de los microrganismos invasores.

linfocito T Leucocito que se origina en la glándula timo; parte del sistema inmunitario.

citocina Tipo de sustancia química liberada por ciertos leucocitos cuando detectan la presencia de un microrganismo invasor; hace que proliferen otros leucocitos y ataquen al invasor.

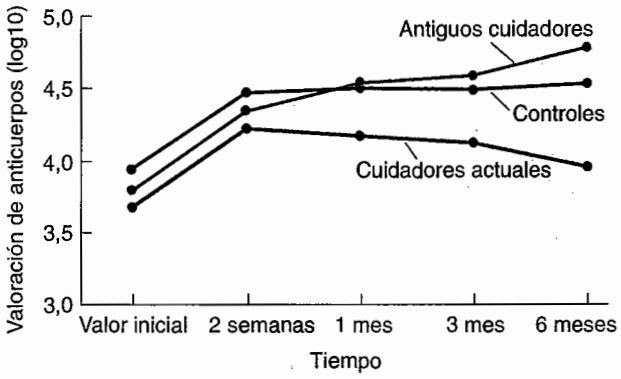
Control neural del sistema inmunitario

Tal como se verá en el próximo subapartado, la respuesta de estrés puede aumentar la probabilidad de que se den enfermedades infecciosas. ¿Cuál es la explicación fisiológica de tales consecuencias? Una respuesta, probablemente la más importante, es que el estrés eleva la secreción de glucocorticoides y, como se ha visto, estas hormonas deprimen directamente la actividad del sistema inmunitario.

La existencia de una relación directa entre el estrés y el sistema inmunitario fue demostrada por Kiecolt-Glaser y cols. (1987). Estos investigadores, utilizando diferentes pruebas de laboratorio, descubrieron que los cuidadores de familiares con enfermedad de Alzheimer, que sin duda están sometidos a un estrés considerable, demostraban tener sistemas inmunitarios más vulnerables. Una medida de la calidad de la respuesta inmunitaria de una persona es la medida de los anticuerpos que produce en respuesta a la vacunación. Glaser y cols. (2000) observaron que quienes se ocupan de cónyuges con enfermedad de Alzheimer tienen niveles más bajos de anticuerpos IgG tras serles administrada una vacuna antineumocócica (véase la ***figura 17.17***). El duelo, otra fuente de estrés, también deprime la función del sistema inmunitario. Schleifer y cols. (1983) estudiaron a los maridos de mujeres con cáncer de mama, hallando que su respuesta inmunitaria era menor después de que sus esposas fallecieran. Knapp y cols. (1992) observaron que incluso cuando sujetos sanos se imaginaban a sí mismos reviviendo experiencias emocionales desagradables, la respuesta inmunitaria, medida en muestras de sangre, estaba disminuida.

Diversos estudios indican que la depresión de la respuesta inmunitaria que causa el estrés está mediada en gran parte (pero no totalmente) por los glucocorticoides (Keller y cols, 1983). Debido a que la secreción de glucocorticoides está controlada por el encéfalo (a través de la secreción de CRH), éste es obviamente el responsable del efecto depresor de estas hormonas sobre el sistema inmunitario. Las neuronas del núcleo central de la amígdala envían axones a las neuronas que segregan CRH del núcleo paraventricular del hipotálamo; así pues, es razonable suponer que el mecanismo encargado de controlar las respuestas emocionales negativas sea también el encargado de controlar la respuesta de estrés y la inmunodepresión asociadas. Varios estudios han demostrado que el estrés aumenta la actividad de las neuronas de las regiones cerebrales que participan en las respuestas emocionales, entre ellas el núcleo central de la amígdala y el núcleo paraventricular (Sharp y cols., 1991; Imaki y cols., 1992).

Parte de la inmunodepresión inducida por el estrés podría estar bajo control neural directo. La médula ósea, la glándula timo y los ganglios linfáticos reciben aferencias neurales. Aunque los investigadores no han logrado aún obtener pruebas directas de que estas aferencias modulen la función inmunitaria, sería sorprendente si no fuera así. Por otra parte, parece ser que el sistema inmunitario es sensible a las sustancias químicas producidas por el sistema nervioso. La mejor prueba de ello procede de estudios con opioides cerebrales. Shavit y cols. (1984) hallaron que una descarga eléctrica intermitente inevitable producía analgesia (disminución de la sensibilidad al dolor) y asimismo suprimía la producción de linfocitos citolíticos naturales. Los dos efectos parecen estar mediados por los opioides endógenos, ya que ambos desaparecieron cuando los investigadores administraron un fármaco que bloquea los receptores para los opiáceos.



figura

Efectos del estrés sobre la función inmunitaria. Niveles de anticuerpos, producidos en respuesta a una vacuna anti-neumocócica, en la sangre de controles y de cuidadores antiguos y actuales de cónyuges con enfermedad de Alzheimer. (Modificado de Glaser, R., Sheridan, J., Malarkey, W. B., Mac Callum, R. C. y Kiecolt-Glaser, J. K. *Psychosoamtic Medicine,* 2000, *62,* 804-807).

Estrés y enfermedades infecciosas

Es frecuente que cuando una persona casada muere, su cónyuge fallezca poco después, muchas veces de una infección. De hecho, una amplia variedad de sucesos que a lo largo de la vida de una persona producen estrés pueden aumentar su vulnerabilidad a las enfermedades. Por ejemplo, Glaser y cols. (1987) observaron que los estudiantes de medicina eran más propensos a contraer infecciones agudas y a mostrar signos de depresión inmunitaria durante la época de exámenes finales. Además, las enfermedades autoinmunitarias suelen empeorar cuando una persona está sometida a estrés, como Feigenbaum, Masi y Kaplan (1979) observaron en el caso de la artritis reumatoide. En un estudio de laboratorio, Rogers y cols. (1980) encontraron que cuando se estresaba a las ratas, manipulándolas o situándolas ante un gato, llegaban a presentar un caso grave de enfermedad autoinmunitaria inducida artificialmente. Lehman y cols. (1991) observaron que la incidencia de diabetes en una cepa de ratas vulnerables a esta enfermedad autoinmunitaria era considerablemente más alta cuando se sometía a los animales a un estrés moderado crónico.

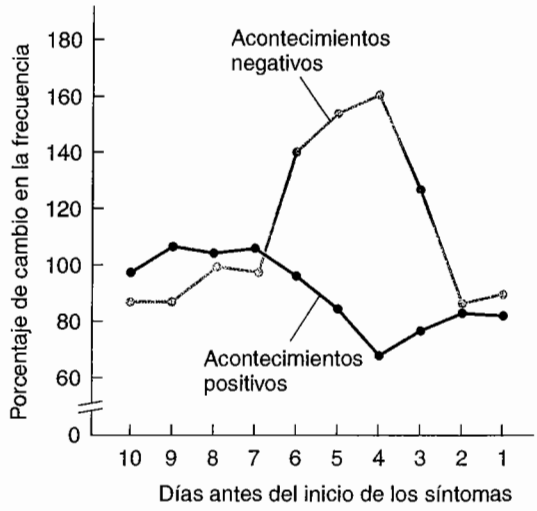


figura 17.18

Cambio en la media del porcentaje de la frecuencia de acontecimientos agradables y desagradable durante el período de diez días precedente al comienzo de síntomas de infección de las vías respiratorias altas.

(Basado en datos de Stone, A. A., Reed, B. R. y Neale, J. M. *Journal of Human Stress,* 1987, *13,* 70-74).

Stone, Reed y Neale (1987) intentaron determinar si los acontecimientos estresantes de la vida cotidiana podían predisponer a las personas a padecer infecciones respiratorias de las vías altas. Si una persona se expone a microrganismos que podrían causar tales enfermedades, los síntomas no aparecen hasta varios días después; es decir, hay un período de incubación entre la exposición y la manifestación de los signos propios de la enfermedad. Por lo tanto, los investigadores pensaron que si los acontecimientos estresantes deprimían la actividad del sistema inmunitario, cabría esperar que se diera una mayor incidencia de infecciones respiratorias varios días después de dicha situación de estrés. Para probar su hipótesis, pidieron a voluntarios que llevaran un registro diario de los sucesos agradables y desagradables en sus vidas durante unos tres meses. Los voluntarios también registraron diariamente cualquier malestar o síntoma de enfermedad.

Los resultados fueron los que se habían predicho: durante el período de tres a cinco días justo antes de mostrar síntomas de una infección respiratoria de las vías altas, las personas vivían una mayor cantidad de acontecimientos negativos y una menor de positivos (véase la ***figura 17.18).*** Stone y cols. (1987) sugirieron que este efecto se debe a una producción más baja de una inmunoglobulina determinada, presente en las secreciones de las membranas mucosas, como las de la nariz, boca, garganta y pulmones. Dicha inmunoglobulina, la IgA, actúa en tanto que primera defensa contra los organismos infecciosos que penetran por la nariz o la boca. Hallaron que la IgA se relaciona con el estado de ánimo: cuando un sujeto está triste o deprimido, sus niveles de IgA son más bajos de lo normal. Los resultados sugieren que el estrés causado por sucesos desagradables puede llevar a un aumento de la probabilidad de sufrir una infección de las vías respiratorias altas, al suprimir la producción de IgA.

Los resultados del estudio de Stone y colaboradores fueron confirmados por un experimento de Cohen, Tyrrell y Smith (1991.). Estos investigadores observaron que los sujetos a los que se les había administrado gotas nasales que contenían virus del resfriado eran mucho más propensos a padecerlo en el caso de haber vivido situaciones estresantes durante el año anterior o de haberse sentido amenazados, fuera de control, o sobrepasados por los acontecimientos (véase la ***figura 17.19).***

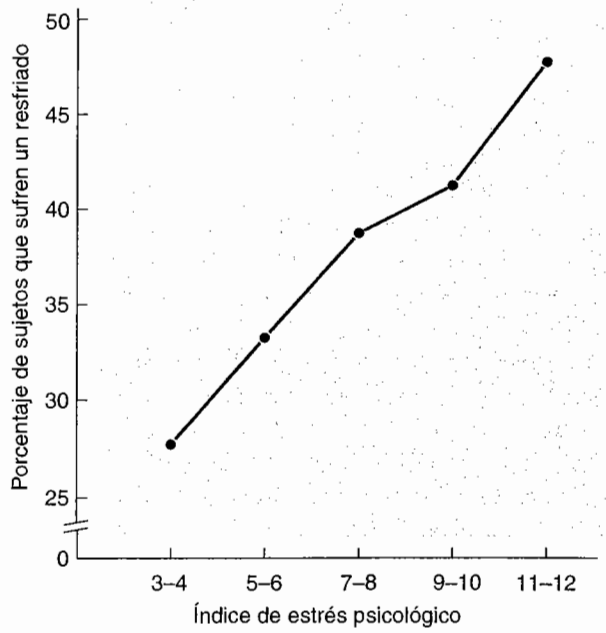


figura 17.19

Porcentaje de sujetos con resfriado en función de un índice de estrés psicológico.

(Modificado de Cohen, S., Tyrell, D. A. J. y Smith, A. P. *New England Journal of Medicine,* 1991, *325,* 606-612).

resumen intermedio

Trastornos por estrés

Las reacciones emocionales de las personas a los estímulos aversivos pueden perjudicar su salud. La respuesta de estrés, que Cannon denominó respuesta de lucha o huida, es útil como reacción a corto plazo ante estímulos amenazantes pero, a largo plazo, resulta perjudicial. Esta respuesta incluye un aumento de la actividad de la división simpática del sistema nervioso neurovegetativo y un incremento de la secreción de hormonas de la glándula suprarrenal: adrenalina, noradrenalina y glucocorticoides. La corticoliberina, que estimula la secreción de ACTH por parte del lóbulo anterior de la hipófisis, también se segrega en el encéfalo, donde induce algunas de las respuestas emocionales ante las situaciones estresantes.

Aunque los niveles altos de adrenalina y de noradrenalina pueden elevar la presión arterial, la mayor parte de los efectos nocivos para la salud provienen de los glucocorticoides. La exposición prolongada a niveles altos de estas hormonas puede aumentar la tensión arterial, dañar el tejido muscular, desembocar en infertilidad, frenar el crecimiento, inhibir la respuesta inflamatoria y deprimir la actividad del sistema inmunitario. También puede provocar lesiones en el hipocampo. El estrés agudo puede asimismo alterar la función hipocampal. Al menos algunos de estos efectos implican a la amígdala: las lesiones de dicha estructura reducen las consecuencias del estrés a corto plazo. La exposición prenatal a niveles excesivos de glucocorticoides (debido a estrés materno) produce cambios en el desarrollo que parecen predisponer a los animales a reaccionar más intensamente en situaciones estresantes.

La exposición a un estrés extremo también puede tener efectos duraderos; puede provocar que se manifiesten trastornos por estrés postraumático. Este trastorno, al que parecen ser más proclives las mujeres que los hombres, se asocia con déficits de memoria, problemas de salud y una disminución del tamaño del hipocampo. Los estudios realizados con gemelos indican que existe un componente hereditario en la vulnerabilidad al TEPT. En estudios de neuroimagen funcional se ha observado un aumento de actividad en la corteza prefrontal y la amígdala cuando los pacientes piensan en las situaciones que provocaron su trastorno. Las personas con TEPT tienen por lo general una disminución de la respuesta al cortisol ante una experiencia traumática; sin embargo, segregan grandes cantidades de CRH. Esta pauta de secreción sugiere que los receptores para los glucocorticoides del hipotálamo y el lóbulo anterior de la hipófisis, que inhiben la secreción de ACTH, se han hipersensibilizado.

Puesto que las consecuencias nocivas de muchos tipos de estrés derivan de cómo respondemos a éste, las diferencias individuales en variables de personalidad pueden alterar los efectos de las situaciones estresantes. Las investigaciones con gemelos señalan que la herencia es uno de los factores que determinan la reacción de un individuo ante el estrés. Otra variable importante es la capacidad de dar una respuesta de afrontamiento; ser capaz de hacerlo reduce considerablemente los efectos aversivos de las situaciones estresantes. Un estudio sugiere que la ejecución de una respuesta de afrontamiento produce la liberación de benzodiacepinas endógenas en neuronas cerebrales.

La psiconeuroinmunología es un campo de estudio relativamente nuevo que investiga las interacciones entre la conducta y el sistema inmunitario, mediadas por el sistema nervioso. El sistema inmunitario consta de varios tipos de leucocitos, los cuales originan respuestas, tanto inespecíficas como específicas, ante los microrganismos invasores. Las respuestas inespecíficas incluyen la reacción inflamatoria, el efecto antivírico del interferón y la acción de los linfocitos citolíticos naturales («células asesinas») contra los virus y las células cancerígenas. Las respuestas específicas incluyen respuestas de inmunidad química y de inmunidad celular. La inmunidad química se ejecuta mediante los linfocitos B, los cuales liberan anticuerpos que se unen a los antígenos de los microrganismos y los destruyen directamente o los convierten en el objetivo del ataque de otros leucocitos. La inmunidad celular está a cargo de los linfocitos T, cuyos anticuerpos permanecen unidos a sus membranas.

Se ha comprobado que una serie de situaciones estresantes aumentan la vulnerabilidad de las personas frente a las enfermedades infecciosas. El principal mecanismo por el que el estrés altera la función inmunitaria es el aumento de los niveles de glucocorticoides en sangre. Además, las aferencias neuronales a la médula ósea, los ganglios linfáticos y la glándula timo podrían asimismo intervenir; y parece ser que los opioides endógenos suprimen la actividad de los linfocitos citolíticos naturales.

Lecturas recomendadas

Ader, R., Felten, D. L. y Cohen, N. (Eds.). *Psychoneuroimmunology* (2ª ed.). San Diego: Academic Press, 1991.

Bauman, M. L. y Kemper, T. L. *The Neurobiology of Autism.* Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1994.

Brown, M. R., Koob, G. E. y Rivier, C. (Eds.). *Stress: Neurobiology and Neuroendocrinology.* Nueva York: Dekker, 1990.

Gershon, E. S. y Cloninger, C. R. *New Genetic Approaches to Mental Disorders.* Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.

Goodwin, D. W. y Guze, S. B. *Psychiatric Diagnosis* (5ª ed.). Nueva York: Oxford University Press, 1996.

Hollander, E. *Obsessive-Compulsive Related Disorders.* Washington, DC: American Psychiatric Press. 1993.

Yudofsky, S. C. y Hales, R. E. *The American Psychiatric Press Textbook of Neuropsychiatry.* Washington, DC: American Psychiatric Press, 1997.

Direcciones de internet recomendadas

Facts on Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) (Datos sobre el trastorno por estrés postraumático) (TEPT)

http://www.nimh.nih.gov/events/ptsdfact.htm

En esta página del NIH se discuten las causas y los síntomas de los TEPT y se encuentran enlaces con páginas clave sobre TEPT

On-line Anxiety Course (Curso de ansiedad *on-line*)

http://salmon.psy.plym.ac.uk/year2/anxiety.htm

Este sitio permite acceder a un exhaustivo material relacionado con la farmacología de la ansiedad.

The Emotional Brain (El cerebro emocional)

http://www.nimh.nih.gov/events/ledoux.htm

En este sitio se analizan pormenorizadamente las investigaciones del Dr. Joseph LeDoux que relacionan la emoción del miedo con mecanismos dentro de la amígdala.

Anxiety Disorder Education Program (Programa educativo sobre el trastorno de ansiedad)

http://www.nimh.nih.gov/anxiety/news/index.htm

Esta página del NIMH ofrece enlaces con artículos y hojas informativas sobre los trastornos de ansiedad.

Generalized Anxiety Disorder (Trastorno de ansiedad generalizada)

http://www.mentalhealth.com/dis/p20-an07.html

En este sitio se describen temas relacionados con el diagnóstico y el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

18 Drogadicción



Gerhard Richter, *Cloud*, «Nube», 1982. © Gerhard Richter. © Digital Image. © The Museum of Modern Art/Licensed by SCALA/Art Resource, NY

r e s u m e n

Características comunes de la adicción
Breve perspectiva histórica
Adicción física en comparación con adicción psicológica
Refuerzo positivo
Refuerzo negativo
Ansia y recaída
Resumen intermedio

Drogas de consumo frecuente
Opiáceos
Cocaína y anfetamina
Nicotina
Alcohol y barbitúricos
Cannabis
Resumen intermedio

Herencia y drogadicción
Estudios de herencia en seres humanos
Modelos animales de drogadicción
Resumen intermedio

Tratamientos para la drogadicción
Resumen intermedio

J. comenzaba a sentir que quizá sería capaz de rehacer su vida. Parecía como si su hábito de tomar drogas estuviera esfumándose. Había comenzado con ellas hacía ya varios años. Al principio, las había utilizado sólo en ocasiones especiales —fundamentalmente los fines de semana, en compañía de sus amigos—, pero la heroína pronto acabó con este propósito. Un conocido le enseñó a usar la aguja y la jeringuilla, y J. descubrió que el «subidón» que experimentaba era tan placentero, que ya no podía esperar toda la semana para su próxima cita. En poco tiempo ya se inyectaba todos los días. Poco después perdió su trabajo y, para sufragar los gastos de su adicción, comenzó a obtener dinero robando coches y ejerciendo de pequeño traficante. A medida que el tiempo transcurría, necesitó más y más heroína a intervalos cada vez más cortos, lo que le obligaba a buscar más dinero para adquirirla. Finalmente, fue arrestado y se le imputó un delito de venta de heroína a un agente encubierto.

El juez le ofreció a J. la oportunidad de evitar la cárcel si entraba en un programa de rehabilitación de drogas, y él aceptó. Al poco tiempo de iniciar el programa se dio cuenta de que se alegraba de haberse acogido a él. Ahora que estaba limpio y podía reflexionar sobre su vida, intuía cuál habría sido su destino si hubiera continuado tomando drogas. Aunque la abstinencia a heroína era algo que no quería experimentar de nuevo, no resultó tan duro como había temido. Los asesores del programa le dijeron que evitase su antiguo vecindario y que rompiese con sus colegas del pasado, y J. siguió su consejo. Permaneció limpio durante ocho semanas, consiguió un trabajo y encontró una mujer que le comprendía. Sabía que no había conseguido librarse de su hábito porque de vez en cuando, a pesar de sus mejores intenciones, se descubría a sí mismo pensando en la maravillosa paz que la heroína le proporcionaba. Aun así, todo parecía enderezarse.

Entonces, un día, mientras caminaba de casa al trabajo, al girar en una esquina vio un cartel pegado en la pared de un edificio. El cartel, de una agencia antidroga, mostraba toda la parafernalia de objetos relacionados con la droga, todo color: papelinas con polvo blanco derramándose, jeringuillas, agujas, una cuchara y una vela que se utilizaban para calentar y disolver la droga. J. experimentó una necesidad súbita e intensa de tomar un poco de heroína. Cerró los ojos, tratando de luchar contra esa sensación, pero todo lo que consiguió fue sentir un vacío en el estómago y un temblor en sus piernas. Sólo pensaba en conseguir una dosis. Se montó ágilmente en un autobús y se encaminó a su antiguo vecindario.

La drogadicción plantea un serio problema a nuestra especie. Téngase en cuenta los efectos desastrosos que causa el consumo excesivo de una de las drogas más antiguas, el alcohol: accidentes de automóvil, síndrome alcohólico fetal, cirrosis hepática, síndrome de Korsakoff, e incremento del índice de enfermedad cardíaca y el de hemorragia cerebral. El tabaquismo (la adicción a la nicotina) incrementa notablemente las posibilidades de morir a causa de cáncer de pulmón, crisis cardíacas e ictus. Las mujeres que fuman dan a luz niños más pequeños y menos sanos. La adicción a la cocaína puede producir comportamientos psicóticos, lesión cerebral, y muerte por sobredosis. La feroz competición por el lucrativo mercado ilegal aterroriza a los vecindarios, corrompe los sistemas jurídicos y policiales y causa muchas muertes violentas. El consumo de «drogas de diseño» expone a los usuarios a peligros desconocidos de drogas que no han sido probadas antes, muchas de las cuales están contaminadas por otros productos, como pudieron descubrir aquellas personas que desarrollaron enfermedad de Parkinson tras tomar un opiáceo sintético contaminado con una neurotoxina. Los adictos que se administran las drogas por vía intravenosa corren un serio riesgo de contraer SIDA, hepatitis y otras enfermedades infecciosas. ¿Qué es lo que hace que estas drogas sean tan atractivas para tanta gente?

La respuesta, como se habrá supuesto basándose en lo aprendido hasta aquí sobre la fisiología del refuerzo en el capítulo 13, es que todas estas sustancias estimulan los mecanismos cerebrales del refuerzo positivo. Además, algunas de ellas eliminan o reducen las sensaciones y sentimientos desagradables, que incluso los fármacos producen. Las consecuencias inmediatas de estas drogas son incluso más potentes que la consciencia de los riesgos y perjuicios que ocasionarán en el futuro.

Características comunes de la adicción

El término *adicción* deriva del vocablo latino *addicere*, «condenar». Alguien que es adicto a una droga está, de alguna manera, condenado a unas condiciones de servilismo involuntario, está obligado a cumplir las demandas de su dependencia a las drogas.

Breve perspectiva histórica

Hace mucho, las personas descubrieron que muchas sustancias halladas en la naturaleza —principalmente hojas, semillas y raíces de plantas pero también algunos productos animales— tenían cualidades medicinales. Descubrieron hierbas que ayudaban a prevenir infecciones, que promovían la salud, que calmaban un dolor de estómago, que reducían el dolor, o que ayudaban a mantener el sueño durante la noche. También descubrieron «drogas recreativas» —drogas que producían efectos placenteros cuando se ingerían, bebían o fumaban. La droga recrea-

Tabla 18.1

Drogas adictivas

DROGA	LUGARES DE ACCIÓN
Alcohol etílico	Receptor NMDA (antagonista indirecto); receptor $GABA_A$ (antagonista indirecto),
Barbitúricos	Receptor $GABA_A$ (agonista indirecto)
Benzodiacepinas (tranquilizantes)	Receptor $GABA_A$ (agonista indirecto)
Cannabis (marihuana)	Receptor canabinoide CB1 (agonista)
Nicotina	Receptor ACh nicotínico (agonista)
Opiáceos (heroína, morfina, etc)	Agonistas de los receptores opioides μ y δ
Fenciclidina (PCP) y ketamina	Receptor NMDA (antagonista indirecto)
Cocaína	Bloquea la recaptación de dopamina (y de serotonina y noradrenalina)
Anfetamina	Causa la liberación de dopamina (haciendo que los transportadores funcionen a la inversa)

Fuente: Modificado de Hyman, S. E. y Malenka, R. C. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2001, *2,* 695-703.

tiva más universal, y quizás la primera que descubrieron nuestros ancestros, es el alcohol etílico. Las esporas de levadura están presentes en todas partes, y estos microrganismos pueden alimentarse en soluciones dulces y producir alcohol como un producto secundario. Indudablemente, las personas de muchas partes diferentes del mundo descubrieron los efectos placenteros de la ingesta de líquidos que se habían dejado reposar por un tiempo, como el zumo que se había acumulado en el fondo de un contenedor de fruta. El zumo podía volverse agrio y con mal sabor debido a la acción de las bacterias, pero los efectos del alcohol animaron a las personas a experimentar, lo que condujo al desarrollo de una gran variedad de bebidas fermentadas.

Nuestros antepasados también descubrieron otras drogas recreativas. Algunas de ellas se consumían sólo localmente; otras se volvieron tan populares que su cultivo en cosechas comerciales se extendió por todo el mundo. Por ejemplo, los asiáticos descubrieron los efectos de la savia de la amapola del opio y la bebida hecha de las hojas de la planta del té, los indios descubrieron los efectos del *cannabis*[1] fumado, los sudamericanos descubrieron los efectos de las hojas de coca masticadas y realizaron una bebida de los granos de café, y los norteamericanos descubrieron los efectos de la planta del tabaco fumada. Muchas de las drogas que descubrieron servían para proteger a las plantas de los animales (principalmente insectos) que las comían. Aunque las drogas eran tóxicas si se tomaba la cantidad suficiente, nuestros antepasados aprendieron a tomar estas drogas en cantidades que no les hicieran enfermar —al menos, no enseguida—. Los efectos de esas drogas en su cerebro les hacían volver a por más.

La tabla 18.1 enumera las principales drogas adictivas e indica sus lugares de acción.

Adicción física en comparación con adicción psicológica

Algunas drogas tienen efectos reforzantes muy potentes, lo que conduce a muchas personas a abusar de ellas o incluso volverse adictos a ellas. Muchas personas (psicólogos, profesionales de la salud y profanos en la materia) creen que la «verdadera» adicción está causada por los efectos fisiológicos desagradables que suceden cuando un adicto intenta detener el consumo de la droga. Por ejemplo, Eddí y cols. (1965) definieron la *dependencia física* como «un estado adaptativo que se manifiesta por intensas alteraciones físicas cuando se suspende la administración de una droga» (p. 723) Por el contrario, definieron la *dependencia psíquica* como un estado en el que una droga produce «una sensación de satisfacción y una motivación psíquica que requiere la administración periódica o continuada de la droga para producir placer o evitar sensaciones desagradables» (p. 723). Muchas personas consideran esta última menos importante que la primera, pero como se verá, lo cierto es lo contrario.

[1] Este término suele hacer referencia a los estupefacientes que se obtienen de la planta del cáñamo, como la marihuana, el hachís o la grifa (N. de la R.).

Durante muchos años, la adicción a la heroína se consideró como el prototipo de todas las adicciones a drogas. Las personas que habitualmente toman heroína se vuelven físicamente dependientes de la droga; es decir, muestran *tolerancia* y síntomas de *abstinencia*. Como se vio en el capítulo 4, la **tolerancia** es la disminución de la sensibilidad a la droga como consecuencia de su consumo continuado; para que la droga sea efectiva, el consumidor debe tomar cada vez mayores cantidades de la droga. Una vez que una persona ha tomado un opiáceo con la suficiente regularidad como para desarrollar tolerancia, sufrirá un síndrome de abstinencia si deja de tomar la droga. Los **síntomas de abstinencia** son principalmente los opuestos a los efectos de la propia droga. Los efectos de la heroína —euforia, estreñimiento y relajación— conducen a los efectos de abstinencia de disforia, calambres, diarrea y agitación.

La mayoría de los investigadores creen que la tolerancia se produce por los intentos del organismo para compensar la situación anómala producida por la intoxicación con heroína. La droga altera los mecanismos homeostáticos en el cerebro, y en reacción estos mecanismos empiezan a producir efectos opuestos a los producidos por la droga, compensando parcialmente la alteración del nivel óptimo. Estos mecanismos compensatorios explican por qué se necesita tomar más y más heroína para conseguir los efectos que se produjeron cuando la persona se inició en la droga. Estos mecanismos también explican el síndrome de abstinencia: cuando una persona deja de tomar la droga, los mecanismos compensatorios se hacen sentir por sí mismos, sin ser contrarrestados por la acción de la droga.

La adicción a heroína ha proporcionado un ejemplo tan sorprendente de drogodependencia que algunas autoridades han llegado a la concusión de que no existe adicción «real» si una droga no provoca tolerancia y síndrome de abstinencia. Sin duda, el síndrome de abstinencia dificulta que las personas dejen de tomar heroína: las mantienen enganchadas. Sin embargo, este síndrome no explica por qué una persona se hace adicta a la heroína; este hecho se explica por los efectos reforzantes de la droga. Desde luego, las personas no empiezan a tomar heroína para volverse físicamente dependientes de ella y para sentirse desgraciadas cuando dejen de tomarla. En vez de eso, comienzan a tomarla porque les hace sentir bien.

Quizás la mejor prueba de que la tolerancia y la abstinencia no son las causas de la adicción es el hecho de que el consumo prolongado de algunos compuestos —en particular, los agonistas β-adrenérgicos inhalados que se utilizan para tratar el asma; los agonistas α-adrenérgicos utilizados como descongestionantes nasales; y varios compuestos utilizados para tratar la hipertensión y el dolor de la angina de pecho— llevan a tolerancia y abstinencia, pero no son por sí mismos adictivos (Hyman y Malenka, 2001).

En el pasado, la preocupación con la dependencia «física» a la droga ha llevado a desatender las propiedades adictivas de algunas drogas. Por ejemplo, algunas drogas muy potentes, incluyendo la cocaína, no producen dependencia física. Es decir, las personas que toman esta droga no muestran tolerancia, y, si dejan de tomarla, no muestran un síndrome de abstinencia significativo. Como resultado, los expertos han creído durante varios años que la cocaína era una droga relativamente inocua, que no jugaba en la misma división que la heroína. Obviamente, estaban equivocados; la cocaína es incluso más potente que la heroína.

La lección más importante que se puede aprender de la distinción equivocada entre adicción «fisiológica» y «psicológica» es que nunca se debe subestimar la importancia de los factores «psicológicos». Después de todo, dado que la conducta está controlada por circuitos de neuronas en el encéfalo, incluso los factores «psicológicos» incluyen mecanismos fisiológicos. Las personas suelen prestar más atención a los síntomas fisiológicos que a los psicológicos porque los consideran más «reales». Pero la investigación comportamental indica que una preocupación por los síntomas fisiológicos puede dificultar nuestro conocimiento de las causas de la adicción.

Refuerzo positivo

Las drogas que llevan a la adicción deben primero reforzar la conducta de las personas. Como se vio en el capítulo 13, el refuerzo positivo se refiere al efecto que tienen ciertos estímulos en las conductas que les preceden. Si, en una situación particular, una conducta es seguida regularmente de un estímulo apetitivo (uno al que el organismo tenderá a aproximarse), entonces esa conducta se volverá más frecuente en esa situación. Por ejemplo, si una rata hambrienta choca accidentalmente con una palanca y recibe algo de comida, aprenderá al final a presionar dicha palanca. Lo que realmente parece ocurrir es que la aparición de un estímulo apetitivo activa un mecanismo de refuerzo en el cerebro que aumenta la probabilidad de la respuestas más reciente (en nuestro caso, el presionar la palanca) en la situación presente (la cámara que contiene la palanca).

Las drogas adictivas tienen efectos reforzantes. Es decir, sus efectos incluyen la activación del mecanismo de

tolerancia Hecho por el cual se ha de incrementar progresivamente la dosis de una droga para que su administración produzca un efecto concreto; está originada por la puesta en marcha de mecanismos compensatorios que se oponen a los efectos de la droga.

síntomas de abstinencia Aparición de síntomas opuestos a aquellos producidos por una droga cuando se cesa bruscamente su consumo. Están originados por mecanismos compensatorios.

refuerzo. Esta activación fortalece la respuesta a la que se asocia. Si la droga se tomó por una ruta de acción rápida como inyección o inhalación, la última respuesta será el acto de tomar la droga, de manera que la respuesta será reforzada. Esta forma de refuerzo es poderosa e inmediata y trabaja en una amplia variedad de especies. Por ejemplo, una rata o un mono aprenderán rápidamente a presionar una palanca que controla el dispositivo que inyecta cocaína a través de un tubo de plástico insertado en la vena.

Papel en la drogadicción

Cuando ocurre un estímulo apetitivo, generalmente es porque se acaba de hacer algo que hace que suceda —y no porque un experimentador estuviera controlando la situación—. La eficacia de un estímulo reforzante es mayor si ocurre inmediatamente después de la respuesta. Si el estímulo reforzante se retrasa, se vuelve considerablemente menos eficaz. La razón de este hecho puede encontrarse al examinar la función del condicionamiento instrumental: el aprendizaje de las consecuencias de nuestra propia conducta. Normalmente, las causas y los efectos están estrechamente relacionados en el tiempo; se hace algo, y algo pasa, bueno o malo. Las consecuencias de las acciones nos enseñan a repetir o no la acción, y los acontecimientos que suceden a una respuesta después de más de unos pocos segundos probablemente no fueron causados por esa respuesta.

Un experimento realizado por Logan (1965) ilustra la importancia de la urgencia del refuerzo. Logan entrenó a ratas hambrientas a correr por un simple laberinto en el cual un solo paso conducía a dos pasillos. Al final de un pasillo la rata encontraría una pequeña pieza de comida. Al final del otro pasillo recibirían mucha más comida, pero sería suministrada solo tras una demora. Aunque la estrategia más inteligente sería entrar en el segundo pasillo y esperar la mayor cantidad de comida, las ratas eligieron tomar la pequeña cantidad de comida que se suministraba enseguida. La urgencia del refuerzo tenía preferencia sobre la cantidad.

Este fenómeno explica porqué las drogas más adictivas son aquellas que tienen efectos inmediatos. Como se vio en el capítulo 4, los consumidores de drogas prefieren la heroína a la morfina no porque la heroína tenga un efecto *diferente*, sino porque tiene un efecto más *rápido*. De hecho, la heroína se convierte en morfina tan pronto como alcanza el encéfalo. Pero debido a que la heroína es un lípido más soluble, atraviesa la barrera hematoencefálica más rápidamente, y sus efectos sobre el encéfalo se sienten antes que los de la morfina. El refuerzo más potente tiene lugar cuando las drogas producen cambios repentinos en la actividad de los mecanismos cerebrales de refuerzo; los cambios lentos son mucho menos reforzantes. Una persona que toma una droga adictiva busca un «*colocón*» repentino, producido por la acción rápida de la droga. (Como se verá más tarde, el uso de la metadona en el tratamiento de la adicción a los opiáceos y los parches de nicotina para tratar la adicción al tabaco se basan en este fenómeno).

Antes se planteó la pregunta de por qué las personas se exponen a los riesgos asociados a las peligrosas drogas adictivas. ¿Quién elegiría racionalmente volverse un adicto a una droga que produce efectos agradables a corto plazo, pero también produce a largo plazo efectos aversivos incluso más potentes: pérdida del empleo y el estatus social, problemas legales y posible encarcelamiento, daño a la salud e incluso muerte prematura? La respuesta es que, como se vio, nuestro sistema cerebral de refuerzo evolucionó para habérselas con los efectos *inmediatos* de nuestra conducta. Los efectos reforzantes inmediatos de una droga adictiva pueden, en algunos individuos, prevalecer sobre el reconocimiento de los efectos aversivos a largo plazo. Afortunadamente, la mayoría de las personas son capaces de resistir los efectos a corto plazo; sólo una minoría de las personas que prueban las drogas adictivas continúa consumiéndolas hasta volverse dependientes a ellas.

Si una droga adictiva se toma por una vía de acción lenta, el refuerzo también puede ocurrir, pero el proceso es algo más complicado. Si una persona toma una píldora y varios minutos después experimenta una sensación de euforia, ciertamente recordará el hecho de tragar la pastilla. El recuerdo de esta conducta activará algunos de los mismos circuitos neurales implicados en tragar la píldora; y el mecanismo de refuerzo, ahora activo debido a los efectos de la droga, reforzará la conducta. En otras palabras, la capacidad de las personas para recordar haber practicado una conducta hace posible que se refuerce su conducta vicaria o indirectamente. La contigüidad se da entre un acto imaginado y un estímulo reforzante —la euforia producida por la droga—. Otros procesos cognitivos también contribuyen al refuerzo, como la expectativa de que se den efectos euforizantes. Quizás alguien diga: «¡tómate una de estas píldoras; tendrás un gran 'subidón'!» Pero si un animal no humano ingiere una de estas píldoras, no es probable que su conducta se refuerce. Para cuando suceden los efectos eufóricos, el animal estará haciendo otra cosa distinta que ingerir la droga. Sin la capacidad de recordar una conducta anterior y activar así los circuitos involucrados en la práctica de esa conducta, el desfase entre la conducta y el efecto reforzante de la droga impide que el animal aprenda a tomar la droga. Como se vera más adelante en este capítulo, los investigadores han ideado maneras de enseñar a los animales a volverse adictos a drogas que tienen efectos diferidos, tales como el alcohol.

Mecanismos neurales

Como se vio en el capítulo 13, todos los reforzadores naturales que han sido estudiados hasta ahora (como la comida para un animal hambriento, agua para uno sediento, o el contacto sexual) tienen un efecto fisiológico

común: causan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (White, 1996). Este efecto no es indudablemente el único de los estímulos reforzantes, e incluso los estímulos aversivos pueden desencadenar la liberación de dopamina (Salamone, 1992). Pero aunque todavía queda mucho por saber sobre las bases neurales del refuerzo, la liberación de dopamina parece ser una condición *necesaria* (pero no *suficiente*) para que tenga lugar el refuerzo positivo.

Las drogas adictivas —entre ellas, la anfetamina, la cocaína, los opiáceos, la nicotina, el alcohol, la PCP y el *cannabis*— desencadenan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, como se comprueba mediante microdiálisis (Di Chiara, 1995). Algunas drogas lo hacen aumentando la actividad de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico, que se origina en el área tegmental ventral y termina en el núcleo *accumbens* (y algunas otras regiones del prosencéfalo). Otras drogas inhiben la recaptación de dopamina por los botones terminales y así facilitan los efectos postsinápticos de la dopamina. Si se evita la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* dañando las neuronas mesolímbicas, la mayoría de las drogas adictivas pierden sus efectos reforzantes. Los detalles sobre cómo drogas específicas interactúan con el sistema dopaminérgico mesolímbico se describen más adelante.

Refuerzo negativo

Probablemente se haya oído la vieja broma en la que alguien dice que la razón por la que golpea su cabeza contra la pared es que «me siento tan bien cuando me paro». Por supuesto, esa broma es divertida (bueno, medio divertida) porque sabemos que aunque alguien no podría actuar así, dejar de golpear nuestra cabeza contra la pared es ciertamente mejor que continuar haciéndolo. Si alguien más comenzara a golpearnos en la cabeza y fuésemos capaces de hacer algo para hacerle parar, cualquier cosa que hiciéramos podría ciertamente ser reforzada.

Una conducta que pone fin (o reduce) a un estímulo aversivo se verá reforzada. Este fenómeno se conoce como **refuerzo negativo**, y su utilidad es obvia. Por ejemplo, considérese el siguiente escenario: una mujer que está en una casa alquilada no puede dormir por el ruido desagradable que hace la calefacción. Va al sótano para descubrir la fuente del ruido y finalmente da patadas al lado del depósito de aceite. El ruido cesa. La próxima vez que la calefacción haga ruido, inmediatamente irá al sótano y dará patadas al lado del depósito del aceite. El ruido desagradable (el estímulo aversivo) se termina cuando la mujer da una patada al lado del depósito del aceite (la respuesta), de manera que la respuesta es reforzada.

Merece la pena apuntar que el *refuerzo negativo* no debe ser confundido con el *castigo*. Ambos fenómenos implican estímulos aversivos, pero mientras a uno se responde más probablemente, al otro se responde con menos probabilidad. Para que el refuerzo negativo ocurra, la respuesta debe hacer que el estímulo desagradable termine (o al menos disminuya). Para que el castigo ocurra, la respuesta debe hacer que el estímulo desagradable tenga lugar. Por ejemplo, si un niño pequeño toca una ratonera y se daña el dedo, no es probable que vuelva a tocar una ratonera. El estímulo doloroso castiga la conducta de tocar la ratonera.

Como se vio antes en este capítulo, los efectos de abstinencia, que ocurren cuando un usuario habitual de una droga deja de tomarla, son desagradables. Aunque parece que el refuerzo positivo es lo que provoca que se tome la droga al principio, la reducción de los efectos de abstinencia ciertamente desempeñan un papel en el mantenimiento de la adicción a las drogas. Los efectos de la abstinencia son desagradables, pero tan pronto como se toma la droga, estos efectos desaparecen, produciendo refuerzo negativo.

El refuerzo negativo podría también explicar la adquisición de la adicción a drogas bajo ciertas condiciones. Si una persona está sufriendo unas sensaciones desagradables y entonces toma una droga que elimina estas sensaciones, la conducta de toma de droga de la persona es probable que sea reforzada. Por ejemplo, el alcohol puede aliviar las sensaciones de ansiedad. Si una persona se encuentra en una situación que le aumenta la ansiedad, encontrará que tomar una copa o dos le hace sentir mucho mejor. De hecho, las personas a menudo anticipan este efecto y comienzan a beber antes de que la situación ocurra.

Ansia y recaída

¿Por qué los adictos a la droga desean drogas? ¿Por qué tal ansia («*craving*») se da incluso tras un largo periodo de abstinencia? Incluso después de estar meses y años sin tomar una droga adictiva, un antiguo adicto a la droga puede experimentar a veces un ansia intensa que le lleva a recaer. Claramente, tomar una droga durante un periodo de tiempo prolongado tiene que producir algunos cambios a largo plazo en el cerebro que aumentan la probabilidad de recaída en la droga. Entender este proceso puede ayudar a los clínicos a idear terapias que ayudarán a las personas a romper su dependencia de las drogas de una vez por todas.

Robinson y Berridge (1993) sugieren que cuando una droga adictiva activa el sistema dopaminérgico mesolím-

refuerzo negativo La eliminación o disminución de un estímulo aversivo que es contingente con una respuesta particular, con un aumento en la frecuencia de la respuesta de la rata.

bico, los estímulos presentes en ese momento adquieren una *relevancia de incentivo*. Esto significa que los estímulos asociados con la toma de la droga se vuelven excitantes y motivadores —una provocación para actuar—. Cuando una persona con una historia de drogadicción ve estos estímulos o piensa en ellos, experimenta ansia —un deseo intenso de tomar la droga—. Repárese en que esta hipótesis no implica que el ansia se deba únicamente a una sensación desagradable, como se describió en la sección previa. Koob y Le Moal (2000) proponen que la drogadicción implica «un ciclo en espiral de pérdida de regulación de los sistemas cerebrales de refuerzo que aumenta progresivamente, llevando a un consumo compulsivo y la pérdida de control sobre el consumo de la droga» (p. 97). Aluden a estos cambios en los mecanismos cerebrales del refuerzo como *alostasis*, un cambio a largo plazo en el valor fijo establecido para regular estos mecanismos. (El término se relaciona con la homeostasis, que, como se vio en el capítulo 11, se refiere a un proceso de regulación fisiológica. *Allos* es la palabra griega para «otro» y de ella procede el término inglés «*else*»).

Como todo el mundo sabe, el sabor de una comida puede provocar hambre, que es por lo que las cosas apetitosas que se toman antes de una comida se llaman aperitivos. Para una persona con una historia de drogadicción, una pequeña dosis de la droga tiene efectos similares: aumenta el ansia, o el apetito por la droga. El mismo fenómeno se observa en los animales de laboratorio. Si una rata que ha sido entrenada para autoadministrarse cocaína recibe una pequeña dosis de la droga, el animal desencadenará conductas que aprendió previamente para obtener la droga.

Mediante el proceso de condicionamiento clásico, los estímulos que se han asociado a las drogas en el pasado pueden también inducir el ansia. Por ejemplo, es probable que el alcohólico que ve una botella de licor que sienta la urgencia de tomar una copa. En el pasado, las agencias que patrocinaban los programas en contra de la adicción, algunas veces preparaban carteles ilustrando los daños de la toxicomanía en los que se mostraba la parafernalia de la droga —jeringuillas, agujas, cucharas, montones de polvo blanco, etc.—. Posiblemente, estos carteles lograban recordar a las personas que no consumían drogas que debían evitarlas. Pero se sabe que su efecto en personas que estaban intentando superar un hábito de drogadicción era exactamente el opuesto al que pretendían. Como se vio en la introducción de este capítulo, un antiguo consumidor de droga podría ver el póster, y la visión de la parafernalia de la droga intensificaría la urgencia de tomarla otra vez. Por esta razón, estos carteles ya no se utilizan en campañas contra la adicción a drogas.

Una de las maneras en que se ha investigado el ansia de droga en animales de laboratorio es a través del *modelo de restablecimiento* de la búsqueda de la droga. Primero se entrena a los animales para que ejecuten una respuesta (por ejemplo, presionar una palanca), la cual se refuerza con inyecciones intravenosas de una droga como cocaína. Después, la respuesta se extingue suministrando inyecciones de una solución salina en lugar de la droga. Una vez que el animal ha dejado de responder, se le administra un inyección «libre» de la droga o se presenta un estímulo que se ha asociado con ella. En respuesta a estos estímulos, los animales empiezan de nuevo a dar la respuesta de apretar la palanca (Shalev, Grimm, y Shaham, 2002). Presumiblemente, este tipo de recaída (restablecimiento de una respuesta previamente extinguida) es un buen modelo del ansia que motiva la conducta de búsqueda de la droga en un antiguo adicto.

No es sorprendente que las recaídas impliquen la activación del sistema mesolímbico de las neuronas dopaminérgicas. Si una droga que evita los potenciales de acción se inyecta directamente en el núcleo *accumbens*, una dosis «libre» de cocaína no restablece la respuesta en las ratas (Grimm y See, 2000). Además, la desactivación del área tegmental ventral o de la corteza prefrontal con una droga que estimula los receptores inhibitorios GABA, evita que una dosis de cocaína cause recaída (McFarland y Kalivas, 2001). La cocaína parece que activa directamente un circuito desde la corteza prefrontal al núcleo *accumbens* vía el área tegmental ventral; la infusión de esta droga en la corteza prefrontal o el núcleo *accumbens* reinstaura la búsqueda de cocaína en ratas (Park y cols., 2002).

Parece que ser que la recaída causada por los estímulos previamente asociados a la cocaína implican tanto a la amígdala como al sistema mesolímbico dopaminérgico. Varios estudios han encontrado que las lesiones o la inactivación temporal de la amígdala basolateral suprimen el restablecimiento de la respuesta cuando a las ratas se les presentan los estímulos previamente asociados con la cocaína (Everitt y Wolf, 2002). Como se vio en el capítulo 13, la amígdala juega un papel esencial en el refuerzo condicionado. Presumiblemente, esta estructura está implicada así mismo en el ansia condicionada por las drogas.

La evidencia obtenida tanto en humanos como en animales de laboratorio indican que el consumo a largo plazo de las drogas produce, de hecho, cambios a largo plazo en el cerebro. Consideremos primero a los seres humanos. Una revisión de Goldstein y Volkow (2002) describió que la mayoría de los estudios de imagen funcional muestran la activación de la corteza orbitofrontal y de la corteza anterior cingulada en el consumo o el ansia de una droga adictiva. Durante la abstinencia, estas regiones generalmente muestran un descenso en el nivel de activación en consumidores de drogas. Por ejemplo, Wang y cols. (1999) indujeron el ansia en consumidores de cocaína haciendo que describieran su propio método para preparar la cocaína. Como condición control, les pidieron que hablaran de su árbol familiar.

Los escáneres TEP revelaron que la corteza orbito frontal se activaba mientras los sujetos tenían ansia de cocaína (véase la ***figura 18.1***).

En otro estudio con TEP, Volkow y cols. (1992) examinaron el flujo sanguíneo cerebral regional de consumidores de cocaína y sujetos controles durante condiciones de descanso. Como muestra la figura 18.2, la actividad de la corteza prefrontal y la corteza cingulada anterior en los consumidores de cocaína durante la abstinencia era menor que en los sujetos normales (véase la ***figura 18.2***).

Los estudios con animales de laboratorio han encontrado también cambios en la función del cerebro tras la administración de drogas adictivas. Algunos de estos cambios implican potenciación o depresión a largo plazo-cambios en la potencia sináptica que juega un papel en el aprendizaje y la memoria. En primer lugar, varios estudios han mostrado que la potenciación y la depresión a largo plazo dependiente del receptor NMDA puede tener lugar en el núcleo *accumbens* y en el área tegmental ventral. (para una revisión, véase Hyman y Malenka, 2001) Ungless y cols. (2001) encontraron que la administración de cocaína induce potenciación a largo plazo en el área tegmental ventral robusteciendo la transmisión sináptica

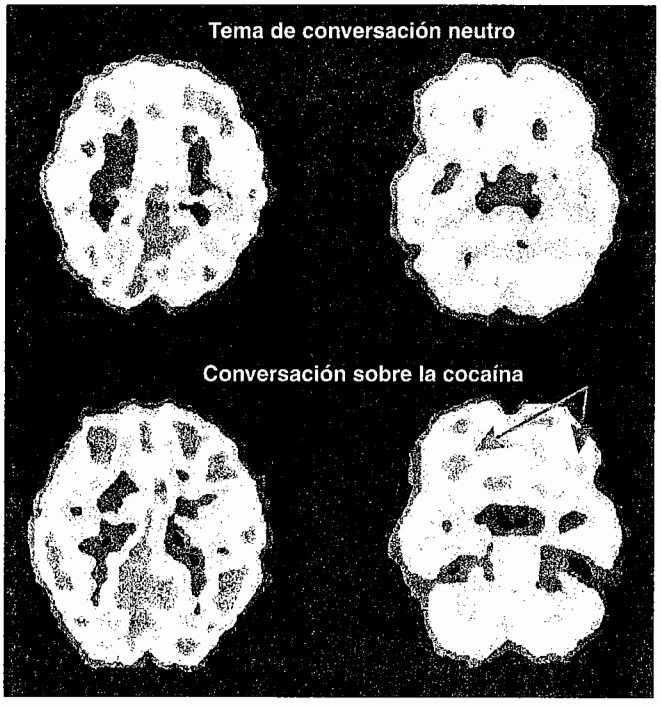
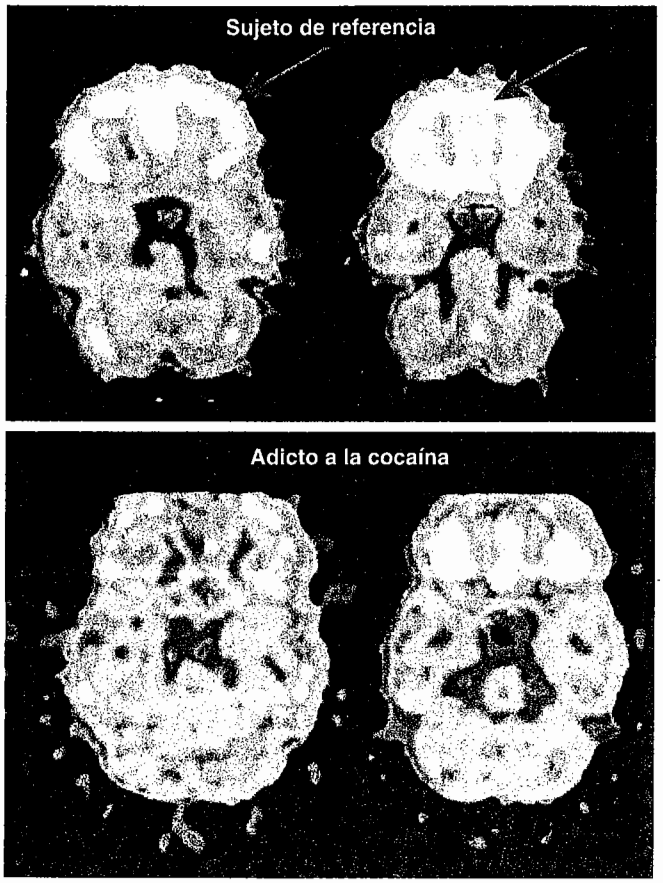


Figura 18.1

Ansia de cocaína. Las imágenes de TEP muestran activación de la corteza orbitofrontal (flechas) en consumidores de cocaína durante fase de abstinencia al describir el método que seguían para preparar la cocaína.
(De Wang, Wang, G.-J., Volkow, N. D:, Fowler, J. S., Cervany, P., Hitzemann, R. J., Pappas, N. R., Wong, C. T. y Felder, C. *Life Sciences*, 1999, *64*, 775-784).



18.2

Efectos del consumo previo de cocaína en el flujo cerebral sanguíneo en estado de reposo. Las imágenes de TEP muestran mayor actividad en la corteza prefrontal y la corteza anterior cingulada en un sujeto normal que en un consumidor de cocaína en fase de abstinencia.
(De Volkow, N. D., Hitzemann, R, Wang, G.-J., Fowler, J. S., Wolf, A. P., Dewey, S. L. y Handlesman, L. *Synapse*, 1992, *11*, 184-190).

entre las sinapsis glutamatérgicas y las neuronas dopaminérgicas allí localizadas. Robinson y cols. (2001) encontraron un aumento en la ramificación dendrítica y un aumento en el número de espinas dendríticas en neuronas del núcleo *accumbens* y la corteza prefrontal en ratas que se habían autoadministrado previamente cocaína una hora cada día durante un mes. Finalmente, Vorel y cols. (2001) estimularon los axones glutamatérgicos en una porción de la formación hipocampal que proyecta al área tegmental ventral. La estimulación produjo una activación a largo plazo de neuronas en el área tegmental ventral, aumentó la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, y restableció la conducta de búsqueda de cocaína.

Otros estímulos también pueden desencadenar la conducta de búsqueda de la droga. Por ejemplo, los clínicos han observado durante mucho tiempo que las situaciones estresantes pueden causar que un adicto antiguo recaiga.

Presumiblemente, el efecto intenso, placentero de la droga les ayuda a olvidarse de sus dificultades actuales. Estos efectos se han observado en ratas que han aprendido previamente a autoadministrarse cocaína o heroína. Covington y Mizeck (2001) emparejaron ratas no manipuladas con ratas que habían sido entrenadas para convertirse en dominantes. Tras ser derrotadas por las ratas dominantes, las ratas socialmente estresadas se volvieron más sensibles a los efectos de la cocaína y mostraron consumo compulsivo —autoadministración de grandes cantidades de la droga—. Costeen, Miserendino y Kehoe (2002) demostraron que el estrés que ocurre en etapas tempranas de la vida puede tener efectos a largo plazo. Provocaron estrés a ratas de corta edad aislándolas de sus madres y hermanos por una hora al día durante ocho días. Cuando se les dio la oportunidad de inyectarse ellas mismas cocaína, adquirieron rápidamente el hábito y tomaron más droga que las ratas controles que nunca habían sido estresadas (véase la ***figura 18.3)***.

Si el estrés (social o de otro tipo) aumenta la vulnerabilidad ante el poder adictivo de las drogas estimulantes, entonces quizás lo opuesto al estrés social —llamémoslo satisfacción social— pueda proporcionar alguna protección contra la adicción. Un estudio reciente demostró justo este efecto. Morgan y cols. (2002) colocaron macacos juntos en pequeños grupos. Una vez que cada grupo de animales establecía su orden de dominancia social, los investigadores llevaban a cabo exploraciones con TEP que medían el nivel de receptores de dopamina D_2 en el encéfalo de los monos, y también les permitían inyectarse ellos mismos cocaína. Los investigadores encontraron que los niveles de receptores D_2 aumentaban en los cerebros de los monos dominantes y que sólo los monos subordinados se volvían adictos a la droga. Estos resultados sugieren que los animales que recibían satisfacción de su situación social tenían menos necesidad de refuerzo artificial que aquellos que tenían una relación subordinada con ellos.

Varios estudios han encontrado que el ansia de la droga producida por el estrés depende de la secreción de la corticoliberina (CRH). Como se vio en el capítulo 17, la CRH es un neuropéptido que se libera en varias regiones del encéfalo, el cual desempeña un papel importante en la respuesta al estrés. Erb y Stewart (1999) dejaron que las ratas se administraran a sí mismas cocaína durante nueve-diez días y luego extinguieron la respuesta dando a los animales inyecciones de una solución salina cuando presionaban la palanca. Después, administraron a las ratas una débil descarga eléctrica en las patas, lo que hizo que los animales volvieran a presionar la palanca Esta recaída no ocurría si los experimentadores habían infundido previamente un antagonista del receptor CRH en el *núcleo del lecho de la estría terminal* (NLET), una región del cerebro rostral a la amígdala que contiene un gran número de receptores CRH. En un estudio posterior, Erb y cols. (1991) encontraron que la actividad de las neuronas secretoras de CRH del núcleo central de la amígdala que proyecta al NLET es responsable de este efecto de recaída, actuando como iniciador. Como se vio en el capítulo 11, el núcleo central de la amígdala desempeña un papel crucial en la organización de una serie de respuestas emocionales aversivas, y el restablecimiento de la autoadministración de cocaína inducida por estrés parece ser otra más de las respuestas que controla este núcleo.

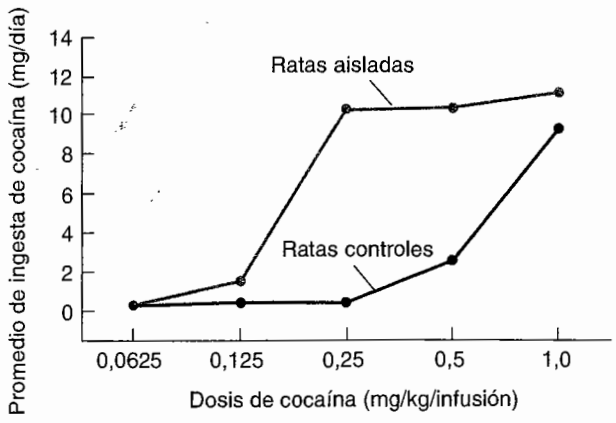


figura 18.3

Efectos del estrés social en el consumo de cocaína. Consumo medio de cocaína de ratas del grupo de referencia y de ratas sometidas a estrés por aislamiento en una edad temprana.

(Modificado de Kosten, T. A., Miserendino, M. J. D. y Kehoe, P. *Brain Research*, 2000, *875*, 44-50).

resumen intermedio

Características comunes de la adicción

Las drogas adictivas son aquellas cuyos efectos reforzantes son tan potentes que algunas personas que son expuestas a ellas son incapaces de ir muy lejos sin tomarlas, y que llegan a organizar su vida en función de su consumo. Originalmente, las drogas adictivas proceden de plantas, que las utilizan como defensa contra insectos u otros animales que de otras maneras se las comerían; pero los químicos han sintetizado muchas otras drogas que tienen efectos aún más potentes. Si una persona toma regularmente ciertas drogas adictivas (sobre todo, opiáceos), se produce tolerancia a los efectos de las drogas y la persona ha de tomar dosis crecientes para alcanzar el mismo efecto. Si la persona luego deja de tomar la droga, aparecerán los efectos de abstinencia, opuestos a los efectos básicos de la droga. Sin embargo, los efectos de la abstinencia no son la causa de la adicción —el potencial de abuso que conlleva una droga se relaciona con su capacidad para reforzar la conducta de consumo de droga—.

El refuerzo positivo tiene lugar cuando una conducta se sigue regularmente de un estímulo apetitivo —uno al que el organismo se acercará—. La mayoría de las drogas adictivas producen refuerzo positivo; refuerzan la conducta de consumo de la droga. Los animales de laboratorio aprenderán a ejecutar respuestas que resultan en el suministro de esas drogas. Cuanto más rápido sea el efecto de la droga, más rápidamente se establecerá la dependencia. Todas las drogas adictivas que producen refuerzo positivo estimulan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, una estructura que tiene un importante papel en el refuerzo.

El refuerzo negativo ocurre cuando una conducta se sigue de una reducción o el cese de un estímulo aversivo. Si, debido a su situación social o a características de personalidad, la persona se siente desgraciada o ansiosa, una droga que reduzca esas sensaciones puede reforzar la conducta de consumo de droga por medio de refuerzo negativo. Asimismo, la reducción de los desagradables síntomas de abstinencia gracias a una dosis de la droga indudablemente participa en que se mantenga la adicción a la droga, pero no es la única causa del ansia (*craving*).

La tolerancia a los efectos de una droga es parte de un mecanismo compensatorio por el cual el cerebro resiste una alteración prolongada del equilibrio normal de su actividad. La tolerancia está causada por la disminución de la sensibilidad de los receptores para esa droga o del mecanismo intracelular responsable de los efectos de la droga. Además, la actividad compensatoria de los circuitos neurales puede ser condicionada mediante condicionamiento clásico a estímulos asociados con el consumo de la droga o al lugar donde se consume habitualmente. Estos estímulos pueden intensificar el ansia del adicto por la droga.

El ansia —la urgencia o deseo intenso de tomar una droga a la cual uno se ha vuelto adicto— no puede explicarse completamente por los síntomas de abstinencia, ya que puede ocurrir incluso después de que un adicto haya dejado de tomar la droga durante un largo tiempo. En animales de laboratorio, la inactivación de la corteza prefrontal, el área tegmental ventral o el núcleo *accumbens* evita que una dosis «libre» de cocaína reinstaure la conducta de búsqueda de la droga; por el contrario, la inyección de cocaína en la corteza prefrontal o en el núcleo *accumbens* provoca el restablecimiento de esa conducta. La presentación de estímulos previamente asociados con la cocaína también causa dicho restablecimiento, pero no si lesiona o se inactiva la amígdala basolateral. Los estudios de neuroimagen funcional han observado que el deseo intenso de cocaína aumenta la actividad de la corteza prefrontal orbitofrontal y la corteza anterior cingulada. El consumo crónico de cocaína produce potenciación a largo plazo en el área tegmental ventral, lo que aumenta la sensibilidad de las neuronas secretoras de dopamina ante las aferencias excitadoras glutamatérgicas; también causa un aumento de las ramificaciones dendríticas y del número de espinas dendríticas en el núcleo *accumbens* y la corteza prefrontal. Los estímulos estresantes —incluso aquellos que ocurren en la en una época temprana de la vida— aumentan la propensión del animal a la drogadicción. Este fenómeno se asocia con la liberación de CRH en el encéfalo, particularmente por parte de células del núcleo central de la amígdala cuyos terminales liberan ese péptido en el núcleo del lecho de la estría terminal.

Drogas de consumo frecuente

Se sabe que los seres humanos son capaces de abusar de una enorme variedad de drogas, como alcohol, barbitúricos, opiáceos, tabaco, anfetamina, cocaína, *cannabis*, alucinógenos como LSD, PCP, solventes volátiles tales como pegamento o incluso gasolina, éter y monóxido de dinitrógeno («gas de la risa»). El placer que a menudo obtienen los niños haciéndose girar ellos mismos hasta que se marean puede incluso estar relacionado con los efectos de algunas de estas drogas. Obviamente, no pretendemos estudiar todas estas drogas en profundidad y dejar el capítulo con una extensión razonable, de manera que limitaremos la discusión a aquellas más importantes en cuanto a popularidad y potencial de adicción. Algunas drogas como la cafeína son tan populares como adictivas, pero ya que normalmente no causan intoxicación, no alteran la salud, o no interfieren en la productividad, no se discutirán aquí. (En el capítulo 4 se examinaron los efectos comportamentales y los lugares de acción de la cafeína). Tampoco se revisarán aquí la amplia variedad de drogas alucinógenas, como el LSD o la PCP. Aunque algunas personas disfrutan de los efectos de la alteración mental que produce el LSD, a muchas otras simplemente les asustan; en cualquier caso, el consumo de LSD no conduce por lo general a la adicción. La PCP (fenciclidina) actúa como un antagonista indirecto del receptor NMDA, lo que significa que sus efectos se solapan con los del alcohol. En lugar de dedicar espacio a esta droga, hemos optado por comentar más extensamente los efectos del alcohol, del que se abusa mucho más que de cualquiera de las drogas alucinógenas. Si se quiere saber más sobre otras drogas distintas de las que se estudian aquí, sugiero que se consulten las obras citadas en las lecturas recomendadas al final de este capítulo.

Opiáceos

El opio, derivado de una resina pegajosa producida por la adormidera del opio ha sido ingerido y fumado durante siglos. La adicción a opiáceos tiene varios altos costes, personales y sociales. En primer lugar, debido a que la heroína, el opiáceo que se consume más frecuentemente, es una droga ilegal en la mayoría de los países, un adicto se transforma por definición, en un criminal. En

segundo lugar, debido a la tolerancia, la persona tiene que ir aumentando su dosis de droga para mantener sus efectos. El hábito, entonces, se vuelve cada vez más caro, y el adicto muy a menudo se ve obligado a delinquir para obtener el dinero que necesita para costearlo. En tercer lugar, una persona adicta a los opiáceos utiliza a menudo jeringuillas en condiciones no higiénicas; esta es, la vía a través de la cual un alto porcentaje de personas se inyectan drogas ilícitas están expuestas a hepatitis o al virus del SIDA. En cuarto lugar, si la adicta es una mujer embarazada, su bebé también se hará dependiente de la droga, ya que ésta atraviesa muy fácilmente la barrera placentaria. Al niño se le tendrán que administrar opiáceos justo después del nacimiento (en el periodo postnatal), para luego ir disminuyendo gradualmente la dosis. En quinto lugar, la incertidumbre acerca de la calidad de una partida de heroína posibilita el hecho de que un usuario reciba una dosis demasiado alta de la misma, con consecuencias posiblemente letales.

Como se ha visto en los capítulos 4 y 7, los opiáceos son secretados cuando el animal lleva a cabo conductas que son importantes para su supervivencia o la supervivencia de su especie. Por ejemplo, cuando un animal se pelea con otro, el resultado de la batalla es muy importante usualmente para al animal. El animal debe pelear con un rival para disputarse el territorio o el acceso a la pareja, defendiendo su prole, atacando presas, o defendiéndose el mismo contra un depredador. La lucha usualmente produce dolor, y si el animal fuera inhibido por el dolor demasiado fácilmente, sería menos probable que prosperara y se reprodujera —o incluso moriría—. Por esta razón, los procesos evolutivos han equipado a los mamíferos con circuitos de neuronas que liberan opioides endógenos cuando un animal está luchando o apareándose. Estos compuestos químicos estimulan los receptores que producen analgesia que reducen los efectos inhibitorios del dolor y el refuerzo positivo que impulsa al animal a continuar lo que está haciendo. El problema es, por supuesto, que cuando una persona toma una opiáceo artificial, los efectos de la droga impulsan a la persona a continuar tomándola.

Bases neurales de los efectos reforzantes

Como se vio anteriormente, los animales de laboratorio se administran a sí mismos opiáceos. Cuando se administra un opiáceo por vía sistémica, éste estimula los receptores opioides localizados en neuronas localizadas en diferentes partes del cerebro y produciendo una variedad de efectos como analgesia, hipotermia (descenso de la temperatura corporal) sedación y refuerzo. Los receptores opioides de la sustancia gris periacueductal son principalmente responsables del efecto analgésico, los del área preóptica son responsables de la hipotermia, y los de la formación reticular mesencefálica son responsables de la sedación. Como se verá, los receptores opioides del área tegmental ventral y del núcleo *accumbens* pueden jugar un papel en los efectos reforzantes de los opiáceos, pero otras regiones también parecen ser importantes.

Como se mencionó en el capítulo 4, existen tres tipos de receptores opiáceos: μ (mu), δ (delta) y κ (kappa). La evidencia sugiere que los receptores μ y δ son responsables del refuerzo y la analgesia, y que la estimulación de los receptores μ produce efectos aversivos. La mejor prueba del papel de los receptores μ proviene de un estudio de Matthes y cols. (1996), que realizaron una mutación dirigida («*knockout*») del gen responsable de la producción del receptor opioide m en el ratón. Estos animales, cuando crecieron, eran completamente insensibles a los efectos reforzantes o analgésicos de la morfina, y no mostraron síntomas de abstinencia tras haberles administrado dosis crecientes de morfina durante seis días (véase la ***figura 18.4)***.

Las sustancias químicas que estimulan los receptores opioides κ, incluyendo a la **dinorfina** (un opioide endógeno) y varios agonistas artificiales del receptor κ, producen efectos aversivos (Mucha y Herz, 1985; Suzuki y cols., 1993). La infusión de agonistas del receptor κ en varias regiones cerebrales, incluyendo la sustancia gris periacueductal, el área tegmental ventral y el núcleo *accumbens*, tiene efectos aversivos (Balskubik y cols., 1993; Motta, Penha, y Brandao, 1995). Los agonistas del receptor κ, actuando en neuronas del área tegmental ventral y del núcleo *accumbens*, reducen dramáticamente la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* —un fenómeno que ocurre durante la abstinencia tras un largo periodo de administración de opiáceos (Devine y cols., 1993)—.

Como se vio anteriormente, los estímulos reforzantes causan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. Las inyecciones de opiáceos no son la excepción de esta regla general; Wise y cols. (1995) encontraron que el nivel de dopamina aumentaba en el núcleo *accumbens* de un 150 a un 300 por ciento mientras que las ratas presionaban una palanca que suministraba inyecciones intravenosas de heroína. Las ratas presionarán también una palanca que suministre inyecciones de un opiáceo directamente en el área tegmental ventral (Devine y Wise, 1994) o el núcleo *accumbens* (Goeders, Lane y Smith, 1994). En otras palabras, las inyecciones de opiáceos en ambas terminaciones del sistema dopaminérgico mesolímbico son reforzantes. La inyección de un opiáceo en el área tegmental ventral activa las neuronas dopaminérgicas allí localizadas, disminuyendo la actividad de las neuronas secretoras de GABA que normalmente inhiben las neuronas DA (Johnson y North, 1992). Todos estos datos sugieren que los efectos reforzantes de los opiáceos están

dinorfina Opiode endógeno; el ligando natural para los receptores opioides κ.

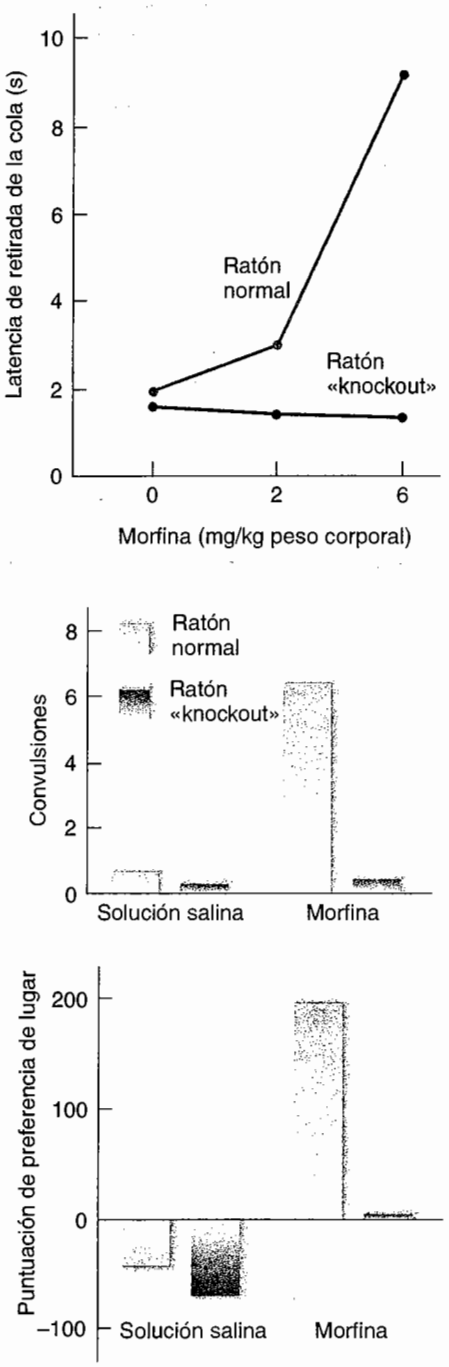


figura 18.4

Falta de respuestas a la morfina en ratones con mutaciones del receptor opioide μ. (Arriba) Latencia de retirada de la cola de un objeto caliente (medida de analgesia). (Centro) Sacudidas como las de un perro mojado tras habérsele retirado la morfina administrada durante un largo periodo (un síntoma relevante de abstinencia en roedores). (Abajo) Condicionamiento de preferencia de lugar hacia un compartimiento asociado con la inyección de morfina (una medida de refuerzo).

(Modificado de Matthes, H. W. D., Maldonado, R., Simonin, F., Valverde, O., Slowe, S., Kitchen, I., Befort, K., Dierich, A., Le Meur, M., Dolle, P., Tzavara, E., Hanoune, J., Roques, B. P., y Kieffer, B. L. *Nature,* 1996, *383,* 819–823).

producidos por la activación de neuronas del sistema mesolímbico y la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens.*

Sin embargo, otros hallazgos experimentales indican que los opiáceos pueden reforzar la conducta independientemente de sus efectos sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico. Varios estudios han encontrado que las lesiones del núcleo *accumbens* no impiden que los opiáceos refuercen la conducta. Por ejemplo, Gerrits y Vanree (1996) encontraron que las lesiones con 6-HD del núcleo *accumbens,* que destruyen los terminales y los axones dopaminérgicos, alteraban las presiones de palanca que daban las ratas para conseguir una inyección intravenosa de cocaína, pero no tenían efecto sobre las que daban para las inyecciones IV de heroína. Olmstead y Franklin (1996) encontraron que la destrucción de todas las células del núcleo *accumbens* con ácido caínico tenía efectos similares. Entrenaron a las ratas en un **condicionamiento de preferencia de lugar**. Una tarea de condicionamiento de preferencia de lugar se utiliza a menudo en estudios que investigan las propiedades reforzantes o aversivas de las drogas. El aparato consiste en dos compartimentos bien diferenciados, que el animal puede distinguir fácilmente. Las fotocélulas guardan automáticamente la pista de la localización del animal. Un roedor que recibe una droga adictiva justo antes de ser colocado en un compartimiento y una inyección de placebo antes de ser colocado en el otro aprenderá a preferir el compartimiento de la droga y se dirigirá allí si se le da la oportunidad. Si una droga produce un efecto aversivo desagradable, el animal evitará el compartimiento de la droga y mostrará una aversión de lugar condicionada (véase la ***figura 18.5***). Olmstead y Franklin encontraron que la destrucción del núcleo *accumbens* bloqueaba el desarrollo de un preferencia de lugar condicionada con anfetamina pero no de l condicionada con morfina. Estos estudios indican que a diferencia de otras drogas adictivas, los opiáceos no necesitan desencadenar la liberación de dopamina por las neuronas del sistema mesolímbico para reforzar la conducta.

Como se mencionó anteriormente, numerosas pruebas sugieren que los opioides endógenos están implicados en los efectos comportamentales de los reforzadores naturales. Veamos algunas de estas evidencias. Agmo y cols. (1993) utilizaron una tarea de condicionamiento de preferencia lugar para medir los efectos reforzantes de una bebida de agua en ratas sedientas. Las ratas del grupo control, que recibieron previamente una inyección de placebo, mostraron una clara preferencia por el compar-

Condicionamiento de preferencia de lugar Preferencia aprendida por un lugar en el cual un organismo encontró un estímulo reforzante, como comida o una sustancia adictiva.

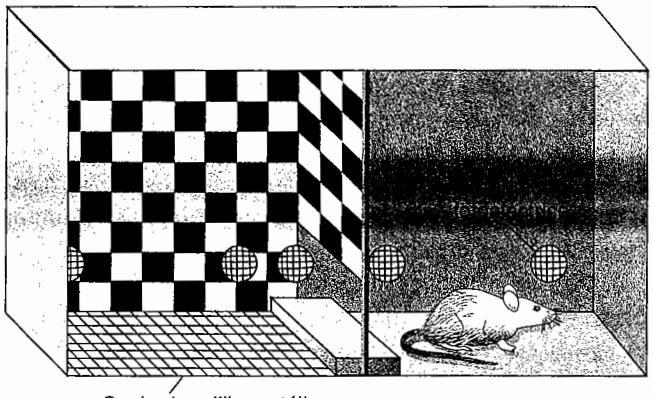


figura 18.5

Procedimiento de condicionamiento de preferencia de lugar.

(Modificado de Feldman, R. S., Meyer, J. S., y Quenzer, L. F. *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1997).

timiento en el cual fueron colocadas tras beber el agua. Las ratas que recibieron una inyección de **naloxona** (un fármaco que bloquea los receptores opioides) o **pimocida** (un fármaco que bloquea los receptores de dopamina) no mostraron preferencia. Así pues, la liberación tanto de dopamina como de opioides endógenos es esencial para los efectos reforzantes de una bebida de agua.

La liberación de opioides endógenos puede incluso jugar un papel en los efectos reforzantes de algunas drogas adictivas. Muchos estudios han demostrado que la naloxona y otros fármacos que bloquean los receptores opioides reducen los efectos reforzantes del alcohol tanto en humanos como en animales de laboratorio. Ya que el consumo de opiáceos ha sido recientemente aprobado como tratamiento para el alcoholismo, discutiré la investigación relevante más tarde en este capítulo.

Bases neurales de los efectos de la abstinencia

Varios estudios han investigado los sistemas neurales responsables de los efectos del síndrome de abstinencia producido por los opiáceos. En ellos han sido implicadas varias regiones del cerebro, como la sustancia gris periacueductal (SGP), el *locus coeruleus*, y la amígdala. Como se vio en el capítulo 7, la SGP tiene una alta concentración de receptores opioides y está implicada en los efectos analgésicos de los opioides. Como se expuso en los capítulos 4 y 9, el *locus coeruleus* contiene neuronas noradrenérgicas cuyos terminales inervan la mayoría de las regiones del encéfalo. Este núcleo juega un papel excitador en la vigilancia y un papel inhibidor en el sueño REM. Y como se vio en el capítulo 11, la amígdala está implicada en las respuestas emocionales a los estímulos aversivos.

Maldonado y cols. (1992) hicieron a ratas físicamente dependientes de morfina y entonces les inyectaron naloxona en varias regiones del encéfalo con el fin de averiguar si el bloqueo repentino de los receptores opioides podía estimular síntomas de abstinencia. (Esta técnica —administrar un opiáceo durante un tiempo prolongado y luego bloquear sus efectos mediante un antagonista— se conoce como **abstinencia precipitada por antagonista**). Los investigadores encontraron que el lugar más sensible era el *locus coeruleus*, seguido de la sustancia gris periacueductal. La inyección de naloxona en la amígdala produjo un leve síndrome de abstinencia. Utilizando una técnica similar (infundiendo primero morfina en varias regiones del encéfalo y desencadenando después la abstinencia al administrar a los animales una inyección intraperitoneal de naloxona), Bozarth (1994) encontró que las inyecciones en el *locus coeruleus* y en la SGP producían síntomas de abstinencia.

Estos estudios sugieren que los receptores opiáceos del *locus coeruleus* y de la SGP están implicados en los síntomas de abstinencia. Hasta ahora, el mayor esfuerzo en la investigación se ha dirigido al estudio del *locus coeruleus*. Una sola dosis de un opiáceo disminuye la frecuencia de descarga de estas neuronas, pero si la droga se administra crónicamente, la frecuencia de descarga vuelve a los niveles normales. Entonces, si se administra un antagonista opiáceo (para precipitar síntomas de abstinencia), la frecuencia de descarga de las neuronas del *locus coeruleus* aumenta drásticamente, lo cual incrementa la liberación de noradrenalina en las proyecciones de este núcleo (Hyman, 1996b; Koob 1996; Nestler 1996). Además, las lesiones del *locus coeruleus* reducen la gravedad de los síntomas de abstinencia precipitados por el antagonista (Maldonado y Koob, 1993). Un estudio de microdiálisis realizado por Aghajanian, Kogan y Moghaddam (1994) encontró que la abstinencia precipitada por un antagonista causaba un aumento en el nivel de glutamato y aspartato, dos aminoácidos neurotransmisores excitadores, en el *locus coeruleus*.

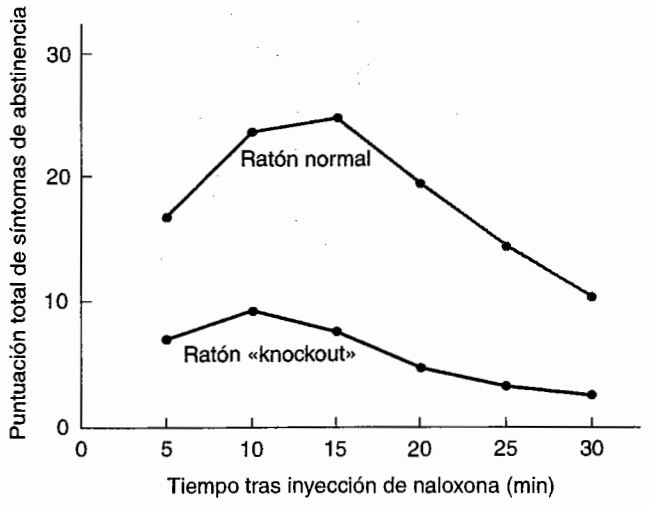
Los procesos intracelulares implicados en el desarrollo de los síntomas de abstinencia a opiáceos parecen implicar a una proteína llamada **CREB** (proteína de unión

naloxona Un fármaco que bloquea los receptores opioides μ; antagoniza los efectos reforzantes y sedantes de los opiáceos.

pimocida Fármaco que bloquea los receptores de dopamina.

abstinencia precipitada por antagonista Síndrome de abstinencia repentino después de la administración prolongada de una droga causado por la retirada de la droga y la administración de un fármaco antagonista.

CREB Proteína de unión a la que se liga el elemento que responde al AMP cíclico; una proteína nuclear a la cual se puede unir el AMP cíclico, afectando la actividad de un gen o un grupo de genes.



figura

Síntomas de abstinencia en ratones normales y ratones con una mutación dirigida (*knockout*) del gen responsable de la producción de CREB.

(Modificado de Maldonado, R., Blendy, J. A., Tzavara, E., Gass, P., Roques, B. P., Hanoune, J., y Schütz, G. *Science*, 1996, *273*, 657-659).

a la que se liga el elemento que responde al AMP cíclico). Como se vio, la exposición prolongada a opiáceos causa tolerancia —disminución de la sensibilidad de las neuronas a los opiáceos—. Esta disminución (también conocida como *regulación a la baja*) tiene lugar aunque no cambie el número de receptores opiáceos, lo cual implica que la alteración debe darse a nivel intracelular, en los pasos bioquímicos que enlazan la activación del receptor opiáceo (un receptor metabotrópico) con la producción de segundos mensajeros y los efectos que producen (Hyman 1996a). Cuando los receptores μ son activados por un opiáceo, se modifica la producción de AMP cíclico en el interior de la célula. Este segundo mensajero se desplaza hasta el núcleo, donde se une con la proteína CREB. La CREB, en sí, interviene en la regulación de la actividad de ciertos genes. Todavía no se conoce lo que ocurre exactamente en el núcleo cuando la CREB es activada por el AMP cíclico.

Maldonado y cols. (1996) produjeron una mutación del gen responsable de la producción de CREB en ratones. Los animales mostraban conductas aparentemente normales, y las inyecciones de morfina produjeron analgesia y un aumento en la actividad del animal. (Los investigadores no midieron los efectos reforzantes de la morfina). Sin embargo, la respuesta del animal a la abstinencia precipitada por un antagonista de la morfina se redujo espectacularmente (véase la ***figura 18.6***). Este estudio sugiere que la CREB juega un papel crítico en los eventos intracelulares responsables de los efectos de la abstinencia de opioides. Sería interesante saber si otras drogas que producen efectos de abstinencia, como el alcohol, implican también este mecanismo.

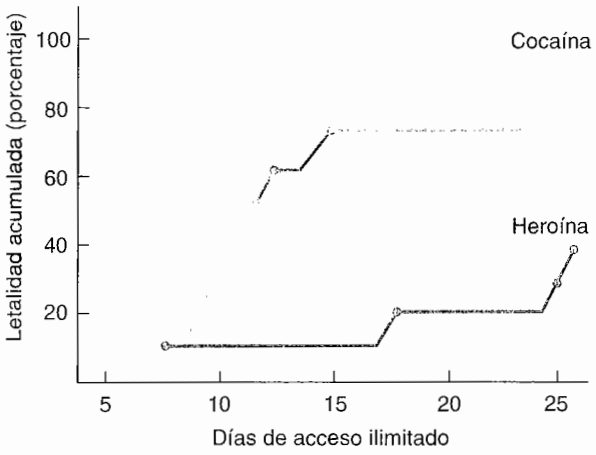
Anteriormente en este capítulo se vio que el neuropéptido CRH está implicado en la estimulación del ansia de droga causada por el estrés. Varios estudios sugieren que está asimismo involucrado en los efectos aversivos de la abstinencia de cocaína, opiáceos, alcohol y marihuana (Rodríguez de Fonseca y cols., 1997; Koob, 1999; Richter y Weiss, 1999; Service, 1999).

Cocaína y anfetamina

La cocaína y la anfetamina tienen efectos comportamentales similares, ya que ambas actúan como potentes agonistas dopaminérgicos. Sin embargo, sus lugares de acción son distintos. La cocaína se una y desactiva las proteínas del transportador de dopamina, bloqueando así la recaptación de dopamina tras ser liberada por los botones terminales. La anfetamina también inhibe la recaptación de dopamina, pero su efecto más importante es estimular directamente la liberación de dopamina desde los botones terminales. La cocaína en forma de base libre, una forma particularmente potente de la droga, se fuma, pe-netrando en el torrente sanguíneo de los pulmones y alcanzando el cerebro rápidamente. Debido a que sus efectos son tan potentes y tan rápidos, es probablemente el reforzador más efectivo de todas las drogas disponibles.

Cuando las personas toman cocaína, se tornan eufóricas, activas y locuaces. Dicen que se sientes enérgicas y en alerta. Algunas de ellas se hacen adictas a la droga, y obtenerla se convierte en una obsesión a la cual dedican cada vez más tiempo y dinero. Los animales de laboratorio, que aprenden rápidamente a autoadministrarse cocaína por vía intravenosa, también se excitan y muestran una intensa actividad exploratoria. Tras recibir la droga por uno o dos días, las ratas comienzan a mostrar movimientos estereotipados, como acicalamiento, balanceo de cabeza y locomoción incesante (Geary, 1987). Si las ratas o monos pueden acceder continuamente a una palanca que les permite autoadministrarse cocaína, a menudo se autoinyectan tanta que mueren. De hecho, Bozarth y Wise (1985) encontraron que las ratas que se autoadministraban cocaína tenían una probabilidad casi tres veces más alta de morir que las ratas que se administraban a sí mismas heroína (véase la ***figura 18.7***).

Uno de los efectos alarmantes de la cocaína y la anfetamina observado en personas que abusan con regularidad de estas drogas es un comportamiento psicótico: alucinaciones, delirios de persecución, cambios de humor, y conductas repetitivas. Estos síntomas se asemejan tanto a los de la esquizofrenia paranoide que incluso un profesional de la salud mental con experiencia no puede distinguirlos, a no ser que conozca la historia de consumo de



18.7

Letalidad acumulada en grupos de ratas que se administraron a sí mismas cocaína o heroína.

(Modificado de Bozarth, M. A., y Wise, R. A. *Journal of the American Medical Association*, 1985, *254*, 81–83. Reproducido con permiso).

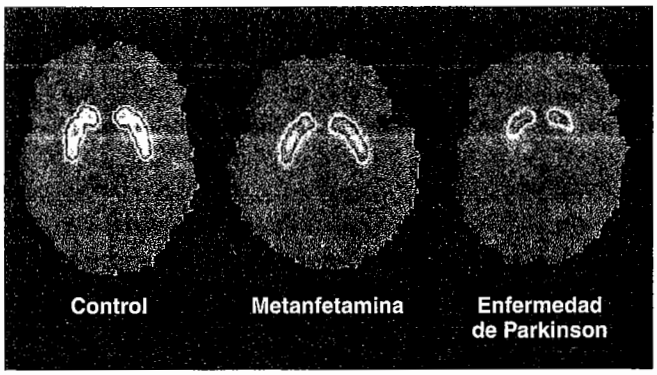
droga de la persona. Como se vio en el capítulo 16, el hecho de que estos síntomas sean provocados por agonistas dopaminérgicos y reducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina sugiere que una de las causas de la esquizofrenia es la hiperactividad de las sinapsis dopaminérgicas.

Algunos datos sugieren que el consumo de estimulantes tales como la cocaína y la anfetamina puede tener efectos adversos a largo plazo en el cerebro. Por ejemplo, un estudio TEP de McCann y cols. (1998) descubrió que individuos que abusaban previamente de metanfetamina mostraban una disminución en el número de transportadores de dopamina en el núcleo caudado y en el putamen, pese a que se habían abstenido de la droga durante aproximadamente tres años. La disminución de la cantidad de transportadores de dopamina sugiere que el número de terminales dopaminérgicos en estas regiones cerebrales está disminuido. Como señalan los autores, estas personas podrían tener un mayor riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson a medida que envejecen (véase la ***figura 18.8***).

Como se ha visto, el sistema dopaminérgico mesolímbico juega un papel esencial en todas las formas de refuerzo, excepto quizás en el refuerzo mediado por receptores opioides. Ya que la cocaína y la anfetamina son potentes agonistas dopaminérgicos, estas drogas activan el sistema mesolímbico y refuerzan la conducta de búsqueda de la droga. Debido a que la cocaína es actualmente la droga estimulante de elección preferente, se ha dedicado más esfuerzo a investigar la cocaína que la anfetamina.

Varios estudios han demostrado que inyecciones intravenosas de cocaína y anfetamina aumentan la concentración de dopamina en el núcleo *accumbens*, medida por microdiálisis (Petit y Justice, 1989; Di Ciano y cols., 1995; Wise y cols., 1995). Por ejemplo, la figura 18.9 muestra datos recogidos de ratas que aprendieron a presionar una palanca que suministraba inyecciones intravenosas de cocaína o de anfetamina. Las barras coloreadas en la base de las gráficas indican las respuestas de los animales, y las líneas de las gráficas indican el nivel de dopamina en el núcleo *accumbens* (véase la ***figura 18.9)***.

Otras varias líneas de investigación indican asimismo que el núcleo *accumbens* es un lugar clave en los efectos reforzantes de la cocaína y la anfetamina. Por ejemplo, si se inyectan compuestos que bloquean los receptores de dopamina en el núcleo *accumbens*, la cocaína pierde gran parte de su efecto reforzante (McGregor y Roberts, 1993; Caine y cols., 1995). Además, las lesiones del núcleo *accumbens* o la destrucción de sus terminales dopaminérgicos con una inyección local de 6-hidroxidopamina (6-HD) interfiere en los efectos reforzantes tanto de la cocaína como de la anfetamina. Caine y Koob (1994) encontraron que tras inyectar 6-HD en el núcleo *accumbens*, las ratas dejaban de presionar una palanca que suministraba inyecciones intravenosas de cocaína. Los animales, sin embargo, continuaban presionando la palanca cuando esto causaba el suministro de un pequeño *pellet* (pella o bolita) de comida. Así, el daño causado por la toxina 6-HD no interferió simplemente en la capacidad del animal para presionar la palanca (véase la ***figura 18.10***).



18.8

Imágenes de TEP del encéfalo que muestran la concentración de transportadores de dopamina de un sujeto del grupo de referencia, un sujeto que previamente había abusado de metanfetamina, y un sujeto con enfermedad de Parkinson. La disminución de la concentración de transportadores de dopamina indica pérdida de terminales dopaminérgicos.

(De McCann, U. D., Wong, D. F., Yokoi, F., Villemagne, V., Dannls, R. F., y Ricaurte, G. A. *Journal of Neuroscience*, 1998, *18*, 8417–8422).

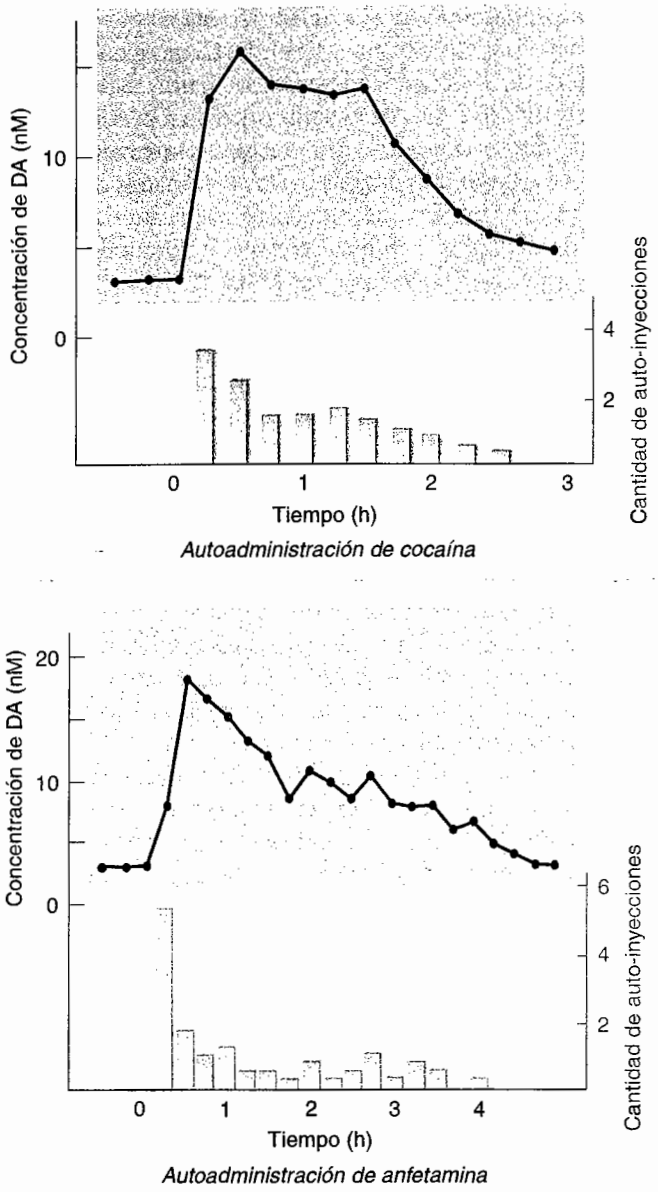


figura 18.9

Concentración de dopamina en el núcleo *accumbens*, medida por microdiálisis, mientras que las ratas se administraban a sí mismas cocaína o anfetamina intravenosa.

(Modificado de Di Ciano, P., Coury, A., Depoortere, R. Y., Egilmez, Y., Lane, J. D., Emmett-Oglesby, M. W., Lepiane, F. G., Phillips, A. G., y Blaha, C. D. *Behavioural Pharmacology,* 1995, *6,* 311–322).

Los estudios de registro eléctrico sugieren que las neuronas del núcleo *accumbens* participan en los efectos reforzantes de la cocaína (Koob, Sanna, y Bloom, 1998). Un grupo de neuronas en el núcleo *accumbens* responden justo antes de que el animal presione una palanca que suministra cocaína, un segundo grupo dispara poco después de la infusión de cocaína en la vena del animal, y un tercer grupo comienza a disparar más y más frecuentemente durante el intervalo entre las respuestas. Quizás el primer grupo de neuronas desencadene la respuesta comportamental, el segundo esté implicado en el efecto reforzante de la droga, y el tercero lo esté en el ansia del animal por otra inyección de cocaína.

Como se vio, el consumo prolongado de cocaína y anfetamina no produce tolerancia e incluso es probable que produzca *sensibilización* a los efectos de la droga. Pero, aunque la abstinencia tras un consumo prolongado de cocaína no causa síntomas físicos, causa sentimientos desagradables, entre ellos disforia y disminución de

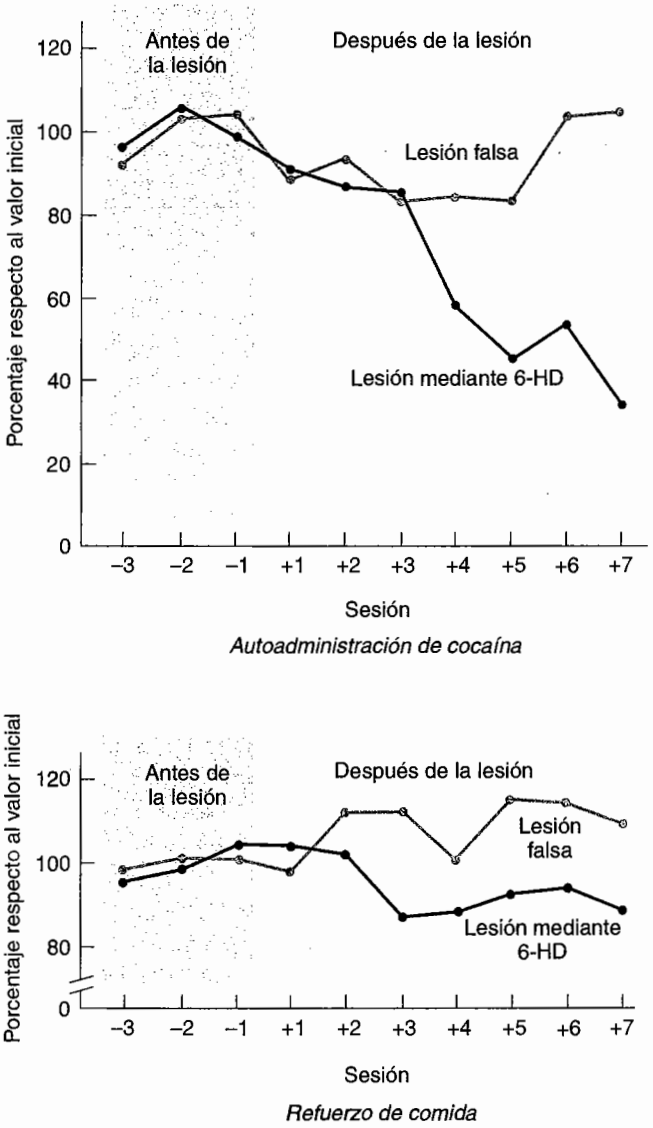


figura 18.10

Cambios en la frecuencia de respuesta ante refuerzo por comida o por cocaína de ratas con lesiones falsas o lesiones mediante 6-HD del núcleo *accumbens*, expresados como porcentaje de la frecuencia de respuesta inicial.

(Modificado de Caine, S. B., y Koob, G. F. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior,* 1994, *61,* 213–221).

la capacidad de experimentar placer. También se vio que la abstinencia de una serie diversa de drogas —incluyendo cocaína y anfetamina— causa una drástica caída del nivel de dopamina en el núcleo *accumbens* (Rossetti, Hmaidan, y Gessa, 1992). Esta disminución de la dopamina extracelular parece estar causada por un aumento en la secreción de dinorfina, el opioide endógeno que estimula los receptores κ. la dinorfina parece actuar como un freno en el sistema dopaminérgico del núcleo *accumbens*. La estimulación de los receptores dopaminérgicos D_1 aumenta los niveles de dinorfina (Engber y cols., 1992), y la ausencia de receptores D_1 (en ratones con una mutación dirigida en el gen que produce este receptor) disminuye espectacularmente la producción de dinorfina (Xu y cols., 1994). Los receptores κ funcionan como heterorreceptores en los botones terminales dopaminérgicos, donde producen inhibición presináptica; por lo tanto, la dinorfina tiene un efecto inhibidor en la liberación de dopamina e invierte los efectos de la cocaína (Steiner y Gerfen, 1995).

Hyman (1996a) propone que el consumo crónico, a largo plazo, de cocaína o anfetamina sensibiliza las neuronas secretoras de dinorfina del núcleo *accumbens*. El aumento de liberación de dinorfina estimula los receptores presinápticos opioides κ en los botones terminales dopaminérgicos, lo cual disminuye la liberación de dopamina. Luego, si se suprime bruscamente la ingesta de cocaína o anfetamina, la actividad que continúa de las neuronas secretoras de dinorfina reduce los niveles de dopamina en el núcleo *accumbens*, causando los desagradables síntomas que acompañan al cese de estas drogas (véase la ***figura 18.11***)

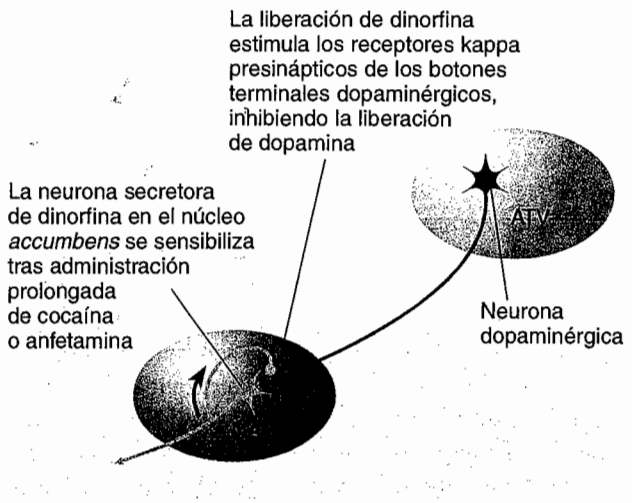


figura 18.11

Papel de la secreción de dinorfina en el control de la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*.
(Modificado de Hyman, S. E. *Neuron*, 1996, *16*, 901-904).

Nicotina

La nicotina puede parecer algo insulsa, blanda en comparación con los opiáceos, la cocaína y la anfetamina. De todas formas, la nicotina es una droga adictiva, y es responsable de más muertes que las llamadas drogas «duras». La combinación de nicotina y otras sustancias en el humo del tabaco es cancerígena y conduce al cáncer de pulmón, boca, garganta y esófago. La Organización Mundial de la Salud (OMS, 1997) notificó que un tercio de la población mundial adulta fuma y que el fumar es una de las pocas causas de muerte que está aumentando en las países desarrollados. La OMS estima que el 50 por ciento de las personas que empiezan a fumar en la adolescencia y continúan fumando durante sus vidas morirán de enfermedades relacionadas con el fumar. Se estima que para el año 2020, el tabaco será el mayor problema mundial de salud, con 8,4 millones de muertes al año (Murray y López, 1997). El fumar en las mujeres embarazadas también tiene efectos negativos en la salud de sus fetos —aparentemente peores que aquellos de la cocaína (Slotkin, 1998)—. Por desgracia, aproximadamente el 25 por ciento de las mujeres embarazadas de los EEUU exponen sus fetos a la nicotina.

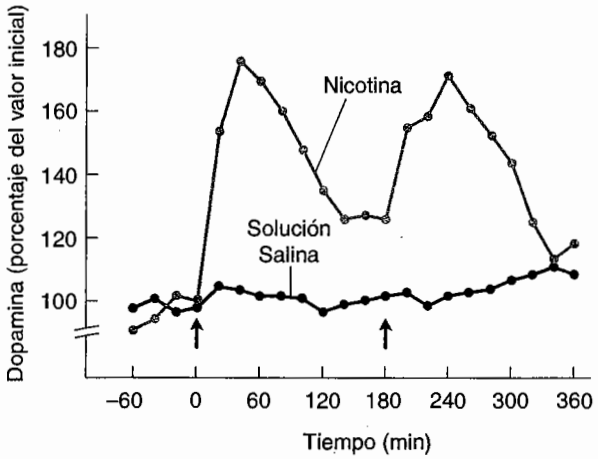
El potencial adictivo de la nicotina no debería ser desestimado; muchas personas continúan fumando incluso cuando el hacerlo causa serios problemas de salud. Por ejemplo, Sigmund Freud, cuya teoría del psicoanálisis enfatizaba la importancia de comprender el cambio la propia conducta, fue incapaz de dejar de fumar incluso después de que se le hubiera extirpado la mayor parte de la mandíbula debido a un cáncer causado por su hábito (Brecher, 1972). Sufrió intensos dolores y, como médico, se dio cuenta de que debería haber dejado de fumar. No lo hizo, y su cáncer finalmente lo mató.

Aunque los ejecutivos de las compañías de tabaco, y otras personas cuyo bienestar económico está ligado a la producción y venta de productos del tabaco, han argumentado que fumar es un «hábito» más que una «adicción», la evidencia sugiere que la conducta de las personas que regularmente usan tabaco es la de los consumidores compulsivos de drogas. En una revisión de la literatura, Stolerman y Jarvis (1995) describen que los fumadores tienden a fumar regularmente o a no hacerlo en absoluto: pocos pueden fumar justo un poco. Los hombres fuman una media de 17 cigarrillos por día, mientras que las mujeres fuman una media de 14. Diecinueve de cada veinte fumadores fuman a diario, y sólo 60 de cada 3.500 fumadores se cuestionaron fumar menos de cinco cigarrillos por día. El 40 por ciento de las personas continúa fumando tras haber tenido una laringectomía (que usualmente se practica para tratar el cáncer de garganta). De hecho, los médicos han comunicado que los pacientes con tubos insertados en sus tráqueas de manera que puedan respirar cogerán a veces un cigarrillo e intentarán fumar en contra de la apertura de estos tubos. (Hymán y

Malenka, 2001). Más del 50 por ciento de los supervivientes a un ataque de corazón continúan fumando, y alrededor del 50 por ciento de las personas continúan fumando tras someterse a cirugía por cáncer de pulmón. De aquellos que intentan dejar de fumar inscribiéndose en un programa especial, el 20 por ciento puede abstenerse por un año. El resultado es más pobre para aquellos que intentar dejar a su manera: un tercio puede dejarlo por un día, un cuarto por una semana, pero sólo el 4 por ciento puede abstenerse por seis meses. Es difícil conciliar estas cifras con la afirmación de que fumar es meramente un «hábito» que se persigue por el placer que produce.

La nuestra no es la única especie dispuesta a autoadministrarse nicotina; también lo hacen los animales de laboratorio (Donny y cols., 1995). La nicotina estimula los receptores de acetilcolina, claro está. También aumenta la actividad de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico, que contiene estos receptores (Mereu y cols., 1987), y causa que se libere dopamina en el núcleo *accumbens* (Damsma, Day y Fibiger, 1989). La figura 18.12 muestra los efectos de dos inyecciones, de nicotina o de una solución salina, sobre el nivel extracelular de dopamina del núcleo *accumbens*, medido por microdiálisis (véase la ***figura 18.12***).

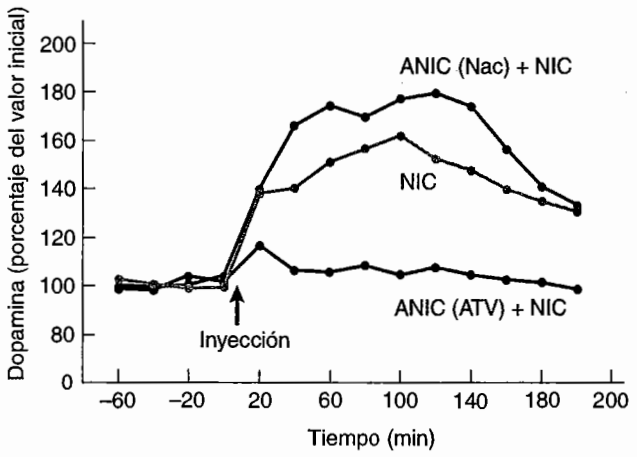
La inyección de un agonista nicotínico directamente en el área tegmental ventral reforzará un condicionamiento de preferencia de lugar (Museo y Wise, 1994). A la inversa, la inyección de un antagonista nicotínico en el ATV reducirá el efecto reforzante de inyecciones intravenosas de nicotina (Corrigall, Coen, y Adamson, 1994). Pero aunque los receptores nicotínicos se encuentran tanto en el área tegmental ventral como en el núcleo *accumbens* (Swanson y cols., 1987), Corrigall y sus colegas encontraron que las inyecciones de un antagonista nicotínico en el núcleo *accumbens* no tenían efecto en el refuerzo. Corroborando estos hallazgos, Nisell, Nomikos y Svensson (1994) encontraron que la infusión de un antagonista nicotínico en el ATV —pero no así en el núcleo *accumbens*— llegaba a impedir que una inyección intravenosa de nicotina desencadenara la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (véase la ***figura 18.13***). Así, el efecto reforzante de la nicotina, parece tener lugar en el área tegmental ventral.



figura

Cambios en la concentración de dopamina en el núcleo *accumbens*, medidos por microdiálisis, en respuesta a inyecciones de nicotina o una solución salina. Las flechas indican el tiempo de las inyecciones.

(Modificado de Damsma, G., Day, J., Y Fibiger, H. C. *European Journal of Pharmacology*, 1989, *168*, 363–368. Reproducido con permiso).



figura

Cambios en la concentración de dopamina en el núcleo *accumbens*, medidos por microdiálisis, en respuesta a inyecciones intravenosas de nicotina (NIC) sólo o junto con una infusión de un antagonista nicotínico (ANIC) en el área tegmental ventral (ATV) o en el núcleo *accumbens* (Nac). Únicamente la inyección de ANIC en el área tegmental ventral bloqueó la secreción de dopamina en el núcleo *accumbens*.

(Adaptado de Nisell, M., Nomikos, G. G., y Svensson, T. H. *Synapse*, 1994, *16*, 36–44).

Un estudio realizado por Rose y cols. (1998) sugiere que algunos de los efectos reforzantes del tabaco fumado pueden estar mediados por los receptores colinérgicos nicotínicos localizados fuera del sistema nervioso central. Los investigadores administraron o bien un placebo o bien un fármaco que bloquea los receptores de nicotina, pero no cruza la barrera hematoencefálica. El fármaco redujo las sensaciones producidas por el humo del cigarrillo a medida que pasa a través de las vías respiratorias a los pulmones, y disminuyó la satisfacción que los fumadores normalmente obtienen de sus cigarros.

El receptor colinérgico nicotínico, que es por supuesto el objetivo de la nicotina, presenta tres estados. Cuando un botón terminal colinérgico libera una descarga de ACh, los receptores se abren brevemente, permitiendo la

entrada de calcio. (La mayoría de los receptores nicotínicos funcionan como heterorreceptores en los botones terminales que liberan otro neurotransmisor. La entrada de calcio estimula la liberación de ese neurotransmisor.) En unos pocos milisegundos la enzima acetilcolinesterasa (AChE) ha destruido la acetilcolina, y los receptores bien se cierran de nuevo o bien entran en un estado de desensibilización, durante el cual se ligan con la ACh, pero no reaccionan a ella. Normalmente, pocos receptores nicotínicos entran en el dicho estado. Sin embargo, cuando una persona fuma, el nivel de nicotina en el encéfalo aumenta lentamente y se mantiene estable por un periodo prolongado, ya que no es eliminada por la AChE. Al principio, los receptores nicotínicos se activan, pero los bajos niveles constantes de la droga llevan a muchos receptores nicotínicos al estado de desensibilización. Así, la nicotina tiene un doble efecto en los receptores nicotínicos: activación y luego desensibilización. Además, probablemente en respuesta a ésta última, el número de receptores nicotínicos aumenta (Dani y De Biasi, 2001).

La mayoría de los fumadores cuentan que su primer cigarro de la mañana les proporciona el mayor placer, presumiblemente porque el periodo de abstinencia durante la noche ha permitido que muchos de sus receptores nicotínicos se cierren y se sensibilicen otra vez. La primera dosis de nicotina por la mañana activa estos receptores y tiene un efecto reforzante. Después de esto, una gran proporción de los receptores nicotínicos de los fumadores se desensibilizan otra vez; como consecuencia, gran parte de los fumadores dicen que fuman menos por placer que por relajarse y aliviar el desasosiego y el ansia que sienten. Si los fumadores dejan de fumar durante unas cuantas semanas, la cantidad de receptores nicotínicos de su cerebro vuelve a ser la normal. Sin embargo, como indica el alto índice de recaída, el ansia continúa dándose, lo que significa que han debido ocurrir otros cambios en el cerebro.

Uno de estos cambios parece implicar potenciación a largo plázo en el área tegmental ventral. Mansvelder y McGehee (2000) encontraron que la activación de los receptores nicotínicos en los terminales presinápticos del área tegmental ventral aumenta las aferencias excitatorias glutamatérgicas que reciben las neuronas dopaminérgicas allí localizadas, conduciendo a una potenciación a largo plazo de estas sinapsis.

Dejar de fumar tras un consumo prolongado de tabaco produce síntomas de abstinencia, los cuales incluyen ansiedad, inquietud, insomnio y dificultades de concentración (Hughes y cols., 1989). Así como los síntomas de abstinencia de otras drogas, éstos pueden aumentar la probabilidad de recaída, pero no explican por qué las personas se hacen antes adictas a la droga. Como se vio anteriormente, la abstinencia de cocaína, anfetamina u opiáceos causa un dramático descenso en el nivel de dopamina del núcleo *accumbens*. El mismo fenómeno acompaña a la abstinencia de nicotina (Fung y cols., 1996).

En un estudio de neuroimagen funcional de Due y cols. (2002) se mostraron fotografías en color de escenas de contenido neutral (imágenes de animales) o escenas relacionadas con fumar (personas fumando y manos sosteniendo cigarrillos) a fumadores y no fumadores. Las imágenes relacionadas con fumar, pero no así las imágenes neutras, activaron varias regiones de los cerebros de los fumadores, entre ellas la corteza prefrontal, la amígdala y el área tegmental ventral. No se observaron estas diferencias en los cerebros de los no fumadores.

Wise (1998) señala que, debido a que la nicotina estimula el sistema dopaminérgico tegmentoestriatal, fumar haría potencialmente más difícil que un adicto a la cocaína o la heroína dejara de tomar la droga. Como han demostrado varios estudios con animales de laboratorio, si la autoadministración de cocaína o heroína se extingue cuando no hay refuerzo, una inyección de sustancias que estimulen a las neuronas dopaminérgicas puede restaurar la respuesta. Un efecto similar de *priming* (sensibilización) cruzado debido a fumar un cigarrillo podría potencialmente contribuir a una recaída en personas que están intentando abstenerse. De hecho, Reid y cols. (1999) encontraron que un antagonista de la nicotina reducía el ansia de cocaína en fumadores cocainómanos.

Alcohol y barbitúricos

El alcohol tiene un mayor coste social que cualquier otra droga. Un gran porcentaje de muertes y traumatismos causados por accidentes de automóvil se relacionad con el consumo del alcohol, y el alcohol contribuye a la violencia y la agresión. Los alcohólicos crónicos a menudo pierden sus trabajos, su hogar y sus familias; y muchos mueren por cirrosis hepática, exposición a la intemperie o enfermedades causadas por las malas condiciones de vida y maltrato de su cuerpo. Las mujeres que beben durante el embarazo corren el riesgo de dar a luz niños con el síndrome alcohólico fetal, el cual incluye malformaciones de la cabeza y el encéfalo. La figura 18.14 compara un niño y un feto de rata con el síndrome alcohólico fetal; como se puede ver, se observan malformaciones similares en la cara y en la cabeza de ambas especies. Por supuesto, son más graves las malformaciones cerebrales (véase la ***figura 18.14***). La primera causa de retraso mental actualmente en el mundo occidental es el consumo de alcohol por parte de mujeres embarazadas (Abel y Sokol, 1986). Por tanto, entender los efectos fisiológicos y comportamentales de esta droga es un tema importante.

El alcohol ejerce los efectos más graves sobre el desarrollo fetal durante el periodo de crecimiento acelerado del encéfalo, el cual tiene lugar en el último trimestre de embarazo y en los primeros años tras el nacimiento. Ikonomidou y cols., (2000) encontraron que la exposición del encéfalo inmaduro de rata a éste desencadenaba una extensa apoptosis, la muerte de células causada por seña-

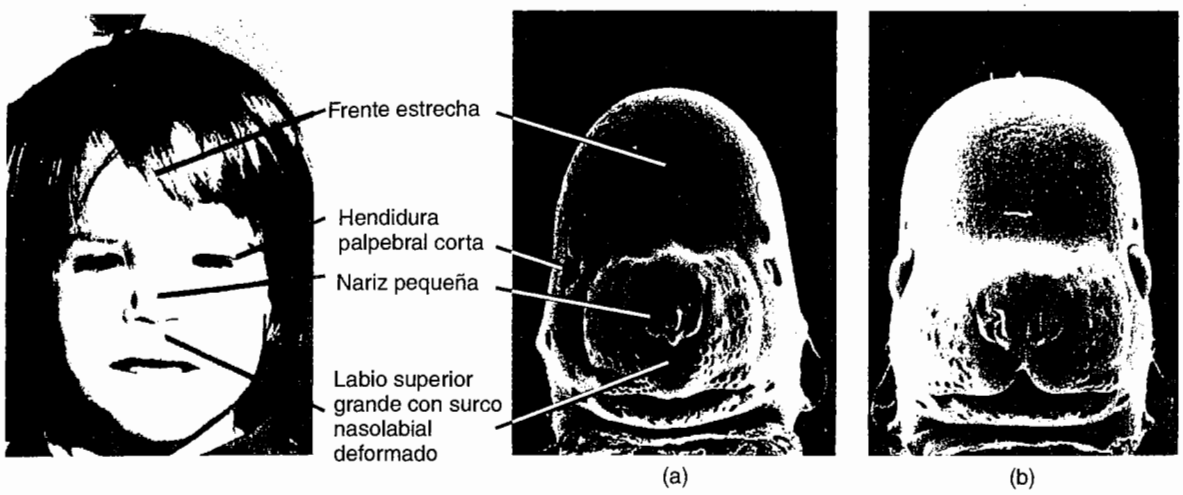


Figura 18.14

Niño con síndrome alcohólico fetal, junto con imágenes ampliadas de fetos de ratas
(a) Feto a cuya madre se le administró alcohol durante el embarazo.
(b) Feto de rata normal.
(La fotografía es cortesía de Katherine K. Sulik).

les químicas que activan un mecanismo genético en su interior. Los investigadores expusieron al alcohol a ratas inmaduras en diferentes momentos del periodo de crecimiento del encéfalo, encontrando que distintas regiones eran vulnerables a los efectos del alcohol en periodos diferentes. El alcohol tiene dos lugares principales de acción: funciona como un agonista indirecto de los receptores $GABA_A$ y como un antagonista indirecto de los receptores NMDA. Al parecer, ambas acciones desencadenan la apoptosis. Ikonomidou y sus colegas encontraron que la administración de un agonista $GABA_A$ (un barbitúrico) o de un antagonista NMDA (MK-801) causaba daño cerebral a ratas de siete días de edad mediante el mecanismo de apoptosis (véase la ***figura 18.15***).

La exposición al alcohol en periodos algo más tardíos de la vida puede asimismo producir cambios duraderos en la vulnerabilidad a la adicción. Siciliano y Smith (2001) encontraron que ratas a las que se les había dado de beber durante la adolescencia una solución con sólo un 10 por ciento de alcohol bebían un 68 por ciento más de alcohol que las ratas del grupo de referencia en la edad adulta.

A bajas dosis, el alcohol produce una euforia moderada y tiene un efecto *ansiolítico* —es decir, reduce el desasosiego que ocasiona la ansiedad—. A dosis más elevadas, provoca incoordinación motora y sedación. En estudios con animales de laboratorio los efectos ansiolíticos se manifiestan como un escape de los efectos de castigo de los estímulos aversivos. Por ejemplo, si un animal recibe una descarga eléctrica siempre que da una respuesta determinada (por ejemplo, una por la que obtiene agua o comida), dejará de hacerlo. Sin embargo, si se le suministra algo de alcohol, comenzará de nuevo a responder (Koob y cols. 1984). Este fenómeno explica porqué las personas a menudo, cuando han bebido demasiado, hacen cosas que normalmente no harían: el alcohol suprime el efecto inhibidor que el control social ejerce sobre su conducta.

El alcohol produce refuerzo tanto positivo como negativo. El refuerzo positivo se manifiesta como una euforia moderada. Como se vio anteriormente, el refuerzo *negativo*

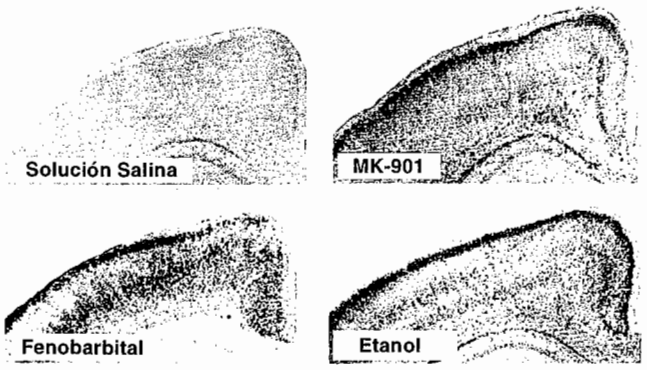


Figura 18.15

Secciones del encéfalo de rata que muestran neuronas en degeneración (puntos negros). La exposición a alcohol durante el periodo de crecimiento rápido del encéfalo causa muerte celular al inducir apoptosis. Estos efectos están mediados por las acciones del alcohol como antagonista del receptor NMDA y agonista del $GABA_A$. El MK-901, un antagonista NMDA, y el pentobarbital, un agonista $GABA_A$, también inducen apoptosis.
(De Ikonomidou, C., Bittigau, P., Ishimaru, M. J., Wozniak, D. F., Koch, C., Genz, K., Price, M. T., Stefovska, V., Hörster, F., Tenkova, T., Dikranian, K., y Olney, J. W. *Science,* 2000, *287,* 1056–1060).

está causado por el cese de un estímulo aversivo. Si una persona se siente ansiosa y molesta, entonces un fármaco ansiolítico que alivia esa molestia proporciona, cuando menos, un escape temporal de la situación desagradable.

El refuerzo negativo que aporta el efecto ansiolítico del alcohol probablemente no es suficiente para explicar el potencial adictivo de la droga. Otras drogas, como las benzodiacepinas (tranquilizantes como el Valium), son ansiolíticos incluso más potentes que el alcohol, pero se abusa de ellas mucho menos a menudo. Probablemente sea la combinación específica de los efectos estimulantes y ansiolíticos —del refuerzo positivo y el negativo— lo que hace que a algunas personas les resulte tan difícil resistirse al alcohol.

A los animales de laboratorio se les puede inducir a hacerse dependientes al alcohol. Como se mencionó antes, las drogas con el potencial de abuso más fuerte son aquellas que producen los efectos más rápidos, como la heroína, la cocaína y la nicotina. Ya que el alcohol se ingiere por vía oral, sus efectos reforzantes no se dan hasta que pasan varios minutos. La mayoría de los animales encuentran desagradable el sabor del alcohol. Por ejemplo, si a las ratas se les ofrece una solución de alcohol al 10 por ciento, tienden a no beberlo y de ahí que no experimenten sus efectos reforzantes. Sin embargo, si se añade un poco de sacarina a la solución, comienzan a beberlo. Al principio, beben una pequeña cantidad cada día; pero después de varios días beben lo suficiente para llegar a embriagarse (Reid, 1996). Lo que parece suceder es que empiezan a experimentar los efectos reforzantes mientras beben, y estos efectos aumentan su consumo. El sabor dulce les lleva a probar la cantidad suficiente del alcohol y sus efectos reforzantes a hacerse dependientes de la droga.

El alcohol, al igual que otras drogas adictivas, aumenta la actividad de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico y la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, medida por microdiálisis (Gessa y cols., 1985; Imperato y Di Chiara, 1986). La liberación de dopamina al parecer está relacionada con el refuerzo positivo que puede producir el alcohol. Una inyección de un antagonista dopaminérgico directamente en el núcleo *accumbens* disminuye el consumo de alcohol (Samson y cols., 1993), como lo hace la inyección en el área tegmental ventral de un fármaco que disminuya la actividad de sus neuronas dopaminérgicas (Hogde y cols., 1993). En un estudio de doble anonimato, Enggasser y Wit (2001) encontraron que el haloperidol, un fármaco contra la esquizofrenia que bloquea los receptores dopaminérgicos D_2, disminuía la cantidad de alcohol que sujetos no alcohólicos bebían después. Presumiblemente, la droga reduce los efectos reforzantes del alcohol. Además, aquellos sujetos que normalmente se sentían estimulados y eufóricos tras haber tomado una copa, dijeron tener una reducción en estos efectos después de tomar haloperidol.

Como se acaba de ver, el alcohol tiene dos lugares de acción primordiales en el sistema nervioso central, funcionando como un antagonista directo en los receptores NMDA y como un agonista directo en los receptores $GABA_A$ (Chandler, Harris y Crews, 1998). Es decir, el alcohol refuerza la acción del GABA en los receptores $GABA_A$ e interfiere en la transmisión de glutamato en los receptores NMDA. Un estudio de Shelton y Balster (1994) indicó que los efectos del alcohol sobre la percepción son mimetizados tanto por agonistas GABA como por antagonistas NMDA. Para averiguarlo, emplearon el **procedimiento de discriminación de drogas**. Dicho procedimiento utiliza los efectos fisiológicos de las drogas como estímulos discriminativos para aprender algo sobre la naturaleza de tales efectos (Schuster y Balster, 1977). A un animal se le administra una droga y después se le entrena para que presione una de las dos palancas a fin de recibir comida. Al día siguiente, recibe una inyección de solución salina (u otro placebo) y se le entrena para presionar la otra palanca. En los días posteriores, se le inyecta droga o solución salina, y recibe comida sólo si presiona la palanca apropiada. Obviamente, la presencia o ausencia de retroalimentación de los efectos de la droga indica al animal qué palanca presionar. Luego, en los días de examen al animal se le da otra sustancia. Si el animal presiona la palanca correspondiente a la «droga», se puede concluir que la retroalimentación que recibe parece similar a la de la primera droga; si presiona la palanca de «solución salina», se puede concluir que no.

Shelton y Balster (1994) entrenaron a ratas a discriminar entre los efectos de inyecciones de alcohol y de solución salina, y luego les inyectaron diversas sustancias en los días de examen. Las ratas presionaron la palanca del «alcohol» cuando recibieron inyecciones de sustancias que facilitaban la transmisión de GABA (incluyendo un tranquilizante benzodiacepínico y un barbitúrico) o aquellas que interferían en la transmisión glutamatérgica en los receptores NMDA. Así, los efectos del alcohol sobre la percepción incluyen los que producen ambos tipos de fármacos.

Consideremos la evidencia de que el alcohol funciona como un antagonista NMDA. Al igual que el alcohol, los antagonistas NMDA producen sedación, tienen efectos sedantes y ansiolíticos e interfieren en el rendimiento cognitivo (Tabakoff y Hoffman, 1996). También al igual que el alcohol , los antagonistas NMDA, como la PCP o la ketamina, causan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (Imperato y cols., 1990; Loscher, Annies y

procedimiento de discriminación de drogas Procedimiento experimental en el cual un animal muestra, a través del condicionamiento instrumental, si los efectos percibidos de dos drogas son similares.

Honack, 1991). Estos efectos se describieron al explicar la esquizofrenia, en el capítulo 16).

Como se estudió en el capítulo 13, los receptores NMDA están involucrados en la potenciación a largo plazo, fenómeno que juega un papel importante en el aprendizaje. Por lo tanto, no le sorprenderá saber que el alcohol, que antagoniza las acciones de los receptores de glutamato NMDA, afecta a la potenciación a largo plazo e interfiere en los campos receptivos espaciales del lugar de las neuronas en el hipocampo (Givens y McMahon, 1995; Mathews, Simson y Best, 1996). Presumiblemente, este efecto explica, al menos en parte, los efectos nocivos del alcohol sobre la memoria y otras funciones cognitivas.

La retirada del consumo prolongado de alcohol (como de heroína, cocaína, anfetamina y nicotina) disminuye la actividad de neuronas mesolímbicas y su liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (Diana y cols., 1993). Si se administra entonces un antagonista indirecto para los receptores NMDA, la secreción de dopamina en el núcleo *accumbens* se recupera. La evidencia sugiere la siguiente secuencia de acontecimientos: algunos de los efectos agudos de una sola dosis de alcohol están causados por el efecto antagonista de la droga en los receptores NMDA. La supresión a largo plazo de los receptores NMDA causa una «regulación a la alta» —un aumento compensatorio en la sensibilidad de los receptores—. Entonces, cuando cesa súbitamente el consumo de alcohol, la elevada actividad de los receptores NMDA inhibe la actividad de las neuronas del área tegmental ventral y la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*.

Aunque los efectos de abstinencia de heroína se han exagerado, aquellos producidos por la abstinencia de barbitúricos o alcohol son graves e incluso pueden ser letales. Las convulsiones causadas por la abstinencia de alcohol se consideran una emergencia médica y habitualmente se tratan con benzodiacepinas. La evidencia sugiere que la activación de los receptores NMDA puede ser responsable de las crisis causadas por la abstinencia de alcohol. Por ejemplo, Valverius y cols. (1990) estudiaron dos cepas de ratones que habían sido criados para estudiar su sensibilidad a los efectos de la abstinencia de alcohol (Crabbe y cols., 1999). Al igual que los seres humanos, los ratones padecerán crisis convulsivas si reciben grandes dosis de alcohol durante varios días y se interrumpe luego bruscamente el consumo de la droga. Bajo estas condiciones, es mucho más probable que manifiesten crisis los animales de la cepa propensa a padecer crisis durante la abstinencia (PCA) que aquellos de la cepa resistente a las crisis durante la abstinencia (RCA). (Por cierto, los ratones PCA no beben voluntariamente más alcohol que los ratones RCA; así pues, los mecanismos neurales de propensión a las crisis son diferentes de los de la preferencia por el alcohol. La genética de la adicción al alcohol se discutirá más tarde en este capítulo). Valerius y sus colegas encontraron que los ratones PCA tenían un mayor número de receptores NMDA en el hipocampo que los ratones RCA. Confirmando estos resultados, Liljequist (1991) encontró que las crisis causadas por la abstinencia de alcohol podían prevenirse suministrando a los ratones un compuesto que bloquea los receptores NMDA. Estas observaciones sugieren enérgicamente que los receptores NMDA son responsables de las crisis producidas por la abstinencia alcohólica.

El segundo lugar de acción del alcohol es el receptor $GABA_A$. El alcohol se liga a uno de los muchos de los lugares de unión de este receptor y aumenta la eficacia del GABA para abrir los canales de cloro y producir potenciales inhibitorios postsinápticos. Proctor y cols. (1992) utilizaron la técnica de microiontoforesis para registrar la actividad de neuronas singulares en la corteza cerebral de rodajas de cerebro de rata. Encontraron que el alcohol aumentaba significativamente la respuesta postsináptica producida por la acción del GABA en el receptor $GABA_A$. Como se vio en el capítulo 4, los efectos ansiolíticos de los tranquilizantes benzodiacepínicos están causados por su acción como agonistas indirectos del receptor $GABA_A$. Ya que el alcohol tiene asimismo este efecto, se puede asumir que el efecto ansiolítico del alcohol es el resultado de esta acción de la droga.

Parece ser que el efecto sedante del alcohol se ejerce también a nivel del receptor $GABA_A$. Suzdak y cols. (1986) descubrieron un compuesto (Ro15-4513) que neutraliza la intoxicación por alcohol, bloqueando el lugar de unión del alcohol en este receptor. La figura 18.16 muestra dos ratas que recibieron inyecciones de una cantidad suficiente de alcohol como para desvanecerse. La que mira de frente también recibió una inyección del antagonista de alcohol y parece completamente sobria (véase la ***figura 18.16)***.

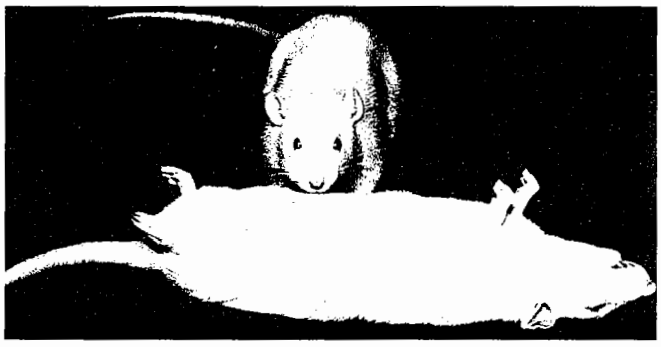


figura 18.16

Efectos del Ro15-4513, un antagonista del alcohol. A ambas ratas se les administró una inyección de alcohol, pero a la que mira de frente también se le inyectó un antagonista del alcohol.

(La fotografía es cortesía de Steven M. Paul, *National Institute of Mental Healt*, Bethesda, MD).

No es probable que este asombroso compuesto se comercialice pronto, si es que alguna vez se hace. Aunque los efectos comportamentales del alcohol están mediados por su acción sobre receptores $GABA_A$ y receptores NMDA, las dosis altas de alcohol tienen otros efectos, potencialmente letales, en todas las células del cuerpo, incluyendo la desestabilización de las membranas celulares. Así pues, las personas que tomen algo del antagonista del alcohol podrían entonces beber hasta morir sin embriagarse en el proceso. Naturalmente, las compañías farmacéuticas temen la responsabilidad derivada de tales sucesos.

Los barbitúricos tienen efectos muy similares a los del alcohol. De hecho, ambos compuestos actúan como agonistas indirectos del receptor $GABA_A$ (Maksay y Ticku, 1985). Sin embargo, los lugares de unión del alcohol y de los barbitúricos parecen ser distintos; el compuesto Ro15-4513, el antagonista del alcohol, no revierte los efectos intoxicantes de los barbitúricos (Suzdak y cols., 1986). Pero debido a que ambos compuestos actúan en el mismo receptor, sus efectos son aditivos; si una persona toma una dosis moderada de alcohol y una dosis moderada de barbitúricos, los efectos pueden ser fatales.

Anteriormente se mencionó que los receptores opioides al parecer están implicados en los mecanismos de refuerzo que no involucran directamente a las neuronas dopaminérgicas. Los efectos reforzantes del alcohol se deben, al menos en parte, a su capacidad de desencadenar la liberación de opioides endógenos. Varios estudios han demostrado que bloqueantes de los receptores opioides tales como la naloxona o la naltrexona bloquean los efectos reforzantes del alcohol en una serie de especies, entre ellas ratas, monos y seres humanos (Altschuler, Philips y Feinhandler, 1980; Davidson, Swift y Fitz, 1996; Reid, 1996). Ya que la naltrexona se ha convertido en un fármaco auxiliar útil para el tratamiento del alcoholismo, este tema se discutirá más tarde en la última sección del presente capítulo.

Cannabis

Otra droga que las personas se administran a sí mismas con regularidad —casi exclusivamente fumándola— es el THC (tetrahidrocanabinol), el principio activo de la marihuana. Como se aprendió en el capítulo 4, se ha descubierto cuál es el lugar de acción del receptor endógeno canabinoide en el encéfalo: el receptor CB1, y se ha cartografiado su distribución cerebral. Los ligandos endógenos para el receptor CB1, anandamida y 2-AG, son lípidos. La administración de un compuesto que bloquea los receptores CB1 elimina el «subidón» producido por la marihuana fumada (Huestis y cols., 2001).

El THC, al igual que otras drogas con potencial de abuso, tiene un efecto estimulante en las neuronas dopaminérgicas. Chen y cols.(1990) inyectaron a ratas bajas

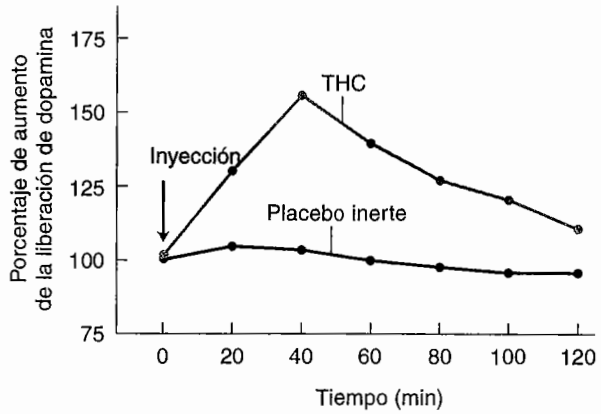


figura 18.17

Cambios en la concentración de dopamina en el núcleo *accumbens*, medidos por microdiálisis, en respuesta a inyecciones de THC o un placebo inerte.
(Modificado de Chen, J., Paredes, W., Li, J., Smith, D., Lowinson, J., y Gardner, E. L. *Psychopharmacology*, 1990, *102*, 156–162. Reproducido con permiso).

dosis de THC y midieron mediante microdiálisis la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. Encontraron que, con toda certeza, las inyecciones causaban la liberación de dopamina (véase la ***figura 18.17***). Chen y cols. (1993) hallaron que inyecciones locales de pequeñas cantidades de THC en el área tegmental ventral no influían en la liberación de dopamina por parte del núcleo *accumbens*. Sin embargo, la inyección de THC en el núcleo *accumbens* sí *causó* liberación de dopamina en ese lugar. La droga, por lo tanto, parece ejercer su acción directamente sobre los botones terminales dopaminérgicos —presumiblemente, en los heterorreceptores presinápticos.

Una serie de animales de laboratorio, incluyendo ratones, ratas y monos, llegan a autoadministrarse sustancias que estimulan los receptores CB1 (Maldonado y Rodríguez de Fonseca, 2002). Una mutación dirigida que bloquea la producción de receptores CB1 suprime el efecto reforzante no sólo de los canabinoides, sino también de la morfina y la heroína (Cossu y cols., 2001). Sin embargo, la mutación no suprime los efectos reforzantes de la cocaína, la anfetamina o la nicotina. Navarro y cols. (2001) demostraron la interdependencia de los mecanismos de refuerzo opioide y canabinoide. Encontraron que la administración de un antagonista del receptor CB1 suprimía, en ratas, la autoadministración de heroína (véase la ***figura 18.18***). También demostraron que ratas que habían desarrollado tolerancia a la morfina presentaban síntomas de abstinencia cuando se les daba un antagonista del receptor CB1, y que ratas que habían desarrollado tolerancia a los canabinoides manifestaban síntomas de abstinencia cuando se les administraba naloxona, un antagonista opiáceo. Aún no se sabe exactamente cuál es el

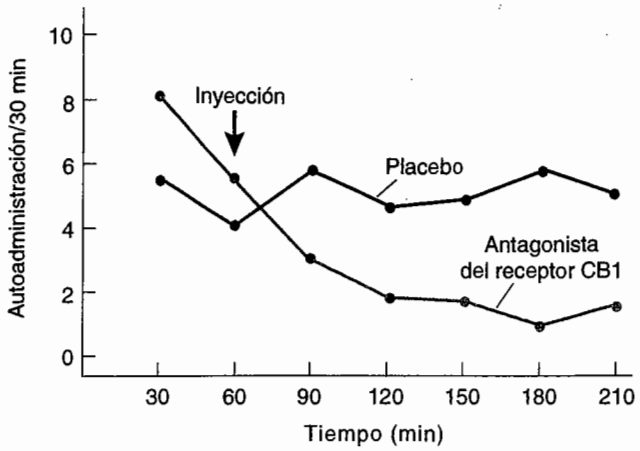


figura 18.18

Papel de los receptores canabinoides en los efectos reforzantes de los opiáceos en ratas. Efectos de la inyección de un antagonista del receptor canabinoide CB1 en la autoadministración de heroína.

(De Navarro, M., Carrera, M. R. A., Fratta, W., Valverde, O., Cossu, G., Fattore, L., Chowen, J. A., Gómez, R., del Arco, I., Vallanúa, M. A., Maldonado, R., Koob, G. F., y Rodriguez de Fonseca, F. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 5344-5350).

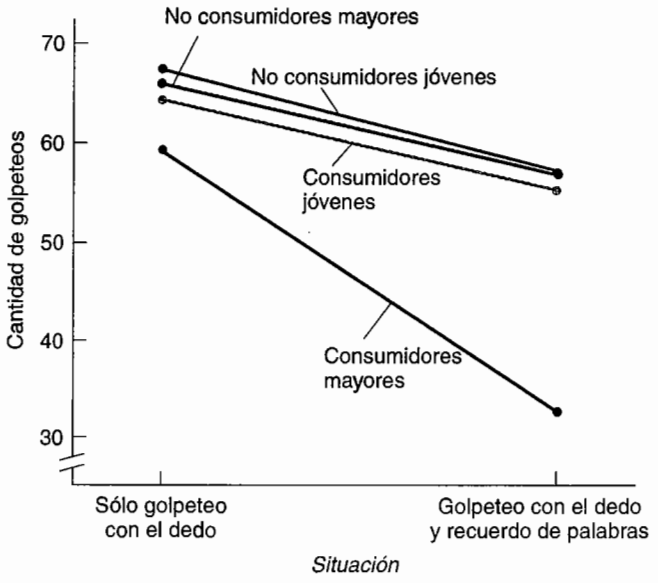
carácter de las interacciones entre los sistemas canabinoide y opioide.

Como se vio en el capítulo 4, en el hipocampo hay una alta concentración de receptores de THC. Se sabe que la marihuana afecta a la memoria de las personas: específicamente, afecta su capacidad de seguir con atención el discurrir de un asunto particular (frecuentemente pierden el hilo de una conversación si se distraen un momento). La evidencia indica que la droga produce esto alterando las funciones normales del hipocampo, el cual desempeña un papel tan importante en la memoria. Las células piramidales de la región CA1 del hipocampo liberan canabinoides endógenos; éstos proporcionan una señal retrógrada que inhibe a las neuronas GABAérgicas que normalmente las inhiben. De esta forma, la liberación de canabinoides endógenos facilita la activación de las células piramidales CA1 y facilita la potenciación a largo plazo (Kunos y Batkai, 2001).

Se podría esperar que al facilitar la potenciación a largo plazo en el hipocampo se reforzaran sus funciones mnésicas. Sin embargo, lo que sucede es lo contrario: Hampson y Deadwyler (2000) encontraron que los efectos de los canabinoides en las tareas de memoria espacial eran similares a aquellos producidos por lesiones hipocampales. Así, la activación excesiva de los receptores CB1 en el campo de CA1 parece interferir en el funcionamiento normal de la formación hipocampal.

Los estudiantes a menudo nos preguntan si los investigadores han descubierto algunos efectos dañinos del consumo prolongado de marihuana. En revisiones de la literatura pertinente (Hall y Solowij, 1998; Rogers y Robbins, 2001) se ha concluido que los efectos a largo plazo de la marihuana fumada crónica incluyen bronquitis, posibilidad de aumento del riesgo de cáncer de pulmón, desarrollo de incapacidad para controlar el consumo de la droga, déficits leves de memoria y atención, y respuestas más lentas en tareas de toma de decisiones. No está claro si estos déficits desaparecen tras una abstinencia prolongada.

Hasta el momento, los déficits cognitivos que se han encontrado en estudios cuidadosamente controlados parecen ser sutiles. Por ejemplo, Fletcher y cols. (1996) examinaron a hombres de Costa Rica con un largo historial de consumo de *cannabis.* Se comparó a consumidores con no consumidores, equiparados en edad, nivel profesional, estado civil y consumo de alcohol y tabaco. Varias medidas de capacidades cognitivas pusieron de manifiesto leves, pero estadísticamente significativos, déficits en los consumidores de *cannabis.* Una prueba de la capacidad para llevar a cabo simultáneamente dos tareas distintas (golpetear rápidamente con un dedo mientras se intenta pensar en palabras que encajan en una categoría determinada), resultó ser especialmente sensible al consumo de *cannabis.* Los hombres que lo habían consumido durante ocho años no mostraron problemas en esta tarea, mientras que aquellos que lo habían consumido durante 25 años mostraron un deterioro sustancial (véase la ***figura 18.19***).



figura

Velocidad de golpeteo con el dedo, por separado o al mismo tiempo que se dicen palabras pertenecientes a una categoría particular, registrada en jóvenes y mayores consumidores y no consumidores de *cannabis.*

(Modificado de Fletcher, J. M., Page, J. B., Francis, D. J., Copeland, K., Naus, M. J., Davis, C. M., Morris, R., Krauskopf, D., y Satz, P. *Archives of General Psychiatry,* 1996, *53,* 1051-1057).

Dicho sea de paso, Di Tomaso, Beltramo y Piomelli (1996) descubrieron que el chocolate contiene tres compuestos químicos análogos a la anandamida. No se sabe todavía si la existencia de estas sustancias guarda relación con el marcado deseo de chocolate que tienen algunas personas. (Se supone que este es el momento para hacer una broma «chocólica» (de adicción al chocolate).

resumen intermedio

Drogas de consumo frecuente

Los opiáceos producen analgesia, hipotermia, sedación y refuerzo. Los receptores opioides de la sustancia gris periacueductal son responsables de la analgesia; los del área preóptica de la hipotermia; los de la formación reticular mesencefálica de la sedación; y los del área tegmental ventral y el núcleo *accumbens*, al menos en parte, del refuerzo. Una mutación dirigida en ratones indica que los receptores μ están implicados en la analgesia, el refuerzo y los síntomas de abstinencia. Los receptores κ, que normalmente son estimulados por la dinorfina, ejercen un efecto inhibidor sobre la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* y tienen un efecto aversivo. Un estudio que utilizó el procedimiento de condicionamiento de preferencia de lugar encontró que la morfina refuerza la conducta incluso después de que el núcleo *accumbens* haya sido lesionado, de manera que la liberación de dopamina en este núcleo no es la única causa de los efectos reforzantes de los opiáceos. La liberación de opioides endógenos puede desempeñar un papel en los efectos reforzantes de estímulos naturales tales como el agua o incluso de otras drogas adictivas como el alcohol.

Los síntomas que se producen por la abstinencia precipitada por antagonistas de opiáceos pueden inducirse inyectando naloxona en la sustancia gris periacueductal y el *locus coeruleus*, lo cual implica a estas estructuras en dichos síntomas. Una mutación dirigida del gen responsable de la producción de CREB (proteína de unión a la que se liga el elemento que responde al AMP cíclico) reduce drásticamente la magnitud de los efectos de abstinencia.

La cocaína inhibe la recaptación de dopamina a nivel de los botones terminales, y la anfetamina ocasiona que los transportadores de dopamina presentes en los botones terminales funcionen a la inversa, liberando dopamina de los botones terminales. Además de producir un estado de alerta, activación y refuerzo positivo, la cocaína y la anfetamina pueden producir síntomas psicóticos que recuerdan a aquellos de la esquizofrenia paranoide. El consumo prolongado de estas drogas desemboca en sensibilización más que en tolerancia. Los efectos reforzantes de la cocaína y la anfetamina están mediados por un aumento de dopamina en el núcleo *accumbens*. Los síntomas desagradables asociados a la abstinencia de esas drogas podrían estar mediados por la actividad de las neuronas secretoras de dinorfina.

Durante mucho tiempo se pasó por alto la naturaleza de potente droga adictiva propia de la nicotina (tanto para seres humanos como para animales de laboratorio), principalmente porque no causa intoxicación y porque la facilidad con que se pueden conseguir cigarrillos y otros productos de tabaco no hace necesario que los adictos se comprometan en actividades ilegales. Sin embargo, el ansia de nicotina tiene un alto poder de motivación. La nicotina estimula la liberación de neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, y la inyección de nicotina en el área tegmental ventral es reforzante. La nicotina del cigarro excita los receptores colinérgicos nicotínicos, pero también los desensibiliza; lo que resulta en desagradables síntomas de abstinencia. La activación de los receptores nicotínicos de los botones terminales presinápticos del área tegmental ventral también produce potenciación a largo plazo. La exploración con neuroimagen funcional indica que el ansia de nicotina activa la corteza prefrontal, la amígdala y el área tegmental ventral.

La exposición al alcohol durante el periodo de desarrollo rápido del encéfalo tiene efectos devastadores y es una de las principales causas de retraso mental. Esta exposición origina pérdida neural debida a apoptosis. Beber durante la etapa correspondiente a la adolescencia puede predisponer a las ratas a un consumo elevado de alcohol en una etapa posterior de la vida. El alcohol y los barbitúricos tienen efectos similares (pero no idénticos). El alcohol ejerce efectos reforzantes positivos y, debido a su acción ansiolítica, tiene asimismo efectos de refuerzo negativo. Actúa como antagonista indirecto en los receptores NMDA y como agonista directo en los receptores $GABA_A$. Estimula la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. La abstinencia tras un consumo excesivo de alcohol prolongado puede producir convulsiones, efecto que parece deberse a una «regulación a la alza» compensatoria de los receptores NMDA. La liberación de opioides endógenos también desempeña un papel en los efectos reforzantes del alcohol.

El principio activo del *cannabis*, el THC, estimula los receptores cuyo ligando natural es la anandamida. El THC, al igual que otras drogas adictivas, estimula la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. El receptor CB1 es responsable de los efectos fisiológicos y comportamentales del THC y los canabinoides endógenos. Los síntomas de abstinencia de opiáceos pueden ser inducidos por una sustancia que bloquea los receptores CB1, y los síntomas de abstinencia a canabinoides pueden serlo por un fármaco que bloquea los receptores opioides. Los canabinoides producen déficits de memoria al actuar sobre neuronas GABAérgicas inhibitorias del campo CA1 hipocampal.

Herencia y drogadicción

No todas las personas son igualmente propensas a convertirse en adictas a una droga. Muchas se las arreglan para beber alcohol con moderación, e incluso muchos consumidores de drogas potentes, como la cocaína y la heroína, las utilizan con fines «lúdicos» sin llegar a depender de ellas. Existen tan sólo dos fuentes posibles de diferencias individuales en cualquier característica: herencia y ambiente. Ya que este libro considera la *fisiología* de la conducta, no se discutirá el papel que desempeña el ambiente en la sensibilidad de una persona a los efectos adictivos de las drogas. Obviamente, los efectos ambientales son importantes: quienes crecen en un entorno sórdido, sin ninguna esperanza real de una vida mejor, son más propensos que otros a recurrir a las drogas buscando cierta euforia temporal y huir del desagradable mundo que les rodea. Pero incluso en un ambiente dado, pobre o privilegiado, algunas personas se vuelven adictas y otras no —y algunas de estas diferencias comportamentales son el resultado de diferencias genéticas, como se verá en los siguientes apartados.

Estudios de herencia en seres humanos

La mayoría de las investigaciones sobre los efectos de la herencia en la adicción se han dedicado al alcoholismo. Una de las razones de esta focalización —aparte de la importancia de los problemas causados por el alcohol— es que casi cualquiera está expuesto al alcohol. La mayoría de las personas beben alcohol alguna vez en su vida y tienen así su primera experiencia de contacto con sus efectos reforzantes. No es cierto lo mismo respecto a la cocaína, la heroína y otras drogas que tienen efectos incluso más potentes. En la mayoría de las países el alcohol está disponible libre y legalmente en tiendas locales, mientras que en la compra de cocaína y heroína uno corre el riesgo de ser arrestado, incluso tal vez encarcelado.

Unos cuantos investigadores han comenzado a examinar la genética de la dependencia a otras drogas, como cocaína, nicotina y marihuana. En general, los estudios han encontrado que el componente hereditario de la conducta de fumar es tan importante como en el caso del alcoholismo. También se ha comprobado que fumar se relaciona con ciertas características personales, incluyendo neurosis, alienación o enajenación social, impulsividad, búsqueda de nuevas sensaciones, bajo esmero, bajo nivel socioeconómico y bajo nivel de consecución de metas (Gilbert y Gilbert, 1995; Heath y cols., 1995). En un estudio de gemelos realizado por True y cols. (1999) se encontró que el alcoholismo y la dependencia de la nicotina tienen factores genéticos en común, lo cual podría explicar porqué los alcohólicos son a menudo adictos a la nicotina. Un estudio de familias en el que se comparó a hermanos (Bierut y cols., 1998) sugiere que factores genéticos, tanto comunes como específicos, están implicados en la adicción al alcohol, la cocaína, la nicotina y la marihuana. En otras palabras, parece haber un rasgo genético que aumenta la vulnerabilidad a depender de sustancias adictivas en general, y rasgos genéticos que se asocian con la vulnerabilidad a hacerse dependiente de una droga en particular.

Las pruebas

El consumo de alcohol no se distribuye por igual en toda la población; en los EEUU, el 10 por ciento de las personas beben el 50 por ciento del alcohol que se ingiere (Heckler, 1983). Como se vio en el capítulo 5, la mejor prueba de que la herencia influye en la propensión al alcoholismo procede de estudios realizados con gemelos y estudios de adopción.

La ventaja de los estudios de adopción, que estudian personas adoptadas a una temprana edad, es que el investigador puede estimar los efectos tanto del entorno familiar como los genéticos. Es decir, se pueden examinar los efectos de ser criado por un padre (o madre) alcohólico o de tener uno de los padres biológicos que sea alcohólico, o de ambos efectos, en la probabilidad de llegar a ser alcohólico. Un estudio como éste fue llevado a cabo en Estocolmo por Cloninger y cols. (1981, 1985) y replicado en Gotemburgo, una ciudad sueca (Sigvardsson, Bohman y Cloninger, 1996). En pocas palabras, los estudios encontraron que la herencia era mucho más importante que el entorno familiar. Pero la historia no es tan simple.

En una revisión de la literatura del abuso de alcohol, Cloninger (1987) señala que muchos investigadores han concluido que existen dos tipos principales de alcohólicos: aquellos que no pueden abstenerse, pero beben constantemente, y aquellos que son capaces de pasar sin beber por largos periodos de tiempo, pero no de controlarse a sí mismos una vez que comienzan. (Por conveniencia nos referiremos a estos dos grupos como bebedores «habituales» y bebedores «ocasionales»). Beber habitualmente se asocia con un trastorno de personalidad antisocial, el cual incluye una larga historia personal de impulsividad, peleas, mentiras y falta de remordimiento por actos antisociales. Beber ocasionalmente de modo impulsivo, se asocia con dependencia emocional, conducta rígida, perfeccionismo, introversión y sentimientos de culpa por beber. Los bebedores habituales suelen comenzar a tomar alcohol en una etapa temprana de su vida, mientras que los ocasionales empiezan a hacerlo mucho más tarde (véase la ***tabla 18.2***).

Tabla 18.2

Rasgos característicos de los dos tipos de alcoholismo

Característica	TIPO DE ALCOHOLISMO	
	Habitual	Ocasional
Edad habitual de comienzo (años)	Antes de los 25	Después de los 25
Búsqueda espontánea de alcohol (incapacidad de abstenerse de beber))	Frecuente	Infrecuente
Peleas y arrestos cuando se bebe	Frecuente	Infrecuente
Dependencia psicológica (pérdida de control)	Infrecuente	Frecuente
Culpa y miedo respecto a la dependencia del alcohol	Infrecuente	Frecuente
Búsqueda de nuevas sensaciones	Alta	Baja
Evitación de riesgos	Baja	Alta
Dependencia de recompensa	Baja	Alta

Fuente: De Cloninger, C. R. *Science,* 1987, *236,* 410–416. Copyright 1987 por la *American Association for the Advancement of Science.*

El consumo habitual está fuertemente influido por la herencia. En el estudio de adopción realizado en Estocolmo se encontró que los varones con padres que eran bebedores habituales tenían una probabilidad casi siete veces mayor de convertirse en bebedores habituales que los aquellos cuyos padres no abusaban del alcohol. El entorno familiar no tuvo un efecto apreciable; los chicos empezaban a beber tanto si los miembros de sus familias adoptivas bebían excesivamente como si no lo hacían. Muy pocas mujeres llegaron a ser bebedoras habituales; las hijas de padres bebedores habituales tendían en cambio a padecer un *trastorno de somatización.* Las personas con este trastorno presentan quejas crónicas de síntomas de los que no se puede encontrar una causa fisiológica, lo cual las lleva a buscar atención médica casi continuamente. Así, los genes que predisponen a un varón a hacerse bebedor habitual (tipo antisocial) predisponen a una mujer a manifestar un trastorno de somatización. No se conoce el motivo de esta interacción con el género.

Beber ocasionalmente está influido tanto por la herencia como por el ambiente. El estudio de adopción efectuado en Estocolmo encontró que tener un padre biológico que fuera bebedor ocasional influía poco en que se llegara a beber impulsivamente, a no ser que se expusiera al niño a un entorno familiar en el cual se bebiera excesivamente. El efecto se observó tanto en hombres como en mujeres.

Posibles mecanismos

Cuando se encuentra un efecto hereditario sobre la conducta, se tiene una buena razón para sospechar la existencia de una diferencia biológica. Es decir, los genes afectan a la conducta afectando sólo al organismo. Es posible que la sensibilidad al alcoholismo se deba a diferencias en la capacidad de digerir o metabolizar el alcohol o a diferencias en la estructura o en la bioquímica del cerebro. La mayoría de los investigadores creen que es más probable que influyan las diferencias en la fisiología cerebral. Cloninger (1987) apunta que muchos estudios han demostrado que las personas con tendencias antisociales, lo cual incluye al grupo de bebedores habituales, muestran una fuerte tendencia a buscar emociones nuevas. Estas personas son desordenadas y se distraen fácilmente (muchas tienen una historia de hiperactividad en la infancia), y refrenan poco su conducta. No suelen temer las situaciones peligrosas ni la desaprobación social. Se aburren enseguida. Por otra parte, los bebedores ocasionales, impulsivos, tienden a ser ansiosos, emocionalmente dependientes, sentimentales, sensibles a las normas sociales, precavidos y aprehensivos, temerosos de lo nuevo o los cambios, rígidos y preocupados por los detalles. En su EEG se observa escasa actividad alfa lenta, la cual es característica de un estado de relajación (Propping, Kruger y Mark, 1981). Cuando toman alcohol, refieren un agradable alivio de la tensión (Propping, Kruger y Janah, 1980). Quizás, como sugiere Cloninger, estas diferencias de personalidad son resultado de diferencias en la sensibilidad de mecanismos neurales implicados en el refuerzo, la exploración y el castigo.

Por ejemplo, los bebedores habituales pueden tener un mecanismo de castigo poco sensible, lo que les hace responder poco al peligro y la desaprobación social. Pueden tener también un sistema de refuerzo hiposensible,

lo que les conduce a buscar emociones más intensas (incluidas las que proporciona el alcohol) para experimentar sensaciones placenteras. Por lo tanto, buscan el efecto excitador (que estimula la dopamina) del alcohol. De hecho, en un estudio de gemelos realizado por Heath y cols. (1999) se encontró que los hombres (pero no las mujeres) que tenían una predisposición genética a llegar a ser alcohólicos eran menos sensibles a los efectos del alcohol.

Los bebedores ocasionales podrían tener sistemas de castigo hipersensibles. Por lo general, evitan beber debido a que luego se sienten culpables; pero una vez que empiezan, cuando comienzan a darse los efectos sedantes, la inhibición del sistema cerebral de castigo inducida por el alcohol les hace imposible dejar de hacerlo.

Recientemente, los investigadores se han centrado en la posibilidad de que la sensibilidad a la adicción pueda involucrar diferencias en los mecanismos dopaminérgicos —por razones que se entenderán al haber leído este capítulo, Blum y cols. (1990) comunicaron que el alcoholismo grave se relacionaba con el alelo A1 del gen responsable de la producción del receptor dopaminérgico D_2, que se encuentra en el cromosoma 11. (Un *alelo* es una forma particular de un gen.) La idea de que la sensibilidad a la adicción se relacione con diferencias genéticas en receptores que se sabe están implicados en la fisiología del refuerzo es una idea fascinante; clínicos y otros investigadores acogieron con un interés considerable los datos del estudio. Desafortunadamente, estos hallazgos no han sido replicados por otros grupos de investigación. Un amplio estudio basado en familias concluyó que no había una asociación entre el gen del receptor D_2 y la dependencia del alcohol (Endenberg y cols., 1998).

Modelos animales de drogadicción

Otro modo de abordar el estudio de la fisiología de la adicción es utilizar modelos animales. Mediante cría selectiva, se han desarrollado varias cepas diferentes de ratas que prefieren alcohol; y hay estudios indicativos de que estos animales se diferencian de las ratas normales de un modo interesante. Las ratas que prefieren alcohol hacen justo lo que su nombre implica: si se las equipa con un tubo que les proporciona una solución de alcohol junto con su agua y comida, se convierten en bebedoras empedernidas. Las ratas que no prefieren el alcohol se abstienen (Li, Lumeng y Doolitle, 1993). La figura 18.20 muestra la cantidad de alcohol consumida por generaciones posteriores de ratas seleccionadas por su alta o baja preferencia por el alcohol. (véase la ***figura 18.20***).

Las ratas con preferencia por el alcohol (*ratas P*) y las ratas sin preferencia por el alcohol (*ratas NP*) muestran interesantes diferencias comportamentales y fisiológicas. Si reciben bajas dosis de alcohol, las ratas P muestran una

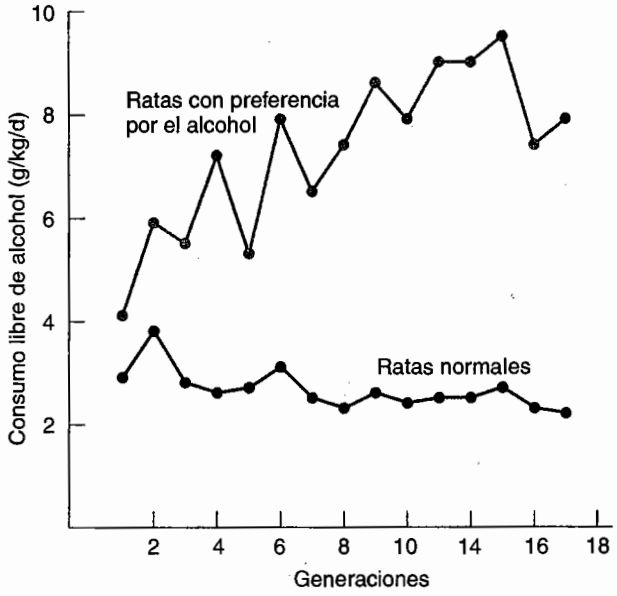


figura 18.20

Ingesta de alcohol de las generaciones posteriores de ratas seleccionadas en función de su preferencia o no preferencia de alcohol.

(Modificado de Li, T.-K., Lumeng, L., y Doolittle, D. P. *Behavioral Genetics*, 1993, *23*, 163–170).

mayor activación comportamental. Son asimismo más tolerantes a los efectos aversivos de altas dosis, y tienen niveles cerebrales de serotonina y dopamina más bajos (Gongwer y cols., 1989; McBride y cols., 1991). Li, Lumeng y Doolittle, (1993) sugieren que el sistema dopaminérgico mesolímbico en las ratas P puede ser más sensible a los efectos del alcohol, pero hasta el momento los datos no son concluyentes. Las ratas P pueden ser también más sensibles al hedonismo de los sabores; beben más de una rica solución de sacarosa y menos de una desagradable solución de cloruro sódico que las ratas NP (Stewart y cols., 1994).

Varios estudios (por ejemplo, el de Murphy y cols., 1987) han encontrado un nivel más bajo de dopamina en el núcleo *accumbens* de las ratas P. Zhou y cols. (1995) encontraron un menor número de neuronas dopaminérgicas que proyectan desde el área tegmental ventral al núcleo *accumbens*. McBride y cols. (1995) estudiaron la camada de ratas de parentesco mixto entre las P y las NP. Encontraron que las que bebían más tenían un menor nivel de dopamina en el núcleo *accumbens*, como se midió por microdiálisis. Como se vio, un bajo nivel de dopamina en el núcleo *accumbens* se relaciona con anhedonia y disforia; y Cloninger sugiere que al menos algunas formas de alcoholismo pueden deberse a una disminución de la sensibilidad al refuerzo. Quizás las ratas P beben más para enmascarar dicha insensibilidad.

Como se vio anteriormente en este capítulo, los efectos reforzantes del alcohol están mediados, al menos en parte, por neuronas que liberan opioides. Y como se verá en la próxima sección, compuestos que bloquean los receptores opioides se utilizan a menudo para ayudar a tratar el alcoholismo. El éxito de estos compuestos ha llevado a los investigadores a investigar la posibilidad de que factores genéticos que afectan a la liberación de opioides puedan afectar asimismo a la vulnerabilidad a depender del alcohol. Hay algunos indicios de que, de hecho, ha de haber un nexo entre los mecanismos opioides y la preferencia de alcohol. Por ejemplo, Li, Li y Froelich (1998) encontraron que la administración de alcohol a ratas P, pero no a ratas NP, causaba un aumento en la producción de una proteína precursora de opioides en el núcleo *accumbens*. Myers y Robinson (1999) encontraron que la infusión directamente en el núcleo *accumbens* de un compuesto que interfiere en la producción de receptores opioides μ disminuía el consumo de alcohol en la cepa de ratas con preferencia por el alcohol. La infusión de un compuesto que interfiere en la producción de los receptores de dopamina D_2 causaba un declive incluso mayor.

No toda la investigación de laboratorio sobre el papel de la herencia en la drogadicción se ha realizado con roedores. Higley, Suomi, y Linoila (1996) relatan los resultados de un estudio a largo plazo con macacos de la India (monos *rhesus)*. Encontraron que los niveles de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo de los monos permanecían estables desde la infancia a la edad adulta; así pues, los niveles estaban probablemente bajo el control de factores genéticos. El nivel de 5-HIAA, un metabolito de serotonina (5-HT), es una medida indirecta de la actividad de las neuronas serotoninérgicas. (Como se vio en el capítulo 16, el nivel de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo de seres humanos se relaciona con depresión y suicidio). Higley y sus colegas hicieron que los monos pudieran disponer de una bebida alcohólica, encontrado que aquellos con los niveles más bajos de 5-HIAA presentaban el grado más alto de ingesta de alcohol. También hallaron pruebas de la influencia de efectos ambientales: los monos que habían sido privados del contacto con sus madres en una etapa temprana de la vida tendían también a beber más.

resumen intermedio

Herencia y drogadicción

La mayoría de las personas que son expuestas a drogas adictivas —incluso a drogas con un potencial de abuso elevado— no se vuelven adictas. La evidencia sugiere que la probabilidad de la adicción, especialmente al alcohol y la nicotina, está muy influida por la herencia. Puede haber dos tipos de alcoholismo: uno relacionado con una personalidad antisocial, que busca el placer (bebedores habituales); y otra relacionada con una personalidad reprimida, impulsada por la ansiedad (bebedores ocasionales o impulsivos). El alcoholismo puede relacionarse con el alelo A1 del gen para el receptor de dopamina D_2. Algunos investigadores creen que un mejor conocimiento de las bases fisiológicas del refuerzo y el castigo ayudará a comprender los efectos de la herencia en la vulnerabilidad a la adicción. De hecho, los estudios realizados con animales han demostrado que es posible la cría selectiva de animales que prefieren o no el alcohol, y en estudios fisiológicos se ha encontrado que el nivel de liberación de dopamina es menor en las ratas que prefieren alcohol. El bajo nivel de serotonina puede desempeñar un papel importante en el alcoholismo; un estudio a largo plazo con monos demostró que los niveles del metabolito de serotonina 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo permanecían estables a lo largo de la vida, y que los niveles bajos se asociaban con niveles más altos de consumo de alcohol.

Tratamientos para la drogadicción

Hay varias razones importantes para dedicarse a investigar la fisiología de la drogadicción, entre ellas un interés académico por conocer la naturaleza del refuerzo y la farmacología de los psicofármacos. Pero la mayor parte de los investigadores mantienen la esperanza que los resultados de su investigación contribuirán a desarrollar modos de tratar y (mejor todavía) prevenir la drogadicción en miembros de nuestra propia especie. Como bien se sabe, la incidencia de la drogadicción es demasiado alta, de manera que, obviamente, las investigaciones todavía no han resuelto el problema. Sin embargo, se ha dado un verdadero progreso.

El tratamiento más frecuente para la adicción a opiáceos es el mantenimiento con metadona. La metadona es un potente opiáceo, al igual que la morfina o la heroína. Si estuviera disponible en forma apta para inyección, se abusaría de ella. (De hecho, los ambulatorios que disponen de metadona deben controlar cuidadosamente sus existencias de metadona para evitar que sea robada y vendida a consumidores de opiáceos). Los programas de mantenimiento con metadona administran la droga a sus pacientes en forma de líquido, que deben beber en presencia del personal que supervisa este procedimiento. Ya que la administración por vía oral aumenta el nivel de opioides en el encéfalo lentamente, la droga no produce un «subidón», como lo haría una inyección de heroína. Además, ya que el efecto de la metadona es duradero, los receptores opioides de los pacientes se mantienen ocupados por un largo tiempo, lo cual significa que una inyección de heroína tiene poco efecto. Por

supuesto, una dosis muy alta de heroína desplazará la metadona de los receptores opioides y producirá un «subidón», de manera que el método no es infalible.

Como se vio, los bloqueantes de los receptores opioides, como la naloxona o la naltrexona, interfieren en la acción de los opiáceos. Las salas de emergencia muchas veces disponen de estas drogas para auxiliar a pacientes que han tomado una sobredosis de heroína, y así se han salvado muchas vidas. Pero aunque un antagonista opioide bloqueará los efectos de la heroína, la investigación revisada anteriormente en este capítulo sugiere que podría *aumentar* el ansia de heroína.

Según se estudió previamente, los efectos reforzantes de la cocaína y la anfetamina son principalmente el resultado del brusco aumento de los niveles de dopamina que producen estas drogas en el núcleo *accumbens*. Los compuestos que bloquean los receptores de dopamina ciertamente bloquean los efectos reforzantes de la cocaína y la anfetamina, pero también producen disforia y anhedonia. Las personas no tolerarán los sentimientos desagradables que producen estos compuestos, de manera que no son tratamientos útiles para el consumo de cocaína y anfetamina. Las sustancias que estimulan los receptores de dopamina pueden reducir la dependencia a la cocaína o la anfetamina, pero estos compuestos son tan adictivos como las drogas a las que sustituyen y tienen los mismos efectos perjudiciales sobre la salud.

Se recordará que varios estudios han encontrado que el aumento de sensibilidad de los receptores de dopamina D_3 producida por la exposición crónica a cocaína puede estar implicada en el ansia de cocaína experimentada por personas que están tratando de superar su dependencia de la cocaína; y que Pilla y cols. (1999) encontraron que un agonista parcial del receptor D_3 disminuía el ansia de cocaína en ratas. Los investigadores confían en que las sustancias que interactúan con los receptores D_3 puedan algún día ser un útil complemento del tratamiento de la dependencia de la cocaína.

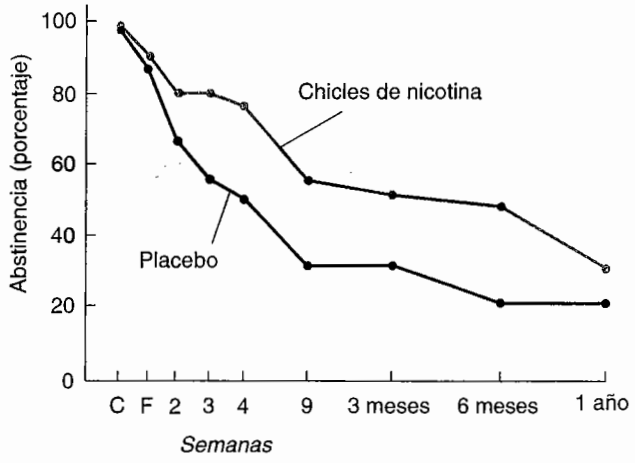
Una aproximación interesante al estudio de la adicción a la cocaína es la que sugiere el trabajo realizado por Carrera y cols. (1995), quienes acoplaron la cocaína con una proteína ajena al organismo y se las arreglaron para estimular el sistema inmune de la rata a fin de que desarrollara anticuerpos contra la cocaína. Estas ratas «inmunizadas a la cocaína» eran menos sensibles a los efectos activadores de la cocaína, y los niveles cerebrales de cocaína en dichos animales eran menores tras una inyección del compuesto. Como sugiere Leshner (1996), algún día será posible vacunar a los consumidores de cocaína (o quizás inyectarles un anticuerpo desarrollado mediante ingeniería genética), de manera que la inyección de cocaína no produzca efectos reforzantes. Este tratamiento podría tener muchas ventajas ya que (al menos teóricamente) interferiría sólo en la acción de la cocaína y no en las operaciones normales de los mecanismos de refuerzo de las personas. Así, el tratamiento no disminuiría su capacidad de experimentar placer normal.

Hay otra aproximación más al estudio de la adicción a la cocaína que se está investigando. Dewey y cols. (1997) descubrieron que un agonista del GABA, el GABA gamma-vinilo (GVG), disminuía la cantidad de dopamina liberada en el núcleo *accumbens* tras inyectar cocaína a una rata. Este hallazgo sugirió que el GVG podría reducir también los efectos reforzantes de la cocaína. Dewey y cols. (1998) encontraron que lo hacía. Trataron previamente a babuínos con GVG y encontraron que los animales dejaban de aprender un respuesta de preferencia de lugar condicionada mediante cocaína. El GVG no es una droga adictiva, y se ha utilizado para el tratamiento de trastornos epilépticos tanto en adultos como en niños, de modo que parece ser un medicamento seguro. Sería interesante comprobar si el GVG puede resultar útil en el tratamiento de la adicción a cocaína. Dicho sea de paso, en un estudio con ratas Dewey y cols. (1999) encontraron que el GVG suprimía asimismo los efectos reforzantes de la nicotina.

Se ha utilizado un tratamiento similar al del mantenimiento con metadona como complemento en el tratamiento de la adicción a la nicotina. Desde hace varios años, se pueden conseguir por prescripción facultativa chicles con nicotina y, más recientemente, se han comercializado parches transdérmicos que liberan nicotina a través de la piel. Ambos métodos mantienen un nivel suficientemente alto de nicotina en el encéfalo como para disminuir el ansia de nicotina. Una vez que el hábito de fumar ha disminuido, se puede disminuir la dosis de nicotina para quitar a la persona de la droga. Estudios cuidadosamente controlados han demostrado que la terapia de mantenimiento de nicotina, y no la administración de un placebo, es útil en el tratamiento de la dependencia de nicotina (Stolerman y Jarvis, 1995). Sin embargo, la terapia de mantenimiento de nicotina es más eficaz si forma parte de un programa de apoyo psicológico (véase la ***figura 18.21***).

Como se vio en el capítulo 17, los agonistas serotoninérgicos han probado ser útiles en el tratamiento del trastorno de pánico y del trastorno obsesivo-compulsivo (y de trastornos relacionados, como tocarse el pelo o morderse las uñas). Estos compuestos también parecen ser útiles en el tratamiento del alcoholismo; varios estudios de doble anonimato han encontrado que los inhibidores de la recaptación de 5-HT hacen que a los alcohólicos les resulte más fácil abstenerse de beber. Por ejemplo, Naranjo y cols. (1992) encontraron que el citalopram (un agonista serotoninérgico) «disminuía el interés, el deseo, el ansia, y el gusto por el alcohol» en alcohólicos que estaban recibiendo tratamiento para su adicción. Parecía que ejercía este efecto hacía disminuyendo los efectos reforzantes del alcohol.

Como se mencionó antes, varios estudios han demostrado que los antagonistas opiáceos reducen el valor refor-



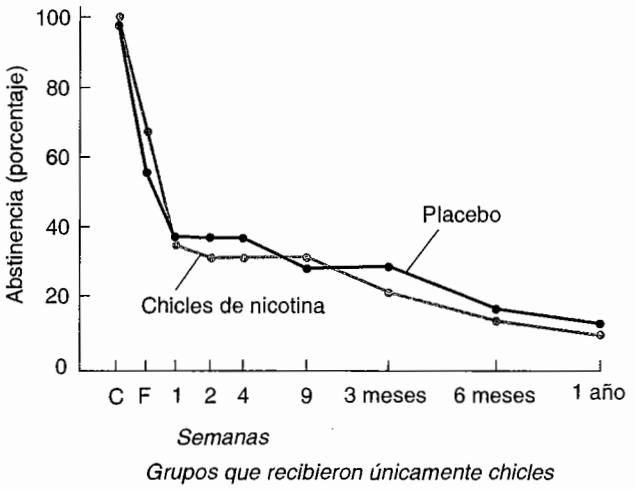


figura 18.21

Porcentaje de fumadores que mascaban chicles de nicotina sólo o combinado con asistencia psicológica que dejaron de fumar. C = comienzo del tratamiento, F = final del tratamiento.

(Modificado de Schneider, N. G., y Jarvik, M. E. *NIDA Research Monographs,* 1985, *53,* 83-101).

zante del alcohol en una serie de especies, incluyendo la nuestra. Este hallazgo sugiere que el efecto reforzante del alcohol —al menos en parte— se produce por la secreción de opioides endógenos y la activación de los receptores opiáceos en el encéfalo. Un estudio de Davidson, Swift y Fitz (1996) ilustra claramente dicho efecto. Los investigadores organizaron un estudio de doble anonimato con un grupo tratado con placebo y un grupo de referencia en el que participaron 16 hombres y mujeres universitarios, para investigar los efectos de la naltrexona en bebedores sociales. Ninguno de los participantes abusaba del alcohol, y las pruebas de embarazo aseguraron que las mujeres no estaban embarazadas. Se reunieron alrededor de una mesa en un bar/restaurante de la localidad para beber durante tres sesiones de dos horas en dos semanas. Durante varios días antes del encuentro, ingirieron cápsulas que contenían o bien naltrexona o bien un placebo inerte. Los resultados demostraron que la naltrexona aumentó el tiempo que se tardaba en tomar el primer sorbo y en tomar una segunda copa, y que los niveles de alcohol en sangre de los participantes tratados con naltrexona eran más bajos al final de la sesión. En general, quienes habían tomado naltrexona encontraron que sus bebidas no sabían muy bien —y de hecho, algunas de ellas pidieron una bebida diferente tras tomar el primer trago—.

Estos resultados son consistentes con los informes de que la naltrexona es eficaz como un complemento de programas diseñados para tratar el consumo de alcohol. Por ejemplo, O'Brien, Volpicelli y Volpicelli (1996) relataron los resultados de dos programas a largo plazo que utilizaron naltrexona junto con tratamientos conductuales más tradicionales. Ambos programas encontraron que la administración de naltrexona elevaba significativamente la probabilidad de éxito. Como muestra la figura 18.22, la naltrexona disminuyó el ansia de alcohol por parte de los participantes y aumentó el número de participantes que consiguieron abstenerse de alcohol (véase la ***figura 18.22***). En la actualidad, muchos programas de tratamiento están utilizando una forma de administración de liberación mantenida de naltrexona para ayudar a tratar el alcoholismo, y los resultados obtenidos con dicha sustancia han sido alentadores (Kranzler, Modesto-Lowe y Nuwayser, 1998). La naltrexona puede incluso reducir el ansia de cigarrillos (Vewers, Dahtt y Tejwani, 1998).

Otro compuesto más ha resultado prometedor para el tratamiento del alcoholismo. Como se expuso antes en este capítulo, el alcohol actúa como un agonista indirecto del receptor $GABA_A$ y un antagonista indirecto del receptor NMDA. Se examinó la capacidad del acamprosato, un antagonista del receptor NMDA utilizado en Europa para tratar las convulsiones epilépticas, para frenar las crisis inducidas por la abstinencia de alcohol. Los investigadores descubrieron que el compuesto tenía una ventaja inesperada: los pacientes alcohólicos a quienes se les administró el compuesto eran menos propensos a comenzar a beber de nuevo (Wickelgren, 1998). Conforme a Johnson y Ait-Daoud (2000), los estudios actuales están investigando los beneficios potenciales de combinar acamprosato y naltrexona.

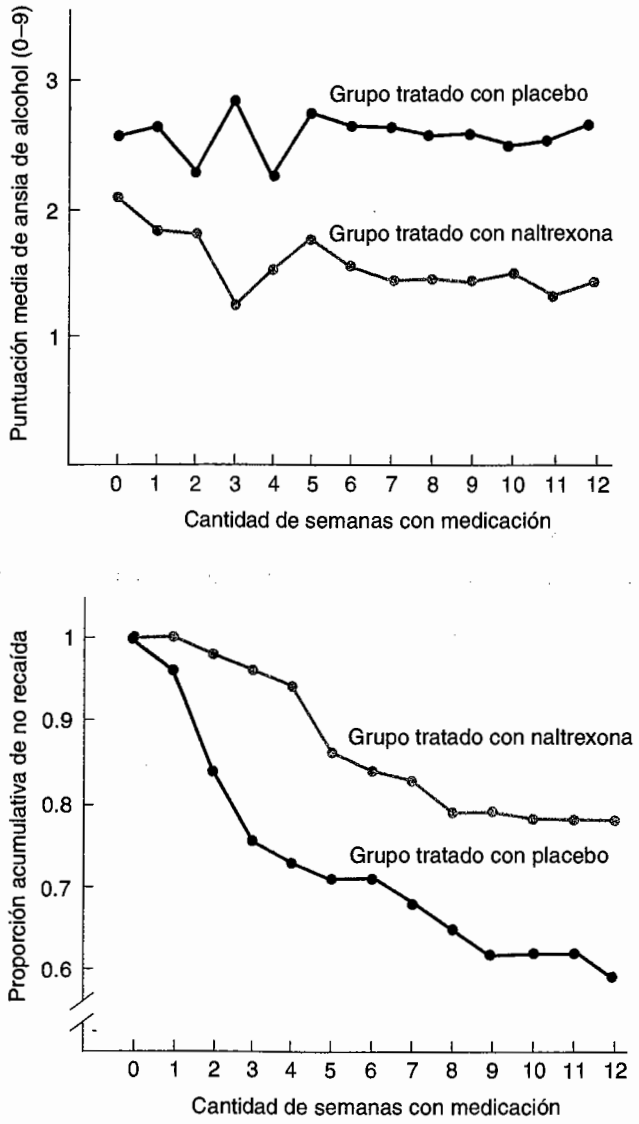


figura 18.24

Puntuación media en ansia por alcohol y proporción de pacientes que dejaron de beber mientras recibían naltrexona o placebo.

(Modificado de O'Brien, C. P., Volpicelli, L. A., y Volpicelli, J. R. *Alcohol,* 1996, *13,* 35–39).

resumen intermedio

Tratamientos para la drogadicción

Aunque la drogadicción es difícil de tratar, los investigadores han desarrollado varias terapias útiles. El mantenimiento con metadona reemplaza la adicción a la heroína por la adicción a un opiáceo que no produce efectos eufóricos cuando se administra por vía oral. De manera similar, los chicles y parches transdérmicos que contienen nicotina ayudan a los fumadores a combatir su adicción. La naloxona y la naltrexona bloquean los receptores opioides pero, ya que producen efectos desagradables, sólo son útiles para adictos que están muy motivados para romper su hábito. Los antagonistas de los receptores D_3 parecen prometedores respecto a ayudar a las personas a superar la adicción a la cocaína. El desarrollo de anticuerpos de cocaína en ratas ofrece la posibilidad que algún día pueda inmunizarse a las personas frente a la droga. Los agonistas de la serotonina y un agonista del GABA han demostrado ser satisfactorios para disminuir el ansia de alcohol. No obstante, el tratamiento farmacológico complementario más eficaz para tratar el alcoholismo parece ser la naltrexona, un bloqueante de receptores opioides que reduce los efectos reforzantes de la droga.

Una nota personal al lector: ya ha llegado al final del libro (como bien ya sabe), y ha pasado una considerable cantidad de tiempo leyendo mis palabras. Mientras trabajaba en este libro, he intentado imaginarme a mí mismo hablando a alguien que está interesado en aprender algo sobre la fisiología de la conducta. Como mencioné en el prefacio, la escritura es a menudo una actividad solitaria, y la audiencia imaginaria me ayudó a estar en compañía. Si usted quisiera convertir esta comunicación en una conversación a dos, escríbame. Mi dirección se facilita al final del prefacio.

Lecturas recomendadas

Dietrich, R. y Erwin, V. G. *Pharmacological Effects of Ethanol on the Central Nervous System.* Boca Raton, FL: CRC Press, 1996.

Feldman, R. S., Meyer, J. S. y Quenzer, L. F. *Principles of Neuropsychopharmacology.* Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1997.

Grilly, D. M. *Drugs and Human Behavior* (3ª ed.). Boston: Allyn and Bacon, 1998.

Winger, G., Hofmann, F. G. y Woods, J. H. *A Handbook on Drug and Alcohol Abuse: The Biomedical Aspects.* Nueva York: Oxford University Press, 1992.

Direcciones de internet recomendadas

Animations: How Drugs Work (Animaciones: cómo actúan las drogas)

http://www.pbs.org/wnet/closetohome/science/html/animations.html

Esta página web aporta una serie de animaciones en color que ilustran la acción de drogas tales como el alcohol, los opiáceos y la cocaína sobre la función sináptica.

The Psychology of Addiction (Psicología de la adicción)

http://orion.it.luc.edu/~pcrowe/psyc375.htm

Esta página se dedica a un curso sobre la psicología de la adicción. El sitio contiene un programa de un curso así como enlaces con otros sitios sobre abuso/adicción a las drogas.

Drug Test (Prueba de drogas)

http://www.drugtest.org/

Esta página ofrece enlaces con hojas informativas relacionadas con drogas ilícitas específicas tales como el alcohol y la cocaína.

Fact Sheets on DrugAddiction (Hojas informativas sobre adicción a las drogas)

http://www.well.com/user/woa/facts.htm

Esta parte del sitio de la Web sobre la adicción contiene enlaces con hojas informativas sobre la adicción.

Addictions as a Disease (La adicción en tanto que enfermedad)

http://www.pbs.org/wnet/closetohome/science/index.html

Este sitio PBS aporta datos e información relativos a la adicción. También incluye una serie de enlaces con animaciones de los efectos de drogas adictivas a nivel de las sinapsis.

Addiction Lecture Notes (Apuntes sobre adicción)

http://www.nyu.edu/classes/azmitia/lectures/lecture18/index.html

El tema de esta página web es un resumen de notas de una conferencia sobre las drogas adictivas, incluyendo la cocaína y otros estimulantes.

Referencias bibliográficas

Abe, H., Rusak, B., and Robertson, H. A. Photic induction of Fos protein in the suprachiasmatic nucleus is inhibited by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Neuroscience Letters,* 1991, *127,* 9–12.

Abe, M., Saito, M., and Shimazu, T. Neuropeptide Y and norepinephrine injected into the paraventricular nucleus of the hypothalamus activate endocrine pancreas. *Biomedical Research,* 1989, *10,* 431–436.

Abel, E. L., and Sokol, R. J. Fetal alcohol syndrome is now a leading cause of mental retardation. *Lancet,* 1986, *2,* 1222.

Abercrombie, H. C., Schaefer, S. M., Larson, C. L., Oakes, T. R., Lindgren, K. A., Holden, J. E., Perlman, S. B., Turski, P. A., Krahn, D. D., Benca, R. M., and Davidson, R. J. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport,* 1998, *9,* 3301–3307.

Abolmaali, N. D., Kühnau, D., Knecht, M., Köhler, K., Hüttenbrink, K.-M., and Hummel, T. Imaging of the human vomeronasal duct. *Chemical Senses,* 2001, *25,* 35–39.

Abrahamov, A., Abrahamov, A., and Mechoulam, R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sciences,* 1995, *56,* 2097–2102.

Adams, D. B., Gold, A. R., and Burt, A. D. Rise in female-initiated sexual activity at ovulation and its suppression by oral contraceptives. *New England Journal of Medicine,* 1978, *299,* 1145–1150.

Adams, R. D. The anatomy of memory mechanisms in the human brain. In *The Pathology of Memory,* edited by G. A. Talland and N. C. Waugh. New York: Academic Press, 1969.

Adey, W. R., Bors, E., and Porter, R. W. EEG sleep patterns after high cervical lesions in man. *Archives of Neurology,* 1968, *19,* 377–383.

Adieh, H. B., Mayer, A. D., and Rosenblatt, J. S. Effects of brain antiestrogen implants on maternal behavior and on postpartum estrus in pregnant rats. *Neuroendocrinology,* 1987, *46,* 522–531.

Adler, C. M., Malhotra, A. K., Elman, I., Goldberg, T., Egan, M., Pickar, D., and Breier, A. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry,* 1999, *156,* 1646–1649.

Adler, C. M., Malhotra, A. K., Elman, I., Pickar, D., and Breier, A. Amphetamine-induced dopamine release and post-synaptic specific binding in patients with mild tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology,* 2002, *26,* 295–300.

Adolphs, R. Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobioloty,* 2002, *12,* 169–177.

Adolphs, R., and Tranel, D. Intact recognition of emotional prosody following amygdala damage. *Neuropsychologia,* 1999, *37,* 1285–1292.

Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G., and Damasio, A. R. A Role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* 2683–2690.

Adolphs, R., Tranel, D., and Damasio, A. R. The human amygdala in social judgment. *Nature,* 1998, *393,* 470–474.

Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., and Damasio, A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature,* 1994, *372,* 669–672.

Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., and Damasio, A. Fear and the human amygdala. *Journal of Neuroscience,* 1995, *15,* 5879–5891.

Adolphs, R., Tranel, D., Hamann, S., Young, A. W., Calder, A. J., Phelps, E. A., Anderson, A., Lee, G. P., and Damasio, A. R. Recognition of facila emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia,* 1999, *37,* 1111–1117.

Advokat, C., and Kutlesic, V. Pharmacotherapy of the eating disorders: A commentary. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1995, *19,* 59–66.

Aggleton, J. P., McMackin, D., Carpenter, K., Hornak, J., Kapur, N., Salpin, S., Wiles, C. M., Kamel, H., Brennan, P., Carton, S., and Gaffan, D. Differential cognitive effects of colloid cysts in the third ventricle that spare or compromise the fornix. *Brain,* 2000, *123,* 800–815.

Aghajanian, G. K., Kogan, J. H., and Moghaddam, B. Opiate withdrawal increases glutamate and aspartate efflux in the locus coeruleus: An in vivo microdialysis study. *Brain Research,* 1994, *636,* 126–130.

Agmo, A., Federman, I., Navarro, V., Padua, M., and Velasquez, G. Reward and reinforcement produced by drinking water: Role of opioids and dopamine-receptor subtypes. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior,* 1993, *46,* 183–194.

Aharon, Etcoff, N., Ariely, D., Chabris, C. F., O'Connor, E., and Breiter, H. C. Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron,* 2001, *32,* 537–551.

Akhtar, S., Wig, N., Pershad, D., and Varma, S. A phenomenological analysis of symptoms in obsessive compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry,* 1975, *127,* 342–348.

Akil, M., Pierri, J. N., Whitehead, R. E., Edgar, C. L., Mohila, C., Sampson, A. R., and Lewis, D. A. Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *American Journal of Psychiatry,* 1999, *156,* 1580–1589.

Alain, C., Arnott, S. R., Hevenor, S., Graham, S., and Grady, C. L. "What" and "where" in the human auditory system. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 2001, *98,* 12301–12306.

Albers, H. E., and Ferris, C. F. Neuropeptide Y: Role in light-dark cycle entrainment of hamster circadian rhythms. *Neuroscience Letters,* 1984, *50,* 163–168.

Albrecht, D. G. Analysis of visual form. Doctoral dissertation, University of California, Berkeley, 1978.

Albright, T. D., Desimone, R., and Gross, C. G. Columnar organization of directionally selective cells in visual area MT of the macaque. *Journal of Neurophysiology,* 1984, *51,* 16–31.

Alexander, G. M., Sherwin, B. B., Bancroft, J., and Davidson, D. W. Testosterone and sexual behavior in oral contraceptive users and nonusers: A prospective study. *Hormones and Behavior,* 1990, *24,* 388–402.

Alexander, M. P., Fischer, R. S., and Friedman, R. Lesion localization in apractic agraphia. *Archives of Neurology,* 1992, *49,* 246–251.

Alkire, M. T., Haier, R. J., Fallon, J. H., and Cahill, L. Hippocampal, but not amygdala, activity at encoding correlates with long-term, free recall of nonemotional information. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1998, *95,* 14506–14510.

Allen, L. S., and Gorski, R. A. Sexual orientation and the size of the anterior commissure in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 1992, *89,* 7199–7202.

Allison, D. B., Kaprio, J., Korkeila, M., Koskenvuo, M., Neale, M. C., and Hayakawa, K. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *International Journal of Obesity,* 1996, *20,* 501–506.

Allison, D. W., Chervin, A. S., Gelfand, V. I., and Crain, A. M. Postsynaptic scaffolds of excitatory and inhibitory synapses in hippocampal neurons: Maintenance of core components independent of actin filaments and microtubules. *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* 4645–4654.

Allison, T., McCarthy, G., Nobre, A., Puce, A., and Belger, A. Human extrastriate visual cortex and the perception of faces, words, numbers, and colors. *Cerebral Cortex,* 1994, *4,* 544–554.

Allman, J. M. *Evolving Brains.* New York: Scientific American Library, 1999.

Almers, W. Exocytosis. *Annual Review of Physiology,* 1990, *52,* 607–624.

Altschuler, H. L., Phillips, P. E., and Feinhandler, D. A. Alterations of ethanol self-administration by naltrexone. *Life Sciences,* 1980, *26,* 679–688.

Amaral, D. G., Price, J. L., Pitkänen, A., and Carmichael, S. T. Anatomical organization of the primate amygdalid complex. In *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction.* New York: Wiley-Liss, 1992.

Amen, D. G., Stubblefield, M., Carmichael, B., and Thisted, R. Brain SPECT findings and aggressiveness. *Annals of Clinical Psychiatry,* 1996, *8,* 129–137.

American Psychiatric Association. Practice guidline for the treatment of patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry,* 1998, *155(Suppl.),* 1–34.

Anand, B. K., and Brobeck, J. R. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale Journal of Biology and Medicine,* 1951, *24,* 123–140.

Ancoli-Israel, S., and Roth, T. Characteristics of insomnia in the United States: Results of the 1991 National Sleep Foundation survey. *Sleep,* 1999, *22,* S347–S353.

Anderson, A. K., and Phelps, E. K. Intact recognition of vocal expressions of fear following bilateral lesions of the human amygdala. *Neuroreport,* 1998, *9,* 3607–3613.

Anderson, A. K., and Phelps, E. A. Expression without recognition: Contributions of the human amygdala to emotional communication. *Psychological Science,* 2000, *11,* 106–111.

Anderson, C. M., Polcari, A., Lowen, S. B., Renshaw, P. F., and Teicher, M. H. Effects of methylphenidate on functional magnetic resonance relaxometry of the cerebellar vermis in boys with ADHD. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 1322–1328.

Anderson, R. H., Fleming, D. E., Rhees, R. W., and Kinghorn, E. Relationships between sexual activity, plasma testosterone, and the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in prenatally stressed and non-stressed rats. *Brain Research,* 1986, *370,* 1–10.

Anderson, S. W., Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., and Damasio, A. R. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nature Neuroscience,* 1999, *2,* 1032–1037.

Anderson-Hunt, M., and Dennerstein, L. Oxytocin and female sexuality. *Gynecological and Obstetrical Investigations,* 1995, *40,* 217–221.

Andreasen, N. C. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet,* 1995, *346,* 477–481.

Andrews, N., Miller, E., Taylor, B., Lingam, R., Simmons, A., Stowe, J., and Waight, P. Recall bias, MMR, and autism. *Archives of Disease in Childhood,* 2002, *87,* 493–494.

Angrilli, A., Mauri, A., Palomba, D., Flor, H., Birbaumer, N., Sartori, G., and Dipaola, F. Startle reflex and emotion modulation impairment after a right amygdala lesion. *Brain,* 1996, *119,* 1991–2000.

Anonymous. Effects of sexual activity on beard growth in man. *Nature,* 1970, *226,* 867–870.

Archer, J. Testosterone and aggression. *Journal of Offender Rehabilitation,* 1994, *5,* 3–25.

Arendt, J., Deacon, S., English, J., Hampton, S., and Morgan, L. Melatonin and adjustment to phase-shift. *Journal of Sleep Research,* 1995, *4,* 74–79.

Arnold, A. P., and Jordan, C. L. Hormonal organization of neural circuits. In *Frontiers in Neuroendocrinology, Vol. 10,* edited by L. Martini and W. F. Ganong. New York: Raven Press, 1988.

Aroniadou, V. A., and Teyler, T. J. The role of NMDA receptors in long-term potentiation (LTP) and depression (LTD) in rat visual cortex. *Brain Research,* 1991, *562,* 136–143.

Aronson, B. D., Bell-Pedersen, D., Block, G. D., Bos, N. P. A., Dunlap, J. C., Eskin, A., Garceau, N. Y., Geusz, M. E., Johnson, K. A., Khalsa, S. B. S., Koster-Van Hoffen, G. C., Koumenis, C., Lee, T. M., LeSauter, J., Lindgren, K. M., Liu, Q., Loros, J. J., Michel, S. H., Mirmiran, M., Moore, R. Y., Ruby, N. F., Silver, R., Turek, F. W., and Zatz, M. Circadian rhythms. *Brain Research Reviews,* 1993, *18,* 315–333.

Arroyo, S., Lesser, R. P., Gordon, B., Uematsu, S., Hart, J., Scherdt, P., Andreasson, K., and Fisher, R. S. Mirth, laughter and gelastic seizures. *Brain,* 1993, *116,* 757–780.

Artmann, H., Grau, H., Adelman, M., and Schleiffer, R. Reversible and non-reversible enlargement of cerebrospinal fluid spaces in anorexia nervosa. *Neuroradiology,* 1985, *27,* 103–112.

Asanuma, H., and Rosén, I. Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in monkey. *Experimental Brain Research,* 1972, *13,* 243–256.

Aschoff, J. Circadian rhythms: General features and endocrinological aspects. In *Endocrine Rhythms,* edited by D. T. Krieger. New York: Raven Press, 1979.

Asnis, G. M., Hameedi, F. A., Goddard, A. W., Potkin, S. G., Black, D., Jameel, M., Desagani, K., and Woods, S. W. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: A multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Research,* 2001, *103,* 1–14.

Aston-Jones, G., and Bloom, F. E. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *Journal of Neuroscience,* 1981a, *1,* 876–886.

Aston-Jones, G., Rajkowski, J., Kubiak, P., and Alexinsky, T. Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *Journal of Neuroscience,* 1994, *14,* 4467–4480.

Atack, J. R., Broughton, H. B., and Pollack, S. J. Inositol monophosphatase: A putative target for Li^+ in the treatment of bipolar disorder. *Trends in Neurosciences,* 1995, *18,* 343–349.

Attia, E., Haiman, C., Walsh, T., and Flater, S. T. Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? *American Journal of Psychiatry,* 1998, *155,* 548–551.

Auer, R. N., Jensen, M. L., and Whishaw, I. Q. Neurobehavioral deficit due to ischemic brain damage limited to half of the CA1 section of the hippocampus. *Journal of Neuroscience,* 1989, *9,* 1641–1647.

Avenet, P., and Lindemann, B. Perspectives of taste reception. *Journal of Membrane Biology,* 1989, *112,* 1–8.

Avery, D. H., Eder, D. N., Bolte, M. A., Hellekson, C. J., Dunner, D. L., Vitiello, M. V., and Prinz, P. N. Dawn stimulation and bright light in the treatment of SAD: A controlled study. *Biological Psychiatry,* 2001, *50,* 205–216.

Avila, M. T., Weiler, M. A., Lahti, A. C., Tamminga, C. A., and Thaker, G. K. Effects of ketamine on leading saccades during smooth-pursuit eye movements may implicate cerebellar dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 1490–1496.

Baddeley, A. D. Memory: Verbal and visual subsystems of working memory. *Current Biology,* 1993, *3,* 563–565.

Baer, L., Rauch, S. L., Ballantine, H. T., Martuza, R., Cosgrove, R., Cassem, E., Giriunas, I., Manzo, P. A., Dimino, C., and Jenike, M. A. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder: Prospective long-term follow-up of 18 patients. *Archives of General Psychiatry,* 1995, *52,* 384–392.

Bagatell, C. J., Heiman, J. R., Rivier, J. E., and Bremner, W. J. Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behavior in normal young men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* 1994, *7,* 211–216.

Bai, F. L., Yamano, M., Shiotani, Y., Emson, P. C., Smith, A. D., Powell, J. F., and Tohyama, M. An arcuato-paraventricular and-dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y-containing system which lacks noradrenaline in the rat. *Brain Research,* 1985, *331,* 172–175.

Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., and Rutter, M. Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychological Medicine,* 1995, *25,* 63–77.

Bailey, A., Luthert, P., Dean, A., Harding, B., Janota, I., Montgomery, M., Rutter, M., and Lantos, P. A clinicopathological study of autism. *Brain,* 1998, *121,* 889–905.

Bailey, A. J. The biology of autism. *Psychological Medicine,* 1993, *23,* 7–11.

Bailey, J. M., and Pillard, R. C. A genetic study of male sexual orientation. *Archives of General Psychiatry,* 1991, *48,* 1089–1096.

Bailey, J. M., Pillard, R. C., Neale, M. C., and Agyei, Y. Heritable factors influence sexual orientation in women. *Archives of General Psychiatry,* 1993, *50,* 217–223.

Baizer, J. S., Ungerleider, L. G., and Desimone, R. Organization of visual inputs to the inferior temporal and posterior parietal cortex in macaques. *Journal of Neuroscience,* 1991, *11,* 168–190.

Bak, T. H., O'Donovan, D. G., Xuereb, J. H., Boniface, S., and Hodges, J. R. Selective impairment of verb processing associated with pathological changes in Brodman areas 44 and 45 in the motor neurone disease-dementia-aphasia syndrome. *Brain,* 2001, *124,* 103–120.

Baker, D. G., West, S. A., Nicholson, W. E., Ekhator, N. N., Kasckow, J. W., Hill, K. K., Bruce, A. B., Orth, D. N., and Geracioti, T. D. Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry,* 1999, *156,* 585–588.

Baldessarini, R. J. *Chemotherapy in Psychiatry.* Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1977.

Baldwin, A. E., Holahan, M. R. Sadeghian, K., and Kelley, A. E. *N*-methyl-D-aspartate receptor-dependent plasticity within a distributed corticostriatal network mediates appetitive instrumental learning. *Behavioral Neuroscience,* 2000, *114,* 84–98.

Balint, R. Seelenlahmung des "Schauens," optische Ataxie, raumliche Storung der Aufmerksamkeit. *Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie,* 1909, *25,* 51–81.

Ballantine, H. T., Bouckoms, A. J., Thomas, E. K., and Giriunas, I. E. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biological Psychiatry,* 1987, *22,* 807–819.

Balon, R., Jordan, M., Pohl, R., and Yeragani, V. K. Family history of anxiety disorders in control subjects with lactate-induced panic attacks. *American Journal of Psychiatry,* 1989, *146,* 1304–1306.

Balskubik, R., Ableitner, A., Herz, A., and Shippenberg, T. S. Neuroanatomical sites mediating the motivational effects of opioids as mapped by the conditioned place preference paradigm in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 1993, *264,* 489–495.

Banks, M. S., Aslin, R. N., and Letson, R. D. Sensitive period for the development of human binocular vision. *Science,* 1975, *190,* 675–677.

Banks, W. A., Kastin, A. J., Huang, W. T., Jaspan, J. B., and Maness, L. M. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides,* 1996, *17,* 305–311.

Baranaga, M. How cannabinoids work in the brain. *Science,* 2001, *291,* 2530.

Baranyi, A., Szente, M. B., and Woody, C. D. Properties of associative long-lasting potentiation induced by cellular condition-

ing in the motor cortex of conscious cats. *Neuroscience,* 1991, *42,* 321–334.

Barbazanges, A., Piazza, P. V., Le Moal, M., and Maccari, S. Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress. *Journal of Neuroscience,* 1996, *16,* 3943–3949.

Barclay, C. D., Cutting, J. E., and Kozlowski, L. T. Temporal and spatial factors in gait perception that influence gender recognition. *Perception and Psychophysics,* 1978, *23,* 145–152.

Barr, L. C., Goodman, W. K., McDougle, C. J., Delgado, P. L., Heninger, G. R., Charney, D. S., and Price, L. H. Tryptophan depletion in patients with obsessive-compulsive disorder who respond to serotonin reuptake inhibitors. *Archives of General Psychiatry,* 1994, *51,* 309–317.

Barsh, G. S., Farooqi, I. S., and O'Rahilly, S. Genetics of bodyweight regulation. *Nature,* 2000, *404,* 644–651.

Bartness, T. J., Powers, J. B., Hastings, M. H., Bittman, E. L., and Goldman, B. D. The timed infusion paradigm for melatonin delivery: What has it taught us about the melatonin signal, its reception, and the photoperiodic control of seasonal responses? *Journal of Pineal Research,* 1993, *15,* 161–190.

Basbaum, A. I., and Fields, H. L. Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis. *Annals of Neurology,* 1978, *4,* 451–462.

Basbaum, A. I., and Fields, H. L. Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual Review of Neuroscience,* 1984, *7,* 309–338.

Basbaum, A. I., and Woolf, C. J. Pain. *Current Biology,* 1999, *9,* R429–R431.

Batterham, R. L., Cowley, M. A., Small, C. J., Herzog, H., Cohen, M. A., Dakin, C. L., Wren, A. M., Brynes, A. E., Low, M. J., Ghatei, M. A., Cone, R. D., and Bloom, S. R. Gut hormone PYY_{3-36} physiologically inhibits food intake. *Nature,* 2002, *418,* 650–654.

Bauer, R. H., and Fuster, J. M. Delayed-matching and delayed-response deficit from cooling dorsolateral prefrontal cortex in monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1976, *90,* 293–302.

Baylis, G. C., Rolls, E. T., and Leonard, C. M. Selectivity between faces in the responses of a population of neurons in the cortex in the superior temporal sulcus of the monkey. *Brain Research,* 1985, *342,* 91–102.

Baylor, D. How photons start vision. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1996, *93,* 560–565.

Bazett, H. C., McGlone, B., Williams, R. G., and Lufkin, H. M. Sensation. I. Depth, distribution, and probable identification in the prepuce of sensory end-organs concerned in sensations of temperature and touch: Thermometric conductivity. *Archives of Neurology and Psychiatry (Chicago),* 1932, *27,* 489–517.

Beach, F. A. Cerebral and hormonal control of reflexive mechanisms involved in copulatory behavior. *Physiological Review,* 1967, *47,* 289–316.

Beamer, W., Bermant, G., and Clegg, M. T. Copulatory behaviour of the ram, Ovis aries. II. Factors affecting copulatory satiation. *Animal Behavior,* 1969, *17,* 706–711.

Bean, N. J. Modulation of agonistic behavior by the dual olfactory system in male mice. *Physiology and Behavior,* 1982, *29,* 433–437.

Bean, N. J., and Conner, R. Central hormonal replacement and home-cage dominance in castrated rats. *Hormones and Behavior,* 1978, *11,* 100–109.

Beauregard, M., Lévesque, J., and Bourgouin, P. Neural correlates of conscious self-regulation of emotion. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* RC165(1–6).

Beauvois, M. F., and Dérouesné, J. Phonological alexia: Three dissociations. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,* 1979, *42,* 1115–1124.

Beauvois, M. F., and Dérouesné, J. Lexical or orthographic dysgraphia. *Brain,* 1981, *104,* 21–45.

Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A. R., and Lee, G. P. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *Journal of Neuroscience,* 1999, *19,* 5473–5481.

Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., and Anderson, S. W. Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience,* 1998, *18,* 428–437.

Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., and Damasio, A. R. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science,* 1997, *275,* 1293–1295.

Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., and Damasio, A. R. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science,* 1995, *269,* 1115–1118.

Beckstead, R. M., Morse, J. R., and Norgren, R. The nucleus of the solitary tract in the monkey: Projections to the thalamus and brainstem nuclei. *Journal of Comparative Neurology,* 1980, *190,* 259–282.

Beecher, H. K. *Measurement of Subjective Responses: Quantitative Effects of Drugs.* New York: Oxford University Press, 1959.

Beeman, E. A. The effect of male hormone on aggressive behavior in mice. *Physiological Zoology,* 1947, *20,* 373–405.

Behrmann, M., Nelson, J., and Sekuler, E. B. Visual complexity in letter-by-letter reading: "Pure" alexia is not pure. *Neuropsychologia,* 1998, *36,* 1115–1132.

Beidler, L. M. Physiological properties of mammalian taste receptors. In *Taste and Smell in Vertebrates,* edited by G. E. W. Wolstenholme. London: J. & A. Churchill, 1970.

Beitz, A. J. The organization of afferent projections to the midbrain periaqueductal gray of the rat. *Neuroscience,* 1982, *7,* 133–159.

Belin, P., Zatorre, R. J., Lafaille, P., Ahad, P., and Pike, B. Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature,* 2000, *403,* 309–312.

Bell, A. P., Weinberg, M. S., and Hammersmith, S. K. *Sexual Preference: Its Development in Men and Women.* Bloomington: Indiana University Press, 1981.

Benington, J. H., Koldali, S. K., and Heller, H. C. Monoaminergic and cholinergic modulation of REM-sleep timing in rats. *Brain Research,* 1995, *681,* 141–146.

Benson, D. F., and Geschwind, N. Aphasia and related disorders: A clinical approach. In *Principles of Behavioral Neurology,* edited by M.-M. Mesulam. Philadelphia: F. A. Davis, 1985.

Benson, D. F., Djenderedjian, A., Miller, B. L., Pachana, N. A., Chang, L., Itti, L., and Mena, I. Neural basis of confabulation. *Neurology,* 1996, *46,* 1239–1243.

Benson, D. L., Colman, D. R., and Huntley, G. W. Molecules, maps and synapse specificity. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2001, *2,* 899–909.

Bermant, G., and Davidson, J. M. *Biological Bases of Sexual Behavior.* New York: Harper & Row, 1974.

Bernhardt, P. C., Dabbs, J. M., Fielden, J. A., and Lutter, C. D. Testosterone changes during vicarious experiences of winning and losing among fans at sporting events. *Physiology and Behavior,* 1998, *65,* 59–62.

Berns, G. S., McClure, S. M., Pagnoni, G., and Montague, P. R. Predictability modulates human brain response to reward. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 2793–2798.

Berrettini, W. Progress and pitfalls: Bipolar molecular linkange studies. *Journal of Affective Disorders,* 1998, *50,* 287–297.

Berson, D. M., Dunn, F. A., and Takao, M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science,* 2002, *295,* 1070–1073.

Berthier, M., Kulisevsky, J., Gironell, A., and Heras, J. A. Obsessive-compulsive disorder associated with brain lesions: Clinical phenomenology, cognitive function, and anatomic correlates. *Neurology,* 1996, *47,* 353–361.

Berthier, M., Starkstein, S., and Leiguarda, R. Asymbolia for pain: A sensory-limbic disconnection syndrome. *Annals of Neurology,* 1988, *24,* 41–49.

Best, P. J., White, A. M., and Minai, A. Spatial processing in the brain: The activity of hippocampal place cells. *Annual Review of Neuroscience,* 2001, *24,* 459–486.

Bettelheim, B. *The Empty Fortress.* New York: Free Press, 1967.

Betz, W. J., and Berwick, G. S. Optical analysis of synaptic vesicle recycling at the frog neuromuscular junction. *Science,* 1992, *244,* 200–203.

Beversdorf, D. Q., and Heilman, K. M. Progressive ventral posterior cortical degeneration presenting as alexia for music and words. *Neurology,* 1998, *50,* 657–659.

Bier, M. J., and McCarley, R. W. REM-enhancing effects of the adrenergic antagonist idazoxan infused into the medial pontine reticular formation of the freely moving cat. *Brain Research,* 1994, *634,* 333–338.

Bierut, L. J., Dinwiddie, S. H., Begliter, H., Crowe, R. R., Hesselbrock, V., Nurnberger, J. I., Porjexz, B., Schukit, M. A., and Reich, T. Familial transmission of substance dependence: Alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking. *Archives of General Psychiatry,* 1998, *55,* 982–988.

Bigiani, A., Delay, R. J., Chaudhair, N., Kinnamon, S. C., and Roper, S. D. Responses to glutamate in rat taste cells. *Journal of Neurophysiology,* 1997, *77,* 3048–3059.

Birch, L. L., McPhee, L., Shoba, B. C., Steinberg, L., and Krehbiel, R. "Clean up your plate": Effects of child feeding practices on the conditioning of meal size. *Learning and Motivation,* 1987, *18,* 301–317.

Bird, E., Cardone, C. C., and Contreras, R. J. Area postrema lesions disrupt food intake induced by cerebroventricular infusions of 5-thioglucose in the rat. *Brain Research,* 1983, *270,* 193–196.

Bisiach, E., and Luzzatti, C. Unilateral neglect of representational space. *Cortex,* 1978, *14,* 129–133.

Blair, R. J., Colledge, E., and Mitchell, D. G. Somatic markers and response reversal: Is there orbitofrontal cortex dysfunction in boys with psychopathic tendencies? *Journal of Abnormal Child Psychology,* 2001, *29,* 499–511.

Blanchard, R. Fraternal birth order and the maternal immune hypothesis of male homosexuality. *Hormones and Behavior,* 2001, *40,* 105–114.

Blaustein, J. D., and Feder, H. H. Cytoplasmic progestin receptors in guinea pig brain: Characteristics and relationship to the induction of sexual behavior. *Brain Research,* 1979, *169,* 481–497.

Blaustein, J. D., and Olster, D. H. Gonadal steroid hormone receptors and social behaviors. In *Advances in Comparative and Environmental Physiology, Vol. 3,* edited by J. Balthazart. Berlin: Springer-Verlag, 1989.

Blest, A. D. The function of eyespot patterns in insects. *Behaviour,* 1957, *11,* 209–256.

Bleuler, E. *Dementia Praecox of the Group of Schizophrenia, 1911.* Translated by J. Zinkin. New York: International Universities Press, 1911/1950.

Bliss, T. V. P., and Lømo, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology (London),* 1973, *232,* 331–356.

Bloch, V., Hennevin, E., and Leconte, P. Interaction between post-trial reticular stimulation and subsequent paradoxical sleep in memory consolidation processes. In *Neurobiology of Sleep and Memory,* edited by R. R. Drucker-Colín and J. L. McGaugh. New York: Academic Press, 1977.

Blonder, L. X., Bowers, D., and Heilman, K. M. The role of the right hemisphere in emotional communication. *Brain,* 1991, *114,* 1115–1127.

Blum, K., Noble, E. P., Sheridan, P. J., Montgomery, A., Ritchie, T., Jagadeeswaran, P., Nogami, H., Briggs, A. H., and Cohn, J. B. Allelic association of human dopamine D_2 receptor gene in alcoholism. *Journal of the American Medical Association,* 1990, *263,* 2055–2060.

Blundell, J. E. What foods do people habitually eat? A dilemma for nutrition, an enigma for psychology. *American Journal of Clinical Nutrition,* 2000, *71,* 3–5.

Blundell, J. E., and Halford, J. C. G. Serotonin and appetite regulation: Implications for the pharmacological treatment of obesity. *CNS Drugs,* 1998, *9,* 473–495.

Boatman, D., Gordon, B., Hart, J., Selnes, O., Miglioretti, D., and Lenz, F. Transcortical sensory aphasia: Revisited and revised. *Brain,* 2000, *123,* 1634–1642.

Bodner, M., Kroger, J., and Fuster, J. M. Auditory memory cells in dorsolateral prefrontal cortex. *NeuroReport,* 1996, *7,* 1905–1908.

Bodner, S. M., Morshed, S. A., and Peterson, B. S. The question of PANDAS in adults. *Biological Psychiatry,* 2001, *49,* 807–810.

Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lucas, J. A., and Parisi, J. E. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Movement Disorders,* 2001, *16,* 622–630.

Boller, F., and Dennis, M. *Auditory Comprehension: Clinical and Experimental Studies with the Token Test.* New York: Academic Press, 1979.

Bolton, R. F., Cornwall, J., and Phillipson, O. R. Collateral axons of cholinergic pontine neurones projecting to midline, mediodorsal and parafascicular thalamic nuclei in the rat. *Journal of Chemical Neuroanatomy,* 1993, *6,* 101–114.

Bon, C., Böhme, G. A., Doble, A., Stutzmann, J.-M., and Blanchard, J.-C. A role for nitric oxide in long-term potentiation. *European Journal of Neuroscience,* 1992, *4,* 420–424.

Bontempi, B., Laurent-Demir, C., Destrade, C., and Jaffard, R. Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature,* 1999, *400,* 671–675.

Born, R. T. Center-surround interactions in the middle temporal visual area of the owl monkey. *Journal of Neurophysiology,* 2000, *84,* 2658–2669.

Born, R. T., and Tootell, R. B. H. Spatial frequency tuning of single units in macaque supragranular striate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 1991, *88,* 7066–7070.

Bornstein, B., Stroka, H., and Munitz, H. Prosopagnosia with animal face agnosia. *Cortex,* 1969, *5,* 164–169.

Borod, J. C., Koff, E., Yecker, S., Santschi, C., and Schmidt, J. M. Facial asymmetry during emotional expression: Gender, falence, and measurement technique. *Neuropsychologia,* 1998, *36,* 1209–1215.

Bottini, G., Corcoran, R., Sterzi, R., Paulesu, E., Schenone, P., Scarpa, P., Frackowiak, R. S. J., and Frith, C. D. The role of the right hemisphere in the interpretation of figurative aspects of language. A positron emission tomography activation study. *Brain,* 1994, *117,* 1241–1253.

Boulos, Z., Campbell, S. S., Lewy, A. J., Terman, M., Dijk, D. J., and Eastman, C. I. Light treatment for sleep disorders: Consensus report. 7: Jet-lag. *Journal of Biological Rhythms,* 1995, *10,* 167–176.

Boussaoud, D., Desimone, R., and Ungerleider, L. G. Visual topography of area TEO in the macaque. *Journal of Comparative Neurology,* 1991, *306,* 554–575.

Bouwknecht, J. A., Hijzen, T. H., van der Gugten, J., Maes, R. A. A., Hen, R., and Olivier, B. Absence of 5-HT_{1B} receptors is associated with impaired impulse control in Male 5-HT_{1B} knockout mice. *Biological Psychiatry,* 2001, *49,* 557–568.

Bowers, D., and Heilman, K. M. A dissociation between the processing of affective and nonaffective faces. Paper presented at the meeting of the International Neuropsychological Society, Atlanta, 1981.

Bowers, D., Blonder, L. X., Feinberg, T., and Heilman, K. M. Differential impact of right and left hemisphere lesions on facial emotion and object imagery. *Brain,* 1991, *114,* 2593–2609.

Bowersox, S. S., Kaitin, K. I., and Dement, W. C. EEG spindle activity as a function of age: Relationship to sleep continuity. *Brain Research,* 1985, *63,* 526–539.

Boynton, R. M. *Human Color Vision.* New York: Holt, Rinehart and Winston, 1979.

Boynton, R. M., and Olson, C. X. Locating basic colors in the OSA space. *Color Research and Application,* 1987, *12,* 94–105.

Bozarth, M. A. Physical dependence produced by central morphine infusions: An anatomical mapping study *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1994, *18,* 373–383.

Bozarth, M. A., and Wise, R. A. Toxicity associated with long-term intravenous heroin and cocaine self-administration in the rat. *Journal of the American Medical Association,* 1985, *254,* 81–83.

Bradbury, M. W. B. *The Concept of a Blood-Brain Barrier.* New York: John Wiley & Sons, 1979.

Bradley, D. C., Maxwell, M., Andersen, R. A., Banks, M. S., and Shenoy, K. V. Mechanisms of heading perception in primate visual cortex. *Science,* 1996, *273,* 1544–1547.

Bradley, S. J., Oliver, G. D., Chernick, A. B., and Zucker, K. H. Experiment of nurture: Ablatio penis at 2 months, sex reassignment at 7 months, and a psychosexual follow-up in young adulthood. *Pediatrics,* 1998, *102,* E91–E95.

Bramham, C. R., Bacher-Svendsen, K., and Sarvey, J. M. LTP in the lateral perforant path is β-adrenergic receptor-dependent. *Neuroreport,* 1997, *8,* 719–724.

Bray, G. A. Drug treatment of obesity. *American Journal of Clinical Nutrition,* 1992, *55,* 538S–544S.

Brecher, E. M. *Licit and Illicit Drugs.* Boston: Little, Brown & Co., 1972.

Breedlove, S. M. Sexual differentiation of the brain and behavior. In *Behavioral Endocrinology,* edited by J. B. Becker, S. M. Breedlove, and D. Crews. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1992.

Breedlove, S. M. Sexual differentiation of the human nervous system. *Annual Review of Psychology,* 1994, *45,* 389–418.

Breedlove, S. M., and Arnold, A. Hormone accumulation in a sexually dimorphic motor nucleus of the rat spinal cord. *Science,* 1980, *210,* 564–566.

Breedlove, S. M., and Arnold, A. Sex differences in the pattern of steroid accumulation by motoneurons of the rat lumbar spinal cord. *Journal of Comparative Neurology,* 1983, *215,* 211–216.

Breier, A., Su, T.-P., Saunders, R., Carson, R. E., Kolachana, B. S., de Bartolemeis, A., Weinberger, D. R., Weisenfeld, N., Malhotra, A. K., Eckelman, W. C., and Pickar, D. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 1997, *94,* 2569–2574.

Breisch, S. T., Zemlan, F. P., and Hoebel, B. G. Hyperphagia and obesity following serotonin depletion by intraventricular *p*-chlorphenylalanine. *Science,* 1976, *192,* 382–384.

Breiter, H. C., Rauch, S. L., Kwong, K. K., Baker, J. R., Weisskoff, R. M., Kennedy, D. N., Kendrick, A. D., Davis, T. L., Jiang, A. P., Cohen, M. S., Stern, C. E., Belliveau, J. W., Baer, L., O'Sullivan, R. L., Savage, C. R., Jenike, M. A., and Rosen, B. R. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in

obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry,* 1996, *53,* 595–606.

Bremner, J. D. Does stress damage the brain? *Biological Psychiatry,* 1999, *45,* 797–805.

Bremner, J. D., Innis, R. B., Salomon, R. M., Staib, L. H., Ng, C. K., Miller, H. L., Bronen, R. A., Krystal, J. H., Duncan, J., Rich, D., Price, L. H., Malison, R., Dey, H., Soufer, R., and Charney, D. S. Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse. *Archives of General Psychiatry,* 1997, *54,* 364–374.

Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M., Bronen, R. A., Seibyl, J. P., Southwick, S. M., Delaney, R. C., McCarthy, G., Charney, D. S., and Innis, R. B. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry,* 1995, *152,* 973–981.

Brewer, J. B., Zhao, Z., Desmond, J. E., Glover, G. H., and Gabrieli, J. D. E. Making memories: Brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science,* 1998, *281,* 1185–1187.

Brickner, R. M. *The Intellectual Functions of the Frontal Lobe: A Study Based Upon Observations of a Man After Partial Frontal Lobectomy.* New York: Macmillan, 1936.

Bridges, R. S. A quantitative analysis of the roles of dosage, sequence and duration of estradiol and progesterone exposure in the regulation of maternal behavior in the rat. *Endocrinology,* 1984, *114,* 930–940.

Bridges, R. S., Numan, M., Ronsheim, P. M., Mann, P. E., and Lupini, C. E. Central prolactin infusions stimulate maternal behavior in steroid-treated, nulliparous female rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1990, *87,* 8003–8007.

Bridges, R. S., Robertson, M. C., Shiu, R. P. C., Friesen, H. G., Stuer, A. M., and Mann, P. E. Endocrine communication between conceptus and mother: Placental lactogen stimulation of maternal behavior. *Neuroendocrinology,* 1996, *64,* 57–64.

Britten, K. H., and van Wezel, R. J. Electrical microstimulation of cortical area MST biases heading perception in monkeys. *Nature Neuroscience,* 1998, *1,* 59–63.

Britton, D. R., Koob, G. F., Rivier, J., and Vale, W. Intraventricular corticotropin-releasing factor enhances behavioral effects of novelty. *Life Sciences,* 1982, *31,* 363–367.

Broberg, D. J., and Bernstein, I. L. Cephalic insulin release in anorexic women. *Physiology and Behavior,* 1989, *45,* 871–874.

Broberger, C., de Lecea, L., Sutcliffe, J. G., and Hökfelt, T. Hypocretin/orexin- and melanin concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: Relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems. *Journal of Comparative Neurology,* 1998, *402,* 460–474.

Broca, P. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphemie (perte de la parole). *Bulletin de la Société Anatomique (Paris),* 1861, *36,* 330–357.

Broussaud, D., di Pellegrino, G., and Wise, S. P. Frontal lobe mechanisms subserving vision-for-action versus vision-for-perception. *Behavioural Brain Research,* 1996, *72,* 1–15.

Brown, A. S., Schaefer, C. A., Wyatt, R. J., Begg, M. D., Goetz, R., Bresnahan, M. A., Harkavy-Friedman, J., Gorman, J. M., Malaspina, D., and Susser, E. S. Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 1528–1533.

Brown, R. E., Stevens, D. R., and Haas, H. L. The physiology of brain histamine. *Progress in Neurobiology,* 2001, *63,* 637–672.

Brown, T. H., Ganong, A. H., Kairiss, E. W., Keenan, C. L., and Kelso, S. R. Long-term potentiation in two synaptic systems of the hippocampal brain slice. In *Neural Models of Plasticity: Experimental and Theoretical Approaches,* edited by J. H. Byrne and W. O. Berry. San Diego: Academic Press, 1989.

Brown, W. E., Eliez, S., Menon, V., Rumsey, J. M., White, C. D., and Reiss, A. L. Preliminary evidence of widespread morphological variations of the brain in dyslexia. *Neurology,* 2001, *56,* 781–783.

Brownell, H. H., Michel, D., Powelson, J., and Gardner, H. Surprise but not coherence: Sensitivity to verbal humor in right-hemisphere patients. *Brain and Language,* 1983, *18,* 20–27.

Brownell, H. H., Simpson, T. L., Bihrle, A. M., Potter, H. H., and Gardner, H. Appreciation of metaphoric alternative word meanings by left and right brain-damaged patients. *Neuropsychologia,* 1990, *28,* 173–184.

Brownell, W. E., Bader, C. R., Bertrand, D., and de-Ribaupierre, Y. Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. *Science,* 1985, *227,* 194–196.

Brozowski, T. J., Brown, R. M., Rosvold, H. E., and Goldman, P. S. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science,* 1979, *205,* 929–932.

Bruce, H. M. A block to pregnancy in the mouse caused by proximity of strange males. *Journal of Reproduction and Fertility,* 1960a, *1,* 96–103.

Bruce, H. M. Further observations of pregnancy block in mice caused by proximity of strange males. *Journal of Reproduction and Fertility,* 1960b, *2,* 311–312.

Brun, V. J., Otnæss, M. K., Molden, S., Steffenach, H.-A., Witter, M. P., Moser, M.-B., and Moser, E. I. Place cells and place recognition maintained by direct entorhinal-hippocampal circuitry. *Science,* 2002, *296,* 2243–2246.

Brüning, J. C., Gautam, D., Burks, D. J., Gillette, J., Schubert, M., Orban, P. C., Klein, R., Krone, W., Muller-Wieland, D., and Kahn, C. R. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science,* 2000, *289,* 2122–2125.

Bryant, D. N., LeSauter, J., Silver, R., and Romero, M. T. Retinal innervation of calbindin-D28K cells in the hamster suprachiasmatic nucleus: Ultrastructural characterization. *Journal of Biological Rhythms,* 2000, *2,* 103–111.

Bryden, M. P., and Ley, R. G. Right-hemispheric involvement in the perception and expression of emotion in normal humans. In *Neuropsychology of Human Emotion,* edited by K. M. Heilman and P. Satz. New York: Guilford Press, 1983.

Büchel, C., Price, C., and Friston, K. A multimodal language region in the ventral visual pathway. *Nature,* 1998, *394,* 274–277.

Buchs, P. A., and Muller, D. Induction of long-term potentiation is associated with major ultrastructural changes of activated synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 1996, *93,* 8040–8045.

Buchsbaum, M. S., Gillin, J. C., Wu, J., Hazlett, E., Sicotte, N., Dupont, R. M., and Bunney, W. E. Regional cerebral glucose metabolic rate in human sleep assessed by positron emission tomography. *Life Sciences,* 1989, *45,* 1349–1356.

Buck, L., and Axel, R. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell,* 1991, *65,* 175–187.

Buck, L. B. Information coding in the vertebrate olfactory system. *Annual Review of Neuroscience,* 1996, *19,* 517–544.

Budka, H., Almer, G., Hainfellner, J. A., Brücke, T., and Jellinger, K. The Austrian FFI cases. *Brain Pathology,* 1998, *8,* 554.

Buggy, J., Hoffman, W. E., Phillips, M. I., Fisher, A. E., and Johnson, A. K. Osmosensitivity of rat third ventricle and interactions with angiotensin. *American Journal of Physiology,* 1979, *236,* R75–R82.

Bunyard, L. B., Katzel, L. I., Busby-Whitehead, M. J., Wu, Zhong, and Goldberg, A. P. Energy requirements of middle-aged men are modifiable by physical activity. *American Journal of Clinical Nutrition,* 1998, *68,* 1136–1142.

Burke, J. R., Enghild, J. J., Martin, M. E., Jou, Y. S., Myers, R. M., Roses, A. D., Vance, J. M., and Strittmatter, W. J. Huntingtin and DRPLA proteins selectively interact with the enzyme GAPDH. *Nature Medicine,* 1996, *2,* 347–350.

Burnstock, G., and Wood, J. N. Purinergic receptors: Their role in nociception and primary afferent neurotransmission. *Current Opinion in Neurobiology,* 1996, *6,* 526–532.

Burton, M. J., Rolls, E. T., and Mora, F. Effects of hunger on the responses of neurons in the lateral hypothalamus to the sight and taste of food. *Experimental Neurology,* 1976, *51,* 668–677.

Buxbaum, L. J., Glosser, G., and Coslett, H. B. Impaired face and word recognition without object agnosia. *Neuropsychologia,* 1999, *37,* 41–50.

Buzsáki, G. Two-stage model of memory trace formation: A role for "noisy" brain states. *Neuroscience,* 1989, *31,* 551–570.

Buzsáki, G. The hippocampo-neocortical dialogue. *Cerebral Cortex,* 1996, *6,* 81–92.

Buzsáki, G., Gage, F. H., Czopf, J., and Björklund, A. Restoration of rhythmic slow activity (theta) in the subcortically denervated hippocampus by fetal CNS transplants. *Brain Research,* 1987, *400,* 334–347.

Byne, W., Tobet, S., Mattiace, L. A., Lasco, M. S., Kemether, E., Edgar, M. A., Morgello, S., Buchsbaum, M. S., and Jones, L. B. The interstitial nucleus of the human anterior hypothalamus: An investigation of variation with sex, sexual orientation, and HIV status. *Hormones and Behavior,* 2001, *40,* 86–92.

Bystritsky, A., Pontillo, D., Powers, M., Sabb, F. W., Craske, M. G., and Bookheimer, S. Y. Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport,* 2001, *12,* 3953–3957.

Cabanac, M., and Lafrance, L. Facial consummatory responses in rats support the ponderostat hypothesis. *Physiology and Behavior,* 1991, *50,* 179–183.

Cahill, L., Babinsky, R., Markowitsch, H. J., and McGaugh, J. L. The amygdala and emotional memory. *Nature,* 1995, *377,* 295–296.

Cahill, L., Haier, R. J., Fallon, J., Alkire, M. T., Tang, C., Keator, D., Wu, J., and McGaugh, J. L. Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 1996, *93,* 8016–8021.

Cain, W. S. Olfaction. In *Stevens' Handbook of Experimental Psychology. Vol. 1: Perception and Motivation,* edited by R. C. Atkinson, R. J. Herrnstein, G. Lindzey, and R. D. Luce. New York: John Wiley & Sons, 1988.

Caine, S. B., and Koob, G. F. Effects of mesolimbic dopamine depletion on responding maintained by cocaine and food. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior,* 1994, *61,* 213–221.

Caine, S. B., Heinrichs, S. C., Coffin, V. L., and Koob, G. F. Effects of the dopamine D-1 antagonist SCH 23390 microinjected into the accumbens, amygdala or striatum on cocaine self-administration in the ra. *Brain Res,* 1995, *692,* 47–56.

Calabrese, J. R., Rapport, D. J., Shelton, M. D., and Kimmel, S. E. Clinical studies on the use of lamatrigine in bipolar disorder. *Neuropsychobiology,* 1998, *38,* 185–191.

Calabrese, P., Markowitsch, H. J., Harders, A. G., Scholz, M., and Gehlen, W. Fornix damage and memory: A case report. *Cortex,* 1995, *31,* 555–564.

Calder, A. J., Young, A. W., Rowland, D., Perrett, D. I., Hodges, J. R., and Etcoff, N. L. Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: Differentially severe impairment of fear. *Cognitive Neuropsychology,* 1996, *13,* 699–745.

Callaway, C. W., Lydic, R., Baghdoyan, H. A., and Hobson, J. A. Pontogeniculoocipital waves: Spontaneous visual system activity during rapid eye movement sleep. *Cellular and Molecular Neurobiology,* 1987, *2,* 105–149.

Cameron, H. A., and McKay, R. D. G. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *Journal of Comparative Neurology,* 2001, *435,* 406–417.

Campbell, R., Heywood, C. A., Cower, A., Regard, M., and Landis, T. Sensitivity to eye gaze in prosopagnosic patients and monkeys with superior temporal sulcus ablation. *Neuropsychologia,* 1990, *28,* 1123–1142.

Campeau, S., Hayward, M. D., Hope, B. T., Rosen, J. B., Nestler, E. J., and Davis, M. Induction of the c-fos proto-oncogene in rat amygdala during unconditioned and conditioned fear. *Brain Research,* 1991, *565,* 349–352.

Campfield, L. A., Smith, F. J., Guisez, Y., Devos, R., and Burn, P. Recombinant mouse ob protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science,* 1995, *269,* 546–549.

Cannon, M., Jones, P., Gilvarry, C., Rifkin, L., McKenzie, K., Foerster, A., and Murray, R. M. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: Similarities and differences. *American Journal of Psychiatry,* 1997, *154,* 1544–1550.

Cannon, M., Jones, P. B., and Murray, R. M. Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 1080–1092.

Cannon, T. D., Thompson, P. M., van Erp, T. G., Toga, A. W., Poutanen, V. P., Huttunen, M., Lonnqvist, J., Standerskjold-Nordenstam, C. G., Narr, K. L., Khaledy, M., Aoumalan, C. I., Dail, R., and Kaprio, J. Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2002, *99,* 3228–3233.

Cannon, W. B. The James-Lange theory of emotions: A critical examination and an alternative. *American Journal of Psychology,* 1927, *39,* 106–124.

Card, J. P., Riley, J. N., and Moore, R. Y. The suprachiasmatic hypothalamic nucleus: Ultrastructure of relations to optic chiasm. *Neuroscience Abstracts,* 1980, *6,* 758.

Carew, T. J. Development assembly of learning in Aplysia. *Trends in Neuroscience,* 1989, *12,* 389–394.

Carmichael, M. S., Humbert, R., Dixen, J., Palmisano, G., Greenleaf, W., and Davidson, J. M. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* 1987, *64,* 27–31.

Caro, J. F., Kolaczynski, J. W., Nyce, M. R., Ohannesian, J. P., Opentanova, I., Goldman, W. H., Lynn, R. B., Zhang, P. L., Sinha, M. K., and Consodine, R. V. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ration in obesity: A possible mechanism for leptin resistance. *Lancet,* 1996, *348,* 159–161.

Carpenter, C. R. Sexual behavior of free ranging rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). I. Specimens, procedures and behavioral characteristics of estrus. *Journal of Comparative Psychology,* 1942, *33,* 113–142.

Carr, C. E., and Konishi, M. Axonal delay lines for time measurement in the owl's brainstem. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1989, *85,* 8311–8315.

Carr, C. E., and Konishi, M. A circuit for detection of interaural time differences in the brain stem of the barn owl. *Journal of Neuroscience,* 1990, *10,* 3227–3246.

Carr, D. B., and Sesack, S. R. Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: Target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* 3864–3873.

Carrera, M. R., Ashley, J. A., Parsons, L. H., Wirsching, P., Koob, G. F., and Janda, K. D. Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. *Nature,* 1995, *378,* 727–730.

Carroll, R. C., Lissin, D. V., von Zastrow, M., Nicolol, R. A., and Malenka, R. C. Rapid redistribution of glutamate receptors contributes to long-term depression in hippocampal cultures. *Nature Neuroscience,* 1999, *2,* 454–460.

Carter, C. S. Hormonal influences on human sexual behavior. In *Behavioral Endocrinology,* edited by J. B. Becker, S. M. Breedlove, and D. Crews. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1992.

Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., James, R. S., Ebens, C. L., Walter, J. M., Zijdenbos, A., Evans, A. C., Giedd, J. N., Rappoport, J. L. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association,* 2002, *288,* 1740–1748.

Castles, A., and Coltheart, M. Varieties of developmental dyslexia. *Cognition,* 1993, *47,* 149–180.

Caterina, M. J., Leffler, A., Malmberg, A. B., Martin, W. J., Trafton, J., Petersen-Zeitz, K. R., Koltzenburg, M., Basbaum, A. I., and Julius, D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science,* 2000, *288,* 306–313.

Cavada, C., and Goldman-Rakic, P. S. Posterior parietal cortex in rhesus monkey. II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *Journal of Comparative Neurology,* 1989, *287,* 422–445.

Cecil, J. E., Francis, J., and Read, N. W. Relative contributions of intestinal, gastric, oro-sensory influences and information to changes in appetite induced by the same liquid meal. *Appetite,* 1998, *31,* 377–390.

Cenci, M. A., Kalen, P., Mandel, R. J., and Bjoerklund, A. Regional differences in the regulation of dopamine and noradrenaline release in medial frontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen: A microdialysis study in the rat. *Brain Research,* 1992, *581,* 217–228.

Cerletti, U. Electroshock therapy. In *The Great Psychodynamic Therapies in Psychiatry,* edited by F. Marti-Ibanez, A. M. Sackler, M. D. Sackler, and R. R. Sackler. New York: Hoeber-Harper, 1956.

Cerletti, U., and Bini, L. Electric shock treatment. *Bollettino ed Atti della Accademia Medica di Roma,* 1938, *64,* 36.

Chandler, L. J., Harris, R. A., and Crews, F. T. Ethanol tolerance and synaptic plasticity. *Trends in Pharmacological Science,* 1998, *19,* 491–495.

Chaudhari, N., Yang, H., Lamp, C., Delay, E., Cartford, C., Than, T., and Roper, S. The taste of monosodium glutamate: Membrane receptors in taste buds. *Journal of Neuroscience,* 1996, *16,* 3817–3826.

Chehab, F. F., Mounzih, K., Lu, R., and Lim, M. E. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science,* 1997, *275,* 88–90.

Chemelli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M., Elmquist, J. K., Scammell, T., Lee, C., Richardson, J. A., Williams, S. C., Xiong, Y., Kisanuki, Y., Fitch, T. E., Nakazato, M., Hammer, R. E., Saper, C. B., and Yanagisawa, M. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell,* 1999, *98,* 437–451.

Chen, J., Marmer, R., Pulles, A., Paredes, W., and Gardner, E. L. Ventral tegmental microinjection of delta^9-tetrahydrocannabinol enhances ventral tegmental somatodendritic dopamine levels but not forebrain dopamine levels: Evidence for local neural action by marijuana's psychoactive ingredient. *Brain Research,* 1993, *621,* 65–70.

Chen, J., Paredes, W., Li, J., Smith, D., Lowinson, J., and Gardner, E. L. Delta^9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology,* 1990, *102,* 156–162.

Chen, W. R., Lee, S. H., Kato, K., Spencer, D. D., Shepherd, G. M., and Williamson, A. Long-term modifications of synaptic

efficacy in the human inferior and middle temporal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 1996, *93,* 8011–8015.

Chen, Y.-C., Thaler, D., Nixon, P. D., Stern, C. E., and Passingham, R. E. The functions of the medial premotor cortex. II. The timing and selection of learned movements. *Experimental Brain Research,* 1995, *102,* 461–473.

Chen, Y. W., and Dilsaver, S. C. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other axis I disorders. *Biological Psychiatry,* 1996, *39,* 896–899.

Chou, T. C., Bjorkum, A. A., Gaus, S. E., Lu, J., Scammell, T. E., and Saper, C. B. Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *Journal of Neuroscience,* 2002, *22,* 977–990.

Cipolotti, L., and Warrington, E. K. Does recognizing orally spelled words depend on reading? An investigation into a case of better written than oral spelling. *Neuropsychologia,* 1996, *34,* 427–440.

Clapham, J. C., Arch, J. R., Chapman, H., Haynes, A., Lister, C., Moore, G. B., Piercy, V., Carter, S. A., Lehner, I., Smith, S. A., Beeley, L. J., Godden, R. J., Herrity, N., Skehel, M., Changani, K. K., Hockings, P. D., Reid, D. G., Squires, S. M., Hatcher, J., Trail, B., Latcham, J., Rastan, S., Harper, A. J., Cadenas, S., Buckingham, J. A., Brand, M. D., Abuin, A. Mice overexpressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean. *Nature,* 2000, *406,* 415–418.

Clark, J. T., Kalra, P. S., Crowley, W. R., and Kalra, S. P. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulates feeding behavior in rats. *Endocrinology,* 1984, *115,* 427–429.

Clément, K., Vaisse, C., Lahlou, N., Cabrol, S., Pelloux, V., Cassuto, D., Gourmelen, M., Dina, C., Chambaz, J., Lacorte, J. M., Basdevant, A., Bougnères, P., Lebouc, Y., Froguel, P., Guy-Grand, B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature,* 1998, *392,* 398–401.

Cloninger, C. R. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science,* 1987, *236,* 410–416.

Cloninger, C. R., Bohman, M., and Sigvardsson, S. Inheritance of alcohol abuse: Cross-fostering analysis of adopted men. *Archives of General Psychiatry,* 1981, *38,* 861–868.

Cloninger, C. R., Bohman, M., Sigvardsson, S., and von Knorring, A.-L. Psychopathology in adopted-out children of alcoholics: The Stockholm Adoption Study. *Recent Developments in Alcoholism,* 1985, *3,* 37–51.

Clugnet, M.-C., and LeDoux, J. E. Synaptic plasticity in fear conditioning circuits: Induction of LTP in the lateral nucleus of the amygdala by stimulation of the medial geniculate body. *Journal of Neuroscience,* 1990, *10,* 2818–2824.

Cobb, S., and Rose, R. M. Hypertension, peptic ulcer, and diabetes in air traffic controllers. *Journal of the American Medical Association,* 1973, *224,* 489–492.

Coble, P. A., Scher, M. S., Reynolds, C. F., Day, N. L., and Kupfer, D. J. Preliminary findings on the neonatal sleep of offspring of women with and without a prior history of affective disorder. *Sleep Research,* 1988, *16,* 120.

Coccaro, E. F., and Kavoussi, R. J. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Archives of General Psychiatry,* 1997, *54,* 1081–1088.

Coccaro, E. F., Silverman, J. M., Klar, H. M., Horvath, T. B., and Siever, L. J. Familial correlates of reduced central serotonergic system function in patients with personality disorders. *Archives of General Psychiatry,* 1994, *51,* 318–324.

Cohen, E. A. *Human Behavior in the Concentration Camp.* New York: W. W. Norton, 1953.

Cohen, S., Tyrrell, D. A. J., and Smith, A. P. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *New England Journal of Medicine,* 1991, *325,* 606–612.

Colapinto, J. *As Nature Made Him: The Boy Who Was Raised as a Girl.* New York: Harper-Collins, 2000.

Cole, B. J., and Koob, G. F. Propranalol antagonizes the enhanced conditioned fear produced by corticotropin releasing factor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 1988, *247,* 901–910.

Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell,* 1993, *72,* 971–983.

Collins, D. R., and Paré, D. Differential fear conditioning induces reciprocal changes in the sensory responses of lateral amygdala neurons to the CS^+ and CS^-. *Learning and Memory,* 2000, *7,* 97–103.

Comarr, A. E. Sexual function among patients with spinal cord injury. *Urologia Internationalis,* 1970, *25,* 134–168.

Comuzzie, A. G., and Allison, D. B. The search for human obesity genes. *Science,* 1998, *280,* 1374–1377.

Constantinidis, C., and Steinmetz, M. A. Neuronal activity in posterior parietal area 7a during the delay periods of a spatial memory task. *Journal of Neurophysiology,* 1996, *76,* 1352–1355.

Coolen, L. M., and Wood, R. I. Testosterone stimulation of the medial preoptic area and medial amygdala in the control of male hamster sexual behavior: Redundancy without amplification. *Behavioural Brain Research,* 1999, *98,* 143–153.

Coover, G. D., Murison, R., and Jellestad, F. K. Subtotal lesions of the amygdala: The rostral central nucleus in passive avoidance and ulceration. *Physiology and Behavior,* 1992, *51,* 795–803.

Corkin, S., Amaral, D. G., González, R. G., Johnson, K. A., and Hyman, B. R. H. M.'s medial temporal lobe lesion: Findings from magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience,* 1997, *17,* 3964–3979.

Corkin, S., Sullivan, E. V., Twitchell, T. E., and Grove, E. The amnesic patient H. M.: Clinical observations and test performance 28 years after operation. *Society for Neuroscience Abstracts,* 1981, *7,* 235.

Cornwall, J., Cooper, J. D., and Phillipson, O. T. Afferent and efferent connections of the laterodorsal tegmental nucleus in the rat. *Brain Research Bulletin,* 1990, *27,* 1–84.

Corrigall, W. A., Coen, K. M., and Adamson, K. L. Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Research,* 1994, *653,* 278–284.

Corwin, J. T., and Warchol, M. E. Auditory hair cells: Structure, function, development, and regeneration. *Annual Review of Neuroscience,* 1991, *14,* 301–333.

Cossu, G., Ledent, C., Fattore, L., Imperato, A., Böhme, G. A., Parmentier, M., and Fratta, W. Cannabinoid CB_1 receptor knockout mice fail to self-administer morphine but not other drugs of abuse. *Behavioural Brain Research,* 2001, *118,* 61–65.

Cottingham, S. L., and Pfaff, D. Interconnectedness of steroid hormone-binding neurons: Existence and implications. *Current Topics in Neuroendocrinology,* 1986, *7,* 223–249.

Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R., Ziccardi, R., Carper, R. A., Tigue, Z. D., Chisum, H. J., Moses, P., Pierce, K., Lord, C., Lincoln, A. J., Pizzo, S., Schreibman, L., Hass, R. H., Akshoomoff, N. A., and Courchesne, R. Y. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology,* 2001, *57,* 245–254.

Courtney, S. M., Petit, L., Maisog, J. M., Ungerleider, L. G., and Haxby, J. V. An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science,* 1998, *279,* 1347–1351.

Covington, H. E., and Miczek, K. A. Repeated social-defeat stress, cocaine or morphine: Effects on behavioral sensitization and intravenous cocaine self-administration "binges." *Psychopharmacology,* 2001, *158,* 388–398.

Cowey, A., and Stoerig, P. The neurobiology of blindsight. *Trends in Neuroscience,* 1991, *14,* 140–145.

Cowey, A., and Stoerig, P. Blindsight in monkeys. *Nature,* 1995, *373,* 247–249.

Cox, A., Rutter, M., Newman, S., and Bartak, L. A comparative study of infantile autism and specific developmental language disorders. I. Parental characteristics. *British Journal of Psychiatry,* 1975, *126,* 146–159.

Crabbe, J. C., Merrill, C. M., Kim, D., and Belknap, J. K. Alcohol dependence and withdrawal: A genetic animal model. *Annals of Medicine,* 1990, *22,* 259–263.

Crane, G. E. Iproniazid (Marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating diseases. *Psychiatry Research Reports,* 1957, *8,* 142–152.

Creese, I., Burt, D. R., and Snyder, S. H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science,* 1976, *192,* 481–483.

Crick, F., and Mitchison, G. The function of dream sleep. *Nature,* 1983, *304,* 111–114.

Crick, F., and Mitchison, G. REM sleep and neural nets. *Behavioural Brain Research,* 1995, *69,* 147–155.

Crow, T. J. A map of the rat mesencephalon for electrical self-stimulation. *Brain Research,* 1972, *36,* 265–273.

Crow, T. J. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry,* 1980, *137,* 383–386.

Cubelli, R. A selective deficit for writing vowels in acquired dysgraphia. *Nature,* 1991, *353,* 258–260.

Culebras, A., and Moore, J. T. Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. *Neurology,* 1989, *39,* 1519–1523.

Culotta, E., and Koshland, D. E. NO news is good news. *Science,* 1992, *258,* 1862–1865.

Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., Schmidova, K., Wisse, B. E., and Weigle, D. S. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes,* 2001, *50,* 1714–1719.

Currie, P. J., and Coscina, D. V. Regional hypothalamic differences in neuropeptide Y-induced feeding and energy substrate utilization. *Brain Research,* 1996, *737,* 238–242.

Cutler, W. B., Friedmann, E., and McCoy, N. L. Pheromonal influences on sociosexual behavior of men. *Archives of Sexual Behavior,* 1998, *27,* 1–13.

Dabbs, J. M., and Morris, R. Testosterone, social class, and antisocial behavior in a sample of 4,462 men. *Psychological Science,* 1990, *1,* 209–211.

Dabbs, J. M., Frady, R. L., Carr, T. S., and Besch, N. F. Saliva testosterone and criminal violence in young adult prison inmates. *Psychosomatic Medicine,* 1987, *49,* 174–182.

Dahl, D., and Sarvey, J. M. Norepinephrine induces pathway-specific long-lasting potentiation and depression in the hippocampal dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 1989, *86,* 4775–4780.

Dalen, P. Month of birth and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandanivica,* 1968, *44* (Suppl.), 55–60.

Dallos, P. The active cochlea. *Journal of Neuroscience,* 1992, *12,* 4575–4585.

Damasio, A. R. Disorders of complex visual processing: Agnosias, achromatopsia, Balint's syndrome, and related difficulties of orientation and construction. In *Principles of Behavioral Neurology,* edited by M.-M. Mesulam. Philadelphia: F. A. Davis, 1985.

Damasio, A. R., and Damasio, H. The anatomic basis of pure alexia. *Neurology,* 1983, *33,* 1573–1583.

Damasio, A. R., and Damasio, H. Hemianopia, hemiachromatopsia, and the mechanisms of alexia. *Cortex,* 1986, *22,* 161–169.

Damasio, A. R., and Tranel, D. Nouns and verbs are retrieved with differentially distributed neural systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1993, *90,* 4957–4960.

Damasio, A. R., Brandt, J. P., Tranel, D., and Damasio, H. Name dropping: Retrieval of proper or common nouns depends on different systems in left temporal cortex. *Society for Neuroscience Abstracts,* 1991, *17,* 4.

Damasio, A. R., Damasio, H., and Van Hoesen, G. W. Prosopagnosia: Anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology,* 1982, *32,* 331–341.

Damasio, A. R., Yamada, T., Damasio, H., Corbett, J., and McKee, J. Central achromatopsia: Behavioral, anatomic, and physiologic aspects. *Neurology,* 1980, *30,* 1064–1071.

Damasio, H. Neuroimaging contributions to the understanding of aphasia. In *Handbook of Neuropsychology, Vol. 2,* edited by F. Boller and J. Grafman. Amsterdam: Elsevier, 1989.

Damasio, H., and Damasio, A. R. The anatomical basis of conduction aphasia. *Brain,* 1980, *103,* 337–350.

Damasio, H., Eslinger, P., and Adams, H. P. Aphasia following basal ganglia lesions: New evidence. *Seminars in Neurology,* 1984, *4,* 151–161.

Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., and Damasio, A. R. The return of Phineas Gage: Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science,* 1994, *264,* 1102–1105.

Damsma, G., Day, J., and Fibiger, H. C. Lack of tolerance to nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *European Journal of Pharmacology,* 1989, *168,* 363–368.

Dani, J. A., and De Biasi, M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior,* 2001, *70,* 439–446.

Daniel, D. G., Weinberger, D. R., Jones, D. W., Zigon, J. R., Cippola, R., Handel, S., Bigelow, L. B., Goldberg, T. E., Berman, K. F., and Kleinman, J. E. The effect of amphetamine on regional cerebral blood flow during cognitive activation in schizophrenia. *Journal of Neuroscience,* 1991, *11,* 1907–1917.

Daniele, A., Giustolisi, L., Silveri, M. C., Colosimo, C., and Gainotti, G. Evidence for a possible neuroanatomical basis for lexical processing of nouns and verbs. *Neuropsychologia,* 1994, *32,* 1325–1341.

Daniels, D., Miselis, R. R., and Flanagan-Cato, L. M. Central neuronal circuit innervating the lordosis-producing muscles defined by transneuronal transport of pseudorabies virus. *Journal of Neuroscience,* 1999, *19,* 2823–2833.

Darwin, C. *The Expression of the Emotions in Man and Animals.* Chicago: University of Chicago Press, 1872/1965.

Davidowa, H., and Plagemann, A. Decreased inhibition by leptin of hypothalamic arcuate neurons in neonatally overfed young rats. *Neuroreport,* 2000, *11,* 1795–1798.

Davidson, D., Swift, R., and Fitz, E. Naltrexone increases the latency to drink alcohol in social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research,* 1996, *20,* 732–739.

Davis, J. D., and Campbell, C. S. Peripheral control of meal size in the rat: Effect of sham feeding on meal size and drinking rate. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1973, *83,* 379–387.

Davis, J. O., and Bracha, H. S. Famine and schizophrenia: First-trimester malnutrition or second-trimester beriberi? *Biological Psychiatry,* 1996, *40,* 1–3.

Davis, J. O., Phelps, J. A., and Bracha, H. S. Prenatal development of monozygotic twins and concordance for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin,* 1995, *21,* 357–366.

Davis, M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annual Review of Neuroscience,* 1992a, *15,* 353–375.

Davis, M. The role of the amygdala in fear-potentiated startle: Implications for animal models of anxiety. *Trends in Pharmacological Sciences,* 1992b, *13,* 35–41.

Davison, G. C., and Neale, J. M. *Abnormal Psychology: An Experimental Clinical Approach.* New York: John Wiley & Sons, 1974.

Daw, N. W. Colour-coded ganglion cells in the goldfish retina: Extension of their receptive fields by means of new stimuli. *Journal of Physiology (London),* 1968, *197,* 567–592.

Day, J., Damsma, G., and Fibiger, H. C. Cholinergic activity in the rat hippocampus, cortex and striatum correlates with locomotor activity: An in vivo microdialysis study. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior,* 1991, *38,* 723–729.

de Castro, J. M. What are the major correlates of macronutrient selection in Western populations? *Proceedings of the Nutrition Society,* 1999, *58,* 755–763.

de Castro, J. M., and de Castro, E. S. Spontaneous meal patterns of humans: Influence of the presence of other people. *American Journal of Clinical Nutrition,* 1989, *50,* 237–247.

de Castro, J. M., McCormick, J., Pedersen, M., and Kreitzman, S. N. Spontaneous human meal patterns are related to preprandial factors regardless of natural environmental constraints. *Physiology and Behavior,* 1986, *38,* 25–29.

de Gelder, B., Vroomen, J., Pourtois, G., and Weiskrantz, L. Non-conscious recognition of affect in the absence of striate cortex. *Neuroreport,* 1999, *10,* 3759–3763.

De Gennaro, L., Ferrara, M., and Bertini, M. The spontaneous K-complex during stage 2 sleep: Is it the "forerunner" of delta waves? *Neuroscience Letters,* 2000, *291,* 41–43.

De Jonge, F. H., Louwerse, A. L., Ooms, M. P., Evers, P., Endert, E., and van de Poll, N. E. Lesions of the SDN-POA inhibit sexual behavior of male Wistar rats. *Brain Research Bulletin,* 1989, *23,* 483–492.

De Jonge, F. H., Oldenburger, W. P., Louwerse, A. L., and van de Poll, N. E. Changes in male copulatory behavior after sexual exciting stimuli: Effects of medial amygdala lesions. *Physiology and Behavior,* 1992, *52,* 327–332.

De Valois, R. L., and De Valois, K. K. *Spatial Vision.* New York: Oxford University Press, 1988.

De Valois, R. L., Albrecht, D. G., and Thorell, L. Cortical cells: Bar detectors or spatial frequency filters? In *Frontiers in Visual Science,* edited by S. J. Cool and E. L. Smith. Berlin: Springer-Verlag, 1978.

De Valois, R. L., Thorell, L. G., and Albrecht, D. G. Periodicity of striate-cortex-cell receptive fields. *Journal of the Optical Society of America,* 1985 *2,* 1115–1123.

De Vries, G. J., Rissman, E. F., Simerly, R. B., Yang, L.-Y., Scordalakes, E. M., Auger, C. J., Swain, A., Lovell-Badge, R., Burgoyne, P. S., and Arnold, A. P. A Model System for Study of Sex Chromosome Effects on Sexually Dimorphic Neural and Behavioral Traits. *Journal of Neuroscience,* 2002, *22,* 9005–9014.

Deacon, S., and Arendt, J. Adapting to phase shifts. I. An experimental model for jet lag and shift work. *Physiology and Behavior,* 1996, *59,* 665–673.

Dean, P. Effects of inferotemporal lesions on the behavior of monkeys. *Psychological Bulletin,* 1976, *83,* 41–71.

Dean, P. Visual behavior in monkeys with inferotemporal lesions. In *Analysis of Visual Behavior,* edited by D. J. Ingle, M. A. Goodale, and R. J. W. Mansfield. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1982.

Debanne, D., Gähwiler, B. H., and Thompson, S. M. Asynchronous pre- and postsynaptic activity induces associative long-term depression in area CA1 of the rat hippocampus in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 1994, *91,* 1148–1152.

Dehaene, S., Spelke, E., Pinel, P., Stanescu, R., and Tsivkin, S. Sources of mathematical thinking: Behavioral and brain-imaging evidence. *Science,* 1999, *284,* 970–974.

Dejerine, J. Contribution à l'étude anatomo-pathologique et clinique des différentes variétés de cécité verbale. *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie et de Ses Filiales,* 1892, *4,* 61–90.

Del Cerro, M. C. R., Izquierdo, M. A. P., Rosenblatt, J. S., Johnson, B. M., Pacheco, P., and Komisaruk, B. R. Brain 2-deoxyglucose levels related to maternal behavior-inducing stimuli in the rat. *Brain Research,* 1995, *696,* 213–220.

Delay, J., and Deniker, P. Le traitement des psychoses par une methode neurolytique derivée d'hibernothéraphie: Le 4560 RP utilisée seul une cure prolongée et continuée. *Comptes Rendus Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française,* 1952a, *50,* 497–502.

Delay, J., and Deniker, P. 38 cas des psychoses traitées par la cure prolongée et continuée de 4560 RP. *Comptes Rendus du Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française,* 1952b, *50,* 503–513.

Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Aghajanian, G. K., Landis, H., and Heninger, G. R. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: Reversal of antidepressant induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of General Psychiatry,* 1990, *47,* 411–418.

DeLong, G. R. Autism: New data suggest a new hypothesis. *Neurology,* 1999, *52,* 911–916.

Dement, W. C. The effect of dream deprivation. *Science,* 1960, *131,* 1705–1707.

Deol, M. S., and Gluecksohn-Waelsch, S. The role of inner hair cells in hearing. *Nature,* 1979, *278,* 250–252.

Dérousné, J., and Beauvois, M.-F. Phonological processing in reading: Data from alexia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,* 1979, *42,* 1125–1132.

Desimone, R., Albright, T. D., Gross, C. G., and Bruce, D. Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *Journal of Neuroscience,* 1984, *8,* 2051–2062.

D'Esposito, M., Verfaellie, M., Alexander, M. P., and Katz, D. I. Amnesia following traumatic bilateral fornix transection. *Neurology,* 1995, *45,* 1546–1550.

Deutch, A. Y. The regulation of subcortical dopamine systems by the prefrontal cortex: Interactions of central dopamine systems and the pathogenesis of schizophrenia. *Journal of Neural Transmission,* 1992, *36,* 61–89.

Deutsch, J. A., and Gonzalez, M. F. Gastric nutrient content signals satiety. *Behavioral and Neural Biology,* 1980, *30,* 113–116.

Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., and Mechoulam, R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science,* 1992, *258,* 1946–1949.

Devine, D. P., and Wise, R. A. Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. *Journal of Neuroscience,* 1994, *14,* 1978–1984.

Devine, D. P., Leone, P., Pocock, D., and Wise, R. A. Differential involvement of ventral tegmental mu, delta, and kappa opioid receptors in modulation of basal mesolimbic dopamine release: *In vivo* microdialysis studies. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 1993, *266,* 1236–1246.

Devinsky, O., Perrine, K., Llinas, R., Luciano, D. J., and Dogali, M. Anterior temporal language areas in patients with early onset of temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology,* 1993, *34,* 727–732.

Dewey, S. L., Brodie, J. D. Gerasimov, M., Horan, B., Gardner, E. L., and Ashby, C. R. A pharmacologic strategy for the treatment of nicotine addiction. *Synapse,* 1999, *31,* 76–86.

Dewey, S. L., Chaurasia, C. S., Chen, C., Volkow, N. D., Clarkson, F. A., Porter, S. P., Straughter-Moore, R. M., Axeloff, D. L., Tedeschi, D., Russo, N. B., Fowler, J. S., and Brodie, J. D. GABAergic attenuation of cocaine-induced dopamine release and locomotor activity. *Synapse,* 1997, *25,* 393–398.

Dewey, S. L., Chaurasia, C. S., Chen, C., Volkow, N. D., Fowler, J. S., Gardner, E. L., and Brodie, J. D. A novel strategy for the treatment of cocaine addiction. *Synapse,* 1998, *30,* 119–129.

Di Chiara, G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug and Alcohol Dependency,* 1995, *38,* 95–137.

Di Ciano, P., Coury, A., Depoortere, R. Y., Egilmez, Y., Lane, J. D., Emmett-Oglesby, M. W., Lepiane, F. G., Phillips, A. G., and Blaha, C. D. Comparison of changes in extracellular dopamine concentrations in the nucleus accumbens during intravenous self-administration of cocaine or d-amphetamine. *Behavioural Pharmacology,* 1995, *6,* 311–322.

Di Monte, D. A., Lavasani, M., and Manning-Bog, A. B. Environmental factors in Parkinson's disease. *Neurotoxicology,* 2002, *23,* 487–502.

di Tomaso, E., Beltramo, M., and Piomelli, D. Brain cannabinoids in chocolate. *Nature,* 1996, *382,* 677–678.

Diamond, D. M., Park, C. R., Heman, K. L., and Rose, G. M. Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus,* 1999, *9,* 542–552.

Diamond, M., and Sigmundson, H. K. Sex reassignment at birth: Long-term review and clinical implications. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine,* 1997, *151,* 298–304.

Diana, M., Pistis, M., Carboni, S., Gessa, G. L., and Rossetti, Z. L. Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: Electrophysiological and biochemical evidence. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1993, *90,* 7966–7969.

Digiovanni, M., Dalessandro, G., Baldini, S., Cantalupi, D., and Bottacchi, E. Clinical and neuroradiological findings in a case of pure word deafness. *Italian Journal of Neurological Sciences,* 1992, *13,* 507–510.

Dijk, D. J., Boulos, Z., Eastman, C. I., Lewy, A. J., Campbell, S. S., and Terman, M. Light treatment for sleep disorders: Consensus report. 2. Basic properties of circadian physiology and sleep regulation. *Journal of Biological Rhythms,* 1995, *10,* 113–125.

Divac, I., Rosvold, H. E., and Szcwarcbart, M. K. Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1967, *63,* 184–190.

Dixon, A. K. The effect of olfactory stimuli upon the social behaviour of laboratory mice (*Mus musculus L*). Doctoral dissertation, Birmingham University, Birmingham, England, 1973.

Dixon, A. K., and Mackintosh, J. H. Effects of female urine upon the social behaviour of adult male mice. *Animal Behaviour,* 1971, *19,* 138–140.

Doherty, P. C., Baum, M. J., and Todd, R. B. Effects of chronic hyperprolactinemia on sexual arousal and erectile function in male rats. *Neuroendocrinology,* 1986, *42,* 368–375.

Dolan, R. P., and Schiller, P. H. Evidence for only depolarizing rod bipolar cells in the primate retina. *Visual Neuroscience,* 1989, *2,* 421–424.

Dominguez, J., and Hull, E. M. Stimulation of the medial amygdala enhances medial preoptic dopamine release: Implications for male rat sexual behavior. *Brain Research,* 2001, *917,* 225–229.

Dominguez, J., Riolo, J. V., Xu, Zhujian, and Hull, E. M. Regulation by the medial amygdala of copulation and medial preoptic dopamine release. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 349–355.

Donny, E. C., Caggiula, A. R., Knopf, S., and Brown, C. Nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology,* 1995, *122,* 390–394.

Dosemeci, A., Tao-Cheng, J.-H., Vinade, L., Winters, C. A., Pozzo-Miller, L., and Reese, T. S. Glutamate-induced transient modification of the postsynaptic density. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 2001, *98,* 10428–10432.

Doty, R. L. Olfaction. *Annual Review of Psychology,* 2001, *52,* 423–452.

Dougherty, D. D., Baie, L., Gosgrove, G. R., Cassem, E. H., Price, B. H., Nierenberg, A. A., Jenike, M. A., and Rauch, S. L. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 269–275.

Dougherty, D. D., Bonab, A. A., Spencer, T. J., Rauch, S. L., Madras, B. K., and Fischman, A. J. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet,* 1999, *354,* 2132–2133.

Dougherty, D. D., Shin, L. M., Alpert, N. M., Pitman, R. K., Orr, S. P., Lasko, M., Macklin, L. M., Fischman, A. J., and Rauch, S. L. Anger in healthy men: A PET study using script-driven imagery. *Biological Psychiatry,* 1999, *46,* 466–472.

Douglass, J., McKinzie, A. A., and Couceyro, P. PCR differential display identifies a rat brain mRNA that is transcriptionally regulated by cocaine and amphetamine. *Journal of Neuroscience,* 1995, *15,* 2471–2481.

Dresel, S., Krause, J., Krause, K. H., LaFougere, C., Brinkbaumer, K., Kung, H. F., Hahn, K., and Tatsch, K. Attention deficit hyperactivity disorder: Binding of [^{99m}Tc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. *European Journal of Nuclear Medicine,* 2000, *27,* 1518–1524.

Drevets, W. C. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry,* 2000a, *48,* 813–829.

Drevets, W. C. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research,* 2000b, *126,* 413–431.

Drevets, W. C. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinions in Neurobiology,* 2001, *11,* 240–249.

Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M., and Raichle, M. E. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature,* 1997, *386,* 824–827.

Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., Carmichael, S. T., and Raichle, M. E. A functional anatomical study of unipolar depression. *Journal of Neuroscience,* 1992, *12,* 3628–3641.

Dronkers, N. F. A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature,* 1996, *384,* 159–161.

Dryden, S., Wang, Q., Frankish, H. M., Pickavance, L., and Williams, G. The serotonin (5-HT) antagonist methysergide increases neuropeptide-Y (NPY) synthesis and secretion in the hypothalamus of the rat. *Brain Research,* 1995, *699,* 12–18.

Dube, M. G., Kalra, S. P., and Kalra, P. S. Food intake elecited by central administration of orexins/hypocretins: Identification of hypothalamic sites of action. *Brain Research,* 1999, *842,* 473–477.

Duchenne, G.-B. *The Mechanism of Human Facial Expression* (translated by R. A. Cuthbertson). Cambridge, England: Cambridge University Press, 1990. (Original work published 1862.)

Dudek, S. M., and Bear, M. F. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 1992, *89,* 4363–4367.

Due, D. L., Huettel, S. A., Hall, W. G., and Rubin, D. C. Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 954–960.

Dujardin, K., Guerrien, A., and Leconte, P. Sleep, brain activation and cognition. *Physiology and Behavior,* 1990, *47,* 1271–1278.

Dulac, C., and Axel, R. A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. *Cell,* 1995, *83,* 195–206.

Dunnett, S. B., Lane, D. M., and Winn, P. Ibotenic acid lesions of the lateral hypothalamus: Comparison with 6-hydroxydopamine-induced sensorimotor deficits. *Neuroscience,* 1985, *14,* 509–518.

Dunwiddie, T. V., and Masino, S. A. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annual Review of Neuroscience,* 2001, *24,* 31–55.

Durie, D. J. Sleep in animals. In *Psychopharmacology of Sleep,* edited by D. Wheatley. New York: Raven Press, 1981.

Duva, M. A., Tomkins, E. M., Moranda, L. M., Kaplan, R., Sukhaseum, A., Jimenez, A., and Stanley, B. G. Reverse microdialysis of N-methyl-D-aspartic acid into the lateral hypothalamus of rats: Effects on feeding and other behaviors. *Brain Research,* 2001, *921,* 122–132.

Duvauchelle, C. L., and Ettenberg, A. Haloperidol attenuates conditioned place preferences produced by electrical stimulation of the medial prefrontal cortex. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior,* 1991, *38,* 645–650.

Dykes, R. W. Parallel processing of somatosensory information: A theory. *Brain Research Reviews,* 1983, *6,* 47–115.

Eaton, W. W., Kessler, R. C., Wittchen, H. U., and Magee, W. J. Panic and panic disorder in the United States. *American Journal of Psychiatry,* 1994, *151,* 413–420.

Eaton, W. W., Mortensen, P. B., and Frydenberg, M. Obstetric factors, urbanization and psychosis. *Schizophrenia Research,* 2000, *43,* 117–123.

Eckel, L. S., Langhans, W., Kahler, A., Campfield, L. A., Smith, F. J., and Geary, N. Chronic administration of OB protein decreases food intake by selectively reducing meal size in female rats. *American Journal of Physiology,* 1998, *275,* R186–R193.

Eddy, N. B., Halbach, H., Isbell, H., and Seevers, M. H. Drug dependence: Its significance and characteristics. *Bulletin of the World Health Organization,* 1965, *32,* 721–733.

Eden, G. F., and Zeffiro, T. A. Neural systems affected in developmental dyslexia revealed by functional neuroimaging. *Neuron,* 1998, *21,* 279–282.

Edwards, D. P., Purpura, K. P., and Kaplan, E. Contrast sensitivity and spatial-frequency response of primate cortical neurons in and around the cytochrome oxidase blobs. *Vision Research,* 1995, *35,* 1501–1523.

Edwards, F. A. LTP-a structural model to explain the inconsistencies. *Trends in Neuroscience,* 1995, *18,* 250–255.

Egeland, J. A., Gerhard, D. S., Pauls, D. L., Sussex, J. N., Kidd, K. K., Allen, C. R., Hostetter, A. M., and Housman, D. E. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature,* 1987, *325,* 783–787.

Ehrhardt, A. A., and Meyer-Bahlburg, H. F. L. Effects of prenatal sex hormones on gender-related behavior. *Science,* 1981, *211,* 1312–1318.

Eichenbaum, H., Otto, T., and Cohen, N. J. The hippocampus: What does it do? *Behavioral and Neural Biology,* 1992, *57,* 2–36.

Eichenbaum, H., Stewart, C., and Morris, R. G. M. Hippocampal representation in spatial learning. *Journal of Neuroscience,* 1990, *10,* 331–339.

Eilam, R., Malach, R., Bergmann, F., and Segal, M. Hypertension induced by hypothalamic transplantation from genetically hypertensive to normotensive rats. *Journal of Neuroscience,* 1991, *11,* 401–411.

Ekman, P. *The Face of Man: Expressions of Universal Emotions in a New Guinea Village.* New York: Garland STPM Press, 1980.

Ekman, P. Facial expressions of emotion: An old controversy and new findings. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London [B],* 1992, *335,* 63–69.

Ekman, P., and Davidson, R. J. Voluntary smiling changes regional brain activity. *Psychological Science,* 1993, *4,* 342–345.

Ekman, P., and Friesen, W. V. Constants across cultures in the face and emotion. *Journal of Personality and Social Psychology,* 1971, *17,* 124–129.

Ekman, P., and Friesen, W. V. *Unmasking the Face.* Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1975.

Ekman, P., Friesen, W. V., and Ellsworth, P. *Emotion in the Human Face: Guidelines for Research and a Review of Findings.* New York: Pergamon Press, 1972.

Ekman, P., Levenson, R. W., and Friesen, W. V. Autonomic nervous system activity distinguished between emotions. *Science,* 1983, *221,* 1208–1210.

El Mansari, M., and Blier, P. In vivo electrophysiological characterization of 5-HT receptors in the guinea pig head of caudate nucleus and orbitofrontal cortex. *Neuropharmacology,* 1997, *36,* 577–588.

El Mansari, M., Sakai, K., and Jouvet, M. Unitary characteristics of presumptive cholinergic tegmental neurons during the sleep-waking cycle in freely moving cats. *Experimental Brain Research,* 1989, *76,* 519–529.

Elbert, T., Flor, H., Birbaumer, N., Knecht, S., Hampson, S., Larbig, W., and Taub, E. Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport,* 1994, *5,* 2593–2507.

Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., and Taub, E. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science,* 1995, *270,* 305–307.

Elias, C. F., Lee, C., Kelly, J., Aschkenasi, C., Ahima, R. S., Couceyro, P., Kuhar, M. J., Saper, C. B., and Elmquist, J. K. Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron,* 1998b, *21,* 1375–1385.

Elias, C. F., Saper, C. B., Maratos-Flier, E., Tritos, N. A., Lee, C., Kelly, J., Tatro, J. B., Hoffman, G. E., Ollmann, M. M., Barsh, G. S., Sakurai, T., Yanagisawa, M., and Elmquist, J. K. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *Journal of Comparative Neurology,* 1998a, *402,* 442–459.

Elias, M. Serum cortisol, testosterone and testosterone binding globulin responses to competitive fighting in human males. *Aggressive Behavior,* 1981, *7,* 215–224.

Elkis, H., Friedman, L., Buckley, P. F., Lee, H. S., Lys, C., Kaufman, B., and Meltzer, H. Y. Increased prefrontal sulcal prominence in relatively young patients with unipolar major depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging,* 1996, *67,* 123–134.

Elmquist, J. K., Elias, C. F., and Saper, C. B. From lesions to leptin: Hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron,* 1999, *22,* 221–232.

Ende, G., Braus, D. F., Walter, S., Weber-Fahr, W., and Henn, F. A. The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy. *Archives of General Psychiatry,* 2000, *57,* 937–943.

Endenberg, H. J., Foroud, T., Koller, D. L., Goate, A., Rice, J., Van Eerdewegh, P., Reich, T., Cloninger, C. R., Nurnberger, J. I., Kowalczuk, M., Wu, B., Li, T. K., Conneally, P. M., Tischfield, J. A., Wu, W., Shears, S., Crowe, R., Hesselbrock, V., Schuckit, M., Porjesz, B., and Begleiter, H. A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism. *Alcohol: Clinical and Experimental Research,* 1998, *22,* 505–512.

Endoh, M., Maiese, K., and Wagner, J. A. Expression of the neural form of nitric oxide synthase by CA1 hippocampal neurons and other central nervous system neurons. *Neuroscience,* 1994, *63,* 679–689.

Engber, T. M., Boldry, R. C., Kuo, S., and Chase, T. N. Dopaminergic modulation of striatal neuropeptides: Differential effects of D_1 and D_2 receptor stimulation on somatostatin, neuropeptide Y, neurotensin, dynorphin and enkephalin. *Brain Research,* 1992, *581,* 261–268.

Enggasser, J. L., and de Wit, H. Haloperidol reduces stimulant and reinforcing effects of ethanol in social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research,* 2001, *25,* 1448–1456.

Erb, S., and Stewart, J. A role for the bed nucleus of the stria terminalis, but not the amygdala, in the effects of corticotropin-releasing factor on stress-induced reinstatement of cocaine seeking. *Journal of Neuroscience,* 1999, *19,* RC35(1–6).

Erb, S., Salmaso, N., Rodaros, D., and Stewart, J. A role for the CRF-containing pathway from central nucleus of the amygdala to bed nucleus of the stria terminalis in the stress-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology,* 2001, *158,* 360–365.

Ernst, M., Bolla, K., Mouratidis, M., Contoreggi, C., Matochik, J. A., Kurian, V., Cadet, J.-L., Kimes, A. S., and London, E. D. Decision-making in a risk-taking task. *Neuropsychopharmacology,* 2002, *26,* 682–691.

Ernst, M., Zametkin, A. J., Matochik, J. A., Jons, P. H., and Cohen, R. M. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults: A [fluorine^{18}]flurodopa positron emission tomographic study. *Journal of Neuroscience,* 1998, *18,* 5901–5907.

Ernulf, K. E., Innala, S. M., and Whitam, F. L. Biological explanation, psychological explanation, and tolerance of homosexuals: A cross-national analysis of beliefs and attitudes. *Psychological Reports,* 1989, *248,* 183–188.

Eslinger, P. J., and Damasio, A. R. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. *Neurology,* 1985, *35,* 1731–1741.

Esposito, A., Demeurisse, G., Alberti, B., and Fabbro, F. Complete mutism after midbrain periaqueductal gray lesion. *Neuroreport,* 1999, *10,* 681–685.

Estabrooke, I. V., McCarthy, M. T., Ko, E., Chou, T. C., Chemelli, R. M., Yanagisawa, M, Saper, C. B., and Scammell, T. E. Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 1656–1662.

Evans, E. F. Auditory processing of complex sounds: An overview. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London [B],* 1992, *336,* 295–306.

Evarts, E. V. Sensorimotor cortex activity associated with movements triggered by visual as compared to somesthetic inputs. In *The Neurosciences: Third Study Program,* edited by F. O. Schmitt and F. G. Worden. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1974.

Everitt, B. J., and Wolf, M. E. Psychomotor stimulant addiction: A neural systems perspective. *Journal of Neuroscience,* 2002, *22,* 3312–3320.

Everson, C. A., and Wehr, T. A. Nutritional and metabolic adaptations to prolonged sleep deprivation in the rat. *American Journal of Physiology,* 1993, *264,* R376–R387.

Fabbro, F. The bilingual brain: Bilingual aphasia. *Brain and Language,* 2001a, *79,* 201–210.

Fabbro, F. The bilingual brain: Cerebral representation of languages. *Brain and Language,* 2001b, *79,* 211–222.

Falls, W. A., Miserendino, M. J. D., and Davis, M. Extinction of fear-potentiated startle: Blockade by infusion of an NMDA antagonist into the amygdala. *Journal of Neuroscience,* 1992, *12,* 854–863.

Faraone, S., and Biederman, J. Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America,* 1994, *3,* 285–302.

Farber, N. B., Wozniak, D. F., Price, M. T., Labruyere, J., Huss, J., St. Peter, H., and Olney, J. W. Age-specific neurotoxicity in the rat associated with NMDA receptor blockade: Potential relevance to schizophrenia? *Biological Psychiatry,* 1995, *38,* 788–796.

Farooqi, I. S., Keogh, J. M., Kamath, S., Jones, S., Gibson, W. T., Trussell, R., Jebb, S. A., Lip, G. Y. H., and O'Rahilly, S. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature,* 2001, *414,* 34–35.

Farooqi, I. S., Yeo, G. S., Keogh, J. M., Aminian, S., Jebb, S. A., Burler, G., Cheetham, T., and O'Rahilly, S. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *Journal of Clinical Investigation,* 2000, *106,* 271–279.

Farrington, C. P., Miller, E., and Taylor, B. MMR and autism: Further evidence against a causal association. *Vaccine,* 2001, *27,* 3632–3635.

Fava, M., Copeland, P. M., Schweiger, U., and Herzog, M. D. Neurochemical abnormalities of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry,* 1989, *146,* 963–971.

Feder, H. H. Estrous cyclicity in mammals. In *Neuroendocrinology of Reproduction,* edited by N. T. Adler. New York: Plenum Press, 1981.

Feigenbaum, S. L., Masi, A. T., and Kaplan, S. B. Prognosis in rheumatoid arthritis: A longitudinal study of newly diagnosed younger adult patients. *American Journal of Medicine,* 1979, *66,* 377–384.

Feinle, C., Grundy, D., and Read, N. W. Effects of duodenal nutrients on sensory and motor responses of the human stomach to distension. *American Journal of Physiology,* 1997, *273,* G721–G726.

Fernandez-Ruiz, J., Wang, J., Aigner, T. G., and Mishkin, M. Visual habit formation in monkeys with neurotoxic lesions of the ventrocaudal neostriatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 2001, *98,* 4196–4201.

Fibiger, H. C. The dopamine hypothesis of schizophrenia and mood disorders: Contradictions and speculations. In *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action,* edited by P. Willner and J. Scheel-Krüger. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1991.

Field, T., Woodson, R., Greenberg, R., and Cohen, D. Discrimination and imitation of facial expressions in neonates. *Science,* 1982, *218,* 179–181.

Fieve, R. R. The clinical effects of lithium treatment. *Trends in Neurosciences,* 1979, *2,* 66–68.

Fiez, J. A. Cerebellar contributions to cognition. *Neuron,* 1996, *16,* 13–15.

Fiez, J. A., and Petersen, S. E. Neuroimaging studies of word reading. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 1998, *94,* 914–921.

Fiez, J. A., Balota, D. A., Raichle, M. E., and Petersen, S. E. Effects of lexicality, frequency, and spelling-to-sound consistency on the functional anatomy of reading. *Neuron,* 1999, *24,* 205–218.

Filipek, P. A. Neurobiologic correlates of developmental dyslexia: How do dyslexics' brains differ from those of normal readers?. *Journal of Child Neurology,* 1995, *10,* S62–S69.

Finger, S. *Origins of Neuroscience: A History of Explorations into Brain Function.* New York: Oxford University Press, 1994.

Firestein, S., Zufall, F., and Shepherd, G. M. Single odor-sensitive channels in olfactory receptor neurons are also gated by cyclic nucleotides. *Journal of Neuroscience,* 1991, *11,* 3565–3572.

Fischer, H., Andersson, J. L. R., Furmark, T., and Fredrikson, M. Brain correlates of an unexpected panic attack: A human positron emission tomographic study. *Neuroscience Letters,* 1998, *251,* 137–140.

Fisher, C., Byrne, J., Edwards, A., and Kahn, E. A psychophysiological study of nightmares. *Journal of the American Psychoanalytic Association,* 1970, *18,* 747–782.

Fisher, C., Gross, J., and Zuch, J. Cycle of penile erection synchronous with dreaming (REM) sleep: Preliminary report. *Archives of General Psychiatry,* 1965, *12,* 29–45.

Fisher, S. E., Marlow, A. J., Lamb, J., Maestrini, E., Williams, D. F., Richardson, A. J., Weeks, D. E., Stein, J. F. and Monaco, A. P. A quantitative-trait locus on chromosome 6p influences different aspects of developmental dyslexia. *American Journal of Human Genetics,* 1999, *4,* 146–156.

Fishman, P. S., and Oyler, G. A. Significance of the parkin gene and protein in understanding Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports,* 2002, *2,* 296–302.

Fiske, A. P., and Haslam, N. Is obsessive-compulsive disorder a pathology of the human disposition to perform socially meaningful Rituals? Evidence of similar content. *Journal of Nervous and Mental Disease,* 1997, *185,* 211–222.

Fitzpatrick, D., Itoh, K., and Diamond, I. T. The laminar organization of the lateral geniculate body and the striate cortex in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Journal of Neuroscience,* 1983, *3,* 673–702.

Fitzsimons, J. T., and Moore-Gillon, M. J. Drinking and antidiuresis in response to reductions in venous return in the dog: Neural and endocrine mechanisms. *Journal of Physiology (London),* 1980, *308,* 403–416.

Flaum, M., and Andreasen, N. C. Diagnostic criteria for schizophrenia and related disorders: Options for DNS-IV. *Schizophrenia Bulletin,* 1990, *17,* 27–49.

Fletcher, J. M., Page, J. B., Francis, D. J., Copeland, K., Naus, M. J., Davis, C. M., Morris, R., Krauskopf, D., and Satz, P. Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Archives of General Psychiatry,* 1996, *53,* 1051–1057.

Fletcher, P. J., Currie, P. J., Chambers, J. W., and Coscina, D. V. Radiofrequency lesions of the PVN fail to modify the effects of serotonergic drugs on food intake. *Brain Research,* 1993, *630,* 1–9.

Flock, A. Physiological properties of sensory hairs in the ear. In *Psychophysics and Physiology of Hearing,* edited by E. F. Evans and J. P. Wilson. London: Academic Press, 1977.

Flood, J. F., and Morley, J. E. Increased food intake by neuropeptide Y is due to an increased motivation to eat. *Peptides,* 1991, *12,* 1329–1332.

Folstein, S. E., and Rosen-Sheidley, B. Genetics of autism: Complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews: Genetics,* 2001, *2,* 943–955.

Folstein, S. E., and Piven, J. Etiology of autism: Genetic influences. *Pediatrics,* 1991, *87,* 767–773.

Folstein, S. E., and Rutter, M. L. Autism: Familiar aggregation and genetic implications. *Journal of Autism and Developmental Disorders,* 1988, *18,* 3–30.

Fombonne, E. The epidemiology of autism: A review. *Psychological Medicine,* 1999, *29,* 769–786.

Fort, P., Luppi, P.-H., Wenthold, R., and Jouvet, M. Neurones immunoréactifs à la glycine dans le bulbe rachidien du chat. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences (Paris),* 1990, *311,* 205–212.

Foster, D. L., and Nagatani, S. Physiological perspectives on leptin as a regulator of reproduction: Role in timing puberty. *Biology of Reproduction,* 1999, *60,* 205–215.

Foster, R. S., Mulcahy, J. J., Callaghan, J. T., Crabtree, R., and Brashear, D. Role of serum prolactin determination in evaluation of impotent patient. *Urology,* 1990, *36,* 499–501.

Foundas, A. L., Leonard, C. M., Gilmore, R. L., Fennell, E. B., and Heilman, K. M. Pars triangularis asymmetry and language dominance. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1996, *93,* 719–722.

Foy, M. R., Stanton, M. E., Levine, S., and Thompson, R. F. Behavioral stress impairs long-term potentiation in rodent hippocampus. *Behavioral and Neural Biology,* 1987, *48,* 138–149.

Frank, G., Hemmert, W., and Gummer, A. W. Limiting dynamics of high-frequency electromechanical transduction of outer hair cells. *Proceedings of the National Academy of Science (USA),* 1999, *96,* 4420–4425.

Freed, C. R. Will embryonic stem cells be a useful source of dopamine neurons for transplant into patients with Parkinson's disease? *Proceedings of the National Academy of Science, USA.* 2002, *99,* 1755–1757.

Freed, C. R., Breeze, R. E., DeMasters, B. K., Galvin, J., Trojanowski, J. Q., Greene, P., Eidelberg, D., Fahn, S. Transplants of embryonic dopamine cells show progressive histologic maturation for at least 8 years and improve signs of Parkinsons up to the maximum benefit of L-DOPA preoperatively. *Annual Meeting, American Academy of Neurology,* Denver, CO, April 2002.

Freedman, M. S., Lucas, R. J., Soni, B., von Schantz, M., Muñoz, M., David-Gray, Z., and Foster, R. Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science,* 1999, *284,* 502–504.

Frey, U., and Morris, R. G. Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature,* 1997, *385,* 533–536.

Frey, U., Krug, M., Reymann, K. G., and Matthies, H. Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. *Brain Research,* 1988, *452,* 57–65.

Fride, E., and Mechoulam, R. Ontogenetic development of the response to anandamide and Δ^9-tetrahydrocannabinol in mice. *Developmental Brain Research,* 1996, *95,* 131–134.

Friedman, M. I., and Bruno, J. P. Exchange of water during lactation. *Science,* 1976, *191,* 409–410.

Friesen, W. V. Cultural differences in facial expression in a social situation: An experimental test of the concept of display rules. Doctoral dissertation, University of California, San Francisco, 1972.

Frisch, R. E. Body fat, menarche, fitness and fertility. In *Adipose Tissue and Reproduction,* edited by R. E. Frisch. Basel, Switzerland: S. Karger, 1990.

Frith, U., Morton, J., and Leslie, A. M. The cognitive basis of a biological disorder: Autism. *Trends in Neuroscience,* 1991, *14,* 433–438.

Fry, J. M. Treatment modalities for narcolepsy. *Neurology,* 1998, *50,* S43–S48.

Fujikawa, T., Yamawaki, S., and Touhouda, Y. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke,* 1993, *24,* 1631–1634.

Fujikawa, T., Yamawaki, S., and Touhouda, Y. Background factors and clinical symptoms of major depression with silent cerebral infarction. *Stroke,* 1994, *25,* 789–801.

Fukuwatari, T., Kawada, T., Tsuruta, M., Hiraoka, T., Iwanaga, T., Sugimoto, E., and Fushiki, T. Expression of the putative membrane fatty acid transporter (FAT) in taste buds of the circumvallate papillae in rats. *FEBS Letters,* 1997, *414,* 461–464.

Fullerton, C. S., Ursano, R. J., Epstein, R. S., Crowley, B., Vance, K., Kao, T. C., Dougall, A., and Baum, A. Gender differences in posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *American Journal of Psychiatry,* 2001, *158,* 1485–1491.

Fulton, J. F. *Functional Localization in Relation to Frontal Lobotomy.* New York: Oxford University Press, 1949.

Fung, Y. K., Schmid, M. J., Anderson, T. M., and Lau, Y. S. Effects of nicotine withdrawal on central dopaminergic systems. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior,* 1996, *53,* 635–640.

Fuster, J. M., and Jervey, J. P. Inferotemporal neurons distinguish and retain behaviorally relevant features of visual stimuli. *Science,* 1981, *212,* 952–955.

Gabrieli, J. D. E., Cohen, N. J., and Corkin, S. The impaired learning of semantic knowledge following bilateral medial temporal-lobe resection. *Brain and Cognition,* 1988, *7,* 157–177.

Gaffan, D., and Eacott, M. J. Visual learning for an auditory secondary reinforcer by macaques is intact after uncinate fascicle section: Indirect evidence for the involvement of the corpus striatum. *European Journal of Neuroscience,* 1995, *7,* 1866–1871.

Gaffan, D., and Harrison, S. Amygdalectomy and disconnection in visual learning for auditory secondary reinforcement by monkeys. *Journal of Neuroscience,* 1987, *7,* 2285–2292.

Gaffan, D., Gaffan, E. A., and Harrison, S. Disconnection of the amygdala from visual association cortex impairs visual reward-association learning in monkeys. *Journal of Neuroscience,* 1988, *9,* 3144–3150.

Gagliardo, A., Ioalé, P., and Bingman, V. P. Homing in pigeons: The role of the hippocampal formation in the representation of landmarks used for navigation. *Journal of Neuroscience,* 1999, *19,* 311–315.

Galaburda, A. M., and Livingstone, M. Evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Annals of the New York Academy of Science,* 1993, *682,* 70–82.

Galaburda, A. M., Rosen, G. D., and Sherman, G. F. Cerebrocortical asymmetry. In *Cerebral Cortex,* edited by A. Peters and E. G. Jones. New York: Plenum Press, 1991.

Galen. *De Usu Partium,* translated by M. T. May. Ithaca, N.Y.: Cornell University Press, 1968.

Gallassi, R., Morreale, A., Montagna, P., Cortelli, P., Avoni, P., Castellani, R., Gambetti, P., and Lugaresi, E. Fatal familial insomnia: Behavioral and Cognitive Features. *Neurology,* 1996, *46,* 935–939.

Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., and Rizzolatti, G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain,* 1996, *119,* 593–609.

Galuske, R. A. W., Schlote, W., Bratzke, H., and Singer, W. Interhemispheric asymmetries of the modular structure in human temporal cortex. *Science,* 2000, *289,* 1946–1949.

Gandelman, R., and Simon, N. G. Postpartum fighting in the rat: Nipple development and the presence of young. *Behavioral and Neural Biology,* 1980, *28,* 350–360.

Garcia-Velasco, J., and Mondragon, M. The incidence of the vomeronasal organ in 1000 human subjects and its possible clinical significance. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biololgy,* 1991, *39,* 561–563.

Gardner, H., Brownell, H. H., Wapner, W., and Michelow, D. Missing the point: The role of the right hemisphere in the processing of complex linguistic materials. In *Cognitive Processing in the Right Hemisphere,* edited by E. Pericman. New York: Academic Press, 1983.

Gariano, R. F., and Groves, P. M. Burst firing induced in midbrain dopamine neurons by stimulation of the medial prefrontal and anterior cingulate cortices. *Brain Research,* 1988, *462,* 194–198.

Garner, C., McInnes, L. A., Service, S. K., Spesny, M., Fournier, E., Leon, P., and Freimer, N. B. Linkage analysis of a complex pedigree with severe bipolar disorder, using a Markov chain Monte Carlo method. *American Journal of Human Genetics,* 2001, *68,* 1061–1064.

Gasbarri, A., Sulli, A., Innocenzi, R., Pacitti, C., and Brioni, J. D. Spatial memory impairment induced by lesion of the mesohippocampal dopaminergic system in the rat. *Neuroscience,* 1996, *74,* 1037–1044.

Gatchel, R. J., Baum, A., and Krantz, D. S. *An Introduction to Health Psychology,* 2nd ed. New York: Newbery Award Records, 1989.

Gauthier, I., Skudlarski, P., Gore, J. C., and Anderson, A. W. Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. *Nature Neuroscience,* 2000, *3,* 191–197.

Gauthier, I., Tarr, M. J., Anderson, A. W., Skudlarski, P., and Gore, J. C. Activation of the middle fusiform "face area" increases with expertise in recognizing novel objects. *Nature Neuroscience,* 1999, *2,* 568–573.

Gayán, J., Smith, S. D., Cherny, S. S., Cardon, L. R., Fulker, D. W., Brower, A. M., Olson, R. K., Pennington, B. F., and DeFries, J. C. Quantative-trait locus for specific language and reading deficits on chromosome 6p. *American Journal of Human Genetics,* 1999, *4,* 157–164.

Gazzaniga, M. S. *The Bisected Brain.* New York: Appleton-Century-Crofts, 1970.

Gazzaniga, M. S., and LeDoux, J. E. *The Integrated Mind.* New York: Plenum Press, 1978.

Geary, N. Cocaine: Animal research studies. In *Cocaine Abuse: New Directions in Treatment and Research,* edited by H. I. Spitz and J. S. Rosecan. New York: Brunner-Mazel, 1987.

Gehring, W. J., and Willoughby, A. R. The medial frontal ortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science,* 2002, *295,* 2279–2282.

Gentilucci, M., and Rizzolatti, G. In *Vision and Action: The Control of Grasping,* edited by M. A. Goodale. Norwood, N.J.: Ablex, 1990.

George, M. S., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Horwitz, B., Herscovitch, P., and Post, R. M. Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *American Journal of Psychiatry,* 1995, *152,* 341–351.

George, M. S., Parekh, P. I., Rosinsky, N., Ketter, T. A., Kimbrell, T. A., Heilman, K. M., Herscovitch, P., and Post, R. M. Understanding emotional prosody activates right hemisphere regions. *Archives of Neurology,* 1996, *53,* 665–670.

Georges-François, P., Rolls, E. T., and Robertson, R. G. Spatial view cells in the primate hippocampus: Allocentric view not head direction or eye position or place. *Cerebral Cortex,* 1999, *9,* 197–212.

Gerashchenko, D., Kohls, M. D., Greco, M., Waleh, N. S., Salin-Pascual, R., Kilduff, T. S., Lappi, D. A., and Shiromani, P. J. Hypocretin-2-saporin lesions of the lateral hypothalamus produce narcoleptic-like sleep behavior in the rat. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 7273–7283.

Gerbino, L., Oleshansky, M., and Gershon, S. Clinical use and mode of action of lithium. In *Psychopharmacology: A Generation of Progress,* edited by M. A. Lipton, A. DiMascio, and K. F. Killam. New York: Raven Press, 1978.

Gerhand, S. Routes to reading: A report of a non-semantic reader with equivalent performance on regular and exception words. *Neuropsychologia,* 2001, *39,* 1473–1484.

Gerren, R., and Weinberger, N. M. Long term potentiation in the magnocellular medial geniculate nucleus of the anesthetized cat. *Brain Research,* 1983, *265,* 138–142.

Gerrits, M. A. F. M., and Vanree, J. M. Effects of nucleus accumbens dopamine depletion on motivational aspects involved in initiation of cocaine and heroin self-administration in rats. *Brain Research,* 1996, *713,* 114–124.

Gershon, E. S., Bunney, W. E., Leckman, J., Van Eerdewegh, M., and DeBauche, B. The inheritance of affective disorders: A review of data and hypotheses. *Behavior Genetics,* 1976, *6,* 227–261.

Geschwind, N., Quadfasel, F. A., and Segarra, J. M. Isolation of the speech area. *Neuropsychologia,* 1968, *6,* 327–340.

Geschwind, N. A., and Behan, P. O. Laterality, hormones, and immunity. In *Cerebral Dominance: The Biological Foundations,* edited by N. Geschwind and A. M. Galaburda. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1984.

Gessa, G. L., Muntoni, F., Collu, M., Vargiu, L., and Mereu, G. Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Research,* 1985, *348,* 201–204.

Ghiraldi, L., and Svare, B. Unpublished observations cited in Svare, B. Recent advances in the study of female aggressive behavior in mice. In *House Mouse Aggression: A Model for Understanding the Evolution of Social Behavior,* edited by S. Parmigiani, D. Mainardi, and P. Brain. London: Gordon and Breach, 1989.

Gibbs, J., Young, R. C., and Smith, G. P. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1973, *84,* 488–495.

Gibbs, W. W. Gaining on fat. *Scientific American,* 1996, *275,* 88–94.

Giedd, J. N., Rapoport, J. L., Kruesi, M. J. P., Parker, C., Schapiro, M. B., Allen, A. J., Leonard, H. L., Kaysen, D., Dickstein, D. P., Marsh, W. L., Kozuch, P. L., Vaituzis, A. C., Hamburger, S. D., and Swedo, S. E. Sydenham's chorea: Magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology,* 1995, *45,* 2199–2202.

Gilbert, D. G., and Gilbert, B. O. Personality, psychopathology, and nicotine response as mediators of the genetics of smoking. *Behavioral Genetics,* 1995, *25,* 133–148.

Gilbert, P. L., Harris, M. J., McAdams, L. A., and Jeste, D. V. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry,* 1995, *52,* 173–188.

Gilbertson, T. A., Fontenot, D. T., Liu, L., Zhang, H., and Monroe, W. T. Fatty acid modulation of K^+ channels in taste receptor cells: Gustatory cues for dietary fat. *American Journal of Physiology,* 1997, *272,* C1203–C1210.

Giles, D. E., Biggs, M. M., Rush, A. J., and Roffwarg, H. P. Risk factors in families of unipolar depression. I. Psychiatric illness and reduced REM latency. *Journal of Affective Disorders,* 1988, *14,* 51–59.

Giles, D. E., Roffwarg, H. P., and Rush, A. J. REM latency concordance in depressed family members. *Biological Psychiatry,* 1987, *22,* 910–924.

Gillespie, P. G. Molecular machinery of auditory and vestibular transduction. *Current Opinion in Neurobiology,* 1995, *5,* 449–455.

Gillette, M. U., and McArthur, A. J. Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus. *Behavioural Brain Research,* 1995, *73,* 135–139.

Giordano, A. L., Siegel, H. I., and Rosenblatt, J. S. Nuclear estrogen receptor binding in the preoptic area and hypothalamus of pregnancy-terminated rats: Correlation with the onset of maternal behavior. *Neuroendocrinology,* 1989, *50,* 248–258.

Givens, B. Low doses of ethanol impair spatial working memory and reduce hippocampal theta activity. *Alcohol: Clinical and Experimental Research,* 1995, *19,* 763–767.

Givens, B., and McMahon, K. Ethanol suppresses the induction of long-term potentiation in vivo. *Brain Research,* 1995, *688,* 27–33.

Givens, B. S., and Olton, D. S. Cholinergic and GABAergic modulation of medial septal area: Effect on working memory. *Behavioral Neuroscience,* 1990, *104,* 849–855.

Glaser, R., Rice, J., Sheridan, J., Post, A., Fertel, R., Stout, J., Speicher, C. E., Kotur, M., and Kiecolt-Glaser, J. K. Stress-related immune suppression: Health implications. *Brain, Behavior, and Immunity,* 1987, *1,* 7–20.

Glaser, R., Sheridan, J., Malarkey, W. B., MacCallum, R. C., and Kiecolt-Glaser, J. K. Chronic stress modulates the immune response to a pneumococcal pneumonia vaccine. *Psychosomatic Medicine,* 2000, *62,* 804–807.

Glaum, S. R., Hara, M., Bindokas, V. P., Lee, C. C., Polonsky, K. S., Bell, G. I., and Miller, R. J. Leptin, the obese gene product, rapidly modulates synaptic transmission in the hypothalamus. *Molecular Pharmacology,* 1996, *50,* 230–235.

Gloor, P., Olivier, A., Quesney, L. F., Andermann, F., and Horowitz, S. The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology,* 1982, *12,* 129–144.

Goddard, A. W., Sholomskas, D. E., Walton, K. E., Augeri, F. M., Charney, D. S., Heninger, G. R., Goodman, W. K., and Price, L. H. Effects of tryptophan depletion in panic disorder. *Biological Psychiatry,* 1994, *36,* 775–777.

Goeders, N. E., Lane, J. D., and Smith, J. E. Self-administration of methionine enkephalin into the nucleus accumbens. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior,* 1984, *20,* 451–455.

Goel, V., and Dolan, R. J. The functional anatomy of humor: Segregating cognitive and affective components. *Nature Neuroscience,* 2001, *4,* 237–238.

Goff, D. C., Tsai, G., Levitt, J., Amico, E., Manoach, D., Schoenfeld, D. A., Hayden, D. L., McCarley, R., and Coyle, J. T. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry,* 1999, *56,* 21–27.

Golby, A. J., Gabrieli, J. D., Chiao, J. Y., and Eberhardt, J. L. Differential responses in the fusiform region to same-race and other-race faces. *Nature Neuroscience,* 2001, *4,* 845–850.

Golden, P. L., MacCagnan, T. J., and Pardridge, W. M. Human blood–brain barrier leptin receptor: Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels. *Journal of Clinical Investigation,* 1997, *99,* 14–18.

Goldstein, R. Z., and Volkow, N. F. Drug addiction and its underlying neurological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 1642–1652.

Golgi, C. *Opera Omnia, Vols. I and II.* Milan: Hoepli, 1903.

Gongwer, M. A., Murphy, J. M., McBride, W. J., Lumeng, L., and Li, R.-K. Regional brain contents of serotonin, dopamine and their metabolites in the selectively bred high- and low-alcohol drinking lines of rats. *Alcohol,* 1989, *6,* 317–320.

Goodale, M. A., and Milner, A. D. Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neuroscience,* 1992, *15,* 20–25.

Goodale, M. A., Meenan, J. P., Bülthoff, H. H., Nicolle, D. A., Murphy, K. H., and Racicot, C. I. Separate neural pathways for the visual analysis of object shape in perception and prehension. *Current Biology,* 1994, *4,* 604–610.

Goodglass, H., and Kaplan, E. *Assessment of Aphasia and Related Disorders.* Philadelphia: Lea & Febiger, 1972.

Goris, A. H. C., Westerterp-Plantenga, M. S., and Westerterp, K. R. Undereating and underrecording of habitual food intake in obese men: Selective underreporting of fat intake. *American Journal of Clinical Nutrition,* 2000, *71,* 130–134.

Gorski, R. A., Gordon, J. H., Shryne, J. E., and Southam, A. M. Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Research,* 1978, *148,* 333–346.

Gottesman, I. I., and Bertelsen, A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry,* 1989, *46,* 867–872.

Gottesman, I. I., and Shields, J. *Schizophrenia: The Epigenetic Puzzle.* New York: Cambridge University Press, 1982.

Gouras, P. Identification of cone mechanisms in monkey ganglion cells. *Journal of Physiology (London),* 1968, *199,* 533–538.

Goy, R. W., Bercovitch, F. B., and McBrair, M. C. Behavioral masculinization is independent of genital masculinization in prenatally androgenized female rhesus macaques. *Hormones and Behavior,* 1988, *22,* 552–571.

Graber, G. C., and Kristal, M. B. Uterine distention facilitates the onset of maternal beahvior in pseudopregnant but not in cycling rats. *Physiology and Behavior,* 1977, *19,* 133–137.

Grabowski, T. J., Damasio, H., Tranel, D., Ponto, L. L., Hichwa, R. D., and Damasio, A. R. A role for left temporal pole in the retrieval of words for unique entities. *Human Brain Mapping,* 2001, *13,* 199–212.

Grace, A. A. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: A hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience,* 1991, *41,* 1–24.

Grados, M. A., Riddle, M. A., Samuels, J. F., Liang, K.-Y., Hoehn-Saric, R., Bienvenu, O. J., Walkup, J. T., Song, D., and Nestadt, G. The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders: The Hopkins OCD Family Study. *Biological Psychiatry,* 2001, *50,* 559–565.

Graf, P., Squire, L. R., and Mandler, G. The information that amnesic patients do not forget. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition,* 1984, *10,* 164–178.

Grafton, S. T., Fagg, A. H., and Arbib, M. A. Dorsal premotor cortex and conditional movement selection: A PET functional mapping study. *Journal of Neurophysiology,* 1998, *79,* 1092–1097.

Grafton, S. T., Waters, C., Sutton, J., Lew, M. F., and Couldwell, W. Pallidotomy increases activity of motor association cortex in Parkinson's disease: A positron emission tomographic study. *Annals of Neurology,* 1995, *37,* 776–783.

Grant, S. G. N., O'Dell, T. J., Karl, K. A., Stein, P. L., Soriano, P., and Kandel, E. R. Impaired long-term potentiation, spatial learning, and hippocampal development in *fyn* mutant mice. *Science,* 1992, *258,* 1903–1910.

Gratacos, M., Nadal, M., Martin-Santos, R., Pijana, M. A., Gago, J., Peral, B., Armengol, L., Ponsa, I., Miro, R., Bulbena, A., and Estivill, X. A polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a susceptivility factor for panic and phobic disorders. *Cell,* 2001, *106,* 367–379.

Grattan, D. R., Pi, X. J., Andrews, Z. B., Augustine, R. A., Kokay, I. C., Summerfield, M. R., Todd, B., and Bunn, S. J. Prolactin receptors in the brain during pregnancy and lactation: Implications for behavior. *Hormones and Behavior,* 2001, *40,* 115–124.

Gray, C., Freeman, W. J., and Skinner, J. E. Chemical dependencies of learning in the rabbit olfactory bulb: Acquisition of the transient and spatial pattern change depends on norepinephrine. *Behavioral Neuroscience,* 1986, *100,* 585–596.

Graybiel, A. M. Basal ganglia: New therapeutic approaches to Parkinson's disease. *Current Biology,* 1996, *6,* 368–371.

Gréco, B., Edwards, D. A., Zumpe, D., and Clancy, A. N. Androgen receptor and mating-induced Fos immunoreactivity are colocalized in limbic and midbrain neurons that project to the male rat medial preoptic area. *Brain Research,* 1998, *781,* 15–24.

Green, E. J., and Greenough, W. T. Altered synaptic transmission in dentate gyrus of rats reared in complex environments: Evidence from hippocampal slices maintained in vitro. *Journal of Neurophysiology,* 1986, *55,* 739–750.

Greenberg, D., Kava, R., Lewis, D. R., and Greenwood, M. R. C. Satiation following intraduodenal Intralipid preceded appearance of [^{14}C]-Intralipid in hepatic portal blood. *FASEB Journal,* 1991, *5,* A1451.

Greenberg, D., Smith, G. P., and Gibbs, J. Intraduodenal infusions of fats elicit satiety in the sham feeding rat. *American Journal of Physiology,* 1990, *259,* R110–R118.

Greenberg, R., and Pearlman, C. A. Cutting the REM nerve: An approach to the adaptive role of REM sleep. *Perspectives in Biology and Medicine,* 1974, *17,* 513–521.

Greene, J. D., Sommerville, R. B., Nystrom, L. E., Darley, J. M., and Cohen, J. D. An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment. *Science,* 2001, *293,* 2105–2108.

Grelotti, D. J., Gauthier, I., and Schultz, R. T. Social interest and the development of cortical face specialization: What autism teaches us about face processing. *Developmental Psychobiology,* 2002, *40,* 213–225.

Grigorenko, E. L., Wood, F. B., Meyer, M. S., Hart, L. A., Speed, W. C., Shuster, A., and Pauls, D. L. Susceptibility loci for distinct components of developmental dyslexia on chromosomes 6 and 15. *American Journal of Human Genetics,* 1997, *60,* 27–39.

Grijalva, C. V., Levin, E. D., Morgan, M., Roland, B., and Martin, F. C. Contrasting effects of centromedial and basolateral amygdaloid lesions on stress-related responses in the rat. *Physiology and Behavior,* 1990, *48,* 495–500.

Grill, H. J., and Kaplan, J. M. Caudal brainstem participates in the distributed neural control of feeding. In *Handbook of Behavioral Neurobiology. Vol. 10: Neurobiology of Food and Fluid Intake,* edited by E. Stricker. New York: Plenum Press, 1990.

Grimm, J. W., and See, R. E. Dissociation of primary and secondary reward-relevant limbic nuclei in an animal model of relapse. *Neuropsychopharmacology,* 2000, *22,* 473–479.

Gross, C. G. Visual functions of inferotemporal cortex. In *Handbook of Sensory Physiology, Vol. 7: Central Processing of Visual Information,* edited by R. Jung. Berlin: Springer-Verlag, 1973.

Grossman, E. D., and Blake, R. Brain activity evoked by inverted and imagined biological motion. *Vision Research,* 2001, *41,* 1475–1482.

Grossman, E. D., Donnelly, M., Price, R., Pickens, D., Morgan, V., Neighbor, G., and Blake R. Brain areas involved in perception of biological motion. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 2000, *12,* 711–720.

Grunhaus, L., Shipley, J. E., Eiser, A., Pande, A. C., Tandon, R., Krahn, D. D., Demitrack, M. A., Remen, A., Hirshmann, S., and Greden, J. F. Sleep-onset rapid eye movement after electroconvulsive therapy is more frequent in patients who respond less well to electroconvulsive therapy. *Biological Psychiatry,* 1997, *42,* 191–200.

Guerin, G. F., Goeders, N. E., Dworkin, S. I., and Smith, J. E. Intracranial self-administration of dopamine into the nucleus accumbens. *Society for Neuroscience Abstracts,* 1984, *10,* 1072.

Guilleminault, C., Wilson, R. A., and Dement, W. C. A study on cataplexy. *Archives of Neurology,* 1974, *31,* 255–261.

Gulevich, G., Dement, W. C., and Johnson, L. Psychiatric and EEG observations on a case of prolonged (264 hours) wakefulness. *Archives of General Psychiatry,* 1966, *15,* 29–35.

Gura, T. Obesity sheds its secrets. *Science,* 1997, *275,* 751–753.

Gurd, J. M., and Marshall, J. C. Cognition: Righting reading. *Current Biology,* 1993, *3,* 593–595.

Gurden, H., Takita, M., and Jay, T. M. Essential role of D1 but not D2 receptors in the NMDA receptor-dependent long-term potentiation at hippocampal-prefrontal cortex synapses in vivo. *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* RC106.

Gurden, H., Tassin, J. P., and Jay, T. M. Integrity of the mesocortical dopaminergic system is necessary for complete expression of in vivo hippocampal-prefrontal cortex long-term potentiation. *Neuroscience,* 1999, *94,* 1019–1027.

Gurevich, E. V., Bordelon, Y., Shapiro, R. M., Arnold, S. E., Gur, R. E., and Joyce, J. N. Mesolimbic dopamine D_3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia: A postmortem study. *Archives of General Psychiatry,* 1997, *54,* 225–232.

Guridi, J., and Obeso, J. A. The subthalamic nucleus, hemiballismus and Parkinson's disease: Reappraisal of a neurosurgical dogma. *Brain,* 2001, *124,* 5–19.

Gurin, B., Owens, S., Okuyama, T., Riggs, S. Ferguson, M., and Litaker, M. Effect of physical training and its cessation on percent fat and bone density of children with obesity. *Obesity Research,* 1999, *7,* 208–214.

Gurvits, T. V., Shenton, M. E., Hokama, H., Ohta, H., Lasko, N. B., Gilbertson, M. W., Orr, S. P., Kikinis, R., Jolesz, F. A., McCarley, R. W., and Pitman, R. K. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry,* 1996, *40,* 1091–1099.

Haarmeier, T., Their, P., Repnow, M., and Petersen, D. False perception of motion in a patient who cannot compensate for eye movements. *Nature,* 1997, *389,* 849–852.

Haas, R. H. Thiamin and the brain. *Annual Review of Nutrition,* 1988, *8,* 483–515.

Habib, M. The neurological basis of developmental dyslexia: An overview and working hypothesis. *Brain,* 2000, *123,* 2373–2399.

Hackett, R. A., Preuss, T. M., and Kaas, J. H. Architectonic identification of the core region in auditory cortex of macaques, chimpanzees, and humans. *Journal of Comparative Neurology,* 2001, *441,* 197–222.

Hadjikhani, N., Liu, A. K., Dale, A. M., Cavanagh, P., and Tootell, R. B. H. Retinotopy and color sensitivity in human visual cortical area V8. *Nature Neuroscience,* 1998, *1,* 235–241.

Hahn, T. M., Breininger, J. F., Baskin, D. G., and Schwartz, M. W. Coexpression of Agrp and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nature Neuroscience,* 1998, *1,* 271–272.

Hajak, G., Clarenbach, P., Fischer, W., Haase, W., Bandelow, B., Adler, L., and Ruther, E. Effects of hypnotics on sleep quality

and daytime well-being: Data from a comparative multicentre study in outpatients with insomnia. *European Psychiatry,* 1995, *10* (Suppl. 3), 173S–179S.

Hakansson, M. L., Hulting, A. L., and Meister, B. Expression of leptin receptor messenger RNA in the hypothalamic arcuate nucleus: Relationship with NPY neurons. *Neuroreport,* 1996, *7,* 3087–3092.

Halaas, J. L., Gajiwala, K. D., Maffei, M., Cohen, S. L., Chait, B. T., Rabinowitz, D., Lallone, R. L., Burley, S. K., and Friedman, J. M. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science,* 1995, *269,* 543–546.

Halem, H. A., Baum, M. J., and Cherry, J. A. Sex difference and steroid modulation of pheromone-induced immediate early genes in the two zones of the mouse accessory olfactory system. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 2474–2480.

Halem, H. A., Cherry, J. A., and Baum, M. J. Central forebrain Fos responses to familiar male odours are attenuated in recently mated female mice. *European Journal of Neuroscience,* 2001, *13,* 389–399.

Haley, J. E., Wilcox, G. L., and Chapman, P. F. The role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation. *Neuron,* 1992, *8,* 211–216.

Halgren, E. Walter, R. D., Cherlow, D. G., and Crandall, P. E. Mental phenomena evoked by electrical stimultion of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain,* 1978, *101,* 83–117.

Hall, W., and Solowij, N. Adverse effects of cannabis. *Lancet,* 1998, *352,* 1611–1616.

Halmi, K. A. Anorexia nervosa: Recent investigations. *Annual Review of Medicine,* 1978, *29,* 137–148.

Halmi, K. A., Eckert, E., LaDu, T. J., and Cohen, J. Anorexia nervose: Treatment efficacy of cyproheptadine and amitriptyline. *Archives of General Psychiatry,* 1986, *43,* 177–181.

Halpern, M. The organization and function of the vomeronasal system. *Annual Review of Neuroscience,* 1987, *10,* 325–362.

Halsband, U., and Freund, H. J. Premotor cortex and conditional motor learning in man. *Brain,* 1990, *113,* 207–222.

Hamberger, M. J., Goodman, R. R., Perrine, K., and Tamny, T. Anatomic dissociation of auditory and visual naming in the lateral temporal cortex. *Neurology,* 2001, *56,* 56–61.

Hampson, R. E., and Deadwyler, S. A. Cannabinoids reveal the necessity of hippocampal neural encoding for short-term memory in rats. *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* 8932–8942.

Hara, J., Beuckmann, C. T., Nambu, T., Willie, J. T., Chemelli, R. M., Sinton, C. M., Sugiyama, F., Yagami, K., Goto, K., Yanagisawa, M., and Sakurai, T. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron,* 2001, *30,* 345–354.

Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M. F., and Weinberger, D. R. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science,* 2002, *297,* 400–403.

Harmon, L. D., and Julesz, B. Masking in visual recognition: Effects of two-dimensional filtered noise. *Science,* 1973, *180,* 1194–1197.

Harries, M. H., and Perrett, D. I. Visual processing of faces in the temporal cortex: Physiological evidence for a modular organization and possible anatomical correlates. *Journal of Cognitive Science,* 1991, *3,* 9–24.

Harrington, M. E., and Rusak, B. Lesions of the thalamic intergeniculate leaflet alter hamster circadian rhythms. *Journal of Biological Rhythms,* 1986, *1,* 309–325.

Harris, G. W., and Jacobsohn, D. Functional grafts of the anterior pituitary gland. *Proceedings of the Royal Society of London [B],* 1951–1952, *139,* 263–267.

Harris, J. A., Miniussi, C., Harris, I. M., and Diamond, M. E. Transient storage of a tactile memory trace in primary somatosensory cortex. *Journal of Neuroscience,* 2002, *22,* 8720–8725.

Harrison, Y., and Horne, J. A. Sleep loss impairs short and novel language tasks having a prefrontal focus. *Journal of Sleep Research,* 1998, *7,* 95–100.

Harrison, Y., and Horne, J. A. One night of sleep loss impairs innovative thinking and flexible decision-making. *Organizational Behavior and Human Decision Processes,* 1999, *78,* 128–145.

Hart, B. Sexual reflexes and mating behavior in the male dog. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1967, *66,* 388–399.

Hart, B. Gonadal hormones and sexual reflexes in the female rat. *Hormones and Behavior,* 1969, *1,* 65–71.

Hart, B. L. Hormones, spinal reflexes, and sexual behaviour. In *Determinants of Sexual Behaviour,* edited by J. B. Hutchinson. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1978.

Hartline, H. K. The response of single optic nerve fibers of the vertebrate eye to illumination of the retina. *American Journal of Physiology,* 1938, *121,* 400–415.

Harvey, S. M. Female sexual behavior: Fluctuations during the menstrual cycle. *Journal of Psychosomatic Research,* 1987, *31,* 101–110.

Hatfield, T., Han, J.-S., Conley, M., Gallagher, M., and Holland, P. Neurotoxic lesions of basolateral, but not central, amygdala interfere with pavlovian second-order conditioning and reinforcer devaluation effects. *Journal of Neuroscience,* 1966, *16,* 5256–5265.

Hattar, S., Liao, H.-W., Takao, M., Berson, D. M., and Yau, K.-W. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science,* 2002, *295,* 1065–1070.

Haug, H.-J. Prediction of sleep deprivation outcome by diurnal variation of mood. *Biological Psychiatry,* 1992, *31,* 271–278.

Hauser, M. D. Right hemisphere dominance for the production of facial expression in monkeys. *Science,* 1993, *261,* 475–477.

Havel, P. J., Townsend, R., Chaump, L., and Teff, K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes,* 1999, *48,* 334–341.

Hawke, C. Castration and sex crimes. *American Journal of Mental Deficiency,* 1951, *55,* 220–226.

Haxby, J. V., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Maisog, J. M., Pietrini, P., and Grady, C. L. The functional organization of human extrastriate cortex: A PET-rCBF study of selective atten-

tion to faces and locations. *Journal of Neuroscience,* 1994, *14,* 6336–6353.

Heath, A. C., Madden, P. A. F., Bucholz, K. K., Dinwiddie, S. H., Slutske, W. S., Bierut, L. J., Rohrbaugh, J. W., Statham, D. J., Dunne, M. P., Whitfield, J. B., and Martin, N. G. Genetic differences in alcohol sensitivity and the inheritance of alcoholism risk. *Psychological Medicine,* 1999, *29,* 1069–1081.

Heath, A. C., Madden, P. A. F., Slutske, W. S., and Martin, N. G. Personality and the inheritance of smoking behavior: A genetic perspective. *Behavioral Genetics,* 1995, *25,* 103–118.

Hebb, D. O. *The Organization of Behaviour.* New York: Wiley-Interscience, 1949.

Heckler, M. M. *Fifth Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health.* Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1983.

Heffner, H. E., and Heffner, R. S. Role of primate auditory cortex in hearing. In *Comparative Perception. Vol. II: Complex Signals,* edited by W. C. Stebbins and M. A. Berkley. New York: John Wiley & Sons, 1990.

Heilman, K. M., Rothi, L., and Kertesz, A. Localization of apraxia-producing lesions. In *Localization in Neuropsychology,* edited by A. Kertesz. New York: Academic Press, 1983.

Heilman, K. M., Scholes, R., and Watson, R. T. Auditory affective agnosia: Disturbed comprehension of affective speech. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,* 1975, *38,* 69–72.

Heilman, K. M., Watson, R. T., and Bowers, D. Affective disorders associated with hemispheric disease. In *Neuropsychology of Human Emotion,* edited by K. M. Heilman and P. Satz. New York: Guilford Press, 1983.

Heimer, L., and Larsson, K. Impairment of mating behavior in male rats following lesions in the preoptic-anterior hypothalamic continuum. *Brain Research,* 1966/1967, *3,* 248–263.

Heinrichs, S. C., Menzaghi, F., Pich, E. M., Baldwin, H. A., Rassnick, S., Britton, K. T., and Koob, G. F. Anti-stress action of a corticotropin-releasing factor antagonist on behavioral reactivity to stressors of varying type and intensity. *Neuropsychopharmacology,* 1994, *11,* 179–186.

Helenius, P., Uutela, K., and Hari, R. Auditory stream segregation in dyslexic adults. *Brain,* 1999, *122,* 907–913.

Hellhammer, D. H., Hubert, W., and Schurmeyer, T. Changes in saliva testosterone after psychological stimulation in men. *Psychoneuroendocrinology,* 1985, *10,* 77–81.

Helmuth, L. Dyslexia: Same brains, different languages. *Science,* 2001, *291,* 2064–2065.

Hendrickson, A. E., Wagoner, N., and Cowan, W. M. Autoradiographic and electron microscopic study of retino-hypothalamic connections. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie,* 1972, *125,* 1–26.

Hendrie, C. A. The calls of murine predators activate endogenous analgesia mechanisms in laboratory mice. *Physiology and Behavior,* 1991, *49,* 569–573.

Hendry, S. H. C., and Yoshioka, T. A neurochemically distinct third channel in the cacaque dorsal lateral geniculare nucleus. *Science,* 1994, *264,* 575–577.

Heninger, G. R., Delgado, P. L., and Charney, D. S. The revised monoamine theory of depression: A modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry,* 1996, *29,* 2–11.

Henke, P. G. The telencephalic limbic system and experimental gastric pathology: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1982, *6,* 381–390.

Hennessey, A. C., Camak, L., Gordon, F., and Edwards, D. A. Connections between the pontine central gray and the ventromedial hypothalamus are essential for lordosis in female rats. *Behavioral Neuroscience,* 1990, *104,* 477–488.

Heresco-Levy, U., Javitt, D. C., Ermilov, M., Mordel, C., Silipo, G., and Lichtenstein, M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry,* 1999, *56,* 29–36.

Herholz, K. Neuroimaging in anorexia nervosa. *Psychiatry Research,* 1996, *62,* 105–110.

Hering, E. *Outlines of a Theory of the Light Sense,* 1905. Translated by L. M. Hurvich and D. Jameson. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1965.

Hernan, M. S., Takkouche, B., Caamano-Isorna, F., and Gestal-Otero, J. J. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Annals of Neurology,* 2002, *52,* 276–284.

Hernandez, L., and Hoebel, B. G. Feeding can enhance dopamine turnover in the prefrontal cortex. *Brain Research Bulletin,* 1990, *25,* 975–979.

Hertzmann, M., Reba, R. C., and Kotlyarov, E. V. Single photon emission computed tomography in phencyclidine and related drug abuse. *American Journal of Psychiatry,* 1990, *147,* 255–256.

Hetherington, A. W., and Ranson, S. W. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anatomical Record,* 1942, *78,* 149–172.

Hettema, J. M., Neale, M. C., and Kendler, K. S. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry,* 2001, *158,* 1568–1578.

Heuser, J. E. Synaptic vesicle exocytosis revealed in quick-frozen frog neuromuscular junctions treated with 4-aminopyridine and given a single electrical shock. In *Society for Neuroscience Symposia, Vol. II,* edited by W. M. Cowan and J. A. Ferrendelli. Bethesda, Md.: Society for Neuroscience, 1977.

Heuser, J. E., and Reese, T. S. Evidence for recycling of synaptic vesicle membrane during transmitter release at the frog neuromuscular function. *Journal of Cell Biology,* 1973, *57,* 315–344.

Heuser, J. E., Reese, T. S., Dennis, M. J., Jan, Y., Jan, L., and Evans, L. Synaptic vesicle exocytosis captured by quick freezing and correlated with quantal transmitter release. *Journal of Cell Biology,* 1979, *81,* 275–300.

Heywood, C. A., and Cowey, A. The role of the "face-cell" area in the discrimination and recognition of faces by monkeys. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London [B],* 1992, *335,* 31–38.

Heywood, C. A., Gaffan, D., and Cowey, A. Cerebral achromatopsia in monkeys. *European Journal of Neuroscience,* 1995, *7,* 1064–1073.

Hickok, G., Bellugi, U., and Klima, E. S. The neurobiology of sign language and its implications for the neural basis of language. *Nature,* 1996, *381,* 699–702.

Hickok, G., Klima, E., Kritchevsky, M., and Bellugi, U. A case of 'sign blindness' following left occipital damage in a deaf signer. *Neuropsychologia,* 1995, *33,* 1597–1601.

Hickok, G., Wilson, M., Clark, K., Klima, E. S., Kritchevsky, M., and Bellugi, U. Discourse deficits following right hemisphere damage in deaf signers. *Brain and Language,* 1999, *66,* 233–248.

Higley, J., Hasert, M., Suomi, S., and Linnoila, M. The serotonin reuptake inhibitor sertraline reduces excessive alsohol consumption in nonhuman primates: Effect of stress. *Neuropsychopharmacology,* 1998, *18,* 431–443.

Higley, J. D., Mehlman, P. T., Higley, S. B., Fernald, B., Vickers, J., Lindell, S. G., Taub, D. M., Suomi, S. J., and Linnoila, M. Excessive mortaility in young free-ranging male nonhuman primates with low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations. *Archives of General Psychiatry,* 1996a, *53,* 537–543.

Higley, J. D., Mehlman, P. T., Poland, R. E., Taub, D. M., Vickers, J., Suomi, S. J., and Linnoila, M. CSF testosterone and 5-HIAA correlate with different types of aggressive behaviors. *Biological Psychiatry,* 1996b, *40,* 1067–1082.

Hikosaka, O., Sakai, K., Miyauchi, S., Takino, R., Sasaki, Y., and Puetz, B. Activation of human presupplementary motor area in learning of sequential procedures: A functional MRI study. *Journal of Neurophysiology,* 1996, *76,* 617–621.

Hilditch-Maguire, P., Trettel, F., Passani, L. A., Auerbach, A., Persichetti, F., and MacDonald, M. E. Huntingtin: An iron-regulated protein essential for normal nuclear and perinuclear organelles. *Human Molecular Genetics,* 2000, *9,* 2789–2797.

Hill, A. J., and Best, P. J. Effects of deafness and blindness on the spatial correlates of hippocampal unit activity in the rat. *Experimental Neurology,* 1981, *74,* 204–217.

Hill, J. P., Hauptman, J., Anderson, J., Fujioka, K., O'Neil, P. M., Smith, D. K., Zavoral, J. H., and Aronne, L. J. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: A 1-y study. *American Journal of Clinical Nutrition,* 1999, *69,* 1108–1116.

Hines, M., Allen, L. S., and Gorski, R. A. Sex differences in subregions of the medial nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis of the rat. *Brain Research,* 1992, *579,* 321–326.

Hinjo, S., Hirano, C., Murase, S., Kaneko, T., Sugiyama, T., Ohtaka, K., Aoyama, T., Takei, Y., Inoko, K., and Wakbayshai, S. Obsessive-compulsive symptoms in childhood and adolescence. *Acta Psychiatrica Scandanivica,* 1989, *80,* 83–91.

Hippocrates. *On the Sacred Disease.* In *Hippocrates and Galen: Great Books of the Western World, Vol. 10.* Chicago: William Benton, 1952.

Hirsch, J. The search for new ways to treat obesity. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 2002, *99,* 9096–9097.

Hitchcock, J., and Davis, M. Lesions of the amygdala, but not of the cerebellum or red nucleus, block conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience,* 1986, *100,* 11–22.

Hobson, J. A. *The Dreaming Brain.* New York: Basic Books, 1988.

Hodge, C. W., Haraguchi, M., Erickson, H., and Samson, H. H. Ventral tegmental microinjections of quinpirole decrease ethanol and sucrose-reinforced responding. *Alcohol: Clinical and Experimental Research,* 1993, *17,* 370–375.

Hoebel, B. G., Monaco, A. P., Hernandez, L., Aulisi, E. F., Stanley, B. G., and Lenard, L. Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology,* 1983, *81,* 158–163.

Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H., and Bushnell, M. C. Cortical representation of the sensory dimension of pain. *Journal of Neurophysiology,* 2001, *86,* 402–411.

Hofer, M. A., and Shair, H. N. Ultrasonic vocalization, laryngeal braking, and thermogenesis in rat pups: A reappraisal. *Behavioral Neuroscience,* 1993, *107,* 354–362.

Hoffman, D. J., Sawaya, A. L., Verreschi, I., Tucker, K. L., and Roberts, S. B. Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from Sao Paulo, Brazil. *American Journal of Clinical Nutrition,* 2000, *72,* 702–707.

Hohman, G. W. Some effects of spinal cord lesions on experienced emotional feelings. *Psychophysiology,* 1966, *3,* 143–156.

Holden, C. The violence of the lambs. *Science,* 2000, *289,* 580–581.

Hollander, E., DeCaria, C. M., Nitescu, A., Gully, R., Suckow, R. F., Cooper, T. B., Gorman, J. M., Klein, D. F., and Liebowitz, M. R. Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder: Behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry,* 1992, *49,* 21–28.

Hollander, E., DelGiudice-Asch, G., Simon, L., Schmeidler, J., Cartwright, C., DeCarla, C. M., Kwon, J., Cunningham-Rundles, C., Chapman, F., and Zabriskie, J. B. B lymphocyte antigen D8/17 and repetitive behaviors in autism. *American Journal of Psychiatry,* 1999, *156,* 317–320.

Hollander, E., Schiffman, E., Cohen, B., Rivera-Stein, M. A., Rosen, W., Gorman, J. M., Fyer, A. J., Papp, L., and Liebowitz, M. R. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry,* 1990, *47,* 27–32.

Hollister, J. M., Laing, P., and Mednick, S. A. Rhesus incompatibility as a risk factor for schizophrenia in male adults. *Archives of General Psychiatry,* 1996, *53,* 19–24.

Hollup, S. A., Molden, S., Donnett, J. G., Moser, M. B., and Moser, E. I. Place fields of rat hippocampal pyramidal cells and spatial learning in the watermaze. *European Journal of Neuroscience,* 2001, *13,* 1197–1208.

Holmes, G. The cerebellum of man. *Brain,* 1939, *62,* 21–30.

Honda, T., and Semba, K. Serotonergic synaptic input to cholinergic neurons in the rat mesopontine tegmentum. *Brain Research,* 1994, *647,* 299–306.

Hong, C. C. H., Jin, Y., Potkin, S. G., Buchsbaum, M. S., Wu, J., Callaghan, G. M., Nudelman, K. L., and Gillin, J. C. Language in dreaming and regional EEG alpha-power. *Sleep,* 1996, *19,* 232–235.

Hopf, H. C., Mueller-Forell, W., and Hopf, N. J. Localization of emotional and volitional facial paresis. *Neurology,* 1992, *42,* 1918–1923.

Horikoshi, T., Asari, Y., Watanabe, A., Nagaseki, Y., Nukui, H., Sasaki, H., and Komiya, K. Music alexia in a patient with mild pure alexia: Disturbed visual perception of nonverbal meaningful figures. *Cortex,* 1997, *33,* 187–194.

Horne, J. A. A review of the biological effects of total sleep deprivation in man. *Biological Psychology,* 1978, *7,* 55–102.

Horne, J. A., and Minard, A. Sleep and sleepiness following a behaviourally "active" day. *Ergonomics,* 1985, *28,* 567–575.

Horner, P. H., and Gage, F. H. Regenerating the damaged central nervous system. *Nature,* 2000, *407,* 963–970.

Horowitz, R. M., and Gentili, B. Dihydrochalcone sweeteners. In *Symposium: Sweeteners,* edited by G. E. Inglett. Westport, Conn.: Avi Publishing, 1974.

Horowitz, T. S., Cade, B. E., Wolfe, J. M., and Czeisler, C. A. Efficacy of bright light and sleep/darkness scheduling in alleviating circadian maladaptation to night work. *American Journal of Physiology,* 2001, *281,* E384–E391.

Horton, J. C., and Hubel, D. H. Cytochrome oxidase stain preferentially labels intersection of ocular dominance and vertical orientation columns in macaque striate cortex. *Society for Neuroscience Abstracts,* 1980, *6,* 315.

Howard, G., Wagenknecht, L. E., Cai, J., Cooper, L., Kraut, M. A., and Toole, J. F. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke,* 1998, *29,* 913–917.

Howland, J. G., Taepavarapruk, P., and Phillips, A. G. Glutamate receptor-dependent modulation of dopamine efflux in the nucleus accumbens by basolateral, but not central, nucleus of the amygdala in ras. *Journal of Neuroscience,* 2002, *22,* 1137–1145.

Hubel, D. H., and Wiesel, T. N. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proceedings of the Royal Society of London,* 1977, *198,* 1–59.

Hubel, D. H., and Wiesel, T. N. Brain mechanisms of vision. *Scientific American,* 1979, *241,* 150–162.

Hublin, C. Narcolepsy: Current drug-treatment options. *CNS Drugs,* 1996, *5,* 426–436.

Hudspeth, A. J. Mechanoelectrical transduction by hair cells in the acousticolateralis sensory system. *Annual Review of Neuroscience,* 1983, *6,* 187–215.

Hudspeth, A. J., and Gillespie, P. G. Pulling springs to tune transduction: Adaptation by hair cells. *Neuron,* 1994, *12,* 1–9.

Huerta, P. T., and Lisman, J. E. Synaptic plasticity during the cholinergic theta-frequency oscillation in vitro. *Hippocampus,* 1996, *6,* 58–61.

Huestis, M. A., Gorelick, D. A., Heishman, S. J., Preston, K. L., Nelson, R. A., Moolchan, E. T., and Frank, R. A. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR131716. *Archives of General Psychiatry,* 2001, *58,* 322–328.

Hughes, J., Smith, T. W., Kosterlitz, H. W., Fothergill, L. A., Morgan, B. A., and Moris, H. R. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature,* 1975, *258,* 577–579.

Hughes, J. R., Gust, S. W., Skoog, K., Keenan, R. M., and Fenwick, J. W. Symptoms of tobacco withdrawal: A replication and extension. *Archives of General Psychiatry,* 1989, *14,* 577–580.

Hull, E. M. Dopaminergic influences on male rat sexual behavior. In *Neurobiological Effects of Sex Steroid Hormones,* edited by P. E. Micevych and R. P. Hammer. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1995.

Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Bertens, M. G. B. C., van Haren, N. E. M., Staal, W. G., Baaré, W. F. C., and Kahn, R. S. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 244–250.

Humm, J. L., Lambert, K. G., and Kinsley, C. H. Paucity of c-fos expression in the medial preoptic area of prenatally stressed male rats following exposure to sexually receptive females. *Brain Research Bulletin,* 1995, *37,* 363–368.

Humphrey, A. L., and Hendrickson, A. E. Radial zones of high metabolic activity in squirrel monkey striate cortex. *Society for Neuroscience Abstracts,* 1980, *6,* 315.

Humphreys, G. W., Donnelly, N., and Riddoch, M. J. Expression is computed separately from facial identity, and it is computed separately for moving and static faces: Neuropsychological evidence. *Neuropsychologia,* 1993, *31,* 173–181.

Hungs, M., and Mignot, E. Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy. *Bioessays,* 2001, *23,* 397–408.

Hunt, D. M., Dulai, K. S., Cowing, J. A., Julliot, C., Mollon, J. D., Bowmaker, J. K., Li, W.-H., and Hewett-Emmett, D. Molecular evolution of trichromacy in primates. *Vision Research,* 1998, *38,* 3299–3306.

Huszar, D., Lynch, C. A., Fairchild-Huntress, V., Dunmore, J. H., Fang, Q., Berkemeier, L. R., Gu, W., Kesterson, R. A., Boston, B. A., Cone, R. D., Smith, F. J., Campfield, L. A., Burn, P., and Lee, F. *Cell,* 1997, *88,* 131–141.

Huttunen, M. O., and Niskanen, P. Prenatal loss of father and psychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry,* 1978, *35,* 429–431.

Hwa, J. J., Ghibaudi, L., Gao, J., and Parker, E. M. Central melanocortin system modulates energy intake and expenditure of obese and lean Zucker rats. *American Journal of Physiology,* 2001, *281,* R444–R451.

Hyman, S. E. Addiction to cocaine and amphetamine. *Neuron,* 1996a, *16,* 901–904.

Hyman, S. E. Shaking out the cause of addiction. *Science,* 1996b, *273,* 611–612.

Hyman, S. E., and Malenka, R. C. Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews: Neuroscience,* 2001, *2,* 695–703.

Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., and Rizzolatti, G. Cortical mechanisms of human imitation. *Science,* 1999, *286,* 2526–2528.

Ibuka, N., and Kawamura, H. Loss of circadian rhythm in sleep-wakefulness cycle in the rat by suprachiasmatic nucleus lesions. *Brain Research,* 1975, *96,* 76–81.

Iggo, A., and Andres, K. H. Morphology of cutaneous receptors. *Annual Review of Neuroscience,* 1982, *5,* 1–32.

Ihnat, R., White, N. R., and Barfield, R. J. Pup's broadband vocalizations and maternal behavior in the rat. *Behavioral Processes,* 1995, *33,* 257–272.

Iijima, M., Arisaka, O., Minamoto, F., and Arai, Y. Sex differences in children's free drawings: A study on girls with congenital adrenal hyperplasia. *Hormones and Behavior,* 2001, *20,* 99–104.

Ikonomidou, C., Bittigau, P., Ishimaru, M. J., Wozniak, D. F., Koch, C., Genz, K., Price, M. T., Stefovska, V., Hörster, F., Tenkova, T., Dikranian, K., and Olney, J. W. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science,* 2000, *287,* 1056–1060.

Imaki, T., Shibasaki, T., Hotta, M., and Demura, H. Early induction of c-fos precedes increased expression of corticotropin-releasing factor messenger ribonucleic acid in the paraventricular nucleus after immobilization stress. *Endocrinology,* 1992, *131,* 240–246.

Imperato, A., and Di Chiara, G. Preferential stimulation of dopamine-release in the accumbens of freely moving rats by ethanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 1986, *239,* 219–228.

Imperato, A., Scrocco, M. G., Bacchi, S., and Angelucci, L. NMDA receptors and in vivo dopamine release in the nucleus accumbens and caudatus. *European Journal of Pharmacology,* 1990, *187,* 555–556.

Ingelfinger, F. J. The late effects of total and subtotal gastrectomy. *New England Journal of Medicine,* 1944, *231,* 321–327.

Inoue, M., Koyanagi, T., Nakahara, H., Hara, K., Hori, E., and Nakano, H. Functional development of human eye movement in utero assessed quantitatively with real time ultrasound. *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* 1986, *155,* 170–174.

Institute of Medicine (U.S.). *Sleeping Pills, Insomnia, and Medical Practice.* Washington, D.C.: National Academy of Sciences, 1979.

Inui, T., Otsu, Y., Tanaka, S., Okada, T., Nishizawa, S., and Konishi, J. A functional MRI analysis of comprehension processes of Japanese sentences. *Neuroreport,* 1998, *9,* 3325–3328.

Isenberg, N., Silbersweig, D., Engelien, A., Emmerich, S., Malavade, K., Beattie, B., Leon, A. C., and Stern, E. Linguistic threat activates the human amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA.,* 1999, *96,* 10456–10459.

Iwai, E., and Mishkin, M. Further evidence of the locus of the visual area in the temporal lobe of the monkey. *Experimental Neurology,* 1969, *25,* 585–594.

Iwata, M. Kanji versus Kana: Neuropsychological correlates of the Japanese writing system. *Trends in Neurosciences,* 1984, *7,* 290–293.

Izard, C. E. *The Face of Emotion.* New York: Appleton-Century-Crofts, 1971.

Jackson, M. E., Frost, A. S., and Moghaddam, B. Stimulation of prefrontal cortex at physiologically relevant frequencies inhibits dopamine release in the nucleus accumbens. *Journal of Neurochemistry,* 2001, *78,* 920–923.

Jacob, S., and McClintock, M. K. Psychological state and mood effects of steroidal chemosignals in women and men. *Hormones and Behavior,* 2000, *37,* 57–78.

Jacobs, B., Schall, M., and Scheibel, A. B. A quantitative dendritic analysis of Wernicke's area in humans. II. Gender, hemispheric, and environmental factors. *Journal of Comparative Neurology,* 1993, *327,* 97–111.

Jacobs, B. L., and Fornal, C. A. Activity of serotonergic neurons in behaving animals. *Neuropsychopharmacology,* 1999, *21,* 9S–15S.

Jacobs, B. L., and McGinty, D. J. Participation of the amygdala in complex stimulus recognition and behavioral inhibition: Evidence from unit studies. *Brain Research,* 1972, *36,* 431–436.

Jacobs, B. L., Wilkinson, L. O., and Fornal, C. A. The role of brain serotonin: A neurophysiologic perspective. *Neuropsychopharmacology,* 1990, *3,* 473–479.

Jacobs, G. H. Primate photopigments and primate color vision. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1996, *93,* 577–581.

Jacobsen, C. F., Wolfe, J. B., and Jackson, T. A. An experimental analysis of the functions of the frontal association areas in primates. *Journal of Nervous and Mental Disorders,* 1935, *82,* 1–14.

Jakobson, L. S., Archibald, Y. M., Carey, D., and Goodale, M. A. A kinematic analysis of reaching and grasping movements in a patient recovering from optic ataxia. *Neuropsychologia,* 1991, *29,* 803–809.

James, W. What is an emotion? *Mind,* 1884, *9,* 188–205.

James, W. P. T., and Trayhurn, P. Thermogenesis and obesity. *British Medical Bulletin,* 1981, *27,* 43–48.

Jang, T., Singer, A. G., and O'Connell, R. J. Induction of c-*fos* in hamster accessory olfactory bulbs by natural and cloned aphrodisin. *Neuroreport,* 2001, *12,* 449–452.

Jaramillo, F. Signal transduction in hair cells and its regulation by calcium. *Neuron,* 1995, *15,* 1227–1230.

Jasper, J. H., and Tessier, J. Acetylcholine liberation from cerebral cortex during paradoxical (REM) sleep. *Science,* 1969, *172,* 601–602.

Javitt, D. C., and Zukin, S. R. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry,* 1991, *148,* 1301–1308.

Jaynes, J. The problem of animate motion in the seventeenth century. *Journal of the History of Ideas,* 1970, *6,* 219–234.

Jeffery, K. J., and O'Keefe, J. M. Learned interaction of visual and idiothetic cues in the control of place field orientation. *Experimental Brain Research,* 1999, *127,* 151–161.

Jeffress, L. A. A place theory of sound localization. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1948, *41,* 35–39.

Jensen, T., Genefke, I., and Hyldebrandt, N. Cerebral atrophy in young torture victims. *New England Journal of Medicine,* 1982, *307,* 1341.

Jentsch, J. D., Redmond, D. E., Elsworth, J. D., Taylor, J. R., Youngren, K. D., and Roth, R. H. Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science,* 1997, *277,* 953–955.

Jentsch, J. D., Roth, R. H., and Taylor, J. R. Object retrieval/detour deficits in monkeys produced by prior subchronic phencyclidine administration: Evidence for cognitive impulsivity. *Biological Psychiatry,* 2000, *48,* 415–424.

Jentsch, J. D., Taylor, J. R., Elsworth, J. D., Redmond, D. E., and Roth, R. H. Altered frontal cortical dopaminergic transmission in monkeys after subchronic phencyclidine exposure: Involvement in frontostriatal cognitive deficits. *Neuroscience,* 1999, *90,* 823–832.

Jentsch, J. D., Tran, A., Taylor, J. R., and Roth, R. H. Prefrontal cortical involvement in phencyclidine-induced activation of the mesolimbic dopamine system: Behavioral and neurochemical evidence. *Psychopharmacology,* 1998, *138,* 89–95.

Jeste, D. V., Del Carmen, R., Lohr, J. B., and Wyatt, R. J. Did schizophrenia exist before the eighteenth century? *Comprehensive Psychiatry,* 1985, *26,* 493–503.

Jewett, D. C., Cleary, J., Levine, A. S., Schaal, D. W., and Thompson, T. Effects of neuropeptide Y on food-reinforced behavior in satiated rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior,* 1992, *42,* 207–212.

Jiang, C. L., and Hunt, J. N. The relation between freely chosen meals and body habitus. *American Journal of Clinical Nutrition,* 1983, *38,* 32–40.

Johanson, A., Gustafson, L., Passant, U., Risberg, J., Smith, G., Warkentin, S., and Tucker, D. Brain function in spider phobia. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section,* 1998, *84,* 101–111.

Johansson, G. Visual perception of biological motion and a model for its analysis. *Perception and Psychophysics,* 1973, *14,* 201–211.

Johnson, A. K., and Edwards, G. L. The neuroendocrinology of thirst: Afferent signaling and mechanisms of central integration. *Current Topics in Neuroendocrinology,* 1990, *10,* 149–190.

Johnson, B. A., and Ait-Daoud, N. Neuropharmacological treatments for alcoholism: Scientific basis and clinical findings. *Psychopharmacology (Berlin),* 2000, *149,* 327–344.

Johnson, M. K., and Raye, C. L. False memories and confabulation. *Trends in Cognitive Sciences,* 1998, *2,* 137–145.

Johnson, M. K., Kim, J. K., and Risse, G. Do alcoholic Korsakoff's syndrome patients acquire affective reactions? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition,* 1985, *11,* 22–36.

Johnson, S. W., and North, R. A. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *Journal of Neuroscience,* 1992, *12,* 483–488.

Jonas, P., Bischofberger, J., and Sandkühler, J. Corelease of two fast neurotransmitters at a central synapse. *Science,* 1998, *281,* 419–523.

Jones, B. E. Influence of the brainstem reticular formation, including intrinsic monoaminergic and cholinergic neurons, on forebrain mechanisms of sleep and waking. In *The Diencephalon and Sleep,* edited by M. Mancia and G. Marini. New York: Raven Press, 1990.

Jones, B. E., and Beaudet, A. Distribution of acetylcholine and catecholamine neurons in the cat brain stem studied by choline acetyltransferase and tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. *Journal of Comparative Neurology,* 1987, *261,* 15–32.

Jones, D. T., and Reed, R. R. G_{olf}: An olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction. *Science,* 1989, *244,* 790–795.

Jones, M. B., and Szatmari, P. Stoppage rules and genetic studies of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders,* 1988, *18,* 31–40.

Jones, S. S., Collins, K., and Hong, H.-W. An audience effect on smile production in 10-month-old infants. *Psychological Science,* 1991, *2,* 45–49.

Jope, R. S., Song, L., Li, P. P., Young, L. T., Kish, S. J., Pacheco, M. A., and Warsh, J. J. The phosphoinositide signal transduction system is impaired in bipolar affective disorder brain. *Journal of Neurochemistry,* 1996, *66,* 2402–2409.

Jornales, V. E., Jakob, M., Zamani, A., and Vaina, L. M. Deficits on complex motion perception, spatial discrimination and eye-movements in a patient with bilateral occipital-parietal lesions. *Investigative Opthalamolgy and Visual Science,* 1997, *38,* S72.

Jouvet, M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergebnisse der Physiologie,* 1972, *64,* 166–307.

Jürgens, U. Neuronal control of mammalian vocalization, with special reference to the squirrel monkey. *Naturwissenschaften,* 1998, *85,* 376–388.

Kaas, J. H., and Collins, C. E. The organization of sensory cortex. *Current Opinion in Neurobiology,* 2001, *11,* 498–504.

Kaas, J. H., Hackett, T. A., and Tramo, M. J. Auditory processing in primate cerebral cortex. *Current Opinion in Neurobiology,* 1999, *9,* 164–170.

Kahler, A., Geary, N., Eckel, L. A., Campfield, L. A., Smith, F. J., and Langhans, W. Chronic administration of OB protein decreases food intake by selectively reducing meal size in male rats. *American Journal of Physiology,* 1998, *275,* R180–R185.

Kakei, S., Hoffman, D. S., and Strick, P. L. Direction of action is represented in the ventral premotor cortex. *Nature Neuroscience,* 2001, *4,* 1020–1025.

Kales, A., Scharf, M. B., Kales, J. D., and Soldatos, C. R. Rebound insomnia: A potential hazard following withdrawal of certain benzodiazepines. *Journal of the American Medical Association,* 1979, *241,* 1692–1695.

Kales, A., Tan, T.-L., Kollar, E. J., Naitoh, P., Preston, T. A., and Malmstrom, E. J. Sleep patterns following 205 hours of sleep deprivation. *Psychosomatic Medicine,* 1970, *32,* 189–200.

Kalin, N. H., Sherman, J. E., and Takahashi, L. K. Antagonism of endogenous CRG systems attenuates stress-induced freezing behavior in rats. *Brain Research,* 1988, *457,* 130–135.

Kanamori, N., Sakai, K., and Jouvet, M. Neuronal activity specific to paradoxical sleep in the ventromedial medullary reticular formation of unrestrained cats. *Brain Research,* 1980, *189,* 251–255.

Kanner, L. Autistic disturbances of affective contact. *The Nervous Child,* 1943, *2,* 217–250.

Kanwisher, N., McDermott, J., and Chun, M. M. The fusiform face area: A module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of Neuroscience,* 1997, *17,* 4302–4311.

Kapp, B. S., Frysinger, R. C., Gallagher, M., and Haselton, J. R. Amygdala central nucleus lesions: Effect on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiology and Behavior,* 1979, *23,* 1109–1117.

Kapp, B. S., Gallagher, M., Applegate, C. D., and Frysinger, R. C. The amygdala central nucleus: Contributions to conditioned cardiovascular responding during aversive Pavlovian conditioning in the rabbit. In *Conditioning: Representation of Involved Neural Functions,* edited by C. D. Woody. New York: Plenum Press, 1982.

Kaptchuk, T. J. Acupuncture: Theory, efficacy, and practice. *Annals of Internal Medicine,* 2002, *136,* 374–383.

Kapur, N., Thompson, S., Cook, P., Lang, D., and Brice, J. Anterograde but not retrograde memory loss following combined mammillary body and medial thalamic lesions. *Neuropsychologia,* 1996, *34,* 1–8.

Karacan, I., Salis, P. J., and Williams, R. L. The role of the sleep laboratory in diagnosis and treatment of impotence. In *Sleep Disorders: Diagnosis and Treatment,* edited by R. J. Williams and I. Karacan. New York: John Wiley & Sons, 1978.

Karacan, I., Williams, R. L., Finley, W. W., and Hursch, C. J. The effects of naps on nocturnal sleep: Influence on the need for stage 1 REM and stage 4 sleep. *Biological Psychiatry,* 1970, *2,* 391–399.

Karlson, P., and Luscher, M. "Pheromones": A new term for a class of biologically active substances. *Nature,* 1959, *183,* 55–56.

Kartsounis, L. D., Rudge, P., and Stevens, J. M. Bilateral lesions of CA1 and CA2 fields of the hippocampus are sufficient to cause a severe amnesic syndrome in humans. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,* 1995, *59,* 95–98.

Kasper, S., Rogers, S. L. B., Yancey, A., Schulz, P. M., Skwerer, R. G., and Rosenthal, N. E. Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective disorder. *Archives of General Psychiatry,* 1989a, *46,* 837–844.

Kasper, S., Wehr, T. A., Bartko, J. J., Gaist, P. A., and Rosenthal, N. E. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior: A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Archives of General Psychiatry,* 1989b, *46,* 823–833.

Katayama, Y., DeWitt, D. S., Becker, D. P., and Hayes, R. L. Behavioral evidence for cholinoceptive pontine inhibitory area: Descending control of spinal motor output and sensory input. *Brain Research,* 1986, *296,* 241–262.

Kattler, H., Dijk, D. J., and Borbély, A. A. Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans. *Journal of Sleep Research,* 1994, *3,* 159–164.

Kavaliers, M. Brief exposure to a natural predator, the short-tailed weasel, induces benzodiazepine-sensitive analgesia in white-footed mice. *Physiology and Behavior,* 1985, *43,* 187–193.

Kawamura, M., Hirayama, K., and Yamamoto, H. Different interhemispheric transfer of kanji and kana writing evidenced by a case with left unilateral agraphia without apraxia. *Brain,* 1989, *112,* 1011–1018.

Kawauchi, H., Kawazoe, I., Tsubokawa, M., Kishida, M., and Baker, B. I. Charracterization of melanin-concentrating hormone in chum salmon pituitaries. *Nature,* 1983, *305,* 321–323.

Kayama, Y., Ohta, M., and Jodo, E. Firing of "possibly" cholinergic neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus during sleep and wakefulness. *Brain Research,* 1992, *569,* 210–220.

Kaye, W. H., Nagata, T., Weltzin, T. E., Hsu, G., Sokol, M. S., McConaha, C., Plotnicov, K. H., Weise, J., and Deep, D. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biological Psychiatry,* 2001, *49,* 644–652.

Kaye, W. H. Neuropeptide abnormalities in anorexia nervosa. *Psychiatry Research,* 1996, *62,* 65–74.

Kaye, W. H., Berrettini, W., Gwirtsman, H., and George, D. T. Altered cerebrospinal fluid neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. *Archives of General Psychiatry,* 1990, *47,* 548–556.

Keller, S. E., Weiss, J. M., Schleifer, S. J., Miller, N. E., and Stein, M. Stress-induced suppression of immunity in adrenalectomized rats. *Science,* 1983, *221,* 1301–1304.

Kelley, A. E., Smith-Roe, S. L., and Holahan, M. R. Response-reinforcement learning is dependent on *N*-methyl-D-aspartate receptor activation in the nucleus accumbens core. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 1997, *94,* 12174–12179.

Kelso, S. R., Ganong, A. H., and Brown, T. H. Hebbian synapses in hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1986, *83,* 5326–5330.

Kelsoe, J. R., Ginns, E. I., Egeland, J. A., Gerhard, D. S., Goldstein, A. M., Bale, S. J., Pauls, D. L., Long, R. T., Kidd, K. K., Conte, G., Housman, D. E., and Paul, S. M. Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nature,* 1989, *342,* 238–243.

Kendell, R. E., and Adams, W. Unexplained fluctuations in the risk for schizophrenia by month and year of birth. *British Journal of Psychiatry,* 1991, *158,* 758–763.

Kennard, C., Lawden, M., Morland, A. B., and Ruddock, K. H. Colour identification and colour constancy are impaired in a patient with incomplete achromatopsia associated with prestriate cortical lesions. *Proceedings of the Royal Society of London (B),* 1995, *260,* 169–175.

Kentros, C., Hargreaves, E., Hawkins, R. D., Kandel, E. T., Shapiro, M., and Muller, R. V. Abolition of long-term stability of new hippocampal place cell maps by NMDA receptor blockade. *Science,* 1998, *280,* 2121–2126.

Kertesz, A. Anatomy of jargon. In *Jargonaphasia,* edited by J. Brown. New York: Academic Press, 1981.

Kestler, L. P., Walker, E., and Vega, E. M. Dopamine receptors in the brains of schizophrenia patients: A meta-analysis of the findings. *Behavioral Pharmacology,* 2001, *12,* 355–371.

Kety, S. S., Rosenthal, D., Wender, P. H., and Schulsinger, K. F. The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. In *The Transmission of Schizophrenia,* edited by D. Rosenthal and S. S. Kety. New York: Pergamon Press, 1968.

Kety, S. S., Wender, P. H., Jacobsen, B., Ingraham, L. J., Jansson, L., Faber, B., and Kinney, D. K. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees:

Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Archives of General Psychiatry,* 1994, *51,* 442–455.

Keverne, E. B., and de la Riva, C. Pheromones in mice: Reciprocal interactions between the nose and brain. *Nature,* 1982, *296,* 148–150.

Kew, J. J. M., Ridding, M. C., Rothwell, J. C., Passingham, R. E., Leigh, P. N., Sooriakumaran, S., Frackowiak, R. S. G., and Brooks, D. J. Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *Journal of Neurophysiology,* 1994, *72,* 2517–2524.

Khanna, S., and Channabasavanna, S. Toward a classification of compulsions in obsessive compulsive neurosis. *Psychopathology,* 1987, *20,* 23–28.

Khateb, A., Fort, P., Pegna, A., Jones, B. E., and Muhlethaler, M. Cholinergic nucleus basalis neurons are excited by histamine in vitro. *Neuroscience,* 1995, *69,* 495–506.

Kiang, N. Y.-S. *Discharge Patterns of Single Fibers in the Cat's Auditory Nerve.* Cambridge, Mass.: MIT Press, 1965.

Kiecolt-Glaser, J. K., Glaser, R., Shuttleworth, E. C., Dyer, C. S., Ogrocki, P., and Speicher, C. E. Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims. *Psychosomatic Medicine,* 1987, *49,* 523–535.

Kiecolt-Glaser, J. K., Marucha, P. T., Malarkey, W. B., Mercado, A. M., and Glaser, R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet,* 1995, *346,* 1194–1196.

Kim, J. J., Lee, H. J., Han, J. S., and Packard, M. G. Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 5222–5228.

King, G. A., Fitzhugh, E. C., Bassett, D. R., McLaughlin, J. E., Strath, S. J., Swartz, A. M., and Thompson, D. L. Relationship of leisure-time physical activity and occupational activity to the prevalence of obesity. *International Journal of Obesity,* 2001, *25,* 606–612.

Kingston, K., Szmukler, G., Andrewes, D., Tress, B., and Desmond, P. Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychological Medicine,* 1996, *26,* 15–28.

Kinnamon, S. C., and Cummings, T. A. Chemosensory transduction mechanisms in taste. *Annual Review of Physiology,* 1992, *54,* 715–731.

Kinnamon, S. C., Dionne, V. E., and Beam, K. G. Apical localization of K^+ channels in taste cells provides the basis for sour taste transduction. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1988, *85,* 7023–7027.

Kinney, D. K., Yurgelun-Todd, D. A., Levy, D. L., Medoff, D., Lajonchere, C. M., and Radford-Paregol, M. Obstetrical complications in patients with bipolar disorder and their siblings. *Psychiatry Research,* 1993, *48,* 47–56.

Kinney, D. K., Yurgelun-Todd, D. A., Tohen, M., and Tramer, S. Pre- and perinatal complications and risk for bipolar disorder: A retrospective study. *Journal of Affective Disorders,* 1998, *50,* 117–124.

Kinon, B. J., and Lieberman, J. A. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: A critical analysis. *Psychopharmacology,* 1996, *124,* 2–34.

Kinsey, A. C., Pomeroy, W. B., Martin, C. E., and Gebhard, P. H. *Sexual Behavior in the Human Female.* Philadelphia: Saunders, 1943.

Kinsley, C., and Svare, B. Prenatal stress reduces intermale aggression in mice. *Physiology and Behavior,* 1986, *36,* 783–785.

Kinsley, C. H., Konen, C. M., Miele, L., Ghiraldi, L., and Svare, B. Intrauterine position modulates maternal behaviors in female mice. *Physiology and Behavior,* 1986, *36,* 793–799.

Kirkpatrick, B., Kim, J. W., and Insel, T. R. Limbic system fos expression associated with paternal behavior. *Brain Research,* 1994, *658,* 112–118.

Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., Yokochi, M., Mizuno, Y., and Shimizu, N. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature,* 1998, *392,* 605–608.

Kitchener, E. G., Hodges, J. R., and McCarthy, R. Acquisition of post-morbid vocabulary and semantic facts in the absence of episodic memory. *Brain,* 1998, *121,* 1313–1327.

Klein, E., Kreinin, I., Chistyakov, A., Koren, D., Mecz, L., Marmur, S., Ben-Shachar, D., and Feinsod, M. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: A double-blind controlled study. *Archives of General Psychiatry,* 1999, *56,* 315–320.

Kleitman, N. The nature of dreaming. In *The Nature of Sleep,* edited by G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor. London: J. & A. Churchill, 1961.

Kleitman, N. Basic rest-activity cycle—22 years later. *Sleep,* 1982, *4,* 311–317.

Klukowski, G., and Harley, C. W. Locus coeruleus activation induces perforant path-evoked population spike potentiation in the dentate gyrus of awake rat. *Experimental Brain Research,* 1994, *102,* 165–170.

Knapp, P. H., Levy, E. M., Giorgi, R. G., Black, P. H., Fox, B. H., and Heeren, T. C. Short-term immunological effects of induced emotion. *Psychosomatic Medicine,* 1992, *54,* 133–148.

Knebelmann, B., Boussin, L., Guerrier, D., Legeai, L., Kahn, A., Josso, N., and Picard, J.-Y. Anti-Muellerian hormone Bruxelles: A nonsense mutation associated with the persistent Muellerian duct syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1991, *88,* 3767–3771.

Knecht, S., Drager, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H. Floel, A., Ringelstein, R. B., and Henningsen, H. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain,* 2000, *123,* 2512–2518.

Knowlton, B. J., Mangels, J. A., and Squire, L. R. A neostriatal habit learning system in humans. *Science,* 1996, *273,* 1399–1402.

Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W., and Hommer, D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* RC159 (1–5).

Kobatake, E., Tanaka, K., and Tamori, Y. Long-term learning changes the stimulus selectivity of cells in the inferotemporal cortex of adult monkeys. *Neuroscience Research,* 1992, *S17,* S237.

Kodama, T., Takahashi, Y., and Honda, Y. Enhancement of acetylcholine release during paradoxical sleep in the dorsal tegmental field of the cat brain stem. *Neuroscience Letters,* 1990, *114,* 277–282.

Koenen, K. C., Harley, R., Lyons, M. J., Wolfe, J., Simpson, J. C., Goldberg, J., Eisen, S. A., and Tsuang, M. A twin registry study of familial and individual risk factors for trauma exposure and posttraumatic stress disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease,* 2002, *190,* 209–218.

Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., and Kangawa, K. Ghrelin is a growth-hormone–releasing acylated peptide from stomach. *Nature,* 1999, *402,* 656–660.

Komatsu, H. Neural representation of color in the inferior temporal cortex of the macaque monkey. In *The Association Cortex,* edited by H. Sakata, A. Mikami, and J. M. Fuster. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1997.

Komatsu, H. Mechanisms of central color vision. *Current Opinion in Neurobiology,* 1998, *8,* 503–508.

Komisaruk, B. R., and Larsson, K. Suppression of a spinal and a cranial nerve reflex by vaginal or rectal probing in rats. *Brain Research,* 1971, *35,* 231–235.

Komisaruk, B. R., and Steinman, J. L. Genital stimulation as a trigger for neuroendocrine and behavioral control of reproduction. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1987, *474,* 64–75.

Koob, G. F. Drug addiction: The yin and yang of hedonic homeostasis. *Neuron,* 1996, *16,* 893–896.

Koob, G. F. Stress, corticotropin-releasing factor, and drug addiction. *Annals of the New York Academy of Science,* 1999, *897,* 27–45.

Koob, G. F., and Le Moal, M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology,* 2001, *24,* 97–124.

Koob, G. F., Sanna, P. P., and Bloom, F. E. Neuroscience of addiction, *Neuron,* 1998, *21,* 467–476.

Koob, G. F., Thatcher-Britton, K., Britton, D., Roberts, D. C. S., and Bloom, F. E. Destruction of the locus coeruleus or the dorsal NE bundle does not alter the release of punished responding by ethanol and chlordiazepoxide. *Physiology and Behavior,* 1984, *33,* 479–485.

Koopman, P. Gonad development: Signals for sex. *Current Biology,* 2001, *11,* R481–R483.

Kopelman, M. D. The Korsakoff syndrome. *British Journal of Psychiatry,* 1995, *166,* 154–173.

Kornhuber, H. H. Cerebral cortex, cerebellum, and basal ganglia: An introduction to their motor functions. In *The Neurosciences: Third Study Program,* edited by F. O. Schmitt and F. G. Worden. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1974.

Kortegaard, L. S., Hoerder, K., Joergensen, J., Gillberg, C., and Kyvik, K. O. A preliminary population-based twin study of self-reported eating disorder. *Psychological Medicine,* 2001, *31,* 361–365.

Kosten, T. A., Miserendino, M. J. D., and Kehoe, P. Enhanced acquisition of cocaine self-administration in adult rats with neonatal isolation stress experience. *Brain Research,* 2000, *875,* 44–50.

Kourtzi, A., and Kanwisher, N. Activation in human MT/MST by static images with implied motion. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 2000, *12,* 48–55.

Kovács, G., Vogels, R., and Orban, G. A. Selectivity of macaque inferior temporal neurons for partially occluded shapes. *Journal of Neuroscience,* 1995, *15,* 1984–1997.

Koylu, E. O., Couceyro, P. R., Lambert, P. D., and Kuhar, M. J. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide immunohistochemical localization in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology,* 1998, *391,* 115–132.

Kozlowski, L. T., and Cutting, J. E. Recognizing the sex of a walker from a dynamic point-light display. *Perception and Psychophysics,* 1977, *21,* 575–580.

Kramer, F. M., Jeffery, R. W., Forster, J. L., and Snell, M. K. Long-term follow-up of behavioral treatment for obesity: Patterns of weight regain among men and women. *International Journal of Obesity,* 1989, *13,* 123–136.

Kramer, M. S., Cutler, N., Feighner, J., Shrivastava, R., Carman, J., Sramek, J. J., Reines, S. A., Liu, G., Snavely, D., Wyatt-Knowles, E., Hale, J. J., Mills, S. G., MacCoss, M., Swain, C. J., Harrison, T., Hill, R. G., Hefti, F., Scolnick, E. M., Cascieri, M. A., Chicchi, G. G., Sadowski, S., Williams, A. R., Hewson, L., Smith, D., Carlson, E. J., Hargreaves, R. J., and Rupniak, N. M. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science,* 1998, *281,* 1640–1645.

Kranzler, H. R., Modesto-Lowe, V., and Nuwayser, E. S. Sustained-release naltrexone for alcoholism treatment: A preliminary study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research,* 1998, *22,* 1074–1079.

Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., Kung, H. F., and Tatsch, K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: Effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters,* 2000, *285,* 107–110.

Kraut, R. E., and Johnston, R. Social and emotional messages of smiling: An ethological approach. *Journal of Personality and Social Psychology,* 1979, *37,* 1539–1553.

Kress, M., and Zeilhofer, H. U. Capsaicin, protons and heat: New excitement about nociceptors. *Trends in Pharmacological Science,* 1999, *20,* 112–118.

Kristensen, P., Judge, M. E., Thim, L. Ribel, U. Christjansen, K. N., Wulff, B. S., Clausen, J. T., Jensen, P. B., Madsen, O. D., Vrang, N., Larsen, P. J., and Hastrup, S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature,* 1998, *393,* 72–76.

Krubitzer, L. Constructing the neocortex: Influences on the pattern of organization in mammals. In *Brain and Mind: Evolutionary Perspectives,* edited by M. S. Gazzaniga and J. S. Altmann. Strasbourg, France: Human Frontier Science Program, 1998.

Krukoff, T. L., MacTavish, D., and Jhamandas, J. H. Hypertensive rats exhibit heightened expression of corticotropin-releasing factor in activated central neurons in response to restraint stress. *Molecular Brain Research,* 1999, *65,* 70–79.

Kuffler, S. W. Neurons in the retina: Organization, inhibition and excitation problems. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology,* 1952, *17,* 281–292.

Kuffler, S. W. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *Journal of Neurophysiology,* 1953, *16,* 37–68.

Kumar, K., Wyant, G. M., and Nath, R. Deep brain stimulation for control of intractable pain in humans, present and future: A ten-year follow-up. *Neurosurgery,* 1990, *26,* 774–782.

Kumar, M. V., Shimokawa, T., Nagy, T. R., and Lane, M. D. Differential effects of a centrally acting fatty acid synthase inhibitor in lean and obese mice. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 2002, *99,* 1921–1925.

Kunos, G., and Batkai, S. Novel physiologic functions of endocannabinoids as revealed through the use of mutant mice. *Neurochemical Research,* 2001, *26,* 1015–1021.

Kunugi, H., Nanko, S., and Murray, R. M. Obstetric complications and schizophrenia: Prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopmental impairment. *British Journal of Psychiatry,* 2001, *40,* S25–S29.

Kupfer, D. J. REM latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biological Psychiatry,* 1976, *11,* 159–174.

Kupfer, D. J., Ehlers, C. L., Frank, E., Grochocinski, V. J., McEachran, A. B., and Buhari, A. Persistent effects of antidepressants: EEG sleep studies in depressed patients during maintenance treatment. *Biological Psychiatry,* 1994, *35,* 781–793.

Kurata, K., and Hoffman, D. S. Differential effects of muscimol microinjection into dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of monkeys. *Journal of Neurophysiology,* 1994, *71,* 1151–1164.

Kurihara, K. Recent progress in taste receptor mechanisms. In *Umami: A Basic Taste,* edited by Y. Kawamura and M. R. Kare. New York: Dekker, 1987.

Kuriki, S., Mori, T., and Hirata, Y. Motor planning center for speech articulation in the normal human brain. *Neuroreport,* 1999, *10,* 765–769.

LaBar, K. S., LeDoux, J. E., Spencer, D. D., and Phelps, E. A. Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *Journal of Neuroscience,* 1995, *15,* 6846–6855.

Lahti, A. C., Weiler, M. A., Michaelidis, T., Parwani, A., and Tamminga, C. A. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology,* 2001, *25,* 455–467.

Laitinen, L. V., Bergenheim, A. T., and Hariz, M. I. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurosurgery,* 1992, *76,* 53–61.

Lange, C. G. *Über Gemüthsbewegungen.* Leipzig, Germany: T. Thomas, 1887.

Langston, J. W., and Ballard, P. Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): Implications for treatment and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Canadian Journal of Neurological Science,* 1984, *11* (1 Suppl.), 160–165.

Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J., and Irwin, I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science,* 1983, *219,* 979–980.

Langston, J. W., Irwin, I., Langston, E. B., and Forno, L. S. Pargyline prevents MPTP-induced parkinsonism in primates. *Science,* 1984, *225,* 1480–1482.

Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Van Dyck, C. H., Gil, R., D'Souza, C. D., Erdos, J., McCance, E., Rosenblatt, W., Fingado, C., Zoghbi, S. S., Baldwin, R. M., Seibyl, J. P., Krystal, J. H., Charney, D. S., and Innis, R. B. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1996, *93,* 9235–9240.

Laschet, U. Antiandrogen in the treatment of sex offenders: Mode of action and therapeutic outcome. In *Contemporary Sexual Behavior: Critical Issues in the 1970's,* edited by J. Zubin and J. Money. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1973.

Lavoie, B., and Parent, A. Immunohistochemical study of the serotoninergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey. *Journal of Comparative Neurology,* 1990, *299,* 1–16.

Lavond, D. G., Kim, J. J., and Thompson, R. F. Mammalian brain substrates of aversive classical conditioning. *Annual Review of Psychology,* 1993, *44,* 317–342.

Lawrence, D. G., and Kuypers, G. J. M. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain,* 1968a, *91,* 1–14.

Lawrence, D. G., and Kuypers, G. J. M. The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain,* 1968b, *91,* 15–36.

Lê, S., Cardebat, D., Boulanouar, K., Hénaff, M. A., Michel, F., Milner, D., Dkjkerman, C., Puel, M., and Démonet, J.-F. Seeing, since childhood, without ventral stream: A behavioural study. *Brain,* 2002, *125,* 58–74.

Leblanc, R., Meyer, E., Bub, D., Zatorre, R. J., and Evans, A. C. Language localization with activation positron emission tomography scanning. *Neurosurgery,* 1992, *31,* 369–373.

LeDoux, J. E. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Current Opinion in Neurobiology,* 1992, *2,* 191–197.

LeDoux, J. E. Emotion: Clues from the brain. *Annual Review of Psychology,* 1995, *46,* 209–235.

LeDoux, J. E., Iwata, J., Cicchetti, P., and Reis, D. J. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *Journal of Neuroscience,* 1988, *8,* 2517–2529.

LeDoux, J. E., Sakaguchi, A., and Reis, D. J. Subcortical efferent projections of the medial geniculate nucleus mediate emotional responses conditioned to acoustic stimuli. *Journal of Neuroscience,* 1984, *4,* 683–698.

Lee, D. W., Smith, G. T., Tramontin, A. D., Soma, K. K., Brenowitz, E. A., and Clayton, N. S. Hippocampal volume does not change seasonally in a non food-storing songbird. *Neuroreport,* 2001, *12,* 1925–1928.

Lee, J.-H., and Beitz, A. J. Electroacupuncture modifies the expression of c-fos in the spinal cord induced by noxious stimulation. *Brain Research,* 1992, *577,* 80–91.

Lehman, C. D., Rodin, J., McEwen, B., and Brinton, R. Impact of environmental stress on the expression of insulin-dependent diabetes mellitus. *Behavioral Neuroscience,* 1991, *105,* 241–245.

Lehman, M. N., and Winans, S. S. Vomeronasal and olfactory pathways to the amygdala controlling male hamster sexual behavior: Autoradiographic and behavioral analyses. *Brain Research,* 1982, *240,* 27–41.

Lehman, M. N., Silver, R., Gladstone, W. R., Kahn, R. M., Gibson, M., and Bittman, E. L. Circadian rhythmicity restored by

neural transplant: Immunocytochemical characterization with the host brain. *Journal of Neuroscience,* 1987, *7,* 1626–1638.

Leibenluft, E., and Wehr, T. A. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *American Journal of Psychiatry,* 1992, *149,* 159–168.

Leibowitz, S. F., Weiss, G. F., and Suh, J. S. Medial hypothalamic nuclei mediate serotonin's inhibitory effect on feeding behavior. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior,* 1990, *37,* 735–742.

Lejeune, F., Gobert, A., and Millan, M. J. The selective neurokinin (NK_1) antagonist, GR205,171, stereospecifically enhances mesocortical dopaminergic transmission in the rat: A combined dialysis and electrophysiological study. *Brain Research,* 2002, *935,* 134–139.

Leon, M. Plasticity of olfactory output circuits related to early olfactory learning. *Trends in Neurosciences,* 1987, *10,* 434–438.

Leonard, C. M., Rolls, E. T., Wilson, F. A. W., and Baylis, G. C. Neurons in the amygdala of the monkey with responses selective for faces. *Behavioral Brain Research,* 1985, *15,* 159–176.

Leonard, C. S., Kerman, I., Blaha, G., Taveras, E., and Taylor, B. Interdigitation of nitric oxide synthase-, tyrosine hydroxylase-, and serotonin-containing neurons in and around the laterodorsal and pedunculopontine tegmental nuclei of the guinea pig. *Journal of Comparative Neurology,* 1995, *362,* 411–432.

Leonard, H. L., Lenane, M. C., Swedo, S. E., Rettew, D. C., and Rapoport, J. L. A double-blind comparison of clomipramine and desipramine treatment of severe onychophagia (nail biting). *Archives of General Psychiatry,* 1992b, *48,* 821–827.

Leonard, H. L., Lenane, M. C., Swedo, S. E., Rettew, D. C., Gershon, E. S. and Rapoport, J. L. Tics and Tourette's disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *American Journal of Psychiatry,* 1992a, *149,* 1244–1251.

Leonard, H. L., Swedo, S. E., Rapoport, J. L., Koby, E. V., Lenane, M. C., Cheslow, D. L., and Hamburger, S. D. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents: A double-blind crossover comparison. *Archives of General Psychiatry,* 1989, *46,* 1088–1092.

Leonard, H. L., Swedo, S. E., Rapoport, J. L., Rickler, K. C., Topol, D., Lee, S., and Rettew, D. Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Advances in Neurology,* 1992c, *58,* 83–93.

Leor, J., Poole, W. K., and Kloner, R. A. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *New England Journal of Medicine,* 1996, *334,* 413–419.

LeSauter, J., and Silver, R. Localization of a suprachiasmatic nucleus subrevion regulating locomotor rhythmicity. *Journal of Neuroscience,* 1999, *19,* 5574–5585.

Lesch, K. P., and Mossner, R. Genetically driven variation in serotonin uptake: Is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biological Psychiatry,* 1988, *44,* 179–192.

Leshner, A. I. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *The New England Journal of Medicine,* 1996, *335,* 128–129.

Lesser, R. Selective preservation of oral spelling without semantics in a case of multi-infarct dementia. *Cortex,* 1989, *25,* 239–250.

Lester, L. S., and Fanselow, M. S. Exposure to a cat produces opioid analgesia in rats. *Behavioral Neuroscience,* 1985, *99,* 756–759.

LeVay, S. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science,* 1991, *253,* 1034–1037.

Levenson, R. W., Ekman, P., and Friesen, W. V. Voluntary facial action generates emotion-specific autonomic nervous system activity. *Psychophysiology,* 1990, *27,* 363–384.

Levine, J. A., Eberhardt, N. L., and Jensen, M. D. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science,* 1999, *283,* 212–214.

Levine, J. A., Schleusner, S. J., and Jensen, M. D. Energy expenditure of nonexercise activity. *American Journal of Clinical Nutrition,* 2000, *72,* 1451–1454.

Levine, J. D., Gordon, N. C., and Fields, H. L. The role of endorphins in placebo analgesia. In *Advances in Pain Research and Therapy, Vol. 3,* edited by J. J. Bonica, J. C. Liebeskind, and D. Albe-Fessard. New York: Raven Press, 1979.

Levy, F., Hay, D. A., McStephen, M., Wood, C., and Waldman, I. Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry,* 1997, *36,* 737–744.

Lewin, R. Big first scored with nerve diseases. *Science,* 1989, *245,* 467–468.

Lewis, D. A., and Levitt, P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience,* 2002, *25,* 409–432.

Lewis, D. A., and Smith, R. E. Steroid-induced psychiatric syndromes: A report of 14 cases and a review of the literature. *Journal of the Affective Disorders,* 1983, *5,* 19–32.

Lewis, E. B. Clusters of master control genes regulate the development of higher organisms. *Journal of the American Medical Association,* 1992, *267,* 1524–1531.

Lewy, A. J., Bauer, V. K., Cutler, N. L., Sack, R. L., Ahmed, S., Thomas, K. H., Blood, M. L., Latham Jackson, J. M. Morning vs evening light treatment of patients with winter depression, *Archives of General Psychiatry,* 1998, *55,* 890–896.

Li, B.-H., and Rowland, N. E. Effects of vagotomy on cholecystokinin- and dexfenfluramine-induced fos-like immunoreactivity in the rat brain. *Brain Research Bulletin,* 1995, *37,* 589–593.

Li, B.-H., Spector, A. C., and Rowland, N. E. Reversal of dexfenfluramine-induced anorexia and c-Fos/c-Jun expression by lesion in the lateral parabrachial nucleus. *Brain Research,* 1994, *640,* 255–267.

Li, C., Chen, P., and Smith, M. S. Identification of neuronal input to the arcuate nucleus (ARH) activated during lactation: Implications in the activation of neuropeptide Y neurons. *Brain Research,* 1999, *824,* 267–276.

Li, J. Y., Finniss, S., Yang, Y. K., Zeng, Q., Qu, S. Y., Barsh, G., Dickinson, C., and Gantz, I. Agouti-related protein-like immunoreactivity: characterization of release from hypothalamic tissue and presence in serum. *Endocrinology,* 2000, *141,* 1942–1950.

Li, S.-H., Lam, S., Cheng, A. L., and Li, X.-J. Intranuclear huntingtin increases the expression of caspase-1 and induces apoptosis. *Human Molecular Genetics,* 2000, *9,* 2859–2867.

Li, T.-K., Lumeng, L., and Doolittle, D. P. Selective breeding for alcohol preference and associated responses. *Behavioral Genetics,* 1993, *23,* 163–170.

Li, X.-J., Sharp, A. H., Li, S.-H., Dawson, T. M., Snyder, S. H., and Ross, C. A. Huntingtin-associated protein (HAP1): Discrete neuronal localizations in the brain resemble those of neuronal nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1996, *93,* 4839–4844.

Li., X.-J., Sharp, A. H., Nucifora, F. C., Schilling, G., Lanahan, A., Worley, P., Snyder, S. H., and Ross, C. A. A huntingtin-associated protein enriched in brain with implications for pathology. *Nature,* 1995, *378,* 398–402.

Li, X.-W., Li, T.-K., and Froelich, J. C. Enhanced sensitivity of the nucleus accumbens proenkephalin system to alcohol in rats selectively bred for alcohol preference. *Brain Research,* 1998, *794,* 35–47.

Liao, D., Hessler, N. A., and Malinow, R. Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature,* 1995, *375,* 400–404.

Lidberg, L., Asberg, M., and Sundqvist-Stensman, U. B. 5-Hydroxyindoleacetic acid levels in attempted suicides who have killed their children. *Lancet,* 1984, *2,* 928.

Lidberg, L., Tuck, J. R., Asberg, M., Scalia-Tomba, G. P., and Bertilsson, L. Homicide, suicide and CSF 5-HIAA. *Acta Psychiatrica Scandanavica,* 1985, *71,* 230–236.

Liljequist, S. The competitive NMDA receptor antagonist, CGP 39551, inhibits ethanol withdrawal seizures. *European Journal of Pharmacology,* 1991, *192,* 197–198.

Lin, J. S., Sakai, K., and Jouvet, M. Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat. *Neuropharmacology,* 1998, *27,* 111–122.

Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., Qiu, X., de Jong, P. J., Nishino, S., and Mignot, E. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2. *Cell,* 1999, *98,* 365–376.

Lindemann, B. Taste reception. *Physiological Reviews,* 1996, *76,* 719–766.

Links, J. M., Zubieta, J. K., Meltzer, C. G., Stumpf, M. J., and Frist, J. J. Influence of spatially heterogenous background activity on "hot object" quantitation in brain emission computed tomography. *Journal of Computer Assisted Tomography,* 1996, *20,* 680–687.

Liotti, M., Mayberg, H. S., McGinnis, S., Brannan, S. L., and Jerabek, P. Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: Mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 1830–1840.

Lisk, R. D., Pretlow, R. A., and Friedman, S. Hormonal stimulation necessary for elicitation of maternal nest-building in the mouse (*Mus musculus*). *Animal Behaviour,* 1969, *17,* 730–737.

Lisman, J. E., and Zhabotinsky, A. M. A model of synaptic memory: a CaMKII/PP1 switch that potentiates transmission by organizing an AMPA receptor anchoring assembly. *Neuron,* 2001, *31,* 191–201.

Liuzzi, F. J., and Lasek, R. J. Astrocytes block axonal regeneration in mammals by activating the physiological stop pathway. *Science,* 1987, *237,* 642–645.

Livingstone, M. S., and Hubel, D. Segregation of form, color, movement, and depth: Anatomy, physiology, and perception. *Science,* 1988, *240,* 740–749.

Livingstone, M. S., and Hubel, D. H. Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *Journal of Neuroscience,* 1984, *4,* 309–356.

Livingstone, M. S., and Hubel, D. H. Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth. *Journal of Neuroscience,* 1987, *7,* 3416–3468.

Lledo, P. M., Hjelmstad, G. O., Mukherji, S., Soderling, T. R., Malenka, R. C., and Nicoll, R. A. Calcium/calmodulin-dependent kinase II and long-term potentiation enhance synaptic transmission by the same mechanism. *Proceedings of the National Academy of Scienc, USA,* 1995, *92,* 11175–11179.

Llorca, P. M., Chereau, I., Bayle, F. J., and Lancon, C. Tardive dyskinesias and antipsychotics: A review. *European Psychiatry,* 2002, *17,* 129–138.

Loeb, G. E. Cochlear prosthetics. *Annual Review of Neuroscience,* 1990, *13,* 357–371.

Loewenstein, W. R., and Mendelson, M. Components of receptor adaptation in a Pacinian corpuscle. *Journal of Physiology (London),* 1965, *177,* 377–397.

Loftus, T. M., Jaworsky, D. E., Frehywot, G. L., Townsend, C. A., Ronnett, G. V., Lane, M. D., and Kuhajda, F. P. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. *Science,* 2000, *288,* 2379–2381.

Logan, F. A. Decision making by rats: Delay versus amount of reward. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1965, *59,* 1–12.

Logothetis, N. K., Pauls, J., and Poggio, T. Shape representation in the inferior temporal cortex of monkeys. *Current Biology,* 1995, *5,* 552–563.

Lohr, J. B., Caligiuri, M. P., Edson, R., Lavori, P., Adler, L. A., Rotrosen, J., and Hitzemann, R. Treatment predictors of extrapyramidal side effects in patients with tardive dyskinesia: Results from Veterans Affairs Cooperative Study 394. *Journal of Clinical Psychopharmacology,* 2002, *22,* 196–200.

Lohse, P., Lohse, P., Chahrokh-Zadeh, S., and Seidel, D. The acid lipase family: Three enzymes, one highly conserved gene structure. *Journal of Lipid Research,* 1997, *38,* 880–891.

Lømo, T. Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. *Acta Physiologica Scandinavica,* 1966, *68* (Suppl. 227), 128.

Lopez, M., Seoane, L., Garcia, M. C., Lago, F., Casanueva, F. F., Senaris, R., and Dieguez, C. Leptin regulation of prepro-orexin and orexin receptor mRNA levels in the hypothalamus. *Biochemistry and Biophysics Research Communications,* 2000, *269,* 41–45.

Loscher, W., Annies, R., and Honack, D. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist MK-801 induces increases in dopamine and serotonin metabolism in several brain regions of rats. *Neuroscience Letters,* 1991, *128,* 191–194.

Lowe, T. L., Tanaka, K., Seashore, M. R., Young, J. G., and Cohen, D. J. Detection of phenylketonuria in autistic and psychotic children. *Journal of the American Medical Association,* 1980, *243,* 126–128.

Lu, E., Willard, D., Patel, I. R., Kadwell, S., Overton, L., Kost, T., Luther, M., Chen, W., Woychik, R. P., and Wilkison, W. O. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature,* 1994, *371,* 799–802.

Lu, J., Greco, M. A., Shiromani, P., and Saper, C. B. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* 3830–3842.

Lu, J., Zhang, Y.-H., Chou, T. C., Gaus, S. E., Elmquist, J. K., Shiromani, P., and Saper, C. B. Contrasting effects of ibotenate lesions of the paraventricular nucleus and subparaventricular zone on sleep-wake cycle and temperature regulation. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 4864–4874.

Lu, X.-C. M., and Slotnick, B. M. Olfaction in rats with extensive lesions of the olfactory bulbs: Implications for odor coding. *Neuroscience,* 1998, *84,* 849–866.

Lucas, B. K., Ormandy, C. J., Binart, N., Bridges, R. S., and Kelley, P. A. Null mutation of the prolactin receptor gene produces a defect in maternal behavior. *Endocrinology,* 1998, *139,* 4102–4107.

Lupien, S., Lecours, A. R., Schwartz, G., Sharma, S., Hauger, R. L., Meaney, M. J., and Nair, N. P. V. Longitudinal study of basal cortixol levels in healthy elderly subjects: Evidence for subgroups. *Neurobiology of Aging,* 1996, *17,* 95–105.

Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., and Rizzolatti, G. Corticocortical connections of area F3 (SMA proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology,* 1993, *228,* 114–140.

Luquin, M. R., Montoro, R. J., Guillen, J., Saldise, L., Insausti, R., Del Rio, J., and Lopez-Barneo, J. Recovery of chronic parkinsonian monkeys by autotransplants of carotid-body cell aggregates into the putamen. *Neuron,* 1999, *22,* 743–750.

Lüscher, C., Xia, H., Beattie, E. C., Carroll, R. C., von Zastrow, M., Malenka, R. C., and Nicoll, R. A. Role of AMPA receptor cycling in synaptic transmission and plasticity. *Neuron,* 1999, *24,* 649–658.

Lutz, T. A., Diener, M., and Scharrer, E. Introportal mercaptoacetate infusion increases afferent activity in the common hepatic vagus branch of the rat. *American Journal of Physiology,* 1997, *273,* R442–R445.

Luzzi, S., Pucci, E., Di Bella, P., and Piccirilli, M. Topographical disorientation consequent to amnesia of spatial location in a patient with right parahippocampal damage. *Cortex,* 2000, *36,* 427–434.

Lydic, R., Baghdoyan, H. A., Hibbard, L., Bonyak, E. V., DeJoseph, M. R., and Hawkins, R. A. Regional brain glucose metabolism is altered during rapid eye movement sleep in the cat: A preliminary study. *Journal of Comparative Neurology,* 1991, *304,* 517–529.

Lydic, R., McCarley, R. W., and Hobson, J. A. The time-course of dorsal raphe discharge, PGO waves and muscle tone averaged across multiple sleep cycles. *Brain Research,* 1983, *274,* 365–370.

Lydon, J. P., DeMayo, F. J., Funk, C. R., Mani, S. K., Hughes, A. R., Montgomery, C. A., Shyamala, G., Conneely, O. M., and O'Malley, B. W. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleitropic reproductive abnormalities. *Genes and Development,* 1995, *15,* 2266–2278.

Lynch, G., Larson, J., Kelso, S., Barrionuevo, G., and Schottler, F. Intracellular injections of EGTA block induction of long-term potentiation. *Nature,* 1984, *305,* 719–721.

Lynch, G., Larson, J., Staubli, U., and Granger, R. Variants of synaptic potentiation and different types of memory operations in hippocampus and related structures. In *Memory: Organization and Locus of Change,* edited by L. R. Squire, N. M. Weinberger, G. Lynch, and J. L. McGaugh. New York: Oxford University Press, 1991.

Lytton, W. W., and Brust, J. C. M. Direct dyslexia: Preserved oral reading of real words in Wernicke's aphasia. *Brain,* 1989, *112,* 583–594.

Ma, W., Miao, Z., and Novotny, M. Induction of estrus in grouped female mice (*Mus domesticus*) by synthetic analogs of preputial gland constituents. *Chemical Senses,* 1999, *24,* 289–293.

MacKinnon, D. F., Jamison, K. R., and DePaulo, J. R. Genetics of manic depressive illness. *Annual Review of Neuroscience,* 1997, *20,* 355–373.

MacLean, H. E., Warne, G. L., and Zajac, J. D. Defects of androgen receptor function: From sex reversal to motor-neuron disease. *Molecular and cellular Endocrinology,* 1995, *112,* 133–141.

MacLean, P. D. Psychosomatic disease and the "visceral brain": Recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic Medicine,* 1949, *11,* 338–353.

Madden, P. A. F., Heath, A. C., Rosenthal, N. E., and Martin, N. G. Seasonal changes in mood and behavior: The role of genetic factors. *Archives of General Psychiatry,* 1996, *53,* 47–55.

Madsen, P. L., Holm, S., Vorstrup, S., Friberg, L., Lassen, N. A., and Wildschiodtz, G. Human regional cerebral blood flow during rapid-eye-movement sleep. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism,* 1991, *11,* 502–507.

Magee, J. C., and Johnston, D. A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science,* 1997, *275,* 209–213.

Magert, H. J., Cieslak, A., Alkan, O., Luscher, B., Kauffels, W., and Forssmann, W. G. The golden hamster aphrodisin gene: Structure, expression in parotid glands of female animals, and comparison with a similar murine gene. *Journal of Biological Chemistry,* 1999, *274,* 444–450.

Magistretti, P. J., Pellerin, L., Rothman, D. L., and Shulman, R. G. Energy on demand. *Science,* 1999, *283,* 496–497.

Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S. J., Frith, C. D., and O'Keefe, J. Knowing where and getting there: A human navigation network. *Science,* 1998, *280,* 921–924.

Maguire, E. A., Frackowiak, R. S. J., and Frith, C. D. Recalling routes around London: Activation of the right hippocampus in taxi drivers. *Journal of Neuroscience,* 1997, *17,* 7103–7110.

Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., and Frith, C. D. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 2000, *97,* 4398–4403.

Maier, S. F., Drugan, R. C., and Grau, J. W. Controllability, coping behavior, and stress-induced analgesia in the rat. *Pain,* 1982, *12,* 47–56.

Maksay, G., and Ticku, M. K. Dissociation of [^{35}S]t-butylbicyclophosphorothionate binding differentiates convulsant and depressant drugs that modulate GABAergic transmission. *Journal of Neurochemistry,* 1985, *44,* 480–486.

Malach, R., Reppas, J. B., Benson, R. R., Kwong, K. K., Jiang, H., Kennedy, W. A., Ledden, P. J., Brady, T. J., Rosen, B. R., and Tootell, R. B. H. Object-related activity revealed by functional magnetic resonance imaging in human occipital cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1995, *92,* 8135–8139.

Malamut, B. L., Graff-Radford, N., Chawluk, J., Grossman, R. I., and Gur, R. C. Memory in a case of bilateral thalamic infarction. *Neurology,* 1992, *42,* 163–169.

Malaspina, D., Harlap, S., Fenning, S., Heiman, D., Nahon, D., Feldman, D., and Susser, E. S. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry,* 2001, *58,* 361–367.

Maldonado, R., and Koob, G. F. Destruction of the locus coeruleus decreases physical signs of opiate withdrawal. *Brain Research,* 1993, *605,* 128–138.

Maldonado, R., and Rodriguez de Fonseca, F. Cannabinoid addiction: Behavioral models and neural correlates. *Journal of Neuroscience,* 2002, *22,* 3326–3331.

Maldonado, R., Blendy, J. A., Tzavara, E., Gass, P., Roques, B. P., Hanoune, J., and Schutz, G. Reduction of morphine abstinence in mice with a mutation in the gene encoding CREB. *Science,* 1996, *273,* 657–659.

Maldonado, R., Stinus, L., Gold, L. H., and Koob, G. F. Role of different brain structures in the expression of the physical morphine-withdrawal syndrome. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 1992, *261,* 669–677.

Malhotra, A. K., Adler, C. M., Kennison, S. D., Elman, I., Pickar, D., and Breier, A. Clozapine blunts N-methyl-D-aspartate antagonist-induced psychosis: a study with ketamine. *Biological Psychiatry,* 1997, *42,* 664–668.

Malizia, A. L., Cunningham, V. J., Bell, C. J., Liddle, P. F., Jones, T., and Nutt, D. J. Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: Preliminary results from a quantitative PET study. *Archives of General Psychiatry,* 1998, *55,* 15–20.

Mallow, G. K. The relationship between aggression and cycle stage in adult female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Dissertation Abstracts,* 1979, *39,* 3194.

Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., and Buck, L. B. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell,* 1999, *96,* 713–723.

Malsbury, C. W. Facilitation of male rat copulatory behavior by electrical stimulation of the medial preoptic area. *Physiology and Behavior,* 1971, *7,* 797–805.

Manji, H. K., and Lenox, R. H. Lithium: A molecular transducer of mood-stabilization in the treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology,* 1998, *19,* 161–166.

Manji, H. K., Moore, G. J., and Chen, G. Bipolar disorder: Leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilisers. *British Journal of Psychiatry,* 2001, *178* (Suppl. 41), S107–S109.

Mann, J. J., Malone, K. M., Diehl, D. J., Perel, J., Nichols, T. E., and Mintun, M. A. positron emission tomographic imaging of serotonin activation effects on prefrontal cortex in healthy volunteers. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism,* 1996, *16,* 418–426.

Mann, M. A., Konen, C., and Svare, B. The role of progesterone in pregnancy-induced aggression in mice. *Hormones and Behavior,* 1984, *18,* 140–160.

Manning, L., and Campbell, R. Optic aphasia with spared action naming: A description and possible loci of impairment. *Neuropsychologia,* 1992, *30,* 587–592.

Mansvelder, H. D., and McGehee, D. S. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron,* 2000, *27,* 349–357.

Mantyh, P. W. Connections of midbrain periaqueductal gray in the monkey. II. Descending efferent projections. *Journal of Neurophysiology,* 1983, *49,* 582–594.

Mantyh, P. W., Hunt, S. P., and Maggio, J. E. Substance P receptors: Localization by light microscopic autoradiography in rat brain using [3H]SP as the radioligand. *Brain Research,* 1984, *30,* 147–165.

Mantzoros, C., Flier, J. S., Lesem, M. D., Brewerton, T. D., and Jimerson, D. C. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: Correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* 1997, *82,* 1845–1851.

Manuck, S. B., Kaplan, J. R., and Clarkson, T. B. Behaviorally-induced heart rate reactivity and atherosclerosis in cynomolgous monkeys. *Psychosomatic Medicine,* 1983, *45,* 95–108.

Manuck, S. B., Kaplan, J. R., and Matthews, K. A. Behavioral antecedents of coronary heart disease and atherosclerosis. *Arteriosclerosis,* 1986, *6,* 1–14.

Maquet, P. Sleep function(s) and cerebral metabolism. *Behavioural Brain Research,* 1995, *69,* 75–83.

Maquet, P., Dive, D., Salmon, E., Sadzot, B., Franco, G., Poirrier, R., Von Frenckell, R., and Franck, G. Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain Research,* 1990, *513,* 136–143.

Marcotte, D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *Journal of Affective Disorders,* 1998, *50,* 245–251.

Maren, S. Auditory fear conditioning increases CS-elicited spike firing in lateral amygdala neurons even after extensive overtraining. *European Journal of Neuroscience,* 2000, *12,* 4047–4054.

Maret, G., Testa, B., Jenner, P., el Tayar, N., and Carrupt, P. A. The MPTP story: MAO activates tetrahydropyridine derivatives to toxins causing parkinsonism. *Drug Metabolism Review,* 1990, *22,* 291–332.

Margolin, D. I., and Goodman-Schulman, R. Oral and written spelling impairments. In *Cognitive Neuropsychology in Clinical Practice,* edited by D. I. Margolin. New York: Oxford University Press, 1992.

Margolin, D. I., and Walker, J. A. Personal communication, 1981.

Margolin, D. I., Marcel, A. J., and Carlson, N. R. Common mechanisms in dysnomia and post-semantic surface dyslexia: Processing deficits and selective attention. In *Surface Dyslexia: Neuropsychological and Cognitive Studies of Phonological Reading,* edited by M. Coltheart. London: Lawrence Erlbaum Associates, 1985.

Marrocco, R. T., Witte, E. A., and Davidson, M. C. Arousal systems. *Current Opinion in Neurobiology,* 1994, *4,* 166–170.

Marshall, B. E., and Longnecker, D. E. General anesthetics. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics,* edited by Goodman, L. S., Gilman, A., Rall, T. W., Nies, A. S., and Taylor, P. New York: Pergamon Press, 1990.

Marshall, J. C., and Newcombe, F. Patterns of paralexia: A psycholinguistic approach. *Journal of Psycholinguistic Research,* 1973, *2,* 175–199.

Marson, L. Central nervous system neurons identified after injection of pseudorabies virus into the rat clitoris. *Neuroscience Letters,* 1995, *190,* 41–44.

Marson, L., and McKenna, K. E. CNS cell groups involved in the control of the ishiocavernosus and bulbospongiosus muscles: A transneuronal tracing study using pseudorabies virus. *Journal of Comparative Neurology,* 1996, *374,* 161–179.

Martin, A., Wiggs, C. L., Ungerleider, L. G., and Haxby, J. V. Neural correlates of category-specific knowledge. *Nature,* 1996, *379,* 649–652.

Martin, P. R., White, A. J., Goodchild, A. K., Wilder, H. D., and Sefton, A. E. *European Journal of Neuroscience,* 1997, *9,* 1536–1541.

Martin-Santos, R., Bulbena, A., Porta, M., Gago, J., Molina, L., and Duro, J. C. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *American Journal of Psychiatry,* 1998, *155,* 1578–1583.

Mas, M. Neurobiological correlates of masculine sexual behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1995, *19,* 261–277.

Masland, R. H. Neuronal diversity in the retina. *Current Opinion in Neurobiology,* 2001, *11,* 431–436.

Mather, P., Nicolaïdis, S., and Booth, D. A. Compensatory and conditioned feeding responses to scheduled glucose infusions in the rat. *Nature,* 1978, *273,* 461–463.

Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., and Bonner, T. I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature,* 1990, *346,* 561–564.

Matsunami, H., Montmayeur, J.-P., and Buck, L. B. A family of candidate taste receptors in human and mouse. *Nature,* 2000, *404,* 601–604.

Matteo, S., and Rissman, E. F. Increased sexual activity during the midcycle portion of the human menstrual cycle. *Hormones and Behavior,* 1984, *18,* 249–255.

Matthes, H. W. D., Maldonado, R., Simonin, F., Valverde, O., Slowe, S., Kitchen, I., Befort, K., Dierich, A., Le Meur, M., Dolle, P., Tzavara, E., Hanoune, J., Roques, B. P., and Kieffer, B. L. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the Mu-opioid-receptor gene. *Nature,* 1996, *383,* 819–823.

Matthews, D. B., Simson, P. E., and Best, P. J. Ethanol alters spatial processing of hippocampal place cells: A mechanism for impaired navigation when intoxicated. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research,* 1996, *20,* 404–407.

Matuzawa, R. Colour naming and classification in a chimpanzee. *Journal of Human Evolution,* 1985, *14,* 283–291.

Maunsell, J. H. R. Functional visual streams. *Current Opinion in Neurobiology,* 1992, *2,* 506–510.

Mawson, A. R. Anorexia nervosa and the regulation of intake: A review. *Psychological Medicine,* 1974, *4,* 289–308.

Mayer, D. J., and Liebeskind, J. C. Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: An anatomical and behavioral analysis. *Brain Research,* 1974, *68,* 73–93.

Mayer, D. J., Price, D. D., Rafii, A., and Barber, J. Acupuncture hypalgesia: Evidence for activation of a central control system as a mechanism of action. In *Advances in Pain Research and Therapy, Vol. 1,* edited by J. J. Bonica and D. Albe-Fessard. New York: Raven Press, 1976.

Mazur, A. Hormones, aggression, and dominance in humans. In *Hormones and Aggressive Behavior,* edited by B. B. Svare. New York: Plenum Press, 1983.

Mazur, A., and Booth, A. Testosterone and dominance in men. *Behavioral and Brain Sciences,* 1998, *21,* 353–397.

Mazur, A., and Lamb, T. Testosterone, status, and mood in human males. *Hormones and Behavior,* 1980, *14,* 236–246.

McBride, W. J., Bodart, B., Lumeng, L., and Li, T. K. Association between low contents of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens and high alcohol preference. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research,* 1995, *19,* 1420–1422.

McBride, W. J., Murphy, J. M., Gatto, G. J., Levy, A. D., Lumeng, L., and Li, T.-K. Serotonin and dopamine systems regulating alcohol self-administration. *Alcohol and Alcoholism* (Suppl.), 1991, *1,* 411–416.

McCann, U. D., Wong, D. F., Yokoi, F., Villemagne, V., Dannls, R. F., and Ricaurte, G. A. Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: Evidence from positron emossion tomography studies with [^{11}C]WIN-35,428. *Journal of Neuroscience,* 1998, *18,* 8417–8422.

McCarley, R. W., and Hobson, J. A. The form of dreams and the biology of sleep. In *Handbook of Dreams: Research, Theory, and Applications,* edited by B. Wolman. New York: Van Nostrand Reinhold, 1979.

McCarthy, G., Blamire, A. M., Rothman, D. L., Gruetter, R., and Shulman, R. G. Echo-planat magnetic resonance imaging studies of frontal cortex activation during word generation in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1993, *90,* 4952–4956.

McCarthy, R. A., and Warrington, E. K. Evidence for modality-specific meaning systems in the brain. *Nature,* 1988, *334,* 428–435.

McCarthy, R. A., and Warrington, E. K. *Cognitive Neuropsychology: A Clinical Introduction.* San Diego: Academic Press, 1990.

McCaul, K. D., Gladue, B. A., and Joppa, M. Winning, losing, mood, and testosterone. *Hormones and Behavior,* 1992, *26,* 486–504.

McCleod, P., Dittrich, W., Driver, J., Perret, D., and Zihl, J. Preserved and impaired detection of structure from motion by a "motion blind" patient. *Vision and Cognition,* 1996, *3,* 363–391.

McClintock, M. K. Menstrual synchrony and suppression. *Nature,* 1971, *229,* 244–245.

McClintock, M. K., and Adler, N. T. The role of the female during copulation in wild and domestic Norway rats (*Rattus norvegicus*). *Behaviour,* 1978, *67,* 67–96.

McCormick, D. A. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *Journal of Clinical Neurophysiology,* 1992, *9,* 212–223.

McCoy, N. L., and Pitino, L. Pheromonal influences on sociosexual behavior in young women. *Physiology and Behavior,* 2002, *75,* 367–375.

McDonald, R. J., and White, N. M. A triple dissociation of memory systems: Hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behavioral Neuroscience,* 1993, *107,* 3–22.

McEwen, B. S., and Sapolsky, R. M. Stress and cognitive function. *Current Biology,* 1995, *5,* 205–216.

McFarland, K., and Kalivas, P. W. The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 8655–8663.

McFarlane, A. C., Atchison, M., and Yehuda, R. The acute stress response following motor vehicle accidents and its relation to PTSD. *Annals of the New York Academy of Science,* 1997, *821,* 437–441.

McGinty, D. J., and Sterman, M. B. Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. *Science,* 1968, *160,* 1253–1255.

McGrath, J. Hypothesis: Is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophrenia Research,* 1999, *40,* 173–177.

McGrath, J., Welham, J., and Pemberton, M. Month of birth, hemisphere of birth and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry,* 1995, *167,* 783–785.

McGregor, A., and Roberts, D. C. S. Dopaminergic antagonism within the nucleus accumbens or the amygdala produces differential effects on intravenous cocaine self-administration under fixed and progressive ratio schedules of reinforcement. *Brain Research,* 1993, *624,* 245–252.

McHugh, T. J., Blum, K. I., Tsien, J. Z., Tonegawa, S., and Wilson, M. A. Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice. *Cell,* 1996, *87,* 1339–1349.

McIver, B., Connacher, A., Whittle, I., Baylis, P., and Thompson, C. Adipsic hypothalamic diabetes insipidus after clipping of anterior communicating artery aneurysm. *British Medical Journal,* 1991, *303,* 1465–1467.

McKenna, T. M., Weinberger, N. M., and Diamond, D. M. Responses of single auditory cortical neurons to tone sequences. *Brain Research,* 1989, *481,* 142–153.

McLaughlin, S. K., McKinnon, P. J., Robichon, A., Spickofsky, N., and Margolskee, R. F. Gustducin and transducin: A tale of 2 G-proteins. *CIBA Foundation Symposia,* 1993, *179,* 186–200.

McMackin, D., Cockburn, J., Anslow, P., and Gaffan, D. Correlation of fornix damage with memory impairment in 6 cases of colloid cyst removal. *Acta Neurochirurigica,* 1995, *135,* 12–18.

McNaughton, B. L., Leonard, B., and Chen, L. Cortical-hippocampal interactions and cognitive mapping: A hypothesis based on reintegration of the parietal and inferotemporal pathways for visual processing. *Psychobiology,* 1989, *17,* 230–235.

Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A. T., Gopher, A., Almog, S., Martin, B. R., Compton, D. R., Pertwee, R. G., Griffin, G., Bayewitch, M., Barg, J., and Vogel, Z. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology,* 1995, *50,* 83–90.

Mechoulam, R., Hanus, L., and Fride, E. Towards cannabinoid drugs—Revisited. *Progress in Medicinal Chemistry,* 1998, *35,* 200–243.

Mednick, S. A., Machon, R. A., and Huttunen, M. O. An update on the Helsinki influenza project. *Archives of General Psychiatry,* 1990, *47,* 292.

Meesters, Y., Jansen, J. H. C., Beersma, D. G. M., Bouhuys, A. L., and Van den Hoofdakker, R. H. Light therapy for seasonal affective disorder. The effects of timing. *British Journal of Psychiatry,* 1995, *166,* 607–612.

Mehlman, P. T., Higley, J. D., Faucher, I., Lilly, A. A., Taub, D. M., Vickers, J., Suomi, S. J., and Linnoila, M. Correlation of CSF 5-HIAA concentration with sociality and the timing of emigration in free-ranging primates. *American Journal of Psychiatry,* 1995, *152,* 907–913.

Meijer, J. H., and Rietveld, W. J. Neurophysiology of the suprachiasmatic circadian pacemaker in rodents. *Physiological Reviews,* 1989, *69,* 671–707.

Melges, F. T. *Time and the Inner Future: A Temporal Approach to Psychiatric Disorders.* New York: John Wiley & Sons, 1982.

Mellet, E., Tzourio, N., Crivello, F., Jolio, M., Denis, M., and Mazoyer, B. Functional anatomy of spatial mental imagery generated from verbal instructions. *Journal of Neuroscience,* 1996, *16,* 6504–6512.

Melzak, R. Phantom limbs. *Scientific American,* 1992, *266(4),* 120–126.

Menco, B. P. M., Bruch, R. C., Dau, B., and Danho, W. Ultrastructural localization of olfactory transduction components: The G protein subunit G_{olf} and type III adenylyl cyclase. *Neuron,* 1992, *8,* 441–453.

Mercer, J. G., Hoggard, N., Williams, L. M., Lawrence, C. B., Hannah, L. T., Morgan, P. J., and Trayhurn, P. Coexpression of leptin receptor and preproneuropeptide Y mRNA in arcuate nucleus of mouse hypothalamus. *Journal of Neuroendocrinology,* 1996, *8,* 733–735.

Meredith, M. Chronic recording of vomeronasal pump activation in awake behaving hamsters. *Physiology and Behavior,* 1994, *56,* 345–354.

Meredith, M., and O'Connell, R. J. Efferent control of stimulus access to the hamster vomeronasal organ. *Journal of Physiology,* 1979, *286,* 301–316.

Mereu, G., Yoon, K.-W. P., Boi, V., Gessa, G. L., Naes, L., and Westfall, T. C. Preferential stimulation of ventral tegmental area dopaminergic neurons by nicotine. *European Journal of Pharmacology,* 1987, *141,* 395–400.

Mesches, M. H., Fleshner, M., Heman, K. L., Rose, G. M., and Diamond, D. M. Exposing rats to a predator blocks primed burst potentiation in the hippocampus *in vitro*. *Journal of Neuroscience,* 1999, *19,* RC18(1–5).

Mesulam, M.-M. Frontal cortex and behavior. *Annals of Neurology,* 1986, *19,* 320–325.

Meyer-Bahlburg, H. F. L. Psychoendocrine research on sexual orientation: Current status and future options. *Progress in Brain Research,* 1984, *63,* 375–398.

Meyer-Bahlburg, H. F. L. Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism clinics of North America,* 2001, *30,* 155–171.

Mignot, E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology,* 1998, *50,* S16–S22.

Miller, E. K., Erickson, C. A., and Desimone, R. Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *Journal of Neuroscience,* 1996, *16,* 5154–5167.

Miller, M. T., and Strömland, K. Thalidomide embryopathy: An insight into autism. *Teratology,* 1993, *47,* 387–388.

Miller, N. E. Understanding the use of animals in behavioral research: Some critical issues. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1983, *406,* 113–118.

Miller, V. M., and Best, P. J. Spatial correlates of hippocampal unit activity are altered by lesions of the fornix and entorhinal cortex. *Brain Research,* 1980, *194,* 311–323.

Milner, A. D., Perrett, D. I., Johnston, R. S., and Benson, P. J. Perception and action in "visual form agnosia." *Brain,* 1991, *114,* 405–428.

Milner, B. Memory disturbance after bilateral hippocampal lesions. In *Cognitive Processes and the Brain,* edited by P. Milner and S. Glickman. Princeton, N.J.: Van Nostrand, 1965.

Milner, B. Memory and the temporal regions of the brain. In *Biology of Memory,* edited by K. H. Pribram and D. E. Broadbent. New York: Academic Press, 1970.

Milner, B., Corkin, S., and Teuber, H.-L. Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H. M. *Neuropsychologia,* 1968, *6,* 317–338.

Mindus, P., Rasmussen, S. A., and Lindquist, C. Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: Implications for understanding frontal lobe function. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences,* 1994, *6,* 467–477.

Mirenowicz, J., and Schultz, W. Importance of unpredictability for reward responses in primate dopamine neurons. *Journal of neurophysiology,* 1994, *72,* 1024–1027.

Mirenowicz, J., and Schultz, W. Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature,* 1996, *379,* 449–451.

Mishkin, M. Visual mechanisms beyond the striate cortex. In *Frontiers in Physiological Psychology,* edited by R. W. Russell. New York: Academic Press, 1966.

Mishkin, M., Ungerleider, L. G., and Macko, K. Object vision and spatial vision: Two cortical pathways. *Trends in Neuroscience,* 1983, *6,* 414–417.

Mitchell, J. E. Psychopharmacology of eating disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1989, *575,* 41–49.

Mitler, M. M. Evaluation of treatment with stimulants in narcolepsy. *Sleep,* 1994, *17,* S103–S106.

Mitsuno, K., Sasa, M., Ishihara, I., Ishikawa, M., and Kikuchi, H. LTP of mossy fiber-stimulated potentials in CA3 during learning in rats. *Physiology and Behavior,* 1994, *55,* 633–638.

Miyauchi, S., Takino, R., and Azakami, M. Evoked potentials during REM sleep reflect dreaming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology,* 1990, *76,* 19–28.

Moghaddam, B., and Bunney, B. S. Differential effect of cocaine on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens: Comparison to amphetamine. *Synapse,* 1989, *4,* 156–161.

Moldin, S. O., Reich, T., and Rice, J. P. Current perspectives on the genetics of unipolar depression. *Behavioral Genetics,* 1991, *21,* 211–242.

Mollon, J. D. "Tho' she kneel'd in that place where they grew . . .": The uses and origins of primate colour vision. *Journal of Experimental Biology,* 1989, *146,* 21–38.

Moltz, H., Lubin, M., Leon, M., and Numan, M. Hormonal induction of maternal behavior in the ovariectomized nulliparous rat. *Physiology and Behavior,* 1970, *5,* 1373–1377.

Mombaerts, P. Molecular biology of odorant receptors in vertebrates. *Annual Review of Neuroscience,* 1999, *22,* 487–510.

Monaghan, D. T., and Cotman, C. W. Distribution of NMDA-sensitive L-^{3}H-glutamate binding sites in rat brain as determined by quantitative autoradiography. *Journal of Neuroscience,* 1985, *5,* 2909–2919.

Money, J. Components of eroticism in man: Cognitional rehearsals. In *Recent Advances in Biological Psychiatry,* edited by J. Wortis. New York: Grune & Stratton, 1960.

Money, J., and Ehrhardt, A. *Man & Woman, Boy & Girl.* Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1972.

Money, J., Schwartz, M., and Lewis, V. G. Adult erotosexual status and fetal hormonal masculinization and demasculinization: 46,XX congenital virilizing adrenal hyperplasia and 46,XY androgen-insensitivity syndrome compared. *Psychoneuroendocrinology,* 1984, *9,* 405–414.

Montague, C. T., Farooqi, I. S., Whitehead, J. P., Soos, M. A., Rau, H., Wareham, N. J., Sewter, C. P., Digby, J. E., Mohammed, S. N., Hurst, J. A., Cheetham, C. H., Earley, A. R., Barnett, A. H., Prins, J. B., and O'Rahilly, S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature,* 1997, *387,* 903–908.

Montero, S., Fuentes, J. A., and Fernandez-Tome, P. Lesions of the ventral noradrenergic bundle prevent the rise in blood pressure induced by social deprivation stress in the rat. *Cellular and Molecular Neurobiology,* 1990, *10,* 497–505.

Moore, B. O., and Deutsch, J. A. An antiemetic is antidotal to the satiety effects of cholecystokinin. *Nature,* 1985, *315,* 321–322.

Moore, C. L. Interaction of species-typical environmental and hormonal factors in sexual differentiation of behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1986, *474,* 108–119.

Moore, C. L., Dou, H., and Juraska, J. M. Maternal stimulation affects the number of motor neurons in a sexually dimorphic

nucleus of the lumbar spinal cord. *Brain Research,* 1992, *572,* 52–56.

Moore, G. J., Bebchuk, J. M., Wilds, I. B., Chen, G., and Manji, H. K. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet,* 2000, *356,* 1241–1242.

Moore, R. Y., and Card, J. P. Intergeniculate leaflet: An anatomically and functionally distinct subdivision of the lateral geniculate complex. *Journal of Comparative Neurology,* 1994, *344,* 403–430.

Moore, R. Y., and Eichler, V. B. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research,* 1972, *42,* 201–206.

Moore, R. Y., Card, J. P., and Riley, J. N. The suprachiasmatic hypothalamic nucleus: Neuronal ultrastructure. *Neuroscience Abstracts,* 1980, *6,* 758.

Morales, F. R., Boxer, P. A., and Chase, M. H. Behavioral state-specific inhibitory postsynaptic potentials impinge on cat lumbar motoneurons during active sleep. *Experimental Neurology,* 1987, *98,* 418–435.

Moran, T. H., Shnayder, L., Hostetler, A. M., and McHugh, P. R. Pylorectomy reduces the satiety action of cholecystokinin. *American Journal of Physiology,* 1989, *255,* R1059–R1063.

Morgan, D., Grant, K. A., Gage, H. D., Mach, R. H., Kaplan, J. R., Prioleau, O., Nader, S. H., Buchheimer, N., Ehrenkaufer, R. L., and Nader, M. A. Social dominance in monkeys: Dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nature Neuroscience,* 2002, *5,* 169–174.

Mori, E., Ikeda, M., Hirono, N., Kitagaki, H., Imamura, T., and Shimomura, T. Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry,* 1999, *156,* 216–222.

Morris, J. S., de Gelder, B., Weiskrantz, L., and Dolan, R. J. Differential extrageniculostriate and amygdala responses to presentation of emotional faces in a cortically blind field. *Brain,* 2001, *124,* 1241–1252.

Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., Rowland, D., Young, A. W., Calder, A. J., and Dolan, R. J. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature,* 1996, *383,* 812–815.

Morris, N. M., Udry, J. R., Khan-Dawood, F., and Dawood, M. Y. Marital sex frequency and midcycle female testosterone. *Archives of Sexual Behavior,* 1987, *16,* 27–37.

Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., and O'Keefe, J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature,* 1982, *297,* 681–683.

Moscovitch, M., and Olds, J. Asymmetries in emotional facial expressions and their possible relation to hemispheric specialization. *Neuropsychologia,* 1982, *20,* 71–81.

Moscovitch, M., Kapur, S., Koehler, S., and Houle, S. Distinct neural correlates of visual long-term memory for spatial location and object identity: A positron emission tomography study in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 1995, *92,* 3721–3725.

Moscovitch, M., Winocur, G., and Behrmann, M. What is special about face recognition? Nineteen experiments on a person with visual object agnosia and dyslexia but normal face recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 1997, *9,* 555–604.

Motta, V., Penha, K., and Brandao, M. L. Effects of microinjections of mu-receptor and kappa-receptor agonists into the dorsal periaqueductal gray of rats submitted to the plus-maze test. *Psychopharmacology,* 1995, *120,* 470–474.

Mountcastle, V. B. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *Journal of Neurophysiology,* 1957, *20,* 408–434.

Mountcastle, V. B., Lynch, J. C., Georgopoulos, A., Sakata, H., and Acuna, C. Posterior parietal association cortex: Command functions for operations within extra-personal space. *Journal of Neurophysiology,* 1975, *38,* 871–908.

Mountjoy, K. G., Mortrud, M. T., Low, M. J., Simerly, R. B., and Cone, R. D. Localization of the melanocortin-r receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Molecular Endocrinology,* 1994, *8,* 1298–1308.

Mucha, R. F., and Herz, A. Motivational properties of kappa and mu opioid receptor agonists studied with place and taste preference conditioning. *Psychopharmacology,* 1985, *86,* 274–280.

Mukhametov, L. M. Sleep in marine mammals. In *Sleep Mechanisms,* edited by A. A. Borbély and J. L. Valatx. Munich: Springer-Verlag, 1984.

Munro, J. F., Stewart, I. C., Seidelin, P. H., Mackenzie, H. S., and Dewhurst, N. E. Mechanical treatment for obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1987, *499,* 305–312.

Murakami, N., Hayashida, T., Kuroiwa, T., Nakahara, K., Ida, T., Mondal, M. S., Nakazato, M., Kojima, M., and Kangawa, K. Role for central ghrelin in food intake and secretion profile of stomach ghrelin in rats. *Journal of Endocrinology,* 2002, *174,* 283–288.

Murphy, A. Z., and Hoffman, G. E. Distribution of gonadal steroid receptor-containing neurons in the preoptic-periaqueductal gray-brainstem pathway: A potential circuit for the initiation of male sexual behavior. *Journal of Comparative Neurology,* 2001 *438,* 191–212.

Murphy, J. M., McBride, W. J., Lumeng, L., and Li, T.-K. Contents of monoamines in forebrain regions of alcohol-preferring (P) and-nonpreferring (NP) lines of rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior,* 1987, *26,* 389–392.

Murray, A. M., Hyde, T. M., Knable, M. B., Herman, M. M., Bigelow, L. B., Carter, J. M., Weinberger, D. R., and Kleinman, J. E. Distribution of putative D4 dopamine receptors in postmortem striatum from patients with schizophrenia. *Journal of Neuroscience,* 1995, *15,* 2186–2191.

Murray, A. M., Ryoo, H., Gurevich, E., and Joyce, J. N. Localization of dopamine D_3 receptors to mesolimbic and D_2 receptors to mesostriatal regions of human forebrain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1994, *91,* 11271–11275.

Murray, C. J., and Lopez, A. D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet,* 1997, *349,* 180–183.

Murre, J. M. J., Graham, K. S., and Hodges, J. R. Semantic dementia: Relevance to connectionist models of long-term memory. *Brain,* 2001, *124,* 647–675.

Museo, G., and Wise, R. A. Place preference conditioning with ventral tegmental injections of cystine. *Life Sciences,* 1994, *55,* 1179–1186.

Mushiake, H., Inase, M., and Tanji, J. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *Journal of Neurophysiology,* 1991, *66,* 705–718.

Must, A., Spadano, J., Coakley, E. H., Field, A. E., Colditz, G., and Dietz, W. H. The disease burden associated with overweight and obesity. *Journal of the American Medical Association,* 1999, *282,* 1523–1529.

Myers, R. D., and Robinson, D. E. μ and D_2 receptor antisense oligonucleotides injected in nucleus accumbens suppress high alcohol intake in genetic drinking HEP rats. *Alcohol,* 1999, *18,* 225–233.

Myers, R. D., Wooten, M. H., Ames, C. D., and Nyce, J. W. Anorexic action of a new potential neuropeptide Y antagonist [D-Tyr27,36,D-Thr32]-NPY (27–36) infused into the hypothalamus of the rat. *Brain Research Bulletin,* 1995, *37,* 237–245.

Nadeau, S. E. Impaired grammar with normal fluency and phonology. *Brain,* 1988, *111,* 1111–1137.

Nader, K., Majidishad, P., Amorapanth, P., and LeDoux, J. E. Damage to the lateral and central, but not other, amygdaloid nuclei prevents the acquisition of auditory fear conditioning. *Learning and Memory,* 2001, *8,* 156–163.

Naeser, M. A., Palumbo, C. L., Helm-Estabrooks, N., Stiassny-Eder, D., and Albert, M. L. Severe nonfluency in aphasia: Role of the medial subcallosal fasciculus and other white matter pathways in recovery of spontaneous speech. *Brain,* 1989, *112,* 1–38.

Nafe, J. P., and Wagoner, K. S. The nature of pressure adaptation. *Journal of General Psychology,* 1941, *25,* 323–351.

Nakahara, D., Ozaki, N., Miura, Y., Miura, H., and Nagatsu, T. Increased dopamine and serotonin metabolism in rat nucleus accumbens produced by intracranial self-stimulation of medial forebrain bundle as measured by in vivo microdialysis. *Brain Research,* 1989, *495,* 178–181.

Nakamura, J., Endo, K., Sumida, T., and Hasegawa, T. Bilateral tactile agnosia: A case report. *Cortex,* 1998, *34,* 375–388.

Nakamura, T., and Gold, G. A cyclic nucleotide-gated conductance in olfactory receptor cilia. *Nature,* 1987, *325,* 442–444.

Nakazato, M., Mauakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., and Matsukura, S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature,* 2001, *409,* 194–198.

Nambu, T., Sakurai, T., Mizukami, K., Hosoya, Y., Yanagisawa, M., and Goto, K. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Research,* 1999, *827,* 243–260.

Naranjo, C. A., Poulos, C. X., Bremner, K. E., and Lanctot, K. L. Citalopram decreases desirability, liking, and consumption of alcohol in alcohol-dependent drinkers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics,* 1992, *51,* 729–739.

Narayan, S. S., Temchin, A. N., Recio, A., and Ruggero, M. A. Frequency tuning of basilar membrane and auditory nerve fibers in the same cochlae. *Science,* 1998, *282,* 1882–1884.

Nathans, J., Piantanida, T. P., Eddy, R. L., Shows, T. B., and Hogness, D. S. Molecular genetics of inherited variation in human color vision. *Science,* 1986, *232,* 203–210.

Nauta, W. J. H. Hypothalamic regulation of sleep in rats: Experimental study. *Journal of Neurophysiology,* 1946, *9,* 285–316.

Nauta, W. J. H. Some efferent connections of the prefrontal cortex in the monkey. In *The Frontal Granular Cortex and Behavior,* edited by J. M. Warren and K. Akert. New York: McGraw-Hill, 1964.

Navarro, M., Carrera, M. R. A., Fratta, W., Valverde, O., Cossu, G., Fattore, L., Chowen, J. A., Gómez, R., del Arco, I., Vallanúa, M. A., Maldonado, R., Koob, G. F., and Rodriguez de Fonseca, F. Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 5344–5350.

Nef, P., Hermansborgmeyer, I., Artierespin, H., Beasley, L., Dionne, V. E., and Heinemann, S. F. Spatial pattern of receptor expression in the olfactory epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA),* 1992, *89,* 8948–8952.

Nestler, E. J. Under siege: The brain on opiates. *Neuron,* 1996, *16,* 897–900.

Neumeister, A., Goessler, R., Lucht, M., Kapitany, T., Bamas, C., and Kasper, S. Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biological Psychiatry,* 1996, *39,* 16–21.

New, A. S., Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Goodman, M., Reynolds, D., Mitropoulou, V., Sprung, L., Shaw, R. B., Koenigsberg, H., Platholi, J., Silverman, J., and Siever, L. J. Blunted prefrontal cortical 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography response to meta-chlorophenylpiperazine in impulsive aggression. *Archives of General Psychiatry,* 2002, *59,* 621–629.

Nichelli, P., Grafman, J., Pietrini, P., Clark, K., Lee, K. Y., and Miletich, R. Where the brain appreciates the moral of a story. *NeuroReport,* 1995, *6,* 2309–2313.

Nicholl, C. S., and Russell, R. M. Analysis of animal rights literature reveals the underlying motives of the movement: Ammunition for counter offensive by scientists. *Endocrinology,* 1990, *127,* 985–989.

Nicholls, P., and Wenner, C. E. Release of respiratory control by uncouplers: The question of stoichiometry. *Archives of Biochemistry and Biophysics,* 1972, *151,* 206–215.

Nicolas, A., Petit, D., Rompre, S., and Montplaisir, J. Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clinical Neurophysiology,* 2001, *112,* 521–527.

Nicoll, R. A., and Malenka, R. C. A tale of two transmitters. *Science,* 1998, *281,* 360–361.

Nicoll, R. A., Alger, B. E., and Jarh, C. E. Enkephalin blocks inhibitory pathways in the vertebrate CNS. *Nature,* 1980, *287,* 22–25.

Nilsson, O. G., Shapiro, M. L., Gage, F. H., Olton, D. S., and Björklund, A. Spatial learning and memory following fimbria-fornix transection and grafting of fetal septal neurons to the hippocampus. *Experimental Brain Research,* 1987, *67,* 195–215.

Nisell, M., Nomikos, G. G., and Svensson, T. H. Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is

regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse,* 1994, *16,* 36–44.

Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Lammers, G. J., and Mignot, E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet,* 2000, *355,* 39–40.

Noirot, E. Selective priming of maternal responses by auditory and olfactory cues from mouse pups. *Developmental Psychobiology,* 1972, *5,* 371–387.

Nonogaki, K., Strack, A. M., Dallman, M. F., and Tecott, L. H. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT_{2C} receptor gene. *Nature Medicine,* 1998, *4,* 1152–1156.

Norgren, R., and Grill, H. Brain-stem control of ingestive behavior. In *The Physiological Mechanisms of Motivation,* edited by D. W. Pfaff. New York: Springer-Verlag, 1982.

Novin, D., VanderWeele, D. A., and Rezek, M. Hepatic-portal 2-deoxy-D-glucose infusion causes eating: Evidence for peripheral glucoreceptors. *Science,* 1973, *181,* 858–860.

Novotny, M. V., Ma, W., Wiesler, D., and Zidek, L. Positive identification of the puberty-accelerating pheromone of the house mouse: The volatile ligands associating with the major urinary protein. *Proceedings of the Royal Society of London [B],* 1999, *266,* 2017–2022.

Nowlis, G. H., and Frank, M. Qualities in hamster taste: Behavioral and neural evidence. In *Olfaction and Taste, Vol. 6,* edited by J. LeMagnen and P. MacLeod. Washington, D.C.: Information Retrieval, 1977.

Numan, M. Medial preoptic area and maternal behavior in the female rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1974, *87,* 746–759.

Numan, M., and Numan, M. J. Projection sites of medial preoptic area and ventral bed nucleus of the stria terminalis neurons that express Fos during maternal behavior in female rats. *Journal of Neuroendocrinology,* 1997, *9,* 369–384.

Numan, M., and Smith, H. G. Maternal behavior in rats: Evidence for the involvement of preoptic projections to the ventral tegmental area. *Behavioral Neuroscience,* 1984, *98,* 712–727.

Numan, M., Rosenblatt, J. S., and Komisaruk, B. R. Medial preoptic area and onset of maternal behavior in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1977, *91,* 146–164.

Nunn, J. A., Graydon, F. J. X., Polkey, C. E., and Morris, R. G. Differential spatial memory impairment after right temporal lobectomy demonstrated using temporal titration. *Brain,* 1999, *122,* 47–59.

Nutt, D. J., Glue, P., Lawson, C. W., and Wilson, S. Flumazenil provocation of panic attacks: Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorders. *Archives of General Psychiatry,* 1990, *47,* 917–925.

Oaknin, S., Rodriguez del Castillo, A., Guerra, M., Battaner, E., and Mas, M. Change in forebrain Na,K-ATPase activity and serum hormone levels during sexual behavior in male rats. *Physiology and Behavior,* 1989, *45,* 407–410.

Obler, L. K., and Gjerlow, K. *Language and the Brain.* Cambridge, England: Cambridge University Press, 1999.

O'Brien, C. P., Volpicelli, L. A., and Volpicelli, J. R. Naltrexone in the treatment of alcoholism: A clinical review. *Alcohol,* 1996, *13,* 35–39.

O'Callaghan, E., Gibson, T., Colohan, H. A., Buckley, P., Walshe, D. G., Larkin, C., and Waddington, J. L. Risk of schizophrenia in adults born after obstetric complications and their association with early onset of illness: A controlled study. *British Medical Journal,* 1992, *305,* 1256–1259.

O'Carroll, R., Shapiro, C., and Bancroft, J. Androgens, behavior and nocturnal erection in hypogonadal men: The effects of varying the replacement dose. *Clinical Endocrinology,* 1985, *23,* 527–538.

O'Connor, M., Walbridge, M., Sandson, T., and Alexander, M. A neuropsychological analysis of Capgras syndrome. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology,* 1996, *9,* 265–271.

O'Dell, T. J., Hawkins, R. D., Kandel, E. R., and Arancio, O. Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: Evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1991, *88,* 11285–11289.

Ogawa, S., Olazabal, U. E., Parhar, I. S., and Pfaff, D. W. Effects of intrahypothalamic administration of antisense DNA for progesterone receptor mRNA on reproductive behavior and progesterone receptor immunoreactivity in female rat. *Journal of Neuroscience,* 1994, *14,* 1766–1774.

O'Keefe, J., and Bouma, H. Complex sensory properties of certain amygadala units in the freely moving cat. *Experimental Neurology,* 1969, *23,* 384–398.

O'Keefe, J., and Dostrovsky, T. The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat. *Brain Research,* 1971, *34,* 171–175.

Olausson, H., Lamarre, Y., Backlund, H., Morin, C., Wallin, B. G., Starck, G., Ekholm, S., Strigo, I., Worsley, K., Vallbo, Å. B., Bushnell, M. C. Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nature Neuroscience,* 2002, *5,* 900–904.

Olds, J. Commentary. In *Brain Stimulation and Motivation,* edited by E. S. Valenstein. Glenview, Ill.: Scott, Foresman, 1973.

Olds, M. E., and Fobes, J. L. The central basis of motivation: Intracranial self-stimulation studies. *Annual Review of Psychology,* 1981, *32,* 523–574.

Oleksenko, A. I., Mukhametov, L. M., Polyakova, I. G., Supin, A. Y., and Kovalzon, V. M. Unihemispheric sleep deprivation in bottlenose dolphins. *Journal of Sleep Research,* 1992, *1,* 40–44.

Oliveri, M., Turriziani, P., Carlesimo, G. A., Koch, G., Tomaiuolo, F., Panella, M., and Caltagirone, C. Parieto-frontal interactions in visual-object and visual-spatial working memory: Evidence from transcranial magnetic stimulation. *Cerebral Cortex,* 2001, *11,* 606–618.

Olmstead, M. C., and Franklin, K. B. J. Differential effects of ventral striatal lesions on the conditioned place preference induced by morphine or amphetamine. *Neuroscience,* 1996, *71,* 701–708.

Olton, D. S. Memory functions and the hippocampus. In *Neurobiology of the Hippocampus,* edited by W. Siefert. New York: Academic Press, 1983.

Olton, D. S., and Papas, B. C. Spatial memory and hippocampal function. *Neuropsychologia,* 1979, *17,* 669–682.

Olton, D. S., and Samuelson, R. J. Remembrance of places past: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes,* 1976, *2,* 97–116.

Olton, D. S., Collison, C., and Werz, M. A. Spatial memory and radial arm maze performance in rats. *Learning and Motivation,* 1977, *8,* 289–314.

O'Mara, S. M., Rolls, E. T., Berthoz, A., and Kesner, R. P. Neurons responding to whole-body motion in the primate hippocampus. *Journal of Neuroscience,* 1994, *14,* 6511–6523.

Öngür, D., Drevets, W. C., and Price, J. L. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 1998, *95,* 13290–13295.

Ossebaard, C. A., Polet, I. A., and Smith, D. V. Amiloride effects on taste quality: Comparison of single and multiple response category procedures. *Chemical Senses,* 1997, *22,* 267–275.

Ostrowsky, K., Magnin, M., Tyvlin, P., Isnard, J., Guenot, M., and Mauguière, F. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: A study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebral Cortex,* 2002, *12,* 376–385.

Otsuki, M., Soma, Y., Arihiro, S., Watanabe, Y., Moriwaki, H., and Naritomi, H. Dystypia: Isolated typing impairment without aphasia, apraxia or visuospatial impairment. *European Neurology,* 2002, *47,* 136–140.

Owen, A. M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., Quinn, N. P., Lange, K. W., and Robbins, T. W. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain,* 1992, *115,* 1727–1751.

Ozata, M., Ozdemir, I. C., and Licinio, J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: Multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* 1999, *84,* 3686–3695.

Packard, M. G., and Teather, L. A. Double dissociation of hippocampal and dorsal-striatal memory systems by posttraining intracerebral injections of 2-amino-5-phosphonopentanoic acid. *Behavioral Neuroscience,* 1997, *111,* 543–551.

Packard, M. G., Hirsh, R., and White, N. M. Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: Evidence for multiple memory systems. *Journal of Neuroscience,* 1989, *9,* 1465–1472.

Pallast, E. G. M., Jongbloet, P. H., Straatman, H. M., and Zeilhuis, G. A. Excess of seasonality of births among patients with schizophrenia and seasonal ovopathy. *Schizophrenia Bulletin,* 1994, *20,* 269–276.

Papadimitriou, G. N., Christodoulou, G. N., Katsouyanni, K., and Stefanis, C. N. Therapy and prevention of affective illness by total sleep deprivation. *Journal of the Affective Disorders,* 1993, *27,* 107–116.

Papez, J. W. A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry,* 1937, *38,* 725–744.

Park, W.-K., Bari, A. A., Jey, A. R., Anderson, S. M., Spealman, R. D., Rowlett, J. K., and Pierce, R. C. Cocaine administered into the medial prefrontal cortex reinstates cocaine-seeking behavior by increasing AMPA receptor-mediated glutamate transmission in the nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience,* 2002, *22,* 2916–2925.

Parkinson, J. A., Crofts, H. S., McGuigan, M., Tomic, D. L., Everitt, B. J., and Roberts, A. C. The role of the primate amygdala in conditioned reinforcement. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 7770–7780.

Parr, L. A., and Hopkins, W. D. Brain temperature asymmetries and emotional perception in chimpanzees, *Pan troglodytes. Physiology and Behavior,* 2000, *71,* 363–371.

Partiot, A., Verin, M., Pillon, B., Teixeira-Ferreira, C., Agid, Y., and Dubois, B. Delayed response tasks in basal ganglia lesions in man: further evidence for a striato-frontal cooperation in behavioural adaptation. *Neuropsychologia,* 1996, *34,* 709–721.

Pascoe, J. P., and Kapp, B. S. Electrophysiological characteristics of amygdaloid central nucleus neurons during Pavlovian fear conditioning in the rabbit. *Behavioural Brain Research,* 1985, *16,* 117–133.

Passingham, R. Delayed matching after selective prefrontal lesions in monkeys (Macaca mulatta). *Brain Research,* 1975, *92,* 89–102.

Pattatucci, A. M. L., and Hamer, D. H. Development and familiality of sexual orientation in females. *Behavior Genetics,* 1995, *25,* 407–420.

Patterson, K., and Kay, J. A. How word-form dyslexics form words. Paper presented at the meeting of the British Psychological Society Conference on Reading, Exeter, England, 1980.

Patterson, K., and Ralph, M. A. L. Selective disorders of reading? *Current Opinion in Neurobiology,* 1999, *9,* 235–239.

Paulesu, E., Démonet, J.-F., Fazio, F., McCrory, E., Chanoine, V., Brunswick, N., Cappa, S. F., Cossu, G., Habib, M., Frith, C. D., and Frith, U. *Science,* 2001, *291,* 2165–2167.

Paulesu, E., Frith, C. D., and Frackowiak, R. S. J. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature,* 1993, *362,* 342–345.

Pauls, D. L., and Leckman, J. F. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. *New England Journal of Medicine,* 1986, *315,* 993–997.

Pauls, D. L., Towbin, K. E., Leckman, J. F., Zahner, G. E., and Cohen, D. J. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship. *Archives of General Psychiatry,* 1986, *43,* 1180–1182.

Pavlides, C., Greenstein, Y. J., Grudman, M., and Winson, J. Long-term potentiation in the dentate gyrus is induced preferentially on the positive phase of theta rhythms. *Brain Research,* 1988, *439,* 383–387.

Peck, B. K., and Vanderwolf, C. H. Effects of raphe stimulation on hippocampal and neocortical activity and behaviour. *Brain Research,* 1991, *568,* 244–252.

Pedersen, C. B., and Mortensen, P. B. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and

schizophrenia risk. *Archives of General Psychiatry,* 2001, *58,* 1039–1046.

Pedersen-Bjergaard, U., Host, U., Kelbaek, H., Schifter, S., Rehfeld, J. F., Faber, J., and Christensen, N. J. Influence of meal composition on postprandial peripheral plasma concentrations of vasoactive peptides in man. *Scandanavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation,* 1996, *56,* 497–503.

Pelleymounter, M. A., Cullen, M. J., Baker, M. B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T., and Collins, F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science,* 1995, *269,* 540–543.

Penfield, W., and Jasper, H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain.* Boston: Little, Brown & Co., 1954.

Penfield, W., and Perot, P. The brain's record of auditory and visual experience: A final summary and discussion. *Brain,* 1963, *86,* 595–697.

Penfield, W., and Rasmussen, T. *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization.* Boston: Little, Brown & Co., 1950.

Pennington, B. F., Gilger, J. W., Pauls, D., Smith, S. A., Smith, S. D., and DeFries, J. C. Evidence for major gene transmission of developmental dyslexia. *Journal of the American Medical Association,* 1991, *266,* 1527–1534.

Perkel, D. J., and Farries, M. A. Complementary 'bottom-up' and 'top-down' approaches to basal ganglia function. *Current Opinions in Neurobiology,* 2000, *19,* 725–731.

Perlmutter, S. J., Garvey, M. A., Castellanos, X., Mittleman, B. B., Giedd, J., Rapoport, J. L., and Swedo, S. E. A case of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *American Journal of Psychiatry,* 1998, *155,* 1592–1598.

Perrett, D. I., Hietanen, J. K., Oram, M. W., and Benson, P. J. Organization and functions of cells responsive to faces in the temporal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London [B],* 1992, *335,* 23–30.

Pert, C. B., Snowman, A. M., and Snyder, S. H. Localization of opiate receptor binding in presynaptic membranes of rat brain. *Brain Research,* 1974, *70,* 184–188.

Pes, D., Mameli, M., Andreini, I., Krieger, J., Weber, M., Breer, H., and Pelosi, P. Cloning and expression of odorant-binding proteins Ia and Ib from mouse nasal tissue. *Gene,* 1998, *212,* 49–55.

Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., and Raichle, M. W. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature,* 1988, *331,* 585–589.

Petersen, S. E., Fox, P. T., Snyder, A. Z., and Raichle, M. E. Activation of extrastriate and frontal cortical areas by visual words and word-like stimuli. *Science,* 1990, *249,* 1041–1044.

Petersen, S. E., Miezin, F. M., and Allman, J. M. Transient and sustained responses in four extrastriate visual areas of the owl monkey. *Experimental Brain Research,* 1988, *70,* 55–60.

Petit, H. O., and Justice, J. B. Dopamine in the nucleus accumbens during cocaine self-administration as studied by in vivo microdialysis. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior,* 1989, *23,* 899–904.

Petre-Quadens, O., and De Lee, C. Eye movement frequencies and related paradoxical sleep cycles: Developmental changes. *Chronobiologia,* 1974, *1,* 347–355.

Petrovitch, H., Ross. G. W., Abbott, R. D., Sanderson, W. T., Sharp, D. S., Tanner, C. D., Mansaki, K. H., Blanchette, P. L., Popper, J. S., Foley, D., Launer, L., and White, L. R. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Archives of Neurology,* 2002, *59,* 1787–1792.

Petryshen, T. L., Kaplan, B. J., Fu, L. M., de French, N. S., Tobias, R., Hughes, M., and Leigh, F. L. Evidence for a susceptibility locus on chromosome 6q influencing phonological coding dyslexia. *American Journal of Medical Genetics,* 2001, *105,* 507–517.

Pettito, L. A., Zatorre, R. J., Gauna, K., Nikelski, E. J., Dostie, D., and Evans, A. C. Speech-like cerebral activity in profoundly deaf people processing signed languages: Implications for the neural basis of human language. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 2000, *97,* 13961–13966.

Peuskens, H., Sunaert, S., Dupont, P., Van Hecke, P., and Orban, G. A. Human brain regions involved in heading estimation. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 2451–2461.

Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., Nevismalova, S., Aldrich, M., Reynolds, D., Albin, R., Li, R., Hungs, M., Pedrazzoli, M., Padigaru, M., Kucherlapati, M., Fan, J., Maki, R., Lammers, G. J., Bouras, C., Kucherlapati, R., Nishino, S., and Mignot, E. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine,* 2002, *6,* 991–997.

Pfaff, D. W., and Keiner, M. Atlas of estradiol-concentrating cells in the central nervous system of the female rat. *Journal of Comparative Neurology,* 1973, *151,* 121–158.

Pfaff, D. W., and Sakuma, Y. Deficit in the lordosis reflex of female rats caused by lesions in the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *Journal of Physiology,* 1979, *288,* 203–210.

Pfaus, J. G., Kleopoulos, S. P., Mobbs, C. V., Gibbs, R. B., and Pfaff, D. W. Sexual stimulation activates c-fos within estrogen-concentrating regions of the female rat forebrain. *Brain Research,* 1993, *624,* 253–267.

Phiel, C. J., and Klein, P. S. Molecular targets of lithium action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology,* 2001, *41,* 789–813.

Phillips, D. P., and Farmer, M. E. Acquired word deafness, and the temporal grain of sound representation in the primary auditory cortex. *Behavioural Brain Research,* 1990, *40,* 85–94.

Phillips, M. I., and Felix, D. Specific angiotensin II receptive neurons in the cat subfornical organ. *Brain Research,* 1976, *109,* 531–540.

Phillips, M. L., Young, A. W., Scott, S. K., Calder, A. J., Andrew, G., Giampietro, V., Williams, S. C. R., Bullmore, E. T., Brammer, M., and Gray, J. A. Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proceedings of the Royal Society of London [B],* 1998, *265,* 1809–1817.

Phillips, R. G., and LeDoux, J. E. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience,* 1992, *106,* 274–285.

Piccirillo, J. F., Duntley, S., and Schotland, H. Obstructive sleep apnea. *Journal of the American Medical Association,* 2000, *284,* 1492–1494.

Pickar, D. Prospects for pharmacotherapy of schizophrenia. *Lancet,* 1995, *345,* 557–562.

Pickles, J. O., and Corey, D. P. Mechanoelectrical transduction by hair cells. *Trends in Neuroscience,* 1992, *15,* 254–259.

Pierce, K., Müller, R.-A., Ambrose, J., Allen, G., and Courchesne, E. Face processing occurs outside the fusiform "face area" in autism: Evidence from functional MRI. *Brain,* 2001, *124,* 2059–2073.

Pijl, S., and Schwarz, D. W. F. Intonation of musical intervals by musical intervals by deaf subjects stimulated with single bipolar cochlear implant electrodes. *Hearing Research,* 1995a, *89,* 203–211.

Pijl, S., and Schwartz, D. W. F. Melody recognition and musical interval perception by deaf subjects stimulated with electrical pulse trains through single cochlear implant electrodes. *Journal of the Acoustical Society of America,* 1995b, *98,* 886–895.

Pilla, M., Perachon, S., Sautel, F., Garrido, F., Mann, A., Wermuth, C. G., Schwartz, J. C., Everitt, B. J., and Sokoloff, P. Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D_3 receptor agonist. *Nature,* 1999, *400,* 371–375.

Pilleri, G. The blind Indus dolphin, *Platanista indi. Endeavours,* 1979, *3,* 48–56.

Pitkänen, A., Savander, V., and LeDoux, J. L. Organization of intra-amygdaloid circuits: An emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends in Neuroscience,* 1997, *20,* 517–523.

Pleim, E. T., and Barfield, R. J. Progesterone versus estrogen facilitation of female sexual behavior by intracranial administration to female rats. *Hormones and Behavior,* 1988, *22,* 150–159.

Plenz, D., and Kitai, S. T. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature,* 1999, *400,* 677–682.

Poggio, G. F., and Poggio, T. The analysis of stereopsis. *Annual Review of Neuroscience,* 1984, *7,* 379–412.

Poizner, H., Feldman, A. G., Levin, M. F., Berkinblit, M. B., Hening, W. A., Patel, A., and Adamovich, S. V. The timing of arm-trunk coordination is deficient and vision-dependent in Parkinson's patients during reaching movements. *Experimental Brain Research,* 2000, *133,* 279–292.

Pomp, D., and Nielsen, M. K. Quantitative genetics of energy balance: Lessons from animal models. *Obesity Research,* 1999, *7,* 106–110.

Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., and McCarley, R. W. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: An *in vivo* microdialysis study. *Neuroscience,* 2000, *99,* 507–517.

Portas, C. M., Thakkar, M., Rainnie, D., and McCarley, R. W. Microdialysis perfusion of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) in the dorsal raphe nucleus decreases serotonin release and increases rapid eye movement sleep in the freely moving cat. *Journal of Neuroscience,* 1996, *16,* 2820–2828.

Post, R. M., Ballenger, J. C., Uhde, T., and Bunney, W. Efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness: Implications for underlying mechanisms. In *Neurobiology of Mood Disorders,* edited by R. M. Post and C. Ballenger. Baltimore, Md.: Williams and Wilkins, 1984.

Post, R. M., Denicoff, K. D., Frye, M. A., Dunn, R. T., Leverich, G. S., Osuch, E., and Speer, A. A history of the use of anticonvulsants as mood stabilizers in the last two decades of the 20th century. *Neuropsychobiology,* 1998, *38,* 152–166.

Post, R. M., Leverich, G. S., Altshuler, L., and Mikalauskas, K. Lithium-discontinuation-induced refractoriness: Preliminary observations. *Americal Journal of Psychiatry,* 1992, *149,* 1727–1729.

Post, R. M., Weiss, S. R. B., and Chuang, D.-M. Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: Comparison with lithium. *Journal of Clinical Psychopharmacology,* 1992, *12,* 23S–35S.

Powers, J. B., and Winans, S. S. Vomeronasal organ: Critical role in mediating sexual behavior of the male hamster. *Science,* 1975, *187,* 961–963.

Price, C. The functional anatomy of word comprehension and production. *Trends in Cognitive Science,* 1998, *2,* 281–288.

Price, D. B. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science,* 2000, *288,* 1769–1772.

Price, J. The genetics of depressive behavior. *British Journal of Psychiatry,* 1968, *2,* 37–45.

Price, L. H., and Heninger, G. R. Drug therapy: Lithium in the treatment of mood disorders. *New England Journal of Medicine,* 1994, *331,* 591–598.

Price, R. A., and Gottesman, I. I. Body fat in identical twins reared apart: Roles for genes and environment. *Behavioral Genetics,* 1991, *21,* 1–7.

Pritchard, T. C., Hamilton, R. B., Morse, J. R., and Norgren, R. Projections of thalamic gustatory and lingual areas in the monkey, *Macaca fascicularis. Journal of Comparative Neurology,* 1986, *244,* 213–228.

Proctor, W. R., Soldo, B. L., Allan, A. M., and Dunwiddie, T. V. Ethanol enhances synaptically evoked GABAA receptor-mediated responses in cerebral cortical neurons in rat brain slices. *Brain Research,* 1992, *595,* 220–227.

Propping, P., Kruger, J., and Janah, A. Effect of alcohol on genetically determined variants of the normal electroencephalogram. *Psychiatry Research,* 1980, *2,* 85–98.

Propping, P., Kruger, J., and Mark, N. Genetic disposition to alcoholism: An EEG study in alcoholics and their relatives. *Human Genetics,* 1981, *59,* 51–59.

Provencio, I., Rodriguez, I. R., Jiang, G., Hayes, W. P., Moreira, E. F., and Rollag, M. D. A novel human opsin in the inner retinal *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* 600–605.

Proverbio, A. M., Lilli, S., Semenza, C., and Zani, A. ERP indexes of functional differences in brain activation during proper and common names retrieval. *Neuropsychologia,* 2001, *39,* 815–827.

Pulvermüller, F. Words in the brain's language. *Behavioral and Brain Sciences,* 1999, *22,* 253–279; Peer commentary and author's replies, pp. 280–336.

Pulvermüller, F., Harle, M., and Hummel, F. Neurophysiological distinction of verb categories. *Neuroreport,* 2000, *11,* 2789–2793.

Qu, D., Ludwig, D. S., Gammeltoft, S., Piper, M., Pelleymounter, M. A., Cullen, M. J., Mathes, W. F., Przypek, R., Kanarek, R., and Maratos-Flier, E. A role for melanin concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature,* 1996, *380,* 243–247.

Quattrochi, J. J., Mamelak, A. N., Madison, R. D., Macklis, J. D., and Hobson, J. A. Mapping neuronal inputs to REM sleep induction sites with carbachol-fluorescent microspheres. *Science,* 1989, *245,* 984–986.

Quillen, E. W., Keil, L. C., and Reid, I. A. Effects of baroreceptor denervation on endocrine and drinking responses to caval constriction in dogs. *American Journal of Physiology,* 1990, *259,* R618–R626.

Quintana, J., and Fuster, J. M. Mnemonic and predictive functions of cortical neurons in a memory task. *Neuroreport,* 1992, *3,* 721–724.

Quirk, G. J., Muller, R. U., Kubie, J. L., and Ranck, J. B. The positional firing properties of medial entorhinal neurons: Description and comparison with hippocampal place cells. *Journal of Neuroscience,* 1992, *12,* 1945–1963.

Quirk, G. J., Repa, J. C., and LeDoux, J. E. Fear conditioning enhances short-latency auditory responses of lateral amygdala neurons: Parallel recordings in the freely behaving rat. *Neuron,* 1995, *15,* 1029–1039.

Quirk, G. J., Russo, G. K., Barron, J. L., and Lebron, K. The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* 6225–6231.

Raine, A., Lencz, T., Bihrle, S., LaCasse, L., and Colletti, P. Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Archives of General Psychiatry,* 2002, *57,* 119–127.

Raine, A., Meloy, J. R., Bihrle, S., Stoddard, J., LaCasse, L., and Buchsbaum, M. S. Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murderers. *Behavioral Science and the Law,* 1998, *16,* 319–332.

Rainer, G., Rao, S. C., and Miller, E. K. Prospective coding for objects in primate prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience,* 1999, *19,* 5493–5505.

Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., and Bushnell, M. C. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science,* 1997, *277,* 968–971.

Rakic, P. Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *Journal of Comparative Neurology,* 1972, *145,* 61–83.

Rakic, P. Specification of cerebral cortical areas. *Science,* 1988, *241,* 170–176.

Raleigh, M. J., McGuire, M. T., Brammer, G. L., Pollack, D. B., and Yuwiler, A. Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. *Brain Research,* 1991, *559,* 181–190.

Ralph, M. R., and Lehman, M. N. Transplantation: A new tool in the analysis of the mammalian hypothalamic circadian pacemaker. *Trends in Neuroscience,* 1991, *14,* 362–366.

Ramirez, I. Why do sugars taste good? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1990, *14,* 125–134.

Rapin, I. Autistic regression and disintegrative disorder: How important the role of epilepsy? *Seminars in Pediatric Neurology,* 1995, *2,* 278–285.

Rapin, I. Autism in search of a home in the brain. *Neurology,* 1999, *52,* 902–904.

Rapoport, J. L. Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology,* 1991, *5,* 1–10.

Rapoport, J. L., Ryland, D. H., and Kriete, M. Drug treatment of canine acral lick: An animal model of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry,* 1992, *49,* 517–521.

Rasmusson, D. D., Clow, K., and Szerb, J. C. Modification of neocortical acetylcholine release and electroencephalogram desynchronization due to brain stem stimulation by drugs applied to the basal forebrain. *Neuroscience,* 1994, *60,* 665–677.

Ratcliff, G., and Newcombe, F. Object recognition: Some deductions from the clinical evidence. In *Normality and Pathology in Cognitive Functions,* edited by A. W. Ellis. London: Academic Press, 1982.

Ratnasuriya, R. H., Eisler, I., Szmukler, G. I., and Russell, G. F. M. Anorexia nervosa: Outcome and prognostic factors after 20 years. *British Journal of Psychiatry,* 1991, *158,* 495–502.

Rauschecker, J. P., and Tian, B. Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex. *Proceedings of the National Academy of Science (USA),* 2000, *97,* 11800–11806.

Rauschecker, J. P., Tian, B., and Hauser, M. Processing of complex sounds in the macaque nonprimary auditory cortex. *Science,* 1995, *268,* 111–114.

Ravussin, E., Valencia, M. E., Esparza, J., Bennett, P. H., Schulz, L. O. Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care,* 1994, *17,* 1067–1074.

Reber, P. J., and Squire, L. R. Encapsulation of implicit and explicit memory in sequence learning. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 1998, *10,* 248–263.

Recer, P. Study: English is a factor in dyslexia. Washington, D.C.: Associated Press, 16 March 2001.

Rechtschaffen, A., and Bergmann, B. M. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behavioural Brain Research,* 1995, *69,* 55–63.

Rechtschaffen, A., and Bergmann, B. M. Sleep deprivation in the rat: An update of the 1989 paper. *Sleep,* 2002, *25,* 18–24.

Rechtschaffen, A., Bergmann, B. M., Everson, C. A., Kushida, C. A., and Gilliland, M. A. Sleep deprivation in the rat. X. Integration and discussion of the findings. *Sleep,* 1989, *12,* 68–87.

Rechtschaffen, A., Gilliland, M. A., Bergmann, B. M., and Winter, J. B. Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science,* 1983, *221,* 182–184.

Reebs, S., and Mrosovsky, N. Effects of induced wheel running on the circadian activity rhythms of the Syrian hamster: Entrainment and phase response curve. *Journal of Biological Rhythms,* 1989, *4,* 39–48.

Reed, C. L., Caselli, R. J., and Farah, M. J. Tactile agnosia: Underlying impairment and implications for normal tactile object recognition. *Brain,* 1996, *119,* 875–888.

Reed, J. M., and Squire, L. R. Retrograde amnesia for facts and events: Findings from four new cases. *Journal of Neuroscience,* 1998, *18,* 3943–3954.

Regan, B. C., Julliot, C., Simmen, B., Vienot, F., Charles-Dominique, P., and Mollon, J. D. Fruits, foliage and the evolu-

tion of primate colour vision. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London [B],* 2001, *356,* 229–283.

Rehkämper, G., Haase, E., and Frahm, H. D. Allometric comparison of brain weight and brain structure volumes in different breeds of the domestic pigeon, *Columbia livia f. d.* (fantails, homing pigeons, strassers). *Brain, Behavior and Evolution,* 1988, *31,* 141–149.

Reid, L. D. Endogenous opioids and alcohol dependence: Opioid alkaloids and the propensity to drink alcoholic beverages. *Alcohol,* 1996, *13,* 5–11.

Reid, M. S., Mickalian, J. D., Delucchi, K. L., and Berger, S. P. A nicotine antagonist, mecamylamine, reduced cue-induced cocaine craving in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology,* 1999, *20,* 297–307.

Rempel-Clower, N. L., Zola, S. M., Squire, L. R., and Amaral, D. G. Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience,* 1996, *16,* 5233–5255.

Reppert, S. M., and Weaver, D. R. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annual Review of Physiology,* 2001, *63,* 647–676.

Resnick, H. S., Yehuda, R., Pitman, R. K., and Foy, D. W. Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *American Journal of Psychiatry,* 1995, *152,* 1675–1677.

Ressler, K. J., Sullivan, S. L., and Buck, L. A molecular dissection of spatial patterning in the olfactory system. *Current Opinion in Neurobiology,* 1994a, *4,* 588–596.

Ressler, K. J., Sullivan, S. L., and Buck, L. Information coding in the olfactory system: Evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. *Cell,* 1994b, *79,* 1245–1255.

Reynolds, D. V. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science,* 1969, *164,* 444–445.

Rhees, R. W., Shryne, J. E., and Gorski, R. A. Termination of the hormone-sensitive period for differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. *Developmental Brain Research,* 1990, *52,* 17–23.

Richter, R. M., and Weiss, F. In vivo CRF release in rat amygdala is increased during cocaine withdrawal in self-administering rats. *Synapse,* 1999, *32,* 254–261.

Ridley, R. M., Thornley, H. D., Baker, H. F., and Fine, A. Cholinergic neural transplants into hippocampus restore learning ability in monkeys with fornix transections. *Experimental Brain Research,* 1991, *83,* 533–538.

Riedel, G., Micheau, J., Lam, A. G., Roloff, E., Martin, S. J., Bridge, H., Hoz, L., Poeschel, B., McCulloch, J., and Morris, R. G. Reversible neural inactivation reveals hippocampal participation in several memory processes. *Nature Neuroscience,* 1999, *2,* 898–905.

Riemann, D., Berger, M., and Voderholzer, U. Sleep and depression—Results from psychobiological studies: An overview. *Biological Psychiatry,* 2001, *57,* 67–103.

Riemann, D., König, A., Hohagen, F., Kiemen, A., Voderholzer, U., Backhaus, J., Bunz, J., Wesiak, B., Hermie, L., and Berger, M. How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: A comparison of sleep phase advance and sleep phase delay. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience,* 1999, *249,* 231–237.

Riemann, D., Wiegand, M., and Berger, M. Are there predictors for sleep deprivation response in depressive patients? *Biological Psychiatry,* 1991, *29,* 707–710.

Rissman, E. F., Early, A. H., Taylor, J. A., Korach, K. S., and Lubahn, D. B. Estrogen receptors are essential for female sexual receptivity. *Endocrinology,* 1997, *138,* 507–510.

Ritter, R. C., Brenner, L., and Yox, D. P. Participation of vagal sensory neurons in putative satiety signals from the upper gastrointestinal tract. In *Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents,* edited by S. Ritter, R. C. Ritter, and C. D. Barnes. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1992.

Ritter, R. C., Slusser, P. G., and Stone, S. Glucoreceptors controlling feeding and blood glucose: Location in the hindbrain. *Science,* 1981, *213,* 451–453.

Ritter, S., and Taylor, J. S. Vagal sensory neurons are required for lipoprivic but not glucoprivic feeding in rats. *American Journal of Physiology,* 1990, *258,* R1395–R1401.

Ritter, S., Dinh, T. T., and Friedman, M. I. Induction of Fos-like immunoreactivity (Fos-li) and stimulation of feeding by 2,5-anhydro-D-mannitol (2,5-AM) require the vagus nerve. *Brain Research,* 1994, *646,* 53–64.

Rizzo, M., and Robin, D. A. Simultanagnosia: A defect of sustained attention yields insights on visual information processing. *Neurology,* 1990, *40,* 447–455.

Rizzolatti, G., and Arbib, M. A. Language within our grasp. *Trends in Neurosciences,* 1998, *21,* 188–194.

Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., and Fogassi, L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive Brain Research,* 1996, *3,* 131–141.

Robbins, L. N., Helzer, J. E., Weissman, M. M., Orvaschel, H., Gruenberg, E., Burke, J. D., and Regier, D. A. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Archives of General Psychiatry,* 1984, *41,* 949–958.

Robertson, G. S., Pfaus, J. G., Atkinson, L. J., Matsumura, H., Phillips, A. G., and Fibiger, H. C. Sexual behavior increases c-fos expression in the forebrain of the male rat. *Brain Research,* 1991, *564,* 352–357.

Robinson, D., Wu, H., Munne, R. A., Ashtari, M., Alvir, J. M., Lerner, G., Koreen, A., Cole, K., and Bogerts, B. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry,* 1995, *52,* 393–398.

Robinson, F. R. Role of the cerebellum in movement control and adaptation. *Current Opinion in Neurobiology,* 1995, *5,* 755–762.

Robinson, T. E., and Berridge, K. C. The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews,* 1993, *18,* 247–291.

Robinson, T. E., Gorny, G., Mitton, E., and Kolb, B. Cocaine self-administration alters the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and neocortex. *Synapse,* 2001, *39,* 256–266.

Rockland, K. S., Andresen, J., Cowie, R. J., and Robinson, D. L. Single axon analysis of pulvinocortical connections to several

visual areas in the macaque. *Journal of Comparative Neurology,* 1999, *406,* 221–250.

Rodieck, R. W. *The First Steps in Seeing.* Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1998.

Rodier, P. M., Ingram, J. L., Tisdale, B., Nelson, S., and Romano, J. Embryological origin for autism: Developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *Journal of Comparative Neurology,* 1996, *370,* 247–261.

Rodman, H. R., Gross, C. G., and Albright, T. D. Afferent basis of visual response properties in area MT of the macaque. I. Effects of striate cortex removal. *Journal of Neuroscience,* 1989, *9,* 2033–2050.

Rodman, H. R., Gross, C. G., and Albright, T. D. Afferent basis of visual response properties in area MT of the macaque. II. Effects of superior colliculus removal. *Journal of Neuroscience,* 1990, *10,* 1154–1164.

Rodrigues, S. M., Schafe, G. E., and LeDoux, J. E. Intra-amygdala blockade of the NR2B subunit of the NMDA receptor disrupts the acquisition but not the expression of fear conditioning. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 6889–6896.

Rodriguez de Fonseca, F., Carrera, M. R., Navarro, M., Koob, G. F., and Weiss, F. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science,* 1997, *276,* 2050–2054.

Roeltgen, D. P., Rothi, L. H., and Heilman, K. M. Linguistic semantic apraphia: A dissociation of the lexical spelling system from semantics. *Brain and Language,* 1986, *27,* 257–280.

Roffwarg, H. P., Dement, W. C., Muzio, J. N., and Fisher, C. Dream imagery: Relation to rapid eye movements of sleep. *Archives of General Psychiatry,* 1962, *7,* 235–258.

Roffwarg, H. P., Muzio, J. N., and Dement, W. C. Ontogenetic development of human sleep-dream cycle. *Science,* 1966, *152,* 604–619.

Rogan, M. T., and LeDoux, J. E. LTP is accompanied by commensurate enhancement of auditory-evoked responses in a fear conditioning circuit. *Neuron,* 1995, *15,* 127–136.

Rogers, M. P., Trentham, D. E., McCune, W. J., Ginsberg, B. I., Rennke, H. G., Reike, P., and David, J. R. Effect of psychological stress on the induction of arthritis in rats. *Arthritis and Rheumatology,* 1980, *23,* 1337–1342.

Rogers, R. D., and Robbins, T. W. Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Current Opinion in Neurobiology,* 2001, *11,* 250–257.

Rogers, R. D., Owen, A. M., Middleton, H. C., Williams, E. J., Pickard, J. D., Sahakian, B. J., and Robbins, T. W. Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience,* 1999, *20,* 9029–9038.

Roland, P. E. Metabolic measurements of the working frontal cortex in man. *Trends in Neurosciences,* 1984, *7,* 430–435.

Rolls, E. T. Feeding and reward. In *The Neural Basis of Feeding and Reward,* edited by B. G. Hobel and D. Novin. Brunswick, Me.: Haer Institute, 1982.

Rolls, E. T. Functions of the primate hippocampus in spatial processing and memory. In *Neurobiology of Comparative Cognition,* edited by D. S. Olton and R. P. Kesner. Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates, 1989.

Rolls, E. T. Central taste anatomy and neurophysiology. In *Handbook of Olfaction and Gustation,* edited by R. L. Doty. New York: Dekker, 1995a.

Rolls, E. T. Learning mechanisms in the temporal lobe visual cortex. *Behavioural Brain Research,* 1995b, *66,* 177–185.

Rolls, E. T. A theory of hippocampal function in memory. *Hippocampus,* 1996, *6,* 601–620.

Rolls, E. T., and Baylis, G. C. Size and contrast have only small effects on the responses to faces of neurons in the cortex of the superior temporal sulcus of the monkey. *Experimental Brain Research,* 1986, *65,* 38–48.

Rolls, E. T., Murzi, E., Yaxley, S., Thorpe, S. J., and Simpson, S. J. *Brain Research,* 2986, *368,* 79–86.

Rolls, E. T., Yaxley, S., and Sienkiewicz, Z. J. Gustatory responses of single neurons in the orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology,* 1990, *64,* 1055–1066.

Romanski, L. M., Tian, B., Fritz, J., Mishkin, M., Goldman-Rakic, P. S., and Rauschecker, J. P. Dual streams of auditory afferents target multiple domains in the primate prefrontal cortex. *Nature Neuroscience,* 1999, *12,* 1131–1136.

Romero, P. R., Beltramino, C. A., and Carrer, H. F. Participation of the olfactory system in the control of approach behavior of the female rat to the male. *Physiology and Behavior,* 1990, *47,* 685–690.

Rosa, R. R., and Bonnet, M. H. Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. *Psychosomatic Medicine,* 2000, *62,* 474–482.

Rose, J. D. Changes in hypothalamic neuronal function related to hormonal induction of lordosis in behaving hamsters. *Physiology and Behavior,* 1990, *47,* 1201–1212.

Rose, J. E., Westman, E. C., Behm, F. M., Johnson, M. P., and Goldberg, J. S. Blockade of smoking satisfaction using the peripheral nicotinic antagonist trimethaphan. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior,* 1999, *62,* 165–172.

Rosén, I., and Asanuma, H. Peripheral inputs to the forelimb area of the monkey motor cortex: Input-output relations. *Experimental Brain Research,* 1972, *14,* 257–273.

Rosenblatt, J. S., Hazelwood, S., and Poole, J. Maternal behavior in male rats: effects of medial preoptic area lesions and presence of maternal aggression. *Hormones and Behavior,* 1996, *30,* 201–215.

Rosenkranz, J. A., and Grace, A. A. Modulation of basolateral amygdala neuronal firing and afferent drive by dopamine receptor activation in vivo. *Journal of Neuroscience,* 1999, *19,* 11027–11039.

Rosenthal, D. A program of research on heredity in schizophrenia. *Behavioral Science,* 1971, *16,* 191–201.

Rosenthal, N. E., Sack, D. A., Gillin, C., Lewy, A. J., Goodwin, F. K., Davenport, Y., Mueller, P. S., Newsome, D. A., and Wehr, T. A. Seasonal affective disorder: A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Archives of General Psychiatry,* 1984, *41,* 72–80.

Rosenthal, N. E., Sack, D. A., James, S. P., Parry, B. L., Mendelson, W. B., Tamarkin, L., and Wehr, T. A. Seasonal affective disorder and phototherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1985, *453,* 260–269.

Ross, E. D., Homan, R. W., and Buck, R. Differential hemispheric lateralization of primary and social emotions. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology,* 1994, *7,* 1–19.

Rosser, A. E., and Keverne, E. B. The importance of central noradrenergic neurons in the formation of an olfactory memory in the prevention of pregnancy block. *Neuroscience,* 1985, *16,* 1141–1147.

Rossetti, A. L., Hmaidan, Y., and Gessa, G. L. Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: A common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats. *European Journal of Pharmacology,* 1992, *221,* 227–234.

Roth, M., Decery, J., Raybaudi, M., Massarelli, R., Delon-Martin, C., Segebarth, C., Morand, S., Gemignani, A., Décorps, M., and Jeannerod, M. Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport,* 1996, *7,* 1280–1284.

Rothman, S. M., and Olney, J. W. Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends in Neurosciences,* 1987, *10,* 299–302.

Routtenberg, A. "Self-starvation" of rats living in activity wheels: Adaptation effects. *Journal of Comparative Psychology,* 1968, *66,* 234–238.

Routtenberg, A., and Malsbury, C. Brainstem pathways of reward. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1969, *68,* 22–30.

Roy, A., De Jong, J., and Linnoila, M. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. *Archives of General Psychiatry,* 1989, *46,* 609–612.

Rozanski, A., Blumenthal, J. A., and Kaplan, J. Impact of psychological factors in the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation,* 1999, *99,* 2192–2217.

Rubin, B. D., and Katz, L. C. Optical imaging of odorant representations in the mammalian olfactory bulb. *Neuron,* 1999, *23,* 499–511.

Rubin, B. S., and Barfield, R. J. Priming of estrous responsiveness by implants of 17B-estradiol in the ventromedial hypothalamic nucleus of female rats. *Endocrinology,* 1980, *106,* 504–509.

Rubin, L. L., and Staddon, J. M. The cell biology of the blood–brain barrier. *Annual Review of Neuroscience,* 1999, *22,* 111–128.

Ruggero, M. A. Responses to sound of the basilar membrane of the mammalian cochlea. *Current Opinion in Neurobiology,* 1992, *2,* 449–456.

Rusak, B., and Morin, L. P. Testicular responses to photoperiod are blocked by lesions of the suprachiasmatic nuclei in golden hamsters. *Biology of Reproduction,* 1976, *15,* 366–374.

Rusak, B., McNaughton, L., Robertson, H. A., and Hunt, S. P. Circadian variation in photic regulation of immediate-early gene mRNAs in rat suprachiasmatic nucleus cells. *Molecular Brain Research,* 1992, *14,* 124–130.

Rusak, B., Meijer, J. H., and Harrington, M. E. Hamster circadian rhythms are phase-shifted by electrical stimulation of the geniculohypothalamic tract. *Brain Research,* 1989, *493,* 283–291.

Rusak, B., Robertson, H. A., Wisden, W., and Hunt, S. P. Light pulses that shift rhythms induce gene expression in the suprachiasmatic nucleus. *Science,* 1990, *248,* 1237–1240.

Russchen, F. T., Amaral, D. G., and Price, J. L. The afferent connections of the substantia innominata in the monkey, *Macaca fascicularis. Journal of Comparative Neurology,* 1986, *242,* 1–27.

Russell, G. F. M., and Treasure, J. The modern history of anorexia nervosa: An interpretation of why the illness has changed. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1989, *575,* 13–30.

Russell, M. J. Human olfactory communication. *Nature,* 1976, *260,* 520–522.

Russell, M. J., Switz, G. M., and Thompson, K. Olfactory influences on the human menstrual cycle. Paper presented at the meeting of the American Association for the Advancement of Science, San Francisco, June 1977.

Rutter, M. Cognitive deficits in the pathogenesis of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry,* 1983, *24,* 513–531.

Ryba, N. J., and Tirindelli, R. A new multigene family of putative pheromone receptors. *Neuron,* 1997, *19,* 371–392.

Ryback, R. S., and Lewis, O. F. Effects of prolonged bed rest on EEG sleep patterns in young, healthy volunteers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology,* 1971, *31,* 395–399.

Saayman, G. S. Aggressive behaviour in free-ranging chacma baboons (*Papio ursinus*). *Journal of Behavioral Science,* 1971, *1,* 77–83.

Sachar, E. J., and Baron, M. The biology of affective disorders. *Annual Review of Neuroscience,* 1979, *2,* 505–518.

Sachdev, P., and Hay, P. Does neurosurgery for obsessive-compulsive disorder produce personality change? *Journal of Nervous and Mental Disease,* 1995, *183,* 408–413.

Sackeim, H. A., and Gur, R. C. Lateral asymmetry in intensity of emotional expression. *Neuropsychologia,* 1978, *16,* 473–482.

Sackeim, H. A., Decina, P., Prohovnik, I., Malitz, S., and Resor, S. R. Anticonvulsant and antidepressant properties of electroconvulsive therapy: A proposed mechanism of action. *Biological Psychiatry,* 1983, *18,* 1301–1310.

Sadato, N., Pascualleone, A., Grafman, J., Ibanez, V., Deiber, M. P., Dold, G., and Hallett, M. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature,* 1996, *380,* 526–528.

Saffran, E. M., Marin, O. S. M., and Yeni-Komshian, G. H. An analysis of speech perception in word deafness. *Brain and Language,* 1976, *3,* 209–228.

Saffran, E. M., Schwartz, M. F., and Marin, O. S. M. Evidence from aphasia: Isolating the components of a production model. In *Language Production,* edited by B. Butterworth. London: Academic Press, 1980.

Sagvolden, T., Aase, H., Zeiner, P., and Berger, D. Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research,* 1998, *94,* 61–71.

Sagvolden, T., and Sergeant, J. A. Attention deficit/hyperactivity disorder: From brain dysfunctions to behaviour. *Behavioural Brain Research,* 1998, *94,* 1–10.

Sahu, A., Kalra, P. S., and Kalra, S. P. Food deprivation and ingestion induce reciprocal changes in neuropeptide Y concentrations in the paraventricular nucleus. *Peptides,* 1988, *9,* 83–86.

Saitoh, K., Maruyama, N., and Kudoh, M. Sustained response of auditory cortex units in the cat. In *Brain Mechanisms of Sensation,* edited by Y. Katsuki, R. Norgren, and M. Sato. New York: John Wiley & Sons, 1981.

Sakai, F., Meyer, J. S., Karacan, I., Derman, S., and Yamamoto, M. Normal human sleep: Regional cerebral haemodynamics. *Annals of Neurology,* 1979, *7,* 471–478.

Sakai, K. Some anatomical and physiological properties of pontomesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep in the cat. In *The Reticular Formation Revisited,* edited by J. A. Hobson and M. A. Brazier. New York: Raven Press, 1980.

Sakai, K., and Jouvet, M. Brain stem PGO-on cells projecting directly to the cat dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Research,* 1980, *194,* 500–505.

Sakuma, Y., and Pfaff, D. W. Facilitation of female reproductive behavior from mesencephalic central grey in the rat. *American Journal of Physiology,* 1979a, *237,* R278–R284.

Sakuma, Y., and Pfaff, D. W. Mesencephalic mechanisms for integration of female reproductive behavior in the rat. *American Journal of Physiology,* 1979b, *237,* R285–R290.

Sakuma, Y., and Pfaff, D. W. Convergent effects of lordosis-relevant somatosensory and hypothalamic influences on central gray cells in the rat mesencephalon. *Experimental Neurology,* 1980a, *70,* 269–281.

Sakuma, Y., and Pfaff, D. W. Excitability of female rat central gray cells with medullary projections: Changes produced by hypothalamic stimulation and estrogen treatment. *Journal of Neurophysiology,* 1980b, *44,* 1012–1023.

Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., Williams, S. C., Richardson, J. A., Kozlowski, G. P., Wilson, S., Arch, J. R., Buckingham, R. E., Haynes, A. C., Carr, S. A., Annan, R. S., McNulty, D. E., Liu, W. S., Terrett, J. A., Elshourbagy, N. A., Bergsma, D. J., and Yanagisawa, M. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell,* 1998, *20,* 573–585.

Sakurai, Y., Ichikawa, Y., and Mannen, T. Pure alexia from a posterior occipital lesion. *Neurology,* 2001, *56,* 778–781.

Sakurai, Y., Momose, T., Iwata, M., Sudo, Y., Ohtomo, K., and Kanazawa, I. Different cortical activity in reading of Kanji words, Kana words and Kana nonwords. *Cognitive Brain Research,* 2000, *9,* 111–115.

Sakurai, Y., Sakai, K., Sakuta, M., and Iwata, M. Naming difficulties in alexia with agraphia for kanji after a left posterior inferior temporal lesion. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,* 1994, *57,* 609–613.

Salamone, J. D. Complex motor and sensorimotor function of striatal and accumbens dopamine: Involvement in instrumental behavior processes. *Psychopharmacology,* 1992, *107,* 160–174.

Saller, C. F., and Stricker, E. M. Hyperphagia and increased growth in rats after intraventricular injection of 5,7-dihydroxytryptamine. *Science,* 1976, *192,* 385–387.

Samson, H. H., Hodge, C. W., Tolliver, G. A., and Haraguchi, M. Effect of dopamine agonists and antagonists on ethanol reinforced behavior: The involvement of the nucleus accumbens. *Brain Research Bulletin,* 1993, *30,* 133–141.

Sananes, C. B., and Campbell, B. A. Role of the central nucleus of the amygdala in olfactory heart rate conditioning. *Behavioral Neuroscience,* 1989, *103,* 519–525.

Sanders, S. K., and Shekhar, A. Anxiolytic effects of chlordiazepoxide blocked by injection of $GABA_A$ and benzodiazepine receptor antagonists in the region of the anterior basolateral amygdala of rats. *Biological Psychiatry,* 1995, *37,* 473–476.

Sandler, V. M., and Ross, W. N. Serotonin modulates spike backpropagation and associated [Ca2+]i changes in the apical dendrites of hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Journal of Neurophysiology,* 1999, *81,* 216–224.

Santini, E., Muller, R. U., and Quirk, G. J. Consolidation of extinction learning involves transfer from NMDA-independent to NMDA-dependent memory. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* 9009–9017.

Saper, C. B., Chou, T. C., and Scammell, T. E. The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neurosciences,* 2001, *24,* 726–731.

Sapolsky, R. *Stress, the Aging Brain and the Mechanisms of Neuron Death.* Cambridge, Mass.: MIT Press, 1992.

Sapolsky, R. M. Social subordinance as a marker of hypercortisolism: Some unexpected subtleties. *Annals of the New York Academy of Science,* 1995, *771,* 626–639.

Sassenrath, E. N., Powell, T. E., and Hendrickx, A. G. Perimenstrual aggression in groups of female rhesus monkeys. *Journal of Reproduction and Fertility,* 1973, *34,* 509–511.

Saudou, F., Amara, D. A., Dierich, A., Lemeur, M., Ramboz, S., Segu, L., Buhot, M. C., and Hen, R. Enhanced aggressive behavior in mice lacking $5\text{-}HT_{1B}$ receptor. *Science,* 1994, *265,* 1875–1878.

Savic, I., Berglund, H., Gulyas, B., and Roland, P. Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. *Neuron,* 2001, *31,* 661–668.

Sawaguchi, T., and Goldman-Rakic, P. S. The role of D1-dopamine receptor in working memory: Local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *Journal of Neurophysiology,* 1994, *71,* 515–528.

Sawchenko, P. E. Toward a new neurobiology of energy balance, appetite, and obesity: The anatomist weigh in. *Journal of Comparative Neurology,* 1998, *402,* 435–441.

Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J. M., and Baxter, L. R. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry,* 1998, *173,* 26–37.

Scammell, T. E., Gerashchenko, D. Y., Mochizuki, T., McCarthy, M. T., Estabrooke, I. V., Sears, C. A., Saper, C. B., Urade, Y., and Hayaishi, O. An adenosine A2a agonist increases sleep and induces Fos in ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience,* 2001, *107,* 653–663.

Scammell, T. W., Estabrooke, I. V., McCarthy, M. T., Chemelli, R. M., Yanagisawa, M., Miller, M. S., and Saper, C. B. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* 8620–8628.

Scarpace, P. J., Matheny, M., and Tümer, N. Hypothalamic leptin resistance is associated with impaired leptin signal transduction in aged obese rats. *Neuroscience,* 2001, *104,* 1111–1117.

Schacter, D. L., Alpert, N. M., Savage, C. R., Rauch, S. L., and Albert, M. S. Conscious recollection and the human hippocampal formation: Evidence from positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1996, *93,* 321–325.

Schafe, G. E., and LeDoux, J. E. Memory consolidation of auditory pavlovian fear conditioning requires protein synthesis and protein kinase A in the amygdala. *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* RC96 (1–5).

Schein, S. J., and Desimone, R. Spectral properties of V4 neurons in the macaque. *Journal of Neuroscience,* 1990, *10,* 3369–3389.

Schenck, C. H., and Mahowald, M. W. Motor dyscontrol in narcolepsy: Rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Annals of Neurology,* 1992, *32,* 3–10.

Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., and Mahowald, M. W. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: A new category of parasomnia. *Sleep,* 1986, *9,* 293–308.

Schenck, C. H., Hurwitz, T. D., and Mahowald, M. W. REM-sleep behavior disorder: An update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *Journal of Sleep Research,* 1993, *2,* 224–231.

Schenkel, E., and Siegel, J. M. REM sleep without atonia after lesions of the medial medulla. *Neuroscience Letters,* 1989, *98,* 159–165.

Scherschlicht, R., Polc, P., Schneeberger, J., Steiner, M., and Haefely, W. Selective suppression of rapid eye movement sleep (REMS) in cats by typical and atypical antidepressants. In *Typical and Atypical Antidepressants: Molecular Mechanisms,* edited by E. Costa and G. Racagni. New York: Raven Press, 1982.

Schiffman, J., Ekstrom, M., LaBrie, J., Schulsinger, F., Sorensen, H., and Mednick, S. Minor physical anomalies and schizophrenia spectrum disorders: A prospective investigation. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 238–243.

Schiffman, S. S., Lockhead, E., and Maes, F. W. Amiloride reduces the taste intensity of Na^+ and Li^+ salts and sweeteners. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1983, *80,* 6136–6140.

Schiller, P. H. The ON and OFF channels of the visual system. *Trends in Neuroscience,* 1992, *15,* 86–92.

Schiller, P. H., and Malpeli, J. G. Properties and tectal projections of monkey retinal ganglion cells. *Journal of Neurophysiology,* 1977, *40,* 428–445.

Schiller, P. H., Sandell, J. H., and Maunsell, J. H. R. Functions of the ON and OFF channels of the visual system. *Nature,* 1986, *322,* 824–825.

Schleifer, S. J., Keller, S. E., Camerino, M., Thornton, J. C., and Stein, M. Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *Journal of the American Medical Association,* 1983, *15,* 374–377.

Schmidt, M. H., Valatx, J.-L., Sakai, K., Fort, P., and Jouvet, M. Role of the lateral preoptic area in sleep-related erectile mechanisms and sleep generation in the rat. *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* 6640–6647.

Schneider, B., Muller, M. J., and Philipp, M. Mortality in affective disorders. *Journal of the Affective Disorders,* 2001, *65,* 263–274.

Schneider, F., Gur, R. E., Alavi, A., Seligman, M. E. P., Mozley, L. H., Smith, R. J., Mozley, P. D., and Gur, R. C. Cerebral blood flow changes in limbic regions induced by unsolvable anagram tasks. *American Journal of Psychiatry,* 1996, *153,* 206–212.

Schrauwen, P., Xia, J., Bogardus, C., Pratley, R. E., and Ravussin, E. Skeletal muscle uncoupling protein 3 expression is a determinant of energy expenditure in Pima Indians. *Diabetes,* 1999, *48,* 146–149.

Schuman, E. R., and Madison, D. V. A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. *Science,* 1991, *254,* 1503–1506.

Schuster, C. R., and Balster, R. L. The discriminative stimulus properties of drugs. *Advances in Behavioral Pharmacology,* 1977, *1,* 85–138.

Schwartz, M. F., Marin, O. S. M., and Saffran, E. M. Dissociations of language function in dementia: A case study. *Brain and Language,* 1979, *7,* 277–306.

Schwartz, M. F., Saffran, E. M., and Marin, O. S. M. The word order problem in agrammatism. I. Comprehension. *Brain and Language,* 1980, *10,* 249–262.

Schwartz, M. W., Peskind, E., Raskind, M., Boyko, E. J., and Porte, D. Cerebrospinal fluid leptin levels: Relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature Medicine,* 1996, *2,* 589–593.

Schwartz, W. J., and Gainer, H. Suprachiasmatic nucleus: Use of ^{14}C-labelled deoxyglucose uptake as a functional marker. *Science,* 1977, *197,* 1089–1091.

Schwartz, W. J., Reppert, S. M., Eagan, S. M., and Moore-Ede, M. C. In vivo metabolic activity of the suprachiasmatic nuclei: A comparative study. *Brain Research,* 1983, *274,* 184–187.

Schwarzkopf, S. B., Nasrallah, H. A., Olson, S. C., Coffman, J. A., and McLaughlin, J. A. Perinatal complications and genetic loading in schizophrenia: Preliminary findings. *Psychiatry Research,* 1989, *27,* 233–239.

Scott, S. K., Blank, E. C., Rosen, S., and Wise, R. J. S. Identification of a pathway for intelligible speech in the left temporal lobe. *Brain,* 2000, *123,* 2400–2406.

Scott, T. R., and Plata-Salaman, C. R. Coding of taste quality. In *Smell and Taste in Health and Disease,* edited by T. N. Getchell. New York: Raven Press, 1991.

Scott, T. R., Plata-Salaman, C. R., Smith, V. L., and Giza, B. K. Gustatory neural coding in the monkey cortex: Stimulus intensity. *Journal of Neurophysiology,* 1991, *65,* 76–86.

Scott, T. R., Yaxley, S., Sienkiewicz, Z. J., and Rolls, E. T. Gustatory responses in the nucleus tractus solitarius of the alert cynomolgus monkey. *Journal of Neurophysiology,* 1986, *55,* 182–200.

Scoville, W. B., and Milner, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,* 1957, *20,* 11–21.

Seagraves, M. A., Goldberg, M. E., Deny, S., Bruce, C. J., Ungerleider, L. G., and Mishkin, M. The role of striate cortex in the guidance of eye movements in the monkey. *The Journal of Neuroscience,* 1987, *7,* 3040–3058.

Sedvall, G., Fyrö, B., Gullberg, B., Nybäck, H., Wiesel, F.-A., and Wode-Helgodt, B. Relationship in healthy volunteers between concentrations of monoamine metabolites in cerebrospinal fluid and family history of psychiatric morbidity. *British Journal of Psychiatry,* 1980, *136,* 366–374.

Seidman, L. J., Biederman, J., Weber, W., Hatch, M., and Faraone, S. V. Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry,* 1998, *44,* 260–268.

Selye, H. *The Stress of Life.* New York: McGraw-Hill, 1976.

Semba, K. Aminergic and cholinergic afferents to REM sleep induction regions of the pontine reticular formation of the rat. *Journal of Comparative Neurology,* 1993, *330,* 543–556.

Semenza, C., and Zettin, M. Evidence from aphasia for the role of proper names as pure referring expressions. *Nature,* 1989, *342,* 678–679.

Semenza, C., Cipolotti, L., and Denes, G. Reading aloud in jargonaphasia: An unusual dissociation in speech output. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,* 1992, *55,* 205–208.

Sergent, J., and Signoret, J.-L. Functional and anatomical decomposition of face processing: Evidence from prosopagnosia and PET study of normal subjects. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London [B],* 1992, *335,* 55–62.

Service, R. F. Probing alcoholism's "dark side." *Science,* 1999, *285,* 1473.

Sforza, E., Montagna, P., Tinuper, P., Cortelli, P., Avoni, P., Ferrillo, F., Petersen, R., Gambetti, P., and Lagaresi, E. Sleep-wake cycle abnormalities in fatal familial insomnia: Evidence of the role of the thalamus in sleep regulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology,* 1995, *94,* 398–405.

Shalev, U., Grimm, J. W., and Shaham, Y. Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: A review. *Pharmacological Reviews,* 2002, *54,* 1–42.

Shallice, T. Phonological agraphia and the lexical route in writing. *Brain,* 1981, *104,* 413–429.

Sham, P. C., O'Callaghan, E., Takei, N., Murray, G. K., Hare, E. H., and Murray, R. M. Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *British Journal of Psychiatry,* 1992, *160,* 461–466.

Shammi, P., and Stuss, D. T. Humor appreciation: A role of the right frontal lobe. *Brain,* 1999, *122,* 657–666.

Shapiro, L. E., Leonard, C. M., Sessions, C. E., Dewsbury, D. A., and Insel, T. R. Comparative neuroanatomy of the sexually dimorphic hypothalamus in monogamous and polygamous voles. *Brain Research,* 1991, *541,* 232–240.

Shapiro, M. L., Simon, D. K., Olton, D. S., Gage, F. H., Nilsson, O., and Björklund, A. Intrahippocampal grafts of fetal basal forebrain tissue alter place fields in the hippocampus of rats with fimbria-fornix lesions. *Neuroscience,* 1989, *32,* 1–18.

Sharp, F. R., Sagar, S. M., Hicks, K., Lowenstein, D., and Hisanaga, K. C-fos mRNA, Fos, and Fos-related antigen induction by hypertonic saline and stress. *Journal of Neuroscience,* 1991, *11,* 2321–2331.

Shastry, B. S. Schizophrenia: A genetic perspective (review). *Internal Journal of Molecular Medicine,* 2002, *9,* 207–212.

Shavit, Y., Lewis, J. W., Terman, G. W., Gale, R. P., and Liebeskind, J. C. Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science,* 1984, *223,* 188–190.

Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Mencl, W. E., Fulbright, R. K., Skudlarski P., Constable, R. T., Marchione, K. E., Fletcher, J. M., Lyon, G. R., and Gore, J. C. Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biological Psychiatry,* 2002, *52,* 101–110.

Shearman, L. P., Sriram, S., Weaver, D. R., Maywood, E. S., Chaves, I., Zheng, B., Kume, K., Lee, C. C., van der Horst, G. T., Hastings, M. H., and Reppert, S. M. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science,* 2000, *288,* 1013–1019.

Shelton, K. L., and Balster, R. L. Ethanol drug discrimination in rats: Substitution with GABA agonists and NMDA antagonists. *Behavioural Pharmacology,* 1994, *5,* 441–450.

Shen, K., and Meyer, T. Dynamic control of CaMKII translocation and localization in hippocampal neurons by NMDA stimulation. *Science,* 1999, *284,* 162–166.

Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., and McCarley, R. W. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research,* 2001, *49,* 1–52.

Shepherd, G. M. Discrimination of molecular signals by the olfactory receptor neuron. *Neuron,* 1994, *13,* 771–790.

Sher, A. E. Surgery for obstructive sleep apnea. *Progress in Clinical Biology Research,* 1990, *345,* 407–415.

Sher, L., Goldman, D., Ozaki, N., and Rosenthal, N. E. The role of genetic factors in the etiology of seasonal affective disorder and seasonality. *Journal of Affective Disorders,* 1999, *53,* 203–210.

Sherin, J. E., Elmquist, J. K., Torrealba, F., and Saper, C. B. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *Journal of Neuroscience,* 1998, *18,* 4705–4721.

Sherin, J. E., Shiromani, P. J., McCarley, R. W., and Saper, C. B. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science,* 1996, *271,* 216–219.

Sherry, D. F., Jacobs, L. F., and Gaulin, S. J. C. Spatial memory and adaptive specialization of the hippocampus. *Trends in Neuroscience,* 1992, *15,* 298–303.

Shi, S.-H., Hayashi, Y., Petralia, R. S., Zaman, S. H., Wenthold, R. J., Svoboda, K., and Malinow, R. Rapid spine delivery and redistribution of ampa receptors after synaptic NMDA receptor activation. *Science,* 1999, *284,* 1811–1816.

Shifren, J. L., Braunstein, G. D., Simon, J. A., Casson, P. R., Buster, J. E., Redmond, G. P., Burki, R. E., Ginsburg, E. S., Rosen, R. C., Leiblum, S. R., Caramelli, K. E., and Mazer, N. A. Transdermal testosterone treatment in women with impaired

sexual function after oophorectomy. *New England Journal of Medicine,* 2000, *343,* 682–688.

Shik, M. L., and Orlovsky, G. N. Neurophysiology of locomotor automatism. *Physiological Review,* 1976, *56,* 465–501.

Shima, K., and Tanji, J. Both supplementary and presupplementary motor areas are crucial for the temporal organization of multiple movements. *Journal of Neurophysiology,* 1998, *80,* 3247–3260.

Shima, K., and Tanji, J. Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements. *Journal of Neurophysiology,* 2000, *84,* 2148–2160.

Shimada, M., Tritos, N. A., Lowell, B. B., Flier, J. S., and Maratos-Flier, E. Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature,* 1998, *396,* 670–674.

Shimokawa, T., Kumar, M. V., and Lane, M. D. Effect of a fatty acid synthase inhibitor in food intake and expression of hypothalamic neuropeptides. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 2002, *99,* 66–71.

Shimura, T., Yamamoto, T., and Shimokochi, M. The medial preoptic area is involved in both sexual arousal and performance in male rats: Re-evaluation of neuron activity in freely moving animals. *Brain Research,* 1994, *640,* 215–222.

Shindy, W. W., Posley, K. A., and Fuster, J. M. Reversible deficit in haptic delay tasks from cooling prefrontal cortex. *Cerebral Cortex,* 1994, *4,* 443–450.

Shinohara, K., Morofushi, M., Funabashi, T., and Kimura, F. Axillary pheromones modulate pulsatile LH secretion in humans. *Neuroreport,* 2001, *12,* 893–895.

Shipley, M. T., and Ennis, M. Functional organization of the olfactory system. *Journal of Neurobiology,* 1996, *30,* 123–176.

Shirayama, Y., Mitsuchio, H., Takashima, M., Ichikawa, H., and Takahashi, K. Reduction of substance P after chronic antidepressants treatment in the striatum, substantia nigra and amygdala of the rat. *Brain Research,* 1996, *739,* 70–78.

Shors, T. J., Seib, T. B., Levine, S., and Thompson, R. F. Inescapable versus escapable shock modulates long-term potentiation in the rat hippocampus. *Science,* 1989, *244,* 224–226.

Shoulson, I., Oakes, D., Fahn, S., Lang, A., Langston, J. W., LeWitt, P., Olanow, C. W., Penney, J. B., Tanner, C., Kieburtz, K., and Rudolph, A. Parkinson Study Group. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: A randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Annals of Neurology,* 2002, *51,* 604–612.

Shouse, M. N., and Siegel, J. M. Pontine regulation of REM sleep components in cats: Integrity of the pedunculopontine tegmentum (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep. *Brain Research,* 1992, *571,* 50–63.

Shuto, Y., Shibasaki, T., Otagiri, A., Kuriyama, H., Ohata, H., Tamura, H., Kamegai, J., Sugihara, H., Oikawa, S., and Wakabayashi, I. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *Journal of Clinical Investigation,* 2002, *109,* 1429–1436.

Siciliano, D., and Smith, R. F. Preadolescent alcohol alters adult behavioral characteristics in the rat. *Physiology and Behavior,* 2001, *74,* 637–643.

Sidman, M., Stoddard, L. T., and Mohr, J. P. Some additional quantitative observations of immediate memory in a patient with bilateral hippocampal lesions. *Neuropsychologia,* 1968, *6,* 245–254.

Siegel, A., Roeling, T. A. P., Gregg, T. R., and Kruk, M. R. Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1999, *23,* 359–389.

Siegel, J. M. Brainstem mechanisms generating REM sleep. In *Principles and Practice of Sleep Medicine,* edited by M. H. Kryger, T. Roth, and W. C. Dement. Philadelphia: W. B. Saunders, 1989.

Siegel, J. M., and McGinty, D. J. Pontine reticular formation neurons: Relationship of discharge to motor activity. *Science,* 1977, *196,* 678–680.

Siegel, R. M., and Andersen, R. A. Motion perceptual deficits following ibotenic acid lesions of the middle temporal area (MT) in the behaving monkey. *Society for Neuroscience Abstracts,* 1986, *12,* 1183.

Siever, L. J., Kahn, R. S., Lawlor, B. A., Trestman, R. L., Lawrence, T. L., and Coccaro, E. F. Critical issues in defining the role of serotonin in psychiatric disorders. *Pharmacological Reviews,* 1991, *43,* 509–526.

Sigvardsson, S., Bohman, M., and Cloninger, R. Replication of the Stockholm adoption study of alcoholism. *Archives of General Psychiatry,* 1996, *53,* 681–687.

Silva, A. J., Paylor, R., Wehner, J. M., and Tonegawa, S. Impaired spatial learning in α-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science,* 1992b, *257,* 206–211.

Silva, A. J., Stevens, C. F., Tonegawa, S., and Wang, Y. Deficient hippocampal long-term potentiation in α-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science,* 1992, *257,* 201–206.

Silver, R., LeSauter, J., Tresco, P. A., and Lehman, M. N. A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature,* 1996, *382,* 810–813.

Silveri, M. C. Peripheral aspects of writing can be differentially affected by sensorial and attentional defect: Evidence from a patient with afferent dysgraphia and case dissociation. *Cortex,* 1996, *32,* 155–172.

Simos, P. G., Castillo, E. M., Fletcher, J. M., Francis, D. J., Maestu, F., Breier, J. I., Maggio, W. W., and Papanicolaou, A. C. Mapping of receptive language cortex in bilingual volunteers by using magnetic source imaging. *Journal of Neurosurgery,* 2001, *95,* 76–81.

Simpson, J. B., Epstein, A. N., and Camardo, J. S. The localization of dipsogenic receptors for angiotensin II in the subfornical organ. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1978, *92,* 581–608.

Simuni, T., Jaggi, J. L., Mulholland, H., Hurtig, H. I., Colcher, A., Siderowf, A. D., Ravina, B., Skolnick, B. E., Goldstein, R., Stern, M. B., and Baltuch, G. H. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease: A study of efficacy and safety. *Journal of Neurosurgery,* 2002, *96,* 666–672.

Sinclair, A. H., Berta, P., Palmer, M. S., Hawkins, J. R., Griffiths, B. L., Smith, M. J., Foster, J. W., Frischauf, A. M., Lovell-Badge, R., and Goodfellow, P. N. A gene frrom the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature,* 1990, *346,* 240–244.

Singer, A. G. A chemistry of mammalian pheromones. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology,* 1991, *39,* 627–632.

Singer, A. G., Macrides, F., Clancy, A. N., and Agosta, W. C. Purification and analysis of a proteinaceous aphrodisiac pheromone from hamster vaginal discharge. *Journal of Biological Chemistry,* 1986, *261,* 13323–13326.

Singer, C., and Weiner, W. J. Male sexual dysfunction. *Neurologist,* 1996, *2,* 119–129.

Singer, F., and Zumoff, B. Subnormal serum testosterone levels in male internal medicine residents. *Steroids,* 1992, *57,* 86–89.

Singer, L. K., and Ritter, S. Intraventricular glucose blocks feeding induced by 2-deoxy-D-glucose but not mercaptoacetate. *Physiology and Behavior,* 1996, *59,* 921–923.

Singh, N. A., Clements, K. M., and Fiatarone, M. A. Sleep, sleep deprivation, and daytime activities: A randomized controlled trial of the effect of exercise on sleep. *Sleep,* 1997, *20,* 95–101.

Sipos, M. L., and Nyby, J. G. Concurrent androgenic stimulation of the ventral tegmental area and medial preoptic area: Synergistic effects on male-typical reproductive behaviors in house mice. *Brain Research,* 1996, *729,* 29–44.

Sirigu, A., Duhamel, J.-R., and Poncet, M. The role of sensorimotor experience in object recognition: A case of multimodal agnosia. *Brain,* 1991, *114,* 2555–2573.

Sitaram, N., Moore, A. M., and Gillin, J. C. Experimental acceleration and slowing of REM ultradian rhythm by cholinergic agonist and antagonist. *Nature,* 1978, *274,* 490–492.

Skaggs, W. E., and McNaughton, B. L. Spatial firing properties of hippocampal CA1 populations in an environment containing two visually identical regions. *Journal of Neuroscience,* 1998, *18,* 8455–8466.

Skakkebaek, N. E., Bancroft, J., Davidson, D. W., and Warner, P. Androgen replacement with oral testosterone undecanoate in hypogonadal men: A double blind controlled study. *Clinical Endocrinology,* 1981, *14,* 49–61.

Skene, D. J., Lockley, S. W., and Arendt, J. Melatonin in circadian sleep disorders in the blind. *Biological Signals and Receptors,* 1999, *8,* 90–95.

Skutella, T., Criswell, H., Moy, S., Probst, J. C., Breese, G. R., Jirikowski, G. F., and Holsboer, F. Corticotropin-releasing hormone (CRH) antisense oligodeoxynucleotide induces anxiolytic effects in rats. *Neuroreport,* 1994, *5,* 2181–2185.

Slotkin, T. A. Fetal nicotine or cocaine exposure: Which one is worse? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 1998, *22,* 521–527.

Smith, C. Sleep states, memory processes and synaptic plasticity. *Behavioural Brain Research,* 1996, *78,* 49–56.

Smith, C., and Lapp, L. Increased number of REMs following an intensive learning. *Sleep,* 1991, *14,* 325–330.

Smith, G. P., Gibbs, J., and Kulkosky, P. J. Relationships between brain-gut peptides and neurons in the control of food intake. In *The Neural Basis of Feeding and Reward,* edited by B. G. Hoebel and D. Novin. Brunswick, Me.: Haer Institute, 1982.

Smith, K. A., Morris, J. S., Friston, K. J., Cower, P. J., and Dolar, R. J. Brain mechanisms associated with depressive relapse and associated cognitive impairment following acute tryptophan depletion. *British Journal of Psychiatry,* 1999, *174,* 525–529.

Smith, M. J. Sex determination: Turning on sex. *Current Biology,* 1994, *4,* 1003–1005.

Smith-Roe, S. L., and Kelley, A. E. Coincident activation of NMDA and dopamine D_1 receptors within the nucleus accumbens core is required for appetitive instrumental learning. *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* 7737–7742.

Smith-Swintosky, V. L., Plata-Salaman, C. R., and Scott, T. R. Gustatory neural coding in the monkey cortex: Stimulus quality. *Journal of Neurophysiology,* 1991, *66,* 1156–1165.

Smulders, T. V., Sasson, A. D., and DeVoogd, T. J. Seasonal variation in hippocampal volume in a food-storing bird, the black-capped chickadee. *Journal of Neurobiology,* 1995, *27,* 15–25.

Snyder, S. H. *Madness and the Brain.* New York: McGraw-Hill, 1974.

Soares, J. C., and Gershon, S. The lithium ion: A foundation for psychopharmacological specificity. *Neuropsychopharmacology,* 1998, *19,* 167–182.

Soares, J. C., and Mann, J. J. The anatomy of mood disorders: Review of structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry,* 1997, *42,* 86–106.

Solyom, L., Turnbull, I. M., and Wilensky, M. A case of self-inflicted leucotomy. *British Journal of Psychiatry,* 1987, *151,* 855–857.

Sørensen, T. I. A., Price, R. A., Stunkard, A. J., and Schulsinger, F. Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings. *British Medical Journal,* 1989, *298,* 87–90.

Speelman, J. D., Schuurman, R., de Bie, R. M., Esselink, R. A., and Bosch, D. A. Stereotactic neurosurgery for tremor. *Movement Disorders,* 2002, *17,* S84–S88.

Spence, M. A., Flodman, P. L., Sadovnick, A. D., Bailey-Wilson, J. E., Ameli, H., and Remick, R. A. Bipolar disorder: Evidence for a major locus. *American Journal of Medical Genetics,* 1995, *60,* 370–376.

Sperry, R. W. Brain bisection and consciousness. In *Brain and Conscious Experience,* edited by J. Eccles. New York: Springer-Verlag, 1966.

Spiegler, B. J., and Mishkin, M. Evidence for the sequential participation of inferior temporal cortex and amygdala in the acquisition of stimulus-reward associations. *Behavioural Brain Research,* 1981, *3,* 303–317.

Spiers, H. J., Maguire, E. A., and Burgess, N. Hippocampal amnesia. *Neurocase,* 2001, *7,* 357–382.

Spitzer, M., Kwong, K. K., Kennedy, W., Rosen, B. R., and Belliveau, J. W. Category-specific brain activation in fMRI during picture naming. *NeuroReport,* 1995, *6,* 2109–2112.

Spray, D. C. Cutaneous temperature receptors. *Annual Review of Physiology,* 1986, *48,* 625–638.

Sprengelmeyer, R., Rausch, M., Eysel, U. T., and Przuntek, H. Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proceedings of the Royal Society of London [B],* 1998, *265,* 1927–1931.

Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Calder, A. J., Karnat, A., Lange, H., Hömberg, V., Perrett, D. I., and Rowland, D. Loss of disgust: Perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain.* 1996, *119,* 1647–1665.

Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Pundt, I., Sprengelmeyer, A., Calder, A. J., Berrios, G., Winkel, R., Vollmöeller, W., Kuhn, W., Sartory, G., and Przuntek, H. Disgust implicated in obsessive-compulsive disorder. *Proceedings of the Royal Society of London [B],* 1997, *264,* 1767–1773.

Squire, L. R. Stable impairment in remote memory following electroconvulsive therapy. *Neuropsychologia,* 1974, *13,* 51–58.

Squire, L. R. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review,* 1992, *99,* 195–231.

Squire, L. R., Shimamura, A. P., and Amaral, D. G. Memory and the hippocampus. In *Neural Models of Plasticity: Experimental and Theoretical Approaches,* edited by J. H. Byrne and W. O. Berry. San Diego: Academic Press, 1989.

Squires, R. F. How a poliovirus might cause schizophrenia: A commentary on Eagles' hypothesis. *Neurochemical Research,* 1997, *22,* 647–656.

Stallone, D., and Nicolaïdis, S. Increased food intake and carbohydrate preference in the rat following treatment with the serotonin antagonist metergoline. *Neuroscience Letters,* 1989, *102,* 319–324.

Standing, L. Learning 10,000 pictures. *Quarterly Journal of Experimental Psychology,* 1973, *25,* 207–222.

Stanley, B. G., Magdalin, W., Seirafi, A., Thomas, W. J., and Leibowitz, S. F. The perifornical area: The major focus of (a) patchily distributed hypothalamic neuropeptide Y-sensitive feeding system(s). *Brain Research,* 1993b, *604,* 304–317.

Stanley, B. G., Willett V. L., Donias, H. W., Dee, M. G., and Duva, M. A. Lateral hypothalamic NMDA receptors and glutamate as physiological mediators of eating and weight control. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology,* 1996, *270,* R443–R449.

Stanley, B. G., Willett, V. L., Donias, H. W., Ha, L. H., and Spears, L. C. The lateral hypothalamus: A primary site mediating excitatory amino acid-elicited eating. *Brain Research,* 1993a, *630,* 41–44.

Stanton, P. K., and Sejnowski, T. J. Associative long-term depression in the hippocampus induced by Hebbian covariance. *Nature,* 1989, *339,* 215–218.

Starkey, S. J., Walker, M. P., Beresford, I. J. M., and Hagan, R. M. Modulation of the rat suprachiasmatic circadian clock by melatonin in-vitro. *Neuroreport,* 1995, *6,* 1947–1951.

Stebbins, W. C., Miller, J. M., Johnsson, L.-G., and Hawkins, J. E. Ototoxic hearing loss and cochlear pathology in the monkey. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology,* 1969, *78,* 1007–1026.

Stein, J., and Walsh, V. To see but not to read: The magnocellular theory of dyslexia. *Trends in Neuroscience,* 1997, *20,* 147–152.

Stein, L., and Belluzzi, J. D. Cellular investigations of behavioral reinforcement. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1989, *13,* 69–80.

Stein, M. B., Jang, K. L., Taylor, S., Vernon, P. A., and Livesley, W. J. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: A twin study. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 1675–1681.

Steiner, H., and Gerfen, C. R. Dynorphin opioid inhibition of cocaine-induced, D_1 dopamine receptor-mediated immediate-early gene expression in the striatum. *Journal of Comparative Neurology,* 1995, *353,* 200–212.

Steininger, R. L., Alam, M. N., Szymusiak, R., and McGinty, D. State dependent discharge of ruberomammillary neurons in the rat hypothalamus. *Sleep Research,* 1996, *25,* 28.

Stellar, J. R., Kelley, A. E., and Corbett, D. Effects of peripheral and central dopamine blockade on lateral hypothalamic self-stimulation: Evidence for both reward and motor deficits. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior,* 1983, *18,* 433–442.

Stephan, F. K., and Nuñez, A. A. Elimination of circadian rhythms in drinking activity, sleep, and temperature by isolation of the suprachiasmatic nuclei. *Behavioral Biology,* 1977, *20,* 1–16.

Stephan, F. K., and Zucker, I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesion. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1972, *69,* 1583–1586.

Steriade, M. Basic mechanisms of sleep generation. *Neurology,* 1992, *42* (Suppl. 6), 9–18.

Steriade, M. Arousal: Revisiting the reticular activating system. *Science,* 1996, *272,* 225–226.

Steriade, M., Paré, D., Datta, S., Oakson, G., and Curró Dossi, R. Different cellular types in mesopontine cholinergic nuclei related to ponto-geniculo-occipital waves. *Journal of Neuroscience,* 1990, *8,* 2560–2579.

Sterman, M. B., and Clemente, C. D. Forebrain inhibitory mechanisms: Cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation. *Experimental Neurology,* 1962a, *6,* 91–102.

Sterman, M. B., and Clemente, C. D. Forebrain inhibitory mechanisms: Sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Experimental Neurology,* 1962b, *6,* 103–117.

Stern, K., and McClintock, M. K. Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature,* 1998, *392,* 177–178.

Sternbach, R. A. *Pain: A Psychophysiological Analysis.* New York: Academic Press, 1968.

Stevens, J. R. Neurology and neuropathology of schizophrenia. In *Schizophrenia as a Brain Disease,* edited by F. A. Henn and H. A. Nasrallah. New York: Oxford University Press, 1982.

Stevens, J. R. Schizophrenia and multiple sclerosis. *Schizophrenia Bulletin,* 1988, *14,* 231–241.

Steward, O., and Schuman, E. M. Protein synthesis at synaptic sites on dendrites. *Annual Review of Neuroscience,* 2001, *24,* 299–325.

Stewart, M., and Fox, S. E. Do septal neurons pace the hippocampal theta rhythm? *Trends in Neuroscience,* 1990, *13,* 163–168.

Stewart, R. B., Russell, R. N., Lumeng, L., Li, T.-K., and Murphy, J. M. Consumption of sweet, salty, sour, and bitter solutions by selectively bred alcohol-preferring and alcohol-nonpreferring lines of rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research,* 1994, *18,* 375–381.

Stinson, D., and Thompson, C. Clinical experience with phototherapy. *Journal of the Affective Disorders,* 1990, *18,* 129–135.

Stolerman, I. P., and Jarvis, M. J. The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology,* 1995, *117,* 2–10.

Stone, A. A., Reed, B. R., and Neale, J. M. Changes in daily event frequency precede episodes of physical symptoms. *Journal of Human Stress,* 1987, *13,* 70–74.

Stout, S. C., Owens, M. J., and Nemeroff, C. B. Neurokinin$_1$ receptor antagonists as potential antidepressants. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology,* 2001, *41,* 877–906.

Stowers, L., Holy, T. E., Meister, M., Dulac, C., and Koentges, G. Loss of sex discrimination of male-male aggression in mice deficient for TRP2. *Science,* 2002, *295,* 1493–1500.

Stoyva, J., and Metcalf, D. Sleep patterns following chronic exposure to cholinesterase-inhibiting organophosphate compounds. *Psychophysiology,* 1968, *5,* 206.

Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Getz, G. E., Mills, N. P., Ret, J., Shear, P., and Adler, C. M. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *11,* 1841–1847.

Strecker, R. E., Morairty, S., Thakkar, M. M., Porkka-Heiskanen, T., Basheer, R., Dauphin, L. J., Rainnie, D. G., Portas, C. M., Greene, R. W., and McCarley, R. W. Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behavioural Brain Research,* 2000, *115,* 183–204.

Stricker, E. M., Swerdloff, A. F., and Zigmond, M. J. Intrahypothalamic injections of kainic acid produces feeding and drinking deficits in rats. *Brain Research,* 1978, *158,* 470–473.

Strobel, A., Issad, T., Camoin, L., Ozata, M., and Strosberg, A. D. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nature Genetics,* 1998, *18,* 213–215.

Strömland, K., Nordin, V., Miller, M., Akerstrom, B., and Gillberg, C. Autism in thalidomide embryopathy: A population study. *Developmental Medicine and Child Neurology,* 1994, *36,* 351–356.

Stromswold, K., Kaplan, D., Alpert, N., and Rauch, S. Localization of syntactic comprehension by positron emission tomography. *Brain and Language,* 1996, *52,* 452–473.

Stunkard, A. J., Sørensen, T. I. A., Harris, C., Teasdale, T. W., Chakraborty, R., Schull, W. J., and Schulsinger, F. An adoption study of human obesity. *New England Journal of Medicine,* 1986, *314,* 193–198.

Sturgis, J. D., and Bridges, R. S. N-methyl-DL-aspartic acid lesions of the medial preoptic area disrupt ongoing parental behavior in male rats. *Physiology and Behavior,* 1997, *62,* 305–310.

Sturup, G. K. Correctional treatment and the criminal sexual offender. *Canadian Journal of Correction,* 1961, *3,* 250–265.

Su, T.-P., Pagliaro, M., Schmidt, P. J., Pickar, D., Wolkowitz, O., and Rubinow, D. R. Neuropsychiatric effects of anabolic steroids in male normal volunteers. *Journal of the American Medical Association,* 1993, *269,* 2760–2764.

Suddath, R. L., Christison, G. W., Torrey, E. F., Casanova, M. F., and Weinberger, D. R. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *The New England Journal of Medicine,* 1990, *322,* 789–794.

Sullivan, E. V., Land, B., Deshmukh, A., Rosenbloom, M. J., Desmond, J. E., Lim, K. O., and Pfefferbaum, A. In vivo mammillary body volume deficits in amnesic and nonamnesic alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research,* 1999, *23,* 1629–1636.

Suppes, T., Baldessarini, R. J., Faedda, G. L., and Tohen, M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry,* 1991, *48,* 1082–1088.

Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H. W., Brown, A. S., Lin, S., Labovitz, D., and Gorman, J. M. Schizophrenia after prenatal famine: Further evidence. *Archives of General Psychiatry,* 1996, *53,* 25–31.

Susser, E. S., and Lin, S. P. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944–1945. *Archives of General Psychiatry,* 1992, *49,* 983–988.

Suzdak, P. D., Glowa, J. R., Crawley, J. N., Schwartz, R. D., Skolnick, P., and Paul, S. M. A selective imidazobenzodiazepine antagonist of ethanol in the rat. *Science,* 1986, *234,* 1243–1247.

Suzuki, T., Funada, M., Narita, M., Misawa, M., and Nagase, H. Morphine-induced place preference in the CXBK mouse: Characteristics of mu-opioid receptor subtypes. *Brain Research,* 1993, *602,* 45–52.

Svare, B. Psychobiological determinants of maternal aggressive behavior. In *Aggressive Behavior: Genetic and Neural Approaches,* edited by E. C. Simmel, M. E. Hahn, and J. K. Walters. Hillsdale, N. J.: Lawrence Erlbaum Associates, 1983.

Svare, B. Recent advances in the study of female aggressive behavior in mice. In *House Mouse Aggression: A Model for Understanding the Evolution of Social Behavior,* edited by S. Parmigiani, D. Mainardi, and P. Brain. London: Gordon and Breach, 1989.

Svare, B., and Gandelman, R. Postpartum aggression in mice: The influence of suckling stimulation. *Hormones and Behavior,* 1976, *7,* 407–416.

Svare, B., Betteridge, C., Katz, D., and Samuels, O. Some situational and experiential determinants of maternal aggression in mice. *Physiology and Behavior,* 1981, *26,* 253–258.

Svare, B., Mann, M. A., Broida, J., and Michael, S. Maternal aggression exhibited by hypophysectomized parturient mice. *Hormones and Behavior,* 1982, *16,* 455–461.

Svennilson, E., Torvik, A., Lowe, R., and Leksell, L. Treatment of Parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. *Neurologica Scandanavica,* 1960, *35,* 358–377.

Swaab, D. F., and Hofman, M. A. An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Research,* 1990, *537,* 141–148.

Swaab, D. F., Gooren, L. J. G., and Hofman, M. A. Brain research, gender, and sexual orientation. *Journal of Homosexuality,* 1995, *28,* 283–301.

Swanson, L. W., Köhler, C., and Björklund, A. The limbic region. I. The septohippocampal system. In *Handbook of Chemical Neuroanatomy. Vol. 5: Integrated Systems of the CNS, Part I,* edited by A. Björklund, T. Hökfelt, and L. W. Swanson. Amsterdam: Elsevier, 1987.

Swanson, R. A. Physiologic coupling of glial glycogen metabolism to neuronal activity in brain. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology,* 1992, *70,* S138–S144.

Swanson, R. A., and Choi, D. W. Glial glycogen stores affect neuronal survival during glucose deprivation in vitro. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism,* 1993, *13,* 162–169.

Sweet, W. H. Participant in brain stimulation in behaving subjects. Neurosciences Research Program Workshop, 1966.

Swerdlow, N. R. Obsessive-compulsive disorder and tic syndromes. *Medical Clinics of North America,* 2001, *85,* 735–755.

Swerdlow, N. R., Geyer, M. A., Vale, W. W., and Koob, G. F. Corticotropin-releasing factor potentiates acoustic startle in rats: Blockade by chlordiazepoxide. *Psychopharmacology,* 1986, *88,* 147–152.

Szuba, M. P., Baxter, L. R., and Fairbanks, L. A. Effects of partial sleep deprivation on the diurnal variation of mood and motor activity in major depression. *Biological Psychiatry,* 1991, *30,* 817–829.

Szuba, M. P., O'Reardon, J. P., Rai, A. S., Snyder-Kastenberg, J., Amsterdam, J. D., Gettes, D. R., Wassermann, E., and Evans, D. L. Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biological Psychiatry,* 2001, *50,* 22–27.

Szymusiak, R., Alam, N., Steininger, T. L., and McGinty, D. Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. *Brain Research,* 1998, *803,* 178–188.

Tabakoff, B., and Hoffman, P. L. Alcohol addiction: An enigma among us. *Neuron,* 1996, *16,* 909–912.

Takahashi, L. K. Hormonal regulation of sociosexual behavior in female mammals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1990, *14,* 403–413.

Takahashi, L. K., Turner, J. G., and Kalin, N. H. Prenatal stress alters brain catecholaminergic activity and potentiates stress-induced behavior in adult rats. *Brain Research,* 1992, *574,* 131–137.

Takahashi, N., Kawamura, M., Shinotou, H., Hirayama, K., Kaga, K., and Shindo, M. Pure word deafness due to left hemisphere damage. *Cortex,* 1992, *28,* 295–303.

Takei, N., Sham, P. C., O'Callaghan, E., Glover, G., and Murray, R. M. Early risk factors in schizophrenia: Place and season of birth. *European Psychiatry,* 1995, *10,* 165–170.

Tam, W.-C. C., and Sewell, K. W. Seasonality of birth in schizophrenia in Taiwan. *Schizophrenia Bulletin,* 1995, *21,* 117–127.

Tamminga, C. A., Burrows, G. H., Chase, T. N., Alphs, L. D., and Thaker, G. K. Dopamine neuronal tracts in schizophrenia: Their pharmacology and *in vivo* glucose metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1988, *537,* 443–450.

Tan, S. E., and Liang, K. C. Spatial learning alters hippocampal calcium calmodulin-dependent protein kinase II activity in rats. *Brain Research,* 1996, *711,* 234–240.

Tanaka, K. Inferotemporal cortex and object vision. *Annual Review of Neuroscience,* 1996, *19,* 109–139.

Tang, Y.-P., Shimizu, E., Dube, G. R., Rampon, C., Kerchner, G. A., Zhuo, M., Lium, G., and Tsien, J. Z. Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature,* 1999, *401,* 63–69.

Tanne, J., Boussaoud, D., Boyer-Zeller, N., and Rouiller, E. M. Direct visual pathways for reaching movements in the macaque monkey. *Neuroreport,* 1995, *7,* 267–272.

Tanner, C. M. The role of environmental toxins in the etiology of Parkinson's disease. *Trends in Neuroscience,* 1989, 12, *49–54.*

Tarsy, D., Baldessarini, R. J., and Tarazi, F. I. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs,* 2002, *16,* 23–45.

Taylor, B., Miller, E., Lingam, R., Andrews, N., Simmons, A., and Stowe, J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: Population study. *British Medical Journal,* 2002, *324,* 393–396.

Taylor, S. F. Cerebral blood flow activation and functional lesions in schizophrenia. *Schizophrenia Research,* 1996, *19,* 129–140.

Tei, H., Soma, Y., and Maruyama, S. Right unilateral agraphia following callosal infarction in a left-hander. *European Neurology,* 1994, *34,* 168–172.

Teicher, M. H., Anderson, C. M., Polcari, A., Glod, C. A., Maas, L. C., and Renshaw, P. F. Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nature Medicine,* 2000, *6,* 470–473.

Teitelbaum, P., and Stellar, E. Recovery from the failure to eat produced by hypothalamic lesions. *Science,* 1954, *120,* 894–895.

Terenius, L., and Wahlström, A. Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF. *Life Sciences,* 1975, *16,* 1759–1764.

Terman, T., Terman, J. S., and Ross, D. C. A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression, *Archives of General Psychiatry,* 1998, *55,* 875–882.

Tetel, M. J., Celentano, D. C., and Blaustein, J. D. Intraneuronal convergence of tactile and hormonal stimuli associated with female reproduction in rats. *Journal of Neuroendocrinology,* 1994, *6,* 211–216.

Tetel, M. J., Getzinger, M. J., and Blaustein, J. D. Fos expression in the rat brain following vaginal-cervical stimulation by mating and manual probing. *Journal of Neuroendocrinology,* 1993, *5,* 397–404.

Tetrud, J. W., and Langston, J. W. The effect of deprenyl (Selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science,* 1989, *245,* 519–522.

Thach, W. T. Correlation of neural discharge with pattern and force of muscular activity, joint position, and direction of intended movement in motor cortex and cerebellum. *Journal of Neurophysiology,* 1978, *41,* 654–676.

Thaker, G. K., and Carpenter, W. T. Advances in schizophrenia. *Nature Medicine,* 2001, *7,* 667–671.

Thakkar, M. M., Winston, S., and McCarley, R. W. Orexin neurons of the hypothalamus express adenosine A1 receptors. *Brain Research,* 2002, *944,* 190–194.

Theorell, T., Leymann, H., Jodko, M., Konarski, K., Norbeck, H. E., and Eneroth, P. "Person under train" incidents: Medical consequences for subway drivers. *Psychosomatic Medicine,* 1992, *54,* 480–488.

Thiels, E., Xie, X. P., Yeckel, M. F., Barrionuevo, G., and Berger, T. W. NMDA receptor-dependent LTD in different subfields of hippocampus in vivo and in vitro. *Hippocampus,* 1996, *6,* 43–51.

Thier, P., Haarmeier, T., Chakraborty, S., Lindner, A., and Tikhonov, A. Cortical substrates of perceptual stability during eye movements. *Neuroimage,* 2001, *14,* S33–S39.

Thompson, L. T., and Best, P. J. Long-term stability of the place-field activity of single units recorded from the dorsal hippocampus of freely behaving rats. *Brain Research,* 1990, *509,* 299–308.

Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., Toga, A. W., and Rapoport, J. L. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 2001, *98,* 11650–11655.

Thrasher, T. N. Role of forebrain circumventricular organs in body fluid balance. *Acta Physiologica Scandanavica,* 1989, *136* (Suppl. 583), 141–150.

Thrasher, T. N., and Keil, L. C. Regulation of drinking and vasopressin secretion: Role of organum vasculosum laminae terminalis. *American Journal of Physiology,* 1987, *253,* R108–R120.

Tiedge, H., and Brosius, J. Translational machinery in dendrites of hippocampal neurons in culture. *Journal of Neuroscience,* 1996, *16,* 7171–7181.

Timmann, D., Watts, S., and Hore, J. Failure of cerebellar patients to time finger opening precisely causes ball high-low inaccuracy in overarm throws. *Journal of Neurophysiology,* 1999, *82,* 103–114.

Toh, K. L., Jones, C. R., He, Y., Eide, E. J., Hinz, W. A., Virshup, D. M., Ptacek, L. J., and Fu, Y.-H. An h*Per2* phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science,* 2001, *291,* 1040–1043.

Toledo-Aral, J. J., Mendez-Ferrer, S., Pardal, R., and Lopez-Barneo, J. Dopaminergic cells of the carotid body: Physiological significance and possible therapeutic applications in Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin,* 2002, *57,* 847–853.

Toni, N., Buchs, P.-A., Nikonenko, I., Bron, C. R., and Muller, D. LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature,* 1999, *402,* 421–425.

Topper, R., Kosinski, C., and Mull, M. Volitional type of facial palsy associated with pontine ischemia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,* 1995, *58,* 732–734.

Tordoff, M. G., and Friedman, M. I. Hepatic control of feeding: Effect of glucose, fructose, and mannitol. *American Journal of Physiology,* 1988, *254,* R969–R976.

Tordoff, M. G., Hopfenbeck, J., and Novin, D. Hepatic vagotomy (partial hepatic denervation) does not alter ingestive responses to metabolic challenges. *Physiology and Behavior,* 1982, *28,* 417–424.

Torrey, E. F., Torrey, B. B., and Peterson, M. R. Seasonality of schizophrenic births in the United States. *Archives of General Psychiatry,* 1979, *34,* 1065–1070.

Träskmann, L., Åsberg, M., Bertilsson, L., and Sjöstrand, L. Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Archives of General Psychiatry,* 1981, *38,* 631–636.

True, W. R., Xian, H., Scherrer, J. F., Madden, P. A., Bucholz, K. K., Heath, A. C., Eisen, S. A., Lyons, M. J., Goldberg, J., and Tsuang, M. Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Archives of General Psychiatry,* 1999, *56,* 655–661.

Trulson, M. E., and Jacobs, B. L. Raphe unit activity in freely moving cats: Correlation with level of behavioral arousal. *Brain Research,* 1979, *163,* 135–150.

Trussell, L. O. Synaptic mechanisms for coding timing in auditory neurons. *Annual Review of Physiology,* 1999, *61,* 477–496.

Tsacopoulos, M., and Magistretti, P. J. Metabolic coupling between glia and neurons. *Journal of Neuroscience,* 1996, *16,* 877–885.

Tsai, G., and Coyle, J. T. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology,* 2002, *42,* 165–179.

Tschöp, M., Smiley, D. L., and Heiman, M. L. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature,* 2000, *407,* 908–913.

Tsien, J. Z., Huerta, P. T., and Tonegawa, S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell,* 1996, *87,* 1327–1338.

Tsuang, M. T., Gilbertson, M. W., and Faraone, S. V. The genetics of schizophrenia: Current knowledge and future directions. *Schizophrenia Research,* 1991, *4,* 157–171.

Turner, S. M., Beidel, D. C., and Nathan, R. S. Biological factors in obsessive-compulsive disorders. *Psychological Bulletin,* 1985, *97,* 430–450.

Turrone, P., Remington, G., and Nobrega, J. N. The vacuous chewing movement (VCM) model of tardive dyskinesia revisited: Is there a relationship to dopamine D_2 receptor occupancy? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 2002, *26,* 361–380.

Tyrell, J. B., and Baxter, J. D. Glucocorticoid therapy. In *Endocrinology and Metabolism,* edited by P. Felig, J. D. Baxter, A. E. Broadus, and L. A. Frohman. New York: McGraw-Hill, 1981.

Uchikawa, K., and Boynton, R. M. Categorical color perception of Japanese observers: Comparison with that of Americans. *Vision Research,* 1987, *27,* 1825–1833.

Unger, J., McNeill, T. H., Moxley, R. T., White, M., Moss, A., and Livingston, J. N. Distribution of insulin receptor-like immunoreactivity in the rat forebrain. *Neuroscience,* 1989, *31,* 143–157.

Ungerleider, L. G., and Mishkin, M. Two cortical visual systems. In *Analysis of Visual Behavior,* edited by D. J. Ingle, M. A. Goodale, and R. J. W. Mansfield. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1982.

Ungless, M. A., Whistler, J. L., Malenka, R. C., and Bonci, A. Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature,* 2001, *411,* 583–587.

Uno, H., Tarara, R., Else, J. G., Suleman, M. A., and Sapolsky, R. M. Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *Journal of Neuroscience,* 1989, *9,* 1705–1711.

Urban, P. P., Wicht, S., Marx, J., Mitrovic, S., Fitzek, C., and Hopf, H. C. Isolated voluntary facial paresis due to pontine ischemia. *Neurology,* 1998, *50,* 1859–1862.

Vaina, L. M. Complex motion perception and its deficits. *Current Opinion in Neurobiology,* 1998, *8,* 494–502.

Vaisse, C., Clément, K., Guy-Grand, B., and Froguel, P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nature Genetics,* 1998, *20,* 113–114.

Valenstein, E. S. *Brain Control.* New York: John Wiley & Sons, 1973.

Valenstein, E. S. *Great and Desperate Cures: The Rise and Decline of Psychosurgery and Other Radical Treatments for Mental Illness.* New York: Basic Books, 1986.

Valenza, N., Ptak, R., Zimine, I., Badan, M., Lazeyras, F., and Schnider, A. Dissociated active and passive tactile shape recognition: A case study of pure tactile apraxia. *Brain,* 2001, *124,* 2287–2298.

Valverius, P., Crabbe, J. C., Hoffman, P. L., and Tabakoff, B. NMDA receptors in mice bred to be prone or resistant to ethanol withdrawal seizures. *European Journal of Pharmacology,* 1990, *184,* 185–189.

Van Bockstaele, E. J., Bajic, D., Proudfit, H., and Valentino, R. J. Topographic architecture of stress-related pathways targeting the noradrenergic locus coeruleus. *Physiology and Behavior,* 2001, *73,* 273–283.

van de Poll, N. E., Taminiau, M. S., Endert, E., and Louwerse, A. L. Gonadal steroid influence upon sexual and aggressive behavior of female rats. *International Journal of Neuroscience,* 1988, *41,* 271–286.

Van der Does, A. J. W. The effects of tryptophan depletion on mood and psychiatric symptoms. *Journal of Affective Disorders,* 2001, *64,* 107–119.

van der Lee, S., and Boot, L. M. Spontaneous pseudopregnancy in mice. *Acta Physiologica et Pharmacologica Néerlandica,* 1955, *4,* 442–444.

van Dyck, C. H., Quinlan, D. M., Staley, J. K., Malison, R. T., Baldwin, R. M., Seibyl, J. P., and Innis, R. B. Unaltered dopamine transporter availability in adult attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry,* 2002, *159,* 309–312.

Van Essen, D. C., Anderson, C. H., and Felleman, D. J. Information processing in the primate visual system: An integrated systems perspective. *Science,* 1992, *255,* 419–423.

Van Goozen, S., Wiegant, V., Endert, E., Helmond, F., and Van de Poll, N. Psychoendrocrinological assessments of the menstrual cycle: The relationship between hormones, sexuality, and mood. *Archives of Sexual Behavior,* 1997, *26,* 359–382.

Van Tol, H. H. M., Bunzow, J. R., Hong-Chang, G., Sunahara, R. K., Seeman, P., Niznik, H. B., and Civelli, O. Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature,* 1991, *350,* 614–619.

Vandenbergh, J. G., Whitsett, J. M., and Lombardi, J. R. Partial isolation of a pheromone accelerating puberty in female mice. *Journal of Reproductive Fertility,* 1975, *43,* 515–523.

Vanderwolf, C. H. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology,* 1969, *26,* 407–418.

Vanderwolf, C. H. The electrocorticogam in relation to physiology and behavior: A new analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology,* 1992, *82,* 165–175.

Vanderwolf, C. H., Kramis, R., Gillespie, L. A., and Bland, B. G. Hippocampal rhythmical slow activity and neocortical low voltage fast activity: Relations to behavior. In *The Hippocampus. Vol. 2: Neurophysiology and Behavior,* edited by R. L. Isaacson and K. H. Pribram. New York: Plenum Press, 1975.

Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., and Mishkin, W. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science,* 1997, *277,* 376–380.

Vassar, R., Ngai, J., and Axel, R. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. *Cell,* 1993, *74,* 309–318.

Veldman, B. A., Wijn, A. M., Knoers, N., Praamstra, P., and Horstink, M. W. Genetic and environmental risk factors in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery,* 1998, *100,* 15–26.

Vergnes, M., Depaulis, A., Boehrer, A., and Kempf, E. Selective increase of offensive behavior in the rat following intrahypothalamic 5,7-DHT-induced serotonin depletion. *Brain Research,* 1988, *29,* 85–91.

Verney, E. B. The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proceedings of the Royal Society of London [B],* 1947, *135,* 25–106.

Vewers, M. E., Dhatt, R., and Tejwani, G. A. Naltrexone administration affects ad libitum smoking behavior. *Psychopharmacology,* 1998, *140,* 185–190.

Vgontzas, A. N., and Kales, A. Sleep and its disorders. *Annual Review of Medicine,* 1999, *50,* 387–400.

Victor, M., and Agamanolis, J. Amnesia due to lesions confined to the hippocampus: A clinical-pathological study. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 1990, *2,* 246–257.

Vikingstad, E. M., Cao, Y., Thomas, A. J., Johnson, A. F., Malik, G. M., Welch, K. M. A. Language hemispheric dominance in patients with congenital lesions of eloquent brain. *Neurosurgery,* 2000, *47,* 562–570.

Vindlacheruvu, R. R., Ebling, F. J. P., Maywood, E. S., and Hastings, M. H. Blockade of glutamatergic neurotransmission in the suprachiasmatic nucleus prevents cellular and behavioural responses of the circadian system to light. *European Journal of Neuroscience,* 1992, *4,* 673–679.

Virkkunen, M., De Jong, J., Bartko, J., and Linnoila, M. Psychobiological concomitants of history of suicide attempts among violent offenders and impulsive fire setters. *Archives of General Psychiatry,* 1989, *46,* 604–606.

Voci, V. E., and Carlson, N. R. Enhancement of maternal behavior and nest behavior following systemic and diencephalic administration of prolactin and progesterone in the mouse. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1973, *83,* 388–393.

Vogel, G., Cohen, J., Mullis, D., Kensler, T., and Kaplita, S. Nefazodone and REM sleep: How do antidepressant drugs decrease REM sleep? *Sleep,* 1998, *21,* 70–77.

Vogel, G. W., Buffenstein, A., Minter, K., and Hennessey, A. Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1990, *14,* 49–63.

Vogel, G. W., Thurmond, A., Gibbons, P., Sloan, K., Boyd, M., and Walker, M. REM sleep reduction effects on depression syndromes. *Archives of General Psychiatry,* 1975, *32,* 765–777.

Vogel, G. W., Vogel, F., McAbee, R. S., and Thurmond, A. J. Improvement of depression by REM sleep deprivation: New findings and a theory. *Archives of General Psychiatry,* 1980, *37,* 247–253.

Volkow, N. D., Hitzemann, R., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Wolf, A. P., Dewey, S. L., and Handlesman, L. Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse,* 1992, *11,* 184–190.

Volpe, B. T., LeDoux, J. E., and Gazzaniga, M. S. Information processing of visual stimuli in an "extinguished" field. *Nature,* 1979, *282,* 722–724.

vom Saal, F. S. Models of early hormonal effects on intrasex aggression in mice. In *Hormones and Aggressive Behavior,* edited by B. B. Svare. New York: Plenum Press, 1983.

vom Saal, F. S., and Bronson, F. H. *In utero* proximity of female mouse fetuses to males: Effect on reproductive performance during later life. *Biology of Reproduction,* 1980, *22,* 777–780.

von Békésy, G. *Experiments in Hearing.* New York: McGraw-Hill, 1960.

von der Heydt, R., Peterhans, E., and Duersteler, M. R. Periodic-pattern-selective cells in monkey visual cortex. *Journal of Neuroscience,* 1992, *12,* 1416–1434.

von Meduna, L. General discussion of the cardiazol therapy. *American Journal of Psychiatry (Supplement),* 1938, *94,* 40–50.

Vorel, S. R., Liu, X., Hayes, R. J., Spector, J. A., and Gardner, E. L. Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation, *Science,* 2001, *292,* 1175–1178.

Wada, Y., and Yamamoto, T. Selective impairment of facial recognition due to a haematoma restricted to the right fusiform and lateral occipital region. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,* 2001, *71,* 254–257.

Wada, H., Inagaki, N., Itowi, N., and Yamatodani, A. Histaminergic neuron systems in the brain: Distribution and possible functions. *Brain Research Bulletin,* 1991, *27,* 367–370.

Wahlbeck, K., Forsén, T., Osmond, C., Barker, D. J. P., and Eriksson, J. G. Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Archives of General Psychiatry,* 2001, *58,* 48–52.

Wahlestedt, C., Skagerberg, G., Edman, R., Heilig, M., Sundler, F., and Hakanson, R. Neuropeptide Y (NPY) in the area of the paraventricular nucleus activates the pituitary-adrenocortical axis in the rat. *Brain Research,* 1987, *417,* 33–38.

Walker, E. F., Lewine, R. R. J., and Neumann, C. Childhood behavioral characteristics and adult brain morphology in schizophrenia. *Schizophrenia Research,* 1996, *22,* 93–101.

Walker, E. F., Savoie, T., and Davis, D. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin,* 1994, *20,* 441–451.

Walker, P. A., and Meyer, W. J. Medroxyprogesterone acetate for paraphiliac sex offender. In *Violence and the Violent Individual,* edited by J. R. Hays, T. K. Roberts, and T. S. Solway. New York: SP Medical and Scientific Books, 1981.

Wallen, K. Desire and ability: Hormones and the regulation of female sexual behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1990, *14,* 233–241.

Wallen, K. Sex and context: Hormones and primate sexual motivation. *Hormones and Behavior,* 2001, *40,* 339–357.

Wallen, K., Eisler, J. A., Tannenbaum, P. L., Nagell, K. M., and Mann, D. R. Antide (Nal-Lys GnRH antagonist) suppression of pituitary-testicular function and sexual behavior in group-living rhesus monkeys. *Physiology and Behavior,* 1991, *50,* 429–435.

Wallen, K., Mann, D. R., Davis-DaSilva, M., Gaventa, S., Lovejoy, J. C., and Collins, D. C. Chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment suppresses ovulation and sexual behavior in group-living female rhesus monkeys (*macaca mulatta*). *Animal Behaviour,* 1986, *36,* 369–375.

Walsh, B. T., and Devlin, M. J. Eating disorders: Progress and problems. *Science,* 1998, *280,* 1387–1390.

Walsh, V., Carden, D., Butler, S. R., and Kulikowski, J. J. The effects of V4 lesions on the visual abilities of macaques: Hue discrimination and color constancy. *Behavioural Brain Research,* 1993, *53,* 51–62.

Walsh, V., Ellison, A., Battelli, L., and Cowey, A. Task-specific impairments and enhancements induced by magnetic stimulation of human visual area V5. *Proceedings of the Royal Society of London [B],* 1998, *265,* 537–543.

Walters, E. E., and Kendler, K. S. Anorexia nervosa and anorexic-like syndromes in a population-based female twin sample. *American Journal of Psychiatry,* 1995, *152,* 64–71.

Wang, G., Tanaka, K., and Tanifuji, M. Optical imaging of functional organization in the monkey inferotemporal cortex. *Science,* 1996, *272,* 1665–1668.

Wang, G.-J., Volkow, N. D., Fowler, J. S., Cervany, P., Hitzemann, R. J., Pappas, N. R., Wong, C. T., and Felder, C. Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life Sciences,* 1999, *64,* 775–784.

Wang, Q., Bing, C., Al-Barazanji, K., Mossakowaska, D. E., Wang, X. M., McBay, D. L., Neville, W. A., Taddayon, M., Pickavance, L., Dryden, S. Thomas, M. E., McHale, M. T., Gloyer, I. S., Wilson, S., Buckingham, R., Arch, J. R., Trayhurn, P., and Williams, G. Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. *Diabetes,* 1997, *46,* 335–341.

Ward, I. Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behavior of males. *Science,* 1972, *175,* 82–84.

Ward, I. L., and Stehm, K. E. Prenatal stress feminizes juvenile play patterns in male rats. *Physiology and Behavior,* 1991, *50,* 601–605.

Warne, G. L., and Zajac, J. D. Disorders of sexual differentiation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America,* 1998, *27,* 945–967.

Warrington, E. K., and Shallice, T. Word-form dyslexia. *Brain,* 1980, *103,* 99–112.

Wassink, T. H., Piven, J., Vieland, V. J., Huang, J., Swiderski, R. E., Pietila, J., Braun, T., Beck, G., Folstein, S. E., Haines, J. L.,

and Sheffield, V. C. Evidence supporting WNT2 as an autism susceptibility gene. *American Journal of Medical Genetics,* 2001, *105,* 406–413.

Watkins, K. E., Dronkers, N. F., and Vargha-Khadem, F. Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: Comparison with acquired aphasia. *Brain,* 2002a, *125,* 452–464.

Watkins, K. E., Vargha-Khadem, F., Ashburner, J., Passingham, R. E., Connelly, A., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. J., Mishkin, M., and Gadian, D. G. MRI analysis of an inherited speech and language disorder: Structural brain abnormalities. *Brain,* 2002b, *125,* 465–478.

Webster, H. H., and Jones, B. E. Neurotoxic lesions of the dorsolateral pontomesencephalic tegmentum-cholinergic cell area in the cat. II. Effects upon sleep-waking states. *Brain Research,* 1988, *458,* 285–302.

Wehr, T. A. Improvement of depression and triggering of mania by sleep deprivation. *Journal of the American Medical Association,* 1992, *267,* 548–551.

Wehr, T. A., Giesen, H. A., Schulz, P. M., Anderson, J. L., Joseph-Vanderpool, J. R., Kelly, K., Kasper, S., and Rosenthal, N. E. Contrasts between symptoms of summer depression and winter depression. *Journal of the Affective Disorders,* 1991, *23,* 173–183.

Wehr, T. A., Sack, D. A., and Rosenthal, N. E. Seasonal affective disorder with summer depression and winter hypomania. *American Journal of Psychiatry,* 1987, *114,* 1602–1603.

Weinberger, D. R. Schizophrenia and the frontal lobe. *Trends in Neurosciences,* 1988, *11,* 367–370.

Weinberger, D. R., and Wyatt, R. J. Brain morphology in schizophrenia: *In vivo* studies. In *Schizophrenia as a Brain Disease,* edited by F. A. Henn and H. A. Nasrallah. New York: Oxford University Press, 1982.

Weiner, R. D., and Krystal, A. D. The present use of electroconvulsive therapy. *Annual Review of Medicine,* 1994, *45,* 273–281.

Weintraub, S., Mesulam, M.-M., and Kramer, L. Disturbances in prosody: A right-hemisphere contribution to language. *Archives of Neurology,* 1981, *38,* 742–744.

Weiskrantz, L. Residual vision in a scotoma: A follow-up study of "form" discrimination. *Brain,* 1987, *110,* 77–92.

Weiskrantz, L., Warrington, E. K., Sanders, M. D., and Marshall, J. Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain,* 1974, *97,* 709–728.

Weiss, J. M. Effects of coping response on stress. *Journal of Comparative and Physiological Psychology,* 1968, *65,* 251–260.

Weissman, M. M., Canino, G. J., Greenwald, S., Joyce, P. R., Karam, E. G., Lee, C. K., Rubio-Stipec, M., Wells, J. E., Wickramaratne, P. J., and Wittchen, H. U. Current rates and symptom profiles of panic disorder in six cross-national studies. *Clinical Neuropharmacology,* 1995, *18* (Suppl. 2), S1–S6.

Weitzman, E. D. Sleep and its disorders. *Annual Review of Neuroscience,* 1981, *4,* 381–418.

Welsh, D. K., Logothetis, D. E., Meister, M., and Reppert, S. M. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron,* 1995, *14,* 697–706.

Weltzin, T. E., Hsu, L. K. G., Pollice, C., and Kaye, W. H. Feeding patterns in bulimia nervosa. *Biological Psychiatry,* 1991, *30,* 1093–1110.

Wernicke, C. *Der Aphasische Symptomenkomplex.* Breslau, Poland: Cohn & Weigert, 1874.

West, D. B., Fey, D., and Woods, S. C. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *American Journal of Physiology,* 1984, *246,* R776–R787.

Whalen, P. J., Rauch, S. L., Etcoff, N. L., McInerney, S. C., Lee, M. B., and Jenike, M. A. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *Journal of Neuroscience,* 1998, *18,* 411–418.

Wheeler, M. E., Petersen, S. E., and Buckner, R. L. Memory's echo: Vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 2000, *97,* 11125–11129.

Whipple, B., and Komisaruk, B. R. Analgesia produced in women by genital self-stimulation. *Journal of Sex Research,* 1988, *24,* 130–140.

White, F. J. Synaptic regulation of mesocorticolimbic dopamine neurons. *Annual Review of Neuroscience,* 1996, *19,* 405–436.

White, J. Autonomic discharge from stimulation of the hypothalamus in man. *Association for Research in Nervous and Mental Disorders,* 1940, *20,* 854–863.

Whitfield, I. C., and Evans, E. F. Responses of auditory cortical neurons to stimuli of changing frequency. *Journal of Neurophysiology,* 1965, *28,* 655–672.

Whitten, W. K. Occurrence of anestrus in mice caged in groups. *Journal of Endocrinology,* 1959, *18,* 102–107.

Wickelgren, I. Drug may suppress the craving for nicotine. *Science,* 1998, *282,* 1797–1798.

Wickland, C., and Turek, F. W. Lesions of the thalamic intergeniculate leaflet block activity-induced phase shifts in the circadian activity rhythm of the golden hamster. *Brain Research,* 1994, *660,* 293–300.

Wickland, C. R., and Turek, F. W. Phase-shifting effects of acute increases in activity on circadian locomotor rhythms in hamsters. *American Journal of Physiology,* 1991, *261,* R1109–R1117.

Wiener, S. I., Paul, C. A., and Eichenbaum, H. Spatial and behavioral correlates of hippocampal neuronal activity. *Journal of Neuroscience,* 1989, *9,* 2737–2763.

Wiesner, B. P., and Sheard, N. *Maternal Behaviour in the Rat.* London: Oliver and Brody, 1933.

Wilckens, T., Schweiger, U., and Pirke, K. M. Activation of 5-HT1C-receptors suppresses excessive wheel running induced by semi-starvation in the rat. *Psychopharmacology (Berlin),* 1992, *109,* 77–84.

Wilens, T. E., Biederman, J., and Spencer, T. J. Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annual Review of Medicine,* 2002, *53,* 113–131.

Wilensky, A. E., Schafe, G. E., and LeDoux, J. E. Functional inactivation of the amygdala before but not after auditory fear conditioning prevents memory formation. *Journal of Neuroscience,* 1999, *19,* RC48 (1–5).

Willesen, M. G., Kristensen, P., and Romer, J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology,* 1999, *70,* 306–316.

Wilska, A. Eine Methode zur Bestimmung der Horschwellenamplituden der Tromenfells bei verscheideden Frequenzen. *Skandinavisches Archiv für Physiologie,* 1935, *72,* 161–165.

Wilson, B. E., Meyer, G. E., Cleveland, J. C., and Weigle, D. S. Identification of candidate genes for a factor regulating body weight in primates. *American Journal of Physiology,* 1990, *259,* R1148–R1155.

Wilson, F. A. W., Ó Scalaidhe, S. P. O., and Goldman-Rakic, P. S. Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science,* 1993, *260,* 1955–1958.

Winans, S. S., and Powers, J. B. Olfactory and vomeronasal deafferentation of male hamsters: Histological and behavioral analyses. *Brain Research,* 1977, *126,* 325–344.

Winslow, J. T., and Miczek, K. A. Social status as determinants of alcohol effects on aggressive behavior in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *Psychopharmacology,* 1985, *85,* 167–172.

Winslow, J. T., and Miczek, K. A. Androgen dependency of alcohol effects on aggressive behavior: A seasonal rhythm in high-ranking squirrel monkeys. *Psychopharmacology,* 1988, *95,* 92–98.

Winslow, J. T., Ellingoe, J., and Miczek, K. A. Effects of alcohol on aggressive behavior in squirrel monkeys: Influence of testosterone and social context. *Psychopharmacology,* 1988, *95,* 356–363.

Winter, P., and Funkenstein, H. The auditory cortex of the squirrel monkey: Neuronal discharge patterns to auditory stimuli. *Proceedings of the 3rd Congress of Primatology, Zurich,* 1971, *2,* 24–28.

Wirz-Justice, A., and Van den Hoofdakker, R. H. Sleep deprivation in depression: What do we know, where do we go? *Biological Psychiatry,* 1999, *46,* 445–453.

Wirz-Justice, A., Graw, P., Kraeuchi, K., Gisin, B., Jochum, A., Arendt, J., Fisch, H.-U., Buddeberg, C., and Poeldinger, W. Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Archives of General Psychiatry,* 1993, *50,* 929–937.

Wirz-Justice, A., Graw, P., Kraeuchi, K., Sarrafzadeh, A., English, J., Arendt, J., and Sand, L. 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders,* 1996, *37,* 109–120.

Wise, R., Chollet, F., Hadar, U., Friston, K., Hoffner, E., and Frackowiak, R. Distribution of cortical neural networks involved in word comprehension and word retrieval. *Brain,* 1991, *114,* 1803–1817.

Wise, R. A. Psychomotor stimulant properties of addictive drugs. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1988, *537,* 228–234.

Wise, R. A., Leone, P., Rivest, R., and Leeb, K. Elevations of nucleus accumbens dopamine and DOPAC levels during intravenous heroin self-administration. *Synapse,* 1995, *21,* 140–148.

Wise, R. J. S., Greene, J., Buchel, C., and Scott, S. K. Brain regions involved in articulation. *Lancet,* 1999, *353,* 1057–1061.

Wise, S. P., and Rapoport, J. L. Obsessive compulsive disorder: Is it a basal ganglia dysfunction? *Psychopharmacology Bulletin,* 1988, *24,* 380–384.

Wissinger, B., and Sharpe, L. T. New aspects of an old theme: The genetic basis of human color vision. *American Journal of Human Genetics,* 1998, *63,* 1257–1262.

Wolff, P. H., and Melngailis, I. Family patterns of developmental dyslexia: Clinical findings. *American Journal of Medical Genetics,* 1994, *54,* 122–131.

Wong, G. T., Gannon, K. S., and Margolskee, R. F. Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature,* 1996, *381,* 796–800.

Wong-Riley, M. Personal communication, 1978. Cited by Livingstone, M. S., and Hubel, D. H. Thalamic inputs to cytochrome oxidase-rich regions in monkey visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1982, *79,* 6098–6101.

Wood, D. L., Sheps, S. G., Elveback, L. R., and Schirder, A. Cold pressor test as a predictor of hypertension. *Hypertension,* 1984, *6,* 301–306.

Wood, E. R., Dudchenko, P. A., Robitsek, R. J., and Eichenbaum, H. Hippocampal neurons encode information about different types of memory episodes occurring in the same location. *Neuron,* 2000, *27,* 623–633.

Wood, R. I., and Newman, S. W. Mating activates androgen receptor-containing neurons in chemosensory pathways of the male Syrian hamster brain. *Brain Research,* 1993, *614,* 65–77.

Woodruff-Pak, D. S. Eyeblink classical conditioning in H. M.: Delay and trace paradigms. *Behavioral Neuroscience,* 1993, *107,* 911–925.

Woods, B. T. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *American Journal of Psychiatry,* 1998, *155,* 1661–1670.

Woods, S. C., Lotter, E. C., McKay, L. D., and Porte, D. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature,* 1979, *282,* 503–505.

Woodworth, R. S., and Schlosberg, H. *Experimental Psychology.* New York: Holt, Rinehart and Winston, 1954.

Wooley, S. C., and Garner, D. M. Controversies in management: Should obesity be treated? Dietary treatments for obesity are ineffective. *British Medical Journal,* 1994, *309,* 655–656.

World Health Organization. *Tobacco or Health, a Global Status Report.* Geneva, Switzerland: World Health Organization Publications, 1997.

Wright, B. A., Bowen, R. W., and Zecker, S. G. Nonlinguistic perceptual deficits associated with reading and language disorders. *Current Opinion in Neurobiology,* 2000, *10,* 483–485.

Wu, J. C., and Bunney, W. E. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: Review and hypothesis. *American Journal of Psychiatry,* 1990, *147,* 14–21.

Wu, J. C., Buchsbaum, M. S., and Bunney, W. E. Positron emission tomography study of phencyclidine users as a possible drug model of schizophrenia. *Yakubutsu Seishin Kodo,* 1991, *11,* 47–48

Wysocki, C. J. Neurobehavioral evidence for the involvement of the vomeronasal system in mammalian reproduction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews,* 1979, *3,* 301–341.

Xu, M., Moratalla, R., Gold, L. H., Hiroi, N., Koob, G. F., Graybiel, A. M., and Tonegawa, S. Dopamine D_1 receptor mutant mice are deficient in striatal expression of dynorphin and in

dopamine-mediated behavioral responses. *Cell,* 1994, *79,* 729–742.

Yadin, E., Thomas, E., Strickland, C. E., and Grishkat, H. L. Anxiolytic effects of benzodiazepines in amygdala-lesioned rats. *Psychopharmacology,* 1991, *103,* 473–479.

Yamashita, H., Fukikawa, T., Yanai, I., Morinobu, S., and Yamawaki, S. Clinical features and treatment response of patients with major depression and silent cerebral infarction. *Neuropsychobiology,* 2001, *44,* 176–182.

Yang, T. T., Gallen, C. C., Ramachandran, V. S., Cobb, S., Schwartz, B. J., and Bloom, F. E. Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex. *Neuroreport,* 1994, *5,* 701–704.

Yanovski, J. A., and Yanovski, S. Z. Recent advances in basic obesity research. *Journal of the American Medical Association,* 1999, *282,* 1504–1506.

Yates, W. R., Perry, P., and Murray, S. Aggression and hostility in anabolic steroid users. *Biological Psychiatry,* 1992, *31,* 1232–1234.

Yatham, L. N., Liddle, P. F., Shiah, I. S., Scarrow, G., Lam, R. W., Adam, M. J., Zis, A. P., and Ruth, T. J. Brain serotonin-2 receptors in major depression: A positron emission tomography study. *Archives of General Psychiatry,* 2000, *57,* 850–858.

Yehuda, R. Are glucocorticoids responsible for putative hippocampal damage in PTSD? How and when to decide. *Hippocampus,* 2001, *11,* 85–90.

Yeo, G. S. H., Farooqi, I. S., Aminian, S., Halsall, D. J., Stanhope, R. G., and O'Rahilly, S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nature Genetics,* 1998, *20,* 111–112.

Yeo, J. A. G., and Keverne, E. B. The importance of vaginal-cervical stimulation for maternal behaviour in the rat. *Physiology and Behavior,* 1986, *37,* 23–26.

Yettefti, K., Orsini, J. C., and Perrin, J. Characteristics of glycemia-sensitive neurons in the nucleus tractus solitarii: Possible involvement in nutritional regulation. *Physiology and Behavior,* 1997, *61,* 93–100.

Yokoo, H., Tanaka, M., Yoshida, M., Tsuda, A., Tanaka, T., and Mizoguchi, K. Direct evidence of conditioned fear-elicited enhancement of noradrenaline release in the rat hypothalamus assessed by intracranial microdialysis. *Brain Research,* 1990, *536,* 305–308.

Yokota, T., Ishiai, S., Furukawa, T., and Tsukagoshi, H. Pure agraphia of kanji due to thrombosis of the Labbe vein. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry,* 1990, *53,* 335–338.

Yost, W. A. Auditory image perception and analysis: The basis for hearing. *Hearing Research,* 1991, *56,* 8–18.

Young, A. W., Aggleton, J. P., Hellawell, D. J., Johnson, M., Broks, P., and Hanley, J. R. Face processing impairments after amygdalotomy. *Brain,* 1995, *118,* 15–24.

Young, S. N., and Leyton, M. The role of serotonin in human mood and social interaction: Insight from altered tryptophan levels. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior,* 2002, *71,* 857–865.

Youngren, K. D., Inglis, F. M., Pivirotto, P. J., Jedema, H. P., Bradberry, C. W., Goldman-Rakic, P. S., Roth, R. H., and Moghaddam, B. Clozapine preferentially increases dopamine release in the rhesus monkey prefrontal cortex compared with the caudate nucleus. *Neuropsychopharmacology,* 1999, *20,* 403–412.

Yuste, R., and Denk, W. Dendritic spines as basic functional units of neuronal integration. *Nature,* 1995, *375,* 682–684.

Yuste, R., Majewska, A., Cash, S. S., and Denk, W. Mechanisms of calcium influx into hippocampal spines: Heterogeneity among spines, coincidence detection by NMDA receptors, and optical quantal analysis. *Journal of Neuroscience,* 1999, *19,* 1976–1987.

Zayfert, C., Dums, A. R., Ferguson, R. J., and Hegel, M. T. Health functioning impairments associated with posttraumatic stress disorder, anxiety disorders, and depression. *Journal of Nervous and Mental Disease,* 2002, *190,* 233–240.

Zeki, S. The representation of colours in the cerebral cortex. *Nature,* 1980, *284,* 412–418.

Zeki, S., and Shipp, S. The functional logic of cortical connections. *Nature,* 1988, *335,* 311–317.

Zeki, S., Aglioti, S., McKeefry, D., and Berlucchi, G. The neurological basis of conscious color perception in a blind patient. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 1999, *96,* 14124–14129.

Zenner, H.-P., Zimmermann, U., and Schmitt, U. Reversible contraction of isolated mammalian cochlear hair cells. *Hearing Research,* 1985, *18,* 127–133.

Zhang, C. Y., and Wong-Riley, M. T. Do nitric oxide synthase, NMDA receptor subunit R1 and cytochrome oxidase co-localize in the rat central nervous system? *Brain Research,* 1996, *729,* 205–215.

Zhou, F. C., Zhang, J. K., Lumeng, L., and Li, T. K. Mesolimbic dopamine system in alcohol-preferring rats. *Alcohol,* 1995, *12,* 403–412.

Zhuang, X., Oosting, R. S., Jones, S. R., Gainetdinov, R. R., Miller, G. W., Caron, M. G., and Hen, R. Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice. *Proceedings of the National Academy of Science, USA,* 2001, *98,* 1982–1987.

Zihl, J., Von Cramon, D., Mai, N., and Schmid, C. Disturbance of movement vision after bilateral posterior brain damage: Further evidence and follow up observations. *Brain,* 1991, *114,* 2235–2252.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., and Amaral, D. G. Human amnesia and the medial temporal region: Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *Journal of Neuroscience,* 1986, *6,* 2950–2967.

Zola-Morgan, S., Squire, L., Rempel, N. L., Clower, R. P., and Amaral, D. G. Enduring memory impairment in monkeys after ischemic damage to the hippocampus. *Journal of Neuroscience,* 1992, *12,* 2582–2596.

Zola, S. M., Squire, L. R., Teng, E., Stenfanacci, L., Buffalo, E. A., and Clark, R. E. Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. *Journal of Neuroscience,* 2000, *20,* 451–463.

Zou, Z., Horowitz, L. F., Montmayeur, J.-P., Snapper, S., and Buck, L. B. Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex. *Nature,* 2001, *414,* 173–179.

Zumpe, D., Bonsall, R. W., Kutner, M. H., and Michael, R. P. Medroxyprogesterone acetate, aggression, and sexual behavior in male cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis). *Hormones and Behavior,* 1991, *25,* 394–409.

Zwiers, M. P., Van Opstal, A. J., and Cruysberg, J. R. M. A spatial hearing deficit in early-blind humans. *Journal of Neuroscience,* 2001, *21,* RC142 (1–5).

Índice analítico

Nota: Los números de página en **negrita** remiten a las páginas donde están las definiciones.
Los números de página seguidos por las letras *f* y *t* indican, respectivamente, las Figuras y las Tablas.

A

Ablación experimental, **12**, **144**-158, 159*t*
  cirugía estereotáxica para, **148**-150, 159*t*
  estudios del cerebro humano *in vivo* y, 156-157
  evaluación de los efectos comportamentales de, 145-146
  métodos histológicos en, 150-152
  producción de lesiones cerebrales en, 146-148
  y marcado de conexiones neurales, 152-156
Ablación. *Véase* Ablación experimental
Abstinencia precipitada por antagonistas, **647**
Acamprosato, 665
Accidente cerebrovascular (ictus o apoplejía), 24, 90, 270, 378, **532**
Acetil-CoA, 121, **122**, 122*f*
Acetilcolina (ACh), 61, **64**, 120-124, 136-137
  biosíntesis de, 120-121, 122*f*,
  componentes de, 121
  desactivación de, 122-124, 123*f*
  durante el sueño REM, medida, 165
  localización en el encéfalo, 170-171, 172*f*
  potencial postsináptico producido por, 63-64
  secreción de, 103-104
  y activación, 318-320
  y sueño, 324-328
Acetilcolinesterasa (AChE), 64, **64**, 119, 122-124, 123*f*, 653
Ácido caínico, 134, 140*t*, 146-147, 159*t*, 166
Ácido desoxirribonucleico (ADN), **34**
Ácido esteárico, 421
Ácido fusárico, **129**, 140*t*
Ácido gamma-aminobutírico. *Véase* GABA
Ácido graso-sintasa, 431
Ácido oleíco, 421
Ácido palmítico, 421
Ácido ribonucleico mensajero (ARNm), **34**
  en la síntesis de proteínas, 34, 36*f*
  y localización de sustancias neuroquímicas, 170-172, 173*f*
Ácido, 256
  neuronas sensibles a, 261
  receptores para, 259
  transducción de, 258-259, 258*f*
Ácidos grasos, **421**, 422
Acimut, 236
Acinetopsia, **213**
Acomodación, de los ojos, **181**
Acrodermatitis, 614
Acromatopsia, 205, **205**
ACTH. *Véase* Corticotropina
Actina, **272**
Activación sexual, corteza prefrontal y, 390
Activación, control neural de, 98, 318-322
Actividad alfa, **303**, 304*f*
Actividad beta, **303**, 303*f*, 303-304
Actividad delta, 304*f*, **304**, 312, 315, 318
Actividad metabólica del encéfalo,
  registro de, 163*f*, 163-165, 164*f*, 165*f*, 170*t*
  sueño/privación de sueño y, 312-313, 325
Actividad neural
  estimulación, 166-167
  registro, 159-163, 170*t*
Actividad theta, durante el sueño, 304*f*, **303**
Actuación metódica, 403
Acueducto cerebral, 77*f*, **78**, 96*f*
Acupuntura, efectos analgésicos de, 254-256,
ACh. *Véase* Acetilcolina
AChE. *Véase* Acetilcolinesterasa
Adaptación,
  a la presión, 247-248
  a la temperatura ambiental, 248-249
Adenosín trifosfato (ATP), **35**
  en la bomba sodio-potasio, 48
  en la contracción muscular, 373
  receptores de dolor sensibles a, 249
Adenosina, **138**-139, 140*t*
  y control del sueño, 318, 323-324, 324*f*
Adicción, 636-644
  ansia y recaída, 640-644
  características comunes de, 636-644
  física *versus* psicológica, 637-638
  perspectiva histórica de, 636-638
  refuerzo negativo y, 639-641
  refuerzo positivo y, 575-576
Adipsia, 419
Administración ECV, **111**
Administración endocerebroventricular (ECV), **111**
Administración intracerebral, **111**
Administración oral, **110**
Administración rectal, **110**
Administración sublingual, **110**
Administración tópica, **110**
ADN (ácido desoxirribonucleico), **34**
Adrenalina, 124, **129**
  en la respuesta al estrés, 620, 622*f*
Adrenalina, 124, **129**
  en la respuesta al estrés, 621, 622*f*
Afasia anómica, 548-550, 549*f*, 555*t*
Afasia de Broca, 535*f*, **534**-538, 553-554, 555*t*
  capacidades de lectura y escritura en, 554-555
Afasia de conducción, 546-548, 547*f*, 555*t*
  capacidades de lectura y escritura en, 554-555
Afasia de recepción, 539
Afasia de Wernicke, 405, **539**-548, 553, 555
  análisis de, 540-548
  capacidades de lectura y escritura en, 554-555
  descripción de, 539
Afasia fluida, 553
Afasia sensorial transcortical, **542**, 543*f*, 555*t*
  lesión cerebral responsable de, 542, 542*f*
Afasia(s), **533**, 555*t*
  anómica, 548-550, 549*f*, 555*t*
  de Broca, 535*f*, **534**-538, 552-553, 554-555, 555*t*
  de conducción, **546**-548, 547*f*, 555*t*, 554-556
  de recepción, 539
  de Wernicke, 405, **539**-548, 553, 554-555, 555*t*
  en personas sordas, 550-551
  fluida, 553
  transcortical sensorial, 541-**542**, 542*f*, 543*f*, 555*t*
  y capacidades de lectura y escritura, 554-556
Afecto, 590
Afinidad, **114**
Afrodisina, 353-354,
2-AG (2-aracidonil glicerol), 656-657
Agnosia auditiva, 240
Agnosia táctil asociativa, 251+
Agnosia táctil perceptiva, 250-251,
Agnosia táctil, 250, 251*f*
Agnosia visual aperceptiva, **208**-211

Agnosia visual asociativa, 208, **211**-212, 211*f*, 218-219
Agnosia visual, **208**-212
  asociativa, 208, **211**, 211*f*, 218-219
  perceptiva, **208**-210
  versus alexia pura, 557
  y mecanismos verbales, 218-219
Agnosia, 208
  auditiva, 240
  táctil, 249-251, 251*f*
  visual, **208**-212
    asociativa, 208, **211**-212, 211*f*, 218-219
    perceptiva, **208**-211
    versus alexia pura, 557-558
    y mecanismos verbales, 218-219
Agonista (muscular), **279**
Agonista directo, **117**, 117*f*, 118*f*
Agonista indirecto, **118**, 118*f*
Agonista(s), **116**-119,
  directo, **117**, 117*f*, 118*f*
  indirecto, **118**, 118*f*
Agonistas dopaminérgicos, y síntomas de esquizofrenia, 575-576, 587-589
Agonistas serotoninérgicos, 132
  para la bulimia nerviosa, 449
  para la obesidad, 447
Agorafobia, **608**
Agrafia apráxica, 286
Agrafia semántica, 565
Agramaticalidad, **536**-537, 538
Agua, pérdida corporal de, 415, 415*f*, 416
Agudeza, visual, 181
Agujero vertebral, 97, 98*f*
Albúmina, **111**
  y unión de las drogas a un depósito, 111-112*f*
Alcaloides de la belladona, 124
Alcohol, 637*t*, 653-657
  descubrimiento de, 636-637
  efecto ansiolítico de, 654-657
  efectos de abstinencia de, 647, 655-657
  efectos fetales de, 653-655, 654*f*
  efectos perjudiciales de, 636
  efectos reforzantes de, 654-656, 656-657, 662-663, 664
  intoxicación, neutralización de la droga, 656-657, 656*f*
  lugares de acción, 637*t*, 653-654, 655-656, 656-657
  y agresión, 395*f*, 394-396
  y apoptosis, 653, 654*f*
  y déficits de memoria, 524-525, 655-656
Alcoholismo
  bebedores habituales, 659-662, 661*t*
  bebedores ocasionales, 659-663, 661*t*
  diferencias de personalidad y, 661
  herencia de, 659-663
    evidencia de, 659-662
    posibles mecanismos de, 662-663
  modelos animales de, 662*f*, 662-664
  tratamiento de, 656-657, 662-663, 664-666, 666*f*
  y síndrome de Korsakoff, 498-499, 636
Aldosterona, y balance hídrico, 418-419
Alexia pura, **555**-556, 556*f*, 557*f*, 568*t*
Alexia pura, 556*f*, **555**-559, 557*f*, 568*t*
Alilglicina, **134**, 140*t*
Alimentación falsa, **428**
Alostasis, 640-641
Alucinaciones hipnagógicas, **309**
Alucinaciones, **573**, 648
Amanecer simulado, 603
Amargo, 256
  neuronas sensibles a, 262
  transducción de, 258*f*, 259
Amígdala basolateral, y refuerzo condicionado, 491*f*, 492-493
Amígdala, 72, **92**, 92*f*, 353*f*
  basolateral, 492*f*, 492-493
  dimorfismo sexual de, 366-367
  en condicionamiento clásico diferencial, 481-483, 482*f*
  en condicionamiento instrumental, 492-493
  en la vía gustativa, 260-261, 261*f*
  en la vía olfativa, 263-264
  lesiones de, efectos de, 382-383
  medial. *Véase* Núcleo medial de la amígdala
  núcleo basal de, 344, 345
  núcleo central de, **379**-383, 381*f*, 480-482, 481*f*
  núcleo lateral de, **379**, 381*f*
  potenciación a largo plazo en, 471-472, 482-483
  principales divisiones y conexiones de, 379, 381*f*
  y conducta agresiva, 384, 385*f*, 390
  y conducta sexual, 366-367, 367*f*, 369*f*
  y depresión, 598, 599*f*
  y miedo, 379
  y reconocimiento de emociones, 386-387, 400-402, 405-406, 406*f*
  y refuerzo condicionado,492-494
  y respuesta emocional condicionada, 481-483, 481*f*, 502-503
  y respuestas emocionales, 379-384, 381*f*, 383*f*, 480-481
  y síntomas de abstinencia, 645-648
  y trastornos de ansiedad, 382-383
Aminas presoras, 592
Aminoácidos,
  como neurotransmisores, 132-138
  lesiones producidas con, 145-146, 147*f*
Amnesia anterógrada, **498**-516, 526
  amnesia retrógrada con, 512-513
  anatomía de, 506-511
  capacidades de aprendizaje preservadas y, 500-502
  como fallo del aprendizaje relacional, 504-506
  descripción básica, 500-501
  lesión hipocampal y, 506-509, 508*f*, 512
  lesión límbica y, 509-510
Amnesia retrógrada, **498**, 512-514
Amnesia,
  anterógrada, **498**-516, 526
  retrógrada, **498**, 512-513
AMP cíclico, 61
  y percepción gustativa, 258*f*, 259
AMPA, efecto en los receptores de glutamato, 134, 140*t*
Ampolla, **242**, 242*f*
AMPT, **126**, 140*t*, 596
a-MSH. *Véase* a-Melanotropina
Analgesia,
  circuitos neurales que la producen, 252-255, 254*f*
  opiáceos para, 136-137, 645
  significado biológico de, 254-256
Anandamida, **137**, 656-657
Anápsidos, 16, 17*f*
Andar dormido (sonambulismo), 311
Andrógeno(s), **343**-344, 346*t*, 348
  efectos organizadores de, 351,351*f*, 391, 391*f*, 392
  prenatales, y orientación sexual, 358-360
  y agresión, 391-392, 393*f*, 393-396
  y conducta sexual femenina, 356-358
  y dimorfismo sexual del cerebro, 361
Androstenodiona, efectos de, 346*t*, 355, 357-358
Anfetaminas, 648-650
  adicción a, 637*t*
  efectos a largo plazo sobre el encéfalo, 649*f*, 649
  efectos de, 127-129
  efectos psicóticos de, 648
  efectos reforzantes de, 489, 648-651
  lugar de acción, 637*t*, 648, 649
  para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 619
  y síntomas de esquizofrenia, 575-576
Anfibios, 17-18
Angiotensina, 136-138, **417**, 418-420
  efectos de, 417, 418*f*, 417-419, 419*f*
  y apetito de sal, 417
Angiotensinógeno, 417
  método de lesión (ablación experimental), 144-158
  métodos genéticos de, 174-175
  métodos neuroquímicos de, 169-174
  objetivos de, 9, 72
  psicólogos fisiológicos y, **24**
  registro y estimulación de la actividad neural, 160-161
Animismo, 2
Aniones orgánicos, 47, 48*f*
Aniones, 46
  orgánicos, 47, 48*f*
Anisomicina, 483
Anomalía del primer color (protanopía), **191**
Anomalía del segundo color (deuteroanopía), **192**
Anomalía del tercer color (tritanopía), **192**
  comienzo tardío, 600
  estival, **602**
  herencia de, 592
  hipótesis de la monoamina, **595**-596
  infartos cerebrales asintomáticos y, 599-600

patrones de sueño en, 600-601, 601*f*
privación de sueño como tratamiento de, 600-602, 601*f*
prolongada. *Véase* Hipótesis monoaminérgica de la depresión prolongada,
ritmos circadianos y, 600-603
serotonina en, 132
sustancia P en, 597, 597*f*
trastorno afectivo estacional, **602**-603
tratamientos fisiológicos para, 592-594
unipolar, **591**
Anomia, 536,-**537**
Anorexia nerviosa, 447-449
Anorexígenos, 438-439
Anosmia, 256-257
Anoxia, y lesión hipocampal, 508-509, 508*f*
Ansia [*craving*], drogadicción y, 640-643
Ansiedad anticipatoria, **608**
Ansiedad, anticipatoria, **608**
Ansiolítico(s), **135**, 608-609
alcohol como, 654-655, 656-657
efectos de, base neural de, 382-383
Antagonista (muscular), **279**
Antagonista directo, **118,** 117*f*, 118*f*
Antagonista indirecto, **118**, 118*f*
Antagonista(s), **116**-119
directo, **118**, 117*f*, 118*f*
indirecto, **118**-119, 118*f*
Antagonistas dopaminérgicos, y síntomas de esquizofrenia, 575-576
Antagonistas serotoninérgicos. 132
Anterior, **73**, 73*f*
Anterógrado, **36**, 153
Anticuerpos, 153-155, **629**-630, 629*f*
Antidepresivos tricíclicos, **592**
Antígenos, 153-155, **629,** 629*f*
Antihistaminas, y somnolencia, 321
AP5, **133**, 140*t*, **463**, 464, 466, 466*f*, 482, 493, 493*f*
Aparato de Golgi, 35*f*, **35**-36, 56
Apetito de sal, 415, 416
Apnea del sueño, **308**
Apomorfina, **127**, 127*f*
Apoptosis, **84**, 291-292
compuestos que la causan, 653-654, 654*f*
Aporte sanguíneo, al encéfalo, 75
Apraxia callosa, **287**-288, 287*f*,
Apraxia construccional, 286, **288**, 289*f*
Apraxia de las extremidades, 286-269
Apraxia ocular, **218**
Apraxia oral, 286
Apraxia parietal izquierda, 227*f*, **288**-289
Apraxia simpática, **287**, 287*f*
Apraxia táctil, 251
Apraxia, 251, **286**-289
callosa, **287**-288, 287*f*
construccional, 286, **288,** 289*f*
de extremidades, 285-288
del habla, 286, **537**-538, 538*f*
ocular, 217-218
oral, 286-287
parietal izquierda, **288**, 287*f*,
simpática, **287**, 287*f*
táctil, 250-251
Aprendizaje auditivo, 475, 475*f*
Aprendizaje episódico, 458, 473, 485
Aprendizaje E-R. *Véase* Aprendizaje estímulo-respuesta
Aprendizaje espacial, 458, 517-519, 518*f*, 526
Aprendizaje estímulo-respuesta, **455**-457, 458*f*, 480
preservado, en amnesia anterógrada, 502
Aprendizaje motor, 455, **457**, 458*f*, 483
preservado, en amnesia anterógrada, 502*f*, 502,
vías neurales en, 487-488
Aprendizaje observacional, 458
Aprendizaje perceptivo, **455**, 458, 458*f*, 473-480, 526-527
auditivo, 475, 475*f*
preservado en amnesia anterógrada, 501-502, 503
visual, 474-477
Aprendizaje relacional, 455, 458, 498-505
amnesia anterógrada como fallo de, 504-506
en animales de laboratorio, 516-527
hipocampo y, 516-527
potenciación a largo plazo y, 523-524
Aprendizaje, 455 *Véase también* Condicionamiento clásico; Condicionamiento instrumental
capacidades preservadas en amnesia anterógrada, 500-502
corteza premotora y, 486-488
emocional aversivo, 380
episódico, 458, 473, 485
espacial, 458, 517-520, 518*f*, 526
estímulo-respuesta, **455**-458, 458*f*, 480
estrategias de, 25-26
estructuras cerebrales responsables de, 92
formas básicas de, 455
función primaria de, 455
ganglios basales y, 483-486
monóxido de nitrógeno y, 138
motor, 455, **457**, 459, 458*f*, 483-484, 486-488
naturaleza de, 455-458
observacional, 458
perceptivo, **455**, 458, 458*f*, 526-527
plasticidad sináptica y, 459-473,
potenciación a largo plazo y, 472
relacional, 458-459, 498-528
en animales de laboratorio, 516-528
potenciación a largo plazo en, 523-524
sueño REM y, 316, 316*f*
APVL. *Véase* Área preóptica ventrolateral
2-Aracidonil-glicerol, 656-657
Área BA37, 559, 559*f*, 561
Área de Broca, 12-13, 12*f*, 535*f*, **535**-536, 536*f*, 538
en cerebro bilingüe, 552
y área de Wernicke, conexión entre, 542, 542*f*, 545-547, 547*f*
y complejo de asociación auditivo, 546-548, 547*f*
y lenguaje de señas, 551*f*, 550-552
y producción de verbos, 549
Área de Wernicke, 533, 535*f*, 538-**539**, 543, 544*f*, 544
lesión de, 539-548
y área de Broca, conexión entre, 542, 542*f*, 546-547, 547*f*
Área fusiforme de la cara (circunvolución fusiforme), 209*f*, **209**-210, 616, 616*f*
Área motora suplementaria, **281**, 281*f*, 486, 486*f*
en la enfermedad de Parkinson, 293
y aprendizaje, 487
Área MST, 212-216, 476
Área peribraquial, **325**
neuronas colinérgicas en, 325-326, 325*f*
y sueño REM, 325-327, 329
Área posterior del lenguaje, 542, 542*f*, 544*f*, 549, 555*t*
Área postrema, **42**-43, 416, 417*f*
receptores de nutrientes en, 426
y conducta de ingesta de alimentos, 432-433, 433*f*, 400-441
Área preóptica medial (APM), **365**
y agresión entre machos, 391
y conducta materna, 373-374
y conducta parental/paterna, 374
y conducta sexual masculina, 365-367, 367*f*
Área preóptica ventrolateral (APVL), **322**
papel en el sueño, 322-324, 323*f*, 324*f*, 328
Área preóptica
medial (APM), **365**
y agresión entre machos, 391-392
y conducta materna, 373-374
y conducta parental/paterna, 374
y conducta sexual masculina, 365-366, 367*f*
ventrolateral, **322**
papel en el sueño, 322-324, 323*f*, 324*f*, 328
Área septal, lesión de, efectos comportamentales de, 146
Área TE, 206*f*, 206-207, 207*f*
características de respuesta de las neuronas de, 206-207, 207*f*
Área tegmental ventral, 97, **489**, 489*f*
Área TEO, 205, 206, 206*f*, 207*f*
Área V4, 205, 212*f*
Área V5, y percepción del movimiento, 212-213, 212*f*
Áreas de asociación, corticales, 89*f*, 88-91
Arginina, 138-139
Aristóteles, 10
ARNm. *Véase* Ácido ribonucleico mensajero
Asamblea celular, 544
ASL. *Véase* Lenguaje de señas americano

Asta de Amón. *Véanse también* Formación hipocampal/hipocampo
Asta de Amón. *Véanse* Formación hipocampal, Hipocampo
Astrocitos (astroglia), 38*f*, **38**-39, 318-319
Atar las mandíbulas, como tratamiento de la obesidad, 445
Ataxia óptica, **218**
Atención, áreas cerebrales responsables de, 97
Atlas estereotáxico, **149**, 149*f*
ATP. *Véase* Adenosín trifosfato,
Atractivo, 350-351
Atropina, **124**, 140*t*
Audición, 224-241
  anatomía del oído, 225-228, 226*f*
  estímulo para, 224-225, 225*f*
  funciones comportamentales de, 239-240
  sistema central, 231*f*, 231-232
  transducción de la información auditiva, 228-229, 229*f*, 230*f*
  vía neural para, 230-232, 231*f*, 232*f*
  y comprensión del habla, 538-540
  y conducta materna, 372
  y percepción del timbre, 235-236, 236*f*
  y percepción del tono, 232-235
  y percepción del volumen, 235
  y percepción de la localización espacial, 236-239
  y reconocimiento de emociones, 398-402
Autismo, **615**-618
  descripción de, 615-616
  herencia de, 616-617
  infección estreptocócica y, 617
  patología cerebral en, 617
  posibles causas de, 616
  y reconocimiento facial, 211-212, 616, 616*f*
Autólisis, detención, en muestras histológicas, 150-151
Autorradiografía, **163**, 163*f*, 170*t*, 172-173, 173*f*, 174*t*
  del núcleo supraquiasmático, 334, 334*f*
  en condicionamiento instrumental, 485
Autorreceptores dendríticos, 118- 119*f*
  efectos de los fármacos sobre, 118-119, 119*f*
Autorreceptores, **65**-66
  dendríticos, 118-119, 119*f*
  dopaminérgicos, 127
  efectos de los fármacos en, 119, 119*f*
Autotopoagnosia, 90, **545**-546
AV3V, y conducta de bebida, 416, 418-419, 419*f*
Axón colateral de Schaffer, 460*f*, 470-472, 471*f*
Axón comisural de Schaffer, 460*f*
Axón(es), 31*f*, **32**-33, 32*f*
  aferente, **100**, 101*f*
    del nervio vestibular, 244
    en el músculo, 273, 274*f*
    en el nervio coclear, 230-231
    marcado de, 155*f*, 155-156, 156*f*
  conducción del potencial de acción a través de, 32, 51-54, 51*f*
  crecimiento de, 93
  desarrollo de, 40-41, 83-84
  eferente, 101*f*, 100-**101**
    en el nervio coclear, 231
    marcado de, 153-154, 154*f*, 156*f*
  frecuencia de disparo, 52, 65
  ley de frecuencia, **52**, 52*f*
  ley de "todo o nada", **51**
  longitud de, 36
  medida del potencial eléctrico de, 45*f*, 44-45
  propiedades de cable de, **52**
Axones aferentes, **100**, 101*f*
  del nervio vestibular, 243-244
  en el músculo, 273, 274*f*
  en el nervio coclear, 230-232
  marcado de, 155*f*, 155-156, 156*f*
Axones eferentes, 101*f*, 100-**101**
  en el nervio coclear, 231
  marcado de, 153-155, 154*f*, 156*f*
Axoplasma, 36
Azul de metileno [Cloruro de metiltioninio], 151

B

Balance hídrico, 414, 415
Barbitúrico(s), 135, 657,
  adición, 637-638
  efectos de abstinencia de, 655-657
  lugares de acción, 637*t*
Barorreceptores auriculares, 418, 419*f*
Barrera hematoencefálica, **41**-42, 41*f*, 110-111
  transporte de insulina a través de, 429
  transporte de leptina a través de, 444
Bastones, 182*t*, **181**-182, 184*f*
  características de absorción de, 191, 191*f*
Beber habitualmente, 660-661, 661*t*
Beber ocasionalmente, 660-662, 661*t*
Beber, 413*f*, 414-420
  como mecanismo de rectificación, 413, 413*f*
  control neural de, 418-419, 419*f*
  mecanismo de saciedad, 413-414, 413*f*
  sed osmótica y, **415**-417
  sed volémica y, **416**-419
Benzodiacepinas, **135**
  adicción, 637*t*
  efectos ansiolíticos de, 608
  efectos de, 140*t*
    regiones cerebrales responsables de, 382-383
  en abstinencia de alcohol, 655
  lugares de acción, 637*t*
  para el trastorno de conducta en sueño REM, 311
  y sueño, 318-319
Bernard, Claude, 412
Bicuculina, **135**, 140*t*
Biopsicología, 24
Blest, 15
Bleuler, Eugene, 573
Blobs de citocromo oxidasa (CO), 200*f*, **199**-200, 205
Blobs de CO. *Véase Blobs* de citocromo oxidasa
Bloqueante de receptores (antagonista directo), 117*f*, **118**, 118*f*
Bloqueantes de los opiáceos, 622, 663, 664, 665
Bloqueo caudal, **98**
Bomba de sodio-potasio, 47
  y transducción de la temperatura, 248
Botón. *Véase* Botones terminales
Botones gustativos, 257, 257*f*
Botones terminales (terminales), 31*f*, 32*f*, **33**, 34*f*
  autorreceptores en, 65-66
  liberación de neurotransmisor por, 54-55, 56-59
  vesículas sinápticas en, 56, 57*f*
Brachium conjuctivum, 325-326, 325*f*
Braille, reconocimiento de, región cerebral responsable de, 559, 559*f*
Brazo anteroventral del tercer ventrículo (AV3V) e ingesta de líquidos, 416, 418-419, 419*f*
Bregma, **148**, 149*f*
Brillo, **180**, 181*f*
Broca, Paul, 12-13
Bucle corteza-ganglios basales, 290*f*, 289
Bucle fonológico, 548, 548*f*
Bulbo olfativo accesorio, 353*f*, **352**-355
Bulbo olfativo, **101**, **263**, 263*f*, 264, 265*f*
  patrones de activación, 265-266, 266*f*
Bulbo raquídeo (*medulla oblongata*), 90*f*, 96*f*, **98**
Bulbo raquídeo caudal, 261*f*
Bulimia nerviosa, **447**-449
Búsqueda de emociones, y drogadicción, 661
Búsqueda de novedad, y drogadicción, 661

C

C75, 431-432, 432*f*, 440
Cadena de ganglios simpáticos, **103**
Cafeína, **138**,140*t*
  contenido en los alimentos, 138*t*
Calamar, axón gigante de, 46*f*
Calbindina D_{28k} [proteína ligante de calcio] 333*f*, 334
Calor, sensación de, 248-249
Cambio de turno de trabajo, 336
Cambios genitales, durante sueño REM 306, 327
CaM-KII,**466**
  en aprendizaje espacial, 524
  en plasticidad sináptica, 466-467, 467*f*, 471*f*
Campañoles, conducta parental en, 374
Campo CA1, 459, 460*f*, 459-**460**, 472
  destrucción de neuronas en, estrés y, 623

lesión de, amnesia causada por, 508*f*, 508-509
Campo CA3, 460*f*, **459**-460
colaterales recurrentes, 526
Campo tegmental central, y conducta sexual del macho, 367*f*
Campos receptores espaciales, 520-523, 524,
alcohol y, 656
Campos receptores, de neuronas del sistema visual, 188*f*, **188**-190
de células ganglionares sensibles a la luz, 192-193, 192*f*
de células ganglionares sensibles al color, 188-189, 189*f*, 190*f*
superposición de, 201
Canal iónico controlado por voltaje, **49**, 58
Canales de calcio, 58-59, 62*f*, 62-63
en la contracción muscular, 273
receptor NMDA y, 132-134, 133*f*
y percepción gustativa, 258*f*, 259
Canales de cloro, 62*f*, 62-63
Canales de potasio, 62, 62*f*
en células ciliadas vestibulares, 244
en el sistema auditivo, 229, 230*f*, 239-240
y percepción gustativa, 258-259, 258*f*
Canales de sodio, 62, 62*f*
y olfacción, 264
y percepción gustativa, 258, 258*f*
Canales iónicos controlados por neurotransmisor, 60*f*, **60**-61, 61*f*
principales tipos de, 62-63
Canales iónicos refractarios, 50
Canales iónicos, **49**-51, 49*f*
controlados por neurotransmisor, 60*f*, **60**-61, 61*f*
principales tipos de, 62-63
controlados por voltaje, **49**, 58
en células ciliadas vestibulares, 244
en el sistema auditivo, 229, 230*f*, 239-241
en la transducción somatosensorial, 246-247, 247*f*
refractarios, 50
y percepción gustativa, 258-259, 258*f*
Canales semicirculares, **242**-244, 242*f*, 243*f*
cannabis y, 658
a corto plazo, 477-478, **500**
a largo plazo, **500**
confabulación, 514-515
consolidación de, **500**, 501*f*
formación hipocampal y, 519
de palabras, 548-550
declarativa, 502-**503**, 505*t*, 526
efecto de las emociones en, 383
emocional, 503
episódica, 483, 503, **505**, 512-513
espacial, lóbulo temporal medial en, 511-512
estrés y, 623
estudios de lesión, 145
explícita, 503, 504*f*
implícita, 503, 504*f*
motora, 535
no declarativa, 502-504, **503**, 505*t*
olfativa, 262-264
perceptiva, 475*f*, 475-477, 476*f*, 433*f*
a corto plazo, 477-480
recuperación de, lóbulo temporal medial en, 512-514
semántica, **510**, 513
en pacientes amnésicos, 510, 510*t*
sueño REM y, 316
visual, 475*f*, 475-476, 476*f*
Cannabis, 637, 637*t*, 656-658
efectos de abstinencia, 647-648
lugares de acción, 637*t*
uso prolongado de, efectos perjudiciales de, 658
y deterioro cognitivo, 658, 658*f*
Cannon, Walter, 407, 620
Capas coniocelulares, **185**, 186*f*, 199-200
propiedades de, 204, 204*t*
Capas magnocelulares, **185**, 186*f*, 195, 566
propiedades de, 204, 204*f*
y dislexia del desarrollo, 566
Capas parvocelulares, **185**, 186*f*, 195, 566
propiedades de, 204*t*, 205
Capsaicina, 249, 251
Captoprilo, para la hipertensión, 417
Características sexuales primarias, 345
Características sexuales secundarias, 346-347, 346*t*
Caras quiméricas, 404*f*, 405
Carbacol, **326**-327
Carbamacepina, **595**
para el trastorno bipolar, 595, 595*f*
Carreras en Neurociencia, 24-25
CART, 438-439, 447
Castigo,
mecanismo hipersensible, en bebedores ocasionales, 661-662
mecanismo hiposensible, en bebedores habituales, 661
versus refuerzo negativo, 640
Cataplejía, **309**, 309*f*, 310
Catecolamina(s), **124**, 125*t*. *Véase también* Dopamina; Adrenalina, Noradrenalina,
biosíntesis de, 125, 125*f*
Cationes, 46
Cauchemar (pesadilla), 306, 307*f*
Caudal, **73**, 73*f*
Cavidad peritoneal, 109
Ceguera cortical, **201**
Ceguera para palabras pura, 555
Ceguera para palabras, 555-558
Ceguera
cortical, **201**
para palabras, 555-558
Célula granulosa, **459**
Célula REM-ON, 326, 326*f*
Célula(s)
de soporte, 37-41
nerviosas. *Véase* Neuronas
precursoras, **83**-84
Células amacrinas, **183**, 183*f*
Células bipolares, 183*f*, 182-185, **183**, 185*f*,
Células ciliadas,
auditivas, **226**-228, 227*f*
canales iónicos en, 229, 230*f*
conexiones con el nervio coclear, 230-231
externas, 229*f*, 231, 233-234
internas, 229*f*, 231
lesión de, 233
sistema de transducción en, 229*f*
y transducción de la información auditiva, 228-229, 229*f*, 230*f*,
vestibulares, 243, 243*f*
Células complejas, **196**, 197*f*, 201
Células de actuación [células "diana"], **55**, 67*f*
Células de Deiters, **226**
Células de lugar, **520**
alcohol y, 656
en la formación hipocampal, 520-523, 522*f*
respuesta a señales ambientales, 520, 520*f*
Células de Purkinje, en el autismo, 618
Células de Schwann, 39*f*, **40**-41, 52
versus oligodendrocitos, 40-41
Células de soporte, 37-41
Células efectoras, 231
Células espaciales de visión, 523
Células ganglionares, 183*f*, 182-**183**
efecto de la luz en, 185, 185*f*
ON/OFF, 188-189, 189*f*, 190*f*
organización centro-periferia de, 188-189, 188*f*
proceso de codificación oponente del color en, 192
que contienen melanopsina, 331-332, 332*f*
sensibles a la luz, 188-190, 189*f*, 190*f*
sensibles al color,
campos receptores de, 192, 192*f*
tipos de, 192
y postimágenes negativas, 193-194
Células glómicas, 292
Células hipercomplejas, **196**, 197*f*
Células horizontales, 183*f*, **183**-184
Células mitrales, **263**
Células nerviosas. *Véase* Neuronas
Células neurosecretoras, **94**, 95*f*
Células piramidales, **459**-460
Células simples, **196**, 197*f*, 201
Centro de expansión, 213
Cerebelo, 90*f*, 96*f*, **97**,
lesión de, 97
y autismo, 617
y control del movimiento, 295-297, 296*f*, 298
Cerebro bilingüe, 551-552, 552*f*
Cerebro dividido, 5-6
y olfacción, 6, 7*f*
Cerebro medio, 81*f*, 82-83, 82*t*, 90*f*, **95**-97, 96*f*. *Véase también* Mesencéfalo
Cerletti, Ugo, 593

Ciclo básico reposo-actividad, **305**, 328-329
Ciclo de estro, **348**
  sincronización de, 352
Ciclo menstrual, **348**
  anorexia nerviosa y, 448-449
  control neuroendocrino de, 348-349, 348*f*
  sincronización de, 354
  y agresión, 392
  y conducta sexual, 356, 356*f*
Ciclos de reproducción, 329-330
Ciclotrón, 164
Cilios (*cilia*),
  auditivos, **228**-229, 229*f*, 230*f*
  gustativos, 257
  olfativos, 262-263, 263*f*, 264
  vestibulares, 242-243, 243*f*
Cinesina, 37, 37*f*
Cinestesia, **244**
Cingulotomía, **613**
Cinodonte, 17, 17*f*
Ciprohetadina, 407
Circunloquios, **548**
Circunvolución cingulada, **91**, 90
  y trastorno obsesivo-compulsivo, 611-613
Circunvolución dentada, **459**, 460*f*, 460, 461*f*, 472, 506
Circunvolución temporal superior, y lenguaje,
  comprensión, 538, 540, 555*t*
Circunvolución(es), **87**, 87*f*
Cirugía estereotáxica, **148**-150, 159*t*, 159
  para el trastorno obsesivo-compulsivo, 613
  para la enfermedad de Parkinson, 290*f*, 292-293, 293*f*
Cirugía,
  cingulotomía, **612**
  en crisis convulsivas, 72
    información obtenida de, 532-543
  estereotáxica, **148**-149, 159*t*, 160
    para el trastorno obsesivo-compulsivo, 613
    para la enfermedad de Parkinson, 290*f*, 292, 293*f*
  lobotomía prefrontal, 606
  para la hidrocefalia obstructiva, 79, 79*f*
  para la obesidad, 445-447
Cisterna(s), **56**, 57*f*
  reciclaje de membranas en, 59-60, 60*f*
Cisura calcarina, **87**, 88*f*, 185-**186**
Cisura lateral, **87**, 88*f*
Cisura(s), **87**, 87*f*
  calcarina, **87**, 88*f*, **186**
  lateral, **87**
Citocinas, **629**
Citoesqueleto, **36**
Citoplasma, 34, 35*f*
Clítoris, desarrollo de, 344-345, 344*f*
Clomipramina, para el trastorno obsesivo-compulsivo, 613-614, 613*f*
Clonacepam, para el trastorno de conducta en sueño REM, 311
Clonidina, **130**, 140*t*, 611
Clordiacepóxido (Librium), 135, 382
Clorpromacina, **128**, 140*t*, **575**
  efectos antipsicóticos de, 572, 575
Clozapina, **128**, 140*t*, **577**, 587
Cocaína, 128, 140*t*, 648-651
  adicción, 637*t*, 638-639
    tratamiento de, 663-665
  ansia y recaída, 640-643, 642*f*, 663-664
  autoadministración de, 648-649, 649*f*
  concentración en plasma sanguíneo, vías de administración y, 110-111, 111*f*
  efectos de abstinencia, 647-651
  efecto de sensibilización cruzada de la nicotina sobre, 653
  efectos a largo plazo sobre el cerebro, 649
  efectos perjudiciales, 636
  efectos psicóticos de, 648
  efectos reforzantes de, 489-490, 648-650
  estrés social y consumo de, 643,643*f*
  lugar de acción, 649*f*, 649
  y síntomas de esquizofrenia, 575-576
Cóclea, 226*f*, **226**-228, 227*f*, 243, 242*f*
  desenrollada, 228*f*
  sección transversal a través de, 227*f*
  y percepción del volumen, 235
Codificación de colores oponentes, 192
Codificación espacial, del tono, 233*f*, **233**
Codificación temporal, del tono, **234**
Codificación tricromática, en fotorreceptores 190-192
Coenzimas, 121
Cola de caballo (*cauda equina*), 76*f*, **98**
Colaterales recurrentes, **526**
Colecistocinina (CCK).[Véase Pancreocimina], **428**, 447
Colina acetiltransferasa (ChAT), **122**, 122*f*, 171, 172*f*
Color(es),
  codificación en retina, 190-194, 193*f*
  codificación tricromática, 190-193
  complementarios, **193**
  dimensiones de, 179, 181*f*
  oponentes, 190, 193
  primarios, 190
Colores complementarios, **193**
Colores oponentes, 190, 192-193
Colores primarios, 190
Columna vertebral, 98*f*, 98
Columnas dorsales, de la médula espinal, 249
Comer, 432-441
  como mecanismo de rectificación, 413
  estímulos para, 424-426
  factores sociales y ambientales en, 424
  hipotálamo y, 434*f*, 434-441
  mecanismos cerebrales en, 433, 434
  mecanismos de saciedad, 427-432
  señales fisiológicas de hambre para, 424-426
  trastornos de la alimentación, 441-449
  tronco del encéfalo y, 433, 440
Comisura anterior, dimorfismo sexual de, 361
Compartimentos de líquidos, 414, 414*f*
Complejo olivar superior, **231**, 231*f*, 238
Complejo subicular, 459, 460*f*, 506
Complejos K, 303-304
Complicaciones obstétricas,
  y esquizofrenia, 585
  y trastorno bipolar, 599
Componente sensorial, del dolor, 252, 253*f*
Comprender sin leer, 562, 563*f*
Compulsiones, **610**, 610*t*
Comunicación neural, 43-44
  interneuronal, 54-69
    sináptica, 56-66
  intraneuronal, 42-54
  no sináptica, 67-68
  sináptica, 33, 34*f*
Comunicación verbal,532. *Véase también* Lenguaje; Habla
Comunicación, 531-569
  consciencia y, 4
  de las emociones, 396-407
    base neural de, 398-406
    expresión emocional, 402-406
    reconocimiento de emociones, 398-402
  neural. *Véase* Comunicación neural,
  verbal, 532. *Véanse también* Lenguaje; Habla
Comunidad de sordos, oposición a los implantes cocleares, 233
Conceptos abstractos, comunicación por el habla, 545
Conclusión de patrones, 527
Condicionamiento clásico diferencial, 481-482, 482*f*
Condicionamiento clásico, 8-9, 381, **455**-457, 480-483
  diferencial, 482, 482*f*
  extinción de, **482**
  modelo neural de, 455, 456*f*, 480-482, 481*f*
  respuesta emocional condicionada, 382*f*, **380**-382, 480-482, 481*f*
  y ansia de droga, 640-641
Condicionamiento de preferencia de lugar, **646**, 647*f*, 664
Condicionamiento instrumental, 455, **456**-457, 457*f*, 483-486
  fortalecimiento de conexiones neurales, 493-494
  vías neurales en, 483-486
Condicionamiento operante, 456. *Véase también* Condicionamiento instrumental
Condicionamiento. *Véanse* Condicionamiento clásico; Condicionamiento instrumental
Conducción decreciente, 52-54, 53*f*
Conducción saltatoria, **53**, 53*f*
Conducción, del potencial de acción, 32, 51-54, 51*f*
  decreciente, 52, 53*f*
  saltatoria, **53**, 53*f*

Conducta agresiva, 383-396
alcohol y, 395*f*, 394-396
control hormonal de, 390-396
control neural de, 385*f*, 385-392
corteza prefrontal y, 386-392
en hembras, 392*f*, 392-394
en machos, 390-392
investigación con animales de laboratorio, 385*f*, 384-386
investigación con seres humanos, 385-387
materna, 392
serotonina e inhibición de, 384-387, 386*f*
Conducta antisocial, 385-387, 389-390
Conducta de amenaza, **384**
Conducta de búsqueda de drogas, 640-643
Conducta de construcción del nido, 371, 371*f*, 372-373
Conducta de ingesta, 412. *Véase también* Comer, Beber
Conducta de riesgo, serotonina e inhibición de, 385, 390-391
Conducta de sumisión, **384**
Conducta defensiva, **384**
control neural de, 384, 385*f*
Conducta materna
agresión, 392-393
control hormonal de, 372-373, 373*f*
control neural de, 373-374
de los roedores, 371*f*, 371-372, 372*f*
Conducta parental, 370-374
control neural de, 373
Conducta paternal, control neural de, 374
Conducta reproductora, 339-375
control hormonal de, 349-364
feromonas y, 352-356
relojes biológicos y, 329-330
y agresión, 391-393
y percepción del dolor, 255
Conducta sexual
control hormonal de, 347-364
control neural de, 364-370
de animales de laboratorio, 349-351
feromonas y, 352-356
humano, 356-358
Conducta sexualmente dimórfica, **340**
Conductas no theta, 525
Conductas theta, 525
Conducto deferente, 342, 342*f*, 344
Conexiones neurales, marcado de, 152-156, 153*f*
método de marcado anterógrado de, **153**-156, 154*f*, 156*f*, 159*t*
método de marcado retrógrado de, 155*f*, **155**-156, 156*f*, 159*t*
métodos inmunocitoquímicos de, **153**-155
métodos transneuronales de, 155-156, 159*t*
Confabulación, **499**, 514-515
Conjuntiva, 180, 181*f*
Cono axónico, 64, 65*f*
Conos de crecimiento, 84
Conos, 182*t*, **181**-183, 184*f*
características de absorción de, 191, 191*f*
Consciencia fonológica, deficiente, 565-566
Consciencia
aproximación fisiológica a, 3-8
cerebros divididos y, 5-6
durante el sueño, 305-307
negligencia unilateral y, 6-7
término, 3
visión ciega y, 4-5
Consolidación, memoria, **500**, 501*t*
formación hipocampal y, 520
Constancia de color, **204**
Contralateral, 74
Control motor, de la escritura, 562-563
Control, delirios de 573
Corazón, receptores para la sed en, 418
Córnea, 181*f*, 181
Corpúsculos de Meissner, **246**-247, 246*f*, 247*t*
Corpúsculos de Pacini, **245**, 246*f*, 246, 247*t*, 250, 271*f*
Corpúsculos de Ruffini, **245**, 246*f*, 247*t*
Corrección quirúrgica, 79, 79*f*
Corriente dorsal
auditiva, 232, 240, 240*f*
visual, 202-204, 203*f*, 217-218, 474, 474*f*
Corriente ventral
auditiva, 232, 240, 240*f*
visual, 202-**203**, 203*f*, 218-219, 474, 474*f*
Corteza auditiva de asociación, 89*f*, 90, 232, 232*f*
en el bucle fonológico, 548, 548*f*
lesión de, 240
y comprensión del habla, 539-541
y memoria perceptiva, 475, 475*f*
y memoria perceptiva, 475-478
Corteza auditiva, primaria, **87**, 88*f*, 89*f*, 232, 232*f*
Corteza auditiva. *Véase* Corteza auditiva de asociación; Corteza auditiva primaria
Corteza cerebelosa, **97**
Corteza cerebral, 73, **82**, 87*f*, 86-92, 88*f*, 89*f*
áreas de asociación de, 89*f*, 88-91
área de superficie de, 87
áreas sensoriales de, 88*f*, 89*f*, 87-91
desarrollo de, 82-83
regiones especializadas de, 84, 84*f*
Corteza cingulada anterior,
y drogadicción, 641-642, 642*f*
y percepción del dolor, 253*f*, 251-253
y risa, 403-404
Corteza entorrinal, 263*f*, 264, **459**, 460*f*, 506*f*, 506
campos receptores espaciales en, 522
potenciación a largo plazo en, 472
Corteza estriada, **186**, 202. *Véase también* Corteza visual primaria
análisis de la información visual en, 194-202
anatomía de, 194-195, 195*f*
organización modular de, 200*f*, 200-201
y frecuencia espacial, 196-197, 200-201, 201*f*
y percepción de profundidad, 199
y sensibilidad a la orientación, 195, 197*f*
y sensibilidad a la textura, 199
y visión ciega, 201
y visión de color, 199-200
Corteza extraestriada, **202**-203, 203*f*
y lectura, 556-558, 558*f*, 561-562
y percepción del color, 204-205
y percepción del movimiento, 212-216
Corteza gustativa primaria, 261*f*, 261
Corteza insular, **88**, 88*f*, 247-248, 537, 538*f*
y articulación del lenguaje, 535-536, 538*f*
y percepción del dolor, 252, 253*f*
Corteza límbica, **91**, 506, 506*f*
e hipocampo, 509, 509*f*
lesión de, amnesia causada por, 509-510
Corteza motora de asociación (corteza premotora), 89*f*, **91**, 280, 281*f*, 486, 486*f*
conexiones con corteza de asociación sensorial, 483
en la enfermedad de Parkinson, 293
y aprendizaje, 486-488
Corteza motora primaria, 13, 88*f*, **88**, 89*f*, 280-282, 281*f*
conexiones con la corteza somatosensorial primaria, 282
Corteza motora. *Véanse también* Corteza motora de asociación; Corteza motora primaria
disparo de neuronas individuales en, efecto en el movimiento de las manos, 282*f*
organización de, 281-282, 281*f*
potenciación a largo plazo en, 472
Corteza occipitotemporal, izquierda, y lectura, 566, 566*f*
Corteza olfativa primaria, 263*f*, 264
Corteza orbitofrontal, 264, **387**, 387*f*
lesión de, efectos de, 387*f*, 387-389
y conducta agresiva, 381-391
y depresión, 598, 599*f*
y drogadicción, 641, 642*f*
y trastorno obsesivo-compulsivo, 612-614
Corteza parahipocampal, **506**, 506*f*
Corteza periestriada, *Véase* Corteza extraestriada
Corteza perirrinal, **506**, 506*f*
Corteza piriforme, 263*f*, 264
Corteza piriforme, potenciación a largo plazo en, 472
Corteza preestriada. *Véase* Corteza extraestriada
Corteza prefrontal dorsolateral, y esquizofrenia, 586, 586-589, 588*f*
Corteza prefrontal subcallosa, y depresión, 598-599, 599*f*

Corteza prefrontal ventromedial,
y apreciación del humor, 404
y reacciones emocionales, 389
Corteza prefrontal, **90**
como objetivo dopaminérgico, 494
conexiones con la corteza visual de asociación, 478*f*, 479
en la memoria perceptiva a corto plazo, 478*f*, 479-480, 479*f*
hipofrontalidad de, **586**-587
lesión de,
efectos de, 404
y confabulación, 514-515
potenciación a largo plazo en, 472, 493-494
ventromedial, y apreciación del humor, 404
y activación sexual, 390
y conducta agresiva, 387-391
y depresión, 598-599
y drogadicción, 642, 642*f*
y esquizofrenia, 585, 586-588, 588*f*
y juicio moral, 389-391
y percepción del dolor, 252*f*, 252-253
y refuerzo, 494
y trastorno obsesivo-compulsivo, 611, 612
Corteza premotora (asociación motora), 89*f*, 91, **91**, **281**, 281*f*, 486, 486*f*, 483
conexiones con corteza sensorial de asociación, 483
en la enfermedad de Parkinson, 293
y aprendizaje, 486-487
Corteza sensorial de asociación, 89*f*, **89**
conexiones con la corteza motora de asociación, 483
y aprendizaje perceptivo, 473
y significado de las palabras, 544
Corteza somatosensorial de asociación, 89*f*, 90
Corteza somatosensorial primaria, **87**, 88*f*, 89*f*, 250, 250*f*
conexiones con la corteza motora primaria, 282
y percepción del dolor, 252, 253*f*
Corteza somatosensorial. *Véanse* Corteza somatosensorial primaria; Corteza somatosensorial de asociación
Corteza temporal inferior, **206**, 206*f*, 207*f*, 474, 474*f*
región sensible al color en, 205
regiones de, 206, 206*f*
y análisis de la forma, 206-208, 208*f*
y discriminación de patrones visuales, 474, 474*f*
y percepción de la localización espacial, 216-217
y reconocimiento de estímulos visuales, 473
Corteza visual de asociación, 89*f*, 89-90, 194, 202-220, 473
área fusiforme de la cara, 209*f*, **209**-210
conexiones con la corteza prefrontal, 478, 478*f*
corriente dorsal de, 202-**203**, 203*f*, 217-218, 474, 474*f*
corriente ventral de, 202-**203**, 203*f*, 218-219, 474, 474*f*
en memoria a corto plazo, 479
estimulación magnética transcraneal de, 478
lesión de, 90, 208-212, 213
y análisis de forma, 206-212
estudios con seres humanos, 208-212
estudios con animales de laboratorio, 206-208
y aprendizaje perceptivo, 473-477
y lectura, 556
y percepción de la localización espacial, 216-220
y percepción del color, 204-206
estudios con animales de laboratorio, 204-205
estudios con seres humanos, 205-206
y percepción del movimiento, 212-216
estudios con animales de laboratorio, 212-213
y sueños, 306
Corteza visual primaria, **87**, 88*f*, 89*f*, 187*f*, 474, 474*f*. *Véase también* Corteza estriada
potenciación a largo plazo en, 472
Corteza visual. *Véanse también* Corteza visual primaria; Corteza visual de asociación
principales divisiones de, 474, 474*f*
Corticoliberina (CRH), **621**, 622*f*, 627
en trastorno de estrés postraumático, 626, 626*f*
y ansia de droga, 642-643
Corticotropina (ACTH), **621**, 622*f*
Cortisol, 621
en trastorno de estrés postraumático, 626, 627*f*
Cráneo, humano, neotenia en la evolución de, 21*f*, 21-22
CREB (proteína a la que se une el elemento de respuesta al AMP cíclico), **647**
y síntomas de abstinencia, 648, 648*f*
Crestas (*cristae*), 34-35
Criodo, 148, 148*f*, 159*t*
Crisis convulsiva(s), 134 . *Véase también* Epilepsia
abstinencia de alcohol y, 655-657
cirugía para, 72
información obtenida de, 532, 542
Crisis de sueño, **308**, 310
Cristalino, 181
Cromosomas sexuales, **341**, 341*f*
Cromosomas X, 341, 341*f*
Cromosomas Y, 341, 341*f*
Cromosomas, 15, **34**
humanos, 341
sexuales, **341**-342, 341
Cuarto ventrículo, 77*f*, **78**, 90*f*
Cuatro "efes" (lucha, alimentación, huída y apareamiento), estructuras cerebrales responsables de,), 93-95
Cuerda timpánica, **260**, 260, 261*f*
Cuerpo calloso, **5**, **91**, 90*f*, 92*f*
anterior, lesión de, 287-288, 287*f*
dimorfismo sexual, 361
posterior, lesión de, déficits de lectura con, 555-556, 557*f*
seccionado, en operación de cerebro dividido, 4-5, 5*f*, 6*f*
y déficits de escritura japonesa, 565*f*, 564-565
Cuerpo carotídeo, como fuente de neuronas que segregan dopamina, 292
Cuerpo celular (soma), **31**, 31*f*, 32*f*
Cuerpo lúteo, **348**
Cuerpos mamilares, **92**, 92*f*, 95*f*
degeneración de, amnesia causada por, 511*f*, 510-511, 513
Cuestiones éticas, en investigación con animales, 22-24
Cultura, y normas de manifestación, 398
Cúpula, **243**, 242*f*
Curación, estrés y, 623*f*, 623
Curare, 64, **124**, 140*t*
Curva de dosis y respuesta, **112**, 113*f*
ChAT. *Véase* Colina acetiltransferasa
Chocolate
cafeína en, 138*t*
sustancias químicas similares a la anandamida en, 659,

D

DA. *Véase* Dopamina
Daño cerebral. *Véase también* Lesiones cerebrales
en el autismo, 617
en la esquizofrenia, 579-580
estrés y, 622-624, 624*f*
Darwin, Charles, 14*f*, 13-15, 397
Deficiencia de vitamina B_1 (tiamina)
alcoholismo y, 499
y esquizofrenia, 582
2-DG. *Véase* 2-Desoxiglucosa
Deletreo, métodos de 563-564
Delfín *bottlenose*, sueño en, 312, 318-319
Delfines, sueño en, 312, 312*f*, 318
Delirios de persecución, 573
Delirios paranoicos, 576
Delirios, **573**, 576, 648
Demencia semántica, **513**
Dendritas, **32**, 31*f*, 32*f*
desarrollo de, 84
potenciales de acción en, 464-465, 465*f*
síntesis de proteínas en, 470
Denominación
déficits de, 545-546, 546*f*
regiones cerebrales activadas por, 549, 550
Densidad postsináptica, 467, 467*f*, 471*f*

Dependencia física, 637
Dependencia psíquica, 637
Depósito de hidratos de carbono, 421-423
Depósitos de nutrientes, 421-423, 424
y obesidad, 442-443
Depredación, **384**
control neural de, 384, 385*f*
Deprenil, 128*f*, **128**-129, 140*t*
Depresión a largo plazo asociativa, 472
Depresión a largo plazo, 462, **471**-472
drogadicción y, 642-643
ritmo theta en, 525, 525*f*
versus potenciación a largo plazo, 471-472, 471*f*
Depresión de comienzo tardío, 600
Depresión estival, **602**
Depresión unipolar, **591**. *Véase también* Depresión
Depresión, 591
anomalías cerebrales en, evidencia de, 596-600
Derivación intestinal quirúrgica, 446-447
Desarrollo sexual, 339-348
Descartes, René, 10, 11
teoría del cerebro, 11*f*, 10-11
Descerebración, **433**, 433*f*
Descerebrado, **278**
Descomposición del movimiento, 297
Desensibilización, drogadicción y, 653
Desfase horario (*jet-lag*), 336
Desfeminización comportamental, 351, 351*f*
Desincronía, EEG, durante el sueño, 303-305, 305*f*, 324*f*, 325
Desipramina, 140*t*
para el trastorno obsesivo-compulsivo, 613, 613*f*
Despolarización, **45**, 47*f*, 185, 185*f*
de neuronas postsinápticas, en potenciación a largo plazo, 462, 462*f*
débil, transmisión de, 52, 53*f*
Detector de coincidencia, auditiva, 237*f*, 237-238, 238*f*
Detector,
Detectores de longitud del músculo, 273
Deuteranopía, **192**
2-Desoxiglucosa (2-DG), 163*f*, **163**-164, 164*f*, 170*t*, 334, 334*f*, 373-374, 425, 426, 485
Diacepam (Valium), 135
Diacepóxido (Librium), 135, 382
Diacetilmorfina. *Véase* Heroína
Diálisis, 165
Diápsidos, 16
Dibujos incompletos, 501-502, 501*f*
Diencéfalo, 81*f*, 83, 82*f*, 92-95, 96
Dietilamida del ácido lisérgico 140*t*
Dietilamida del ácido lisérgico, (LSD), **132**, 644
Diferencias de fase, **236**-237
localización de sonidos mediante, 236-237, 237*f*
Diferencias de intensidad, localización de los sonidos mediante, 238
Dificultades de articulación, 535-538
Dificultades para escribir a máquina, 564
Difusión, **46**
Dihidromorfina. *Véase* Heroína
Dihidrotestosterona, **344**, 346*t*
Dimorfismo sexual, 339-316
andrógenos prenatales y, 359-360, 360*f*
del encéfalo, 361-362
Dineína, 37
Dinorfina, **645**
y liberación de dopamina, 651, 651*f*
Dinosaurios, 16
Discinesia tardía, **578**
Discinesia, 291
Disco óptico, **182**
Discos de membrana [*Lamellae*], **183**, 184*f*
Discos de Merkel, 246*f*, **246**, 247*t*
Disforia,114
Disgrafia directa, 565
Disgrafia fonológica, **564**
Disgrafia(s), 564
directa, 565
fonológica, 563-**564**, 568*t*
ortográfica, **564**, 568*t*
Disgrafia, ortográfica, **564**
Dislexia adquirida, 559-562
Dislexia de deletreo, **561**-562, 562*f*, 563-564, 568*t*
Dislexia directa, **562**, 568*t*
Dislexia fonológica, **560**-561, 561*f*, 568*t*
Dislexia para la forma de las palabras, **561**, 562, 562*f*, 563, 568*t*
Dislexia superficial, **560**, 560*f*, 568*t*
Dislexia(s)
adquirida, 559-562
de deletreo (para la forma de las palabras), **561**-562, 562*f*, 563, 568
del desarrollo, 559, **565**-568
en diferentes lenguas, 566-567
directa, **562**, 568*t*
fonológica, **560**-561, 561*f*, 568*t*
superficial, **560**, 560*f*, 568*t*
Dislexia(s), del desarrollo, 559, **565**-567
en diferentes lenguas, 567-568
Disparidad retiniana, **199**
Dispositivos superconductores de interferencias cuánticas (SQUIDs), 162
Distonía, 291
División asimétrica, **83**-85
División parasimpática, del SNA, 103, 105*f*, **103**, 105*t*
División simétrica, **83**, 86
División simpática, del SNA, **103**, 105*f*, 105*t*
Doble articulación, y trastorno de pánico, 608
Doble marcado, **173**, 174*f*
Doctrina de las energías nerviosas específicas, **11**
Dolor, 245, 249
componentes sensoriales y emocionales de, 253*f*, 252-254
efectos perceptivos y comportamentales de, 251-255
modificación endógena de la sensibilidad a, 254, 254*f*
papel constructivo de, 251
percepción de, 224, 251-255
Dominancia ocular, **201**
Dominancia
alcohol y, 395*f*, 394-395
andrógenos y, 394
serotonina y, 386
versus agresión, 385
Dopa descarboxilasa, 125, 125*f*
Dopamina (DA), 120, 125, **125**-129,
biosíntesis de, 125, 125*f*
efectos activadores en la corteza prefrontal, 586-587
efectos reforzantes de, 488-490, 575, 579, 640
en el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 619-620
liberación de,
alcohol y, 656
cocaína y, 641
cocaína/anfetamina y, 648-649, 650*f*
dinorfina y, 651
nicotina y, 651-652, 652*f*
opiáceos y, 645
THC y, 657-658, 657*f*
y refuerzo positivo, 639
transmisión, en esquizofrenia, 576*t*, 576-578, 577*f*
y funciones del hipocampo, 524
y plasticidad sináptica, 493-494
Dopamina b-hidroxilasa, 125, 125*f*, 129
dorsal, **185**, 186*f*, 195, 200
lámina intergeniculada (LIG) de, **332**
sistema magnocelular de, **185**, 186*f*, 195, 204, 204*t*, 566
sistema parvocelular de, **185**, 186*f*, 195, 199-200, 204, 204*t*, 566
Dorsal, 73, **74**
Droga(s)/Fármaco(s). *Véanse también drogas específicas*
adictivas, 637*t*
administración reiterada de, efectos de, 114-115
curva de dosis y respuesta para, **112**, 113*f*
de consumo frecuente, 644-649
de diseño, 636
definición de, 108
distribución en el cuerpo, 109-113
efectos en los neurotransmisores, 116-117, 117*f*, 118-119, 140*t*
colinérgicos, 117*f*, 119, 121-124, 140*t*
dopaminérgicos, 126-129, 140*t*
noradrenérgicos, 129-131, 140*t*
serotoninérgicos, 131-132, 140*t*
efectos en los receptores, 117-119, 117*f*, 140*t*
de GABA, 135, 140*t*
de glutamato, 133-134, 140*t*
efectos en la recaptación, 117*f*, 119

efectos en la transmisión sináptica, 116-117, 117*f*
efectos reforzantes de, 489
eficacia de, 112-113
inactivación y eliminación, 112
lugares de acción, **108**, 109-112, 113-115, 116-119, 170-171
márgen de seguridad, 113
recreativas, 636-637. *Véase también* Drogadicción
secuestro de, **111**-112
vías de administración, 109-110
Drogadicción, 636-666. *Véanse también drogas específicas*
ansia y recaída y, 640-643,
estrés y, 643, 643*f*
herencia y, 660-662
modelos animales de, 662-663
modelos de la esquizofrenia, 587-589
perspectiva histórica de, 636-637
refuerzo negativo y, 640
refuerzo positivo y, 636, 638-640
síntomas de abstinencia en, **638**-639
terapia para, 663-665
tolerancia en, **638**-639
y cambios a largo plazo en el cerebro, 642*f*, 642-643
Drogas adictivas, 637*t*
Drogas de diseño, 636
Drogas recreativas, 636-637
Dualismo, **3**, 10
Duchenne de Boulogne, Guillaume-Benjamin, 402*f*, 403
Dulce, 256
efectos reforzantes de, 261
neuronas sensibles a, 261
transducción de, 258*f*, 259-260
Duodeno, **427**, 428
Duramadre, **75**, 76*f*, 99*f*, 101*f*

E

EC (estímulo condicionado), **455**
Edad paterna, y esquizofrenia, 574
EEGs. *Véase* Electroencefalograma
Efecto "queso", de los IMAOs, 592
Efecto activador, de las hormonas, **342**, 348
en la conducta agresiva, 391*f*
en la conducta sexual de la mujer, 355-357
en la conducta sexual del hombre, 357-359
Efecto Bruce, **352**
Efecto Coolidge, **349**
Efecto de desfeminización, **343**
Efecto de la estación
en la esquizofrenia, 581*f*, **581**-582
hipótesis vírica de, 581, 582*f*
Efecto de la latitud, en la esquizofrenia, **581**-582
Efecto de masculinización, **343**, 344
Efecto de rebote, visual, 188, 193-194
Efecto Lee-Boot, **352**
Efecto organizador, de las hormonas, **341**, 348
en la conducta agresiva, 391*f*, 391-392
en la conducta sexual, 351, 351*f*, 356
Efecto Vanderbergh, **352**
Efecto Whitten, **352**
Efectos de las drogas, **108**
Efectos placebo, 115, 225
EGTA, 464
Ehrlich, Paul, 41
EI (estímulo incondicionado), **412**
Ejercicio físico
como terapia para la obesidad, 446
efectos en la depresión, 603
efectos en el sueño, 314
energía gastada en, 442-443
Electroculograma (EOG), **303**
durante el sueño, 303-304
Electrodo(s), 44
de cánula, 384
Electrodos de cánula, 384
Electroencefalogramas (EEGs), **161**-162
patrones de sueño, 304*f*, 303-306
patrones de vigilia, 303, 304*f*
Electrolitos, **46**
Electromiograma (EMG), **303**
durante el sueño, 303-305
Embarazo, 348
EMG. *Véase* Electromiograma
Emisiones nocturnas, 306
Emoción(es), 377-410
amígdala y, 379-383, 381*f*, 383*f*
como patrones de respuesta, 378-396
componentes de, 377-379
comunicación de, 396-407
base neural de, 378-406
definiciones de, 377
dolor y, 253*f*, 251-254
estimulada, retroalimentación de, 408-409
estructuras cerebrales responsables de, 92
expresión facial de, 386, 387*f*, 402-406
en la esquizofrenia, 579-584
especialización hemisférica para, 405*f*, 404-406
respuestas innatas, 397*f*, 397-398
imitación de, 409, 409*f*
primaria, 405
reconocimiento de, 386, 387*f*, 398-402, 405, 406*f*
sentimientos de, 407-410
teoría de James-Lange de, 407*f*, 407-408
EMT. *Véase* Estimulación magnética transcraneal
Encefalinas, **136**
Encefalitis por hérpes, prenatal, y autismo, 617
Encéfalo. *Véanse también estructuras cerebrales específicas*
actividad metabólica de, 163*f*, 163-164, 164*f*, 170*t*, 313, 324-325
administración de drogas en, 110-111
adulto, neurogénesis en, 85-86, 85*f*
aporte sanguíneo al, 75
bilingüe, 551-552, 552*f*
conexiones con los ojos, 185-186, 186*f*
desarrollo de, 80-86
detalles de, 82-86
experiencia y, 85
sueño REM y, 314-316
visión general de, 80*f*, 81-82, 81*f*
detectores de nutrientes en, 424-425, 426*f*,
diferenciación sexual de, 361-362
división funcional de, teoría de Müller sobre, 11
excedente de glucosa para, 422
función primaria de, 8-9,
humano, evolución de, 20-22, 85-86
modelos de, 11-12
neurotransmisores en, 280-300
localización, 170-172, 171*f*, 173*f*, 174*t*
medida, 165-166, 170*t*
receptores en, localización de, 30 172-173, 173*f*, 174*t*
regiones subcorticales de, **87**
relación con el resto del cuerpo, 75-78
respuestas sexuales controladas por, 365-368
secciones transversales de, 75, 74*f*
secreciones de, medida, 165-166
subdivisiones anatómicas de, 81*f*, 82-83, 82*t*
tamaño de,
determinantes de, 86
en función del peso corporal, 21-22, 21*f*
teoría de Descartes de, 11*f*, 10-11
teoría de Hipócrates sobre, 10
vista sagital media de, 91, 90*f*
y control del movimiento, 87-89
Endolinfa, 242, 242*f*
Enfermedad autoinmunitaria, 64
Enfermedad cardiovascular, estrés y, 626-627, 628*f*
Enfermedad de Huntington, 139, 291, 294*f*, **294**-295
déficits de aprendizaje, 485
y reconocimiento de emociones, 401-402
Enfermedad de Parkinson, **126**, 291-292
causa de, 92, 97, 126, 291, 292-293
cirugía estereotáxica para, 290*f*, 292-293, 293*f*
déficits de aprendizaje en, 486, 486*f*
drogadicción y, 636, 649, 649*f*
neuroimagen de, 166, 166*f*
síntomas de, 92, 291
tratamiento de, 24, 108, 126, 128-129, 144, 166, 290*f*, 291-292
Enfermedad infecciosa, estrés y, 630*f*, 630-631, 631*f*
Enlaces peptídicos, 67, 136
Enrejado de ondas senoidales, **196**-198, 197*f*, 198*f*
Ensueños, 305, 306-307, 307*f*, 327-328
organofosfatos y, 170
Enuresis nocturna, 311
Enzima(s), **34**,

en localización de neurotransmisores, 171, 172*f*
EOG. *Véase* Electroculograma,
Epidemia de gripe, y esquizofrenia, 581, 582*f*
Epidemiología, **580**
Epidídimo, 342, 342*f*, 343
Epilepsia,
causa de, 134
operación de cerebro dividido para, 5-6
Epinefrina, [*Véase* Adrenalina]
Epitelio olfativo, **262**, 263*f*
Erección fantasma, 365
Erecciones del pene,
control hormonal de, 349
control neural de, 365
durante el sueño REM, 305, 327
monóxido de nitrógeno y, 138-139
Esclerosis múltiple, 39-40, 581-582
Esclerosis tuberosa, y autismo, 617
Esclerótica, 180*f*, 180-181
Escopolamina, 525
Escritura
afasia y, 554-555
mecanismos perceptivos para identificar, 557-559
trastornos de, 554-568, 568*t*
proceso de comprensión de, 563-565
Escroto, desarrollo de, 342*f*, 344, 344*f*, 345*f*
Esfínter de la vagina, 365
Espacio sináptico, **55**, 57*f*
Espacio subaracnoideo, **76**, 76*f*, 77*f*, 78,99*f*, 101*f*
Espectro electromagnético, 179, 179*f*
Espigas dendríticas, **464**-465, 464*f*, 465*f*
Espina dendrítica, **55**-56, 56*f*, 57*f*
Esquizofrenia, 572, **573**-590
agonistas y antagonistas dopaminérgicos en, 575
anomalías cerebrales en, 579-589
evidencia de, 579-580, 582-586
posibles causas de, 580-586
anomalías físicas menores asociadas con, 583, 583*f*
comienzo temprano, 585
comienzo de, 585*f*, 585, 586*f*
como trastorno neurológico, 579-589
corteza prefrontal y, 585, 586-588, 588*f*
descripción de, 573-575
drogadicción y síntomas de, 649
efecto de la latitud en, **581**-582
efecto estacional en, **581**-582, 581*f*
estudios epidemiológicos de, 580-583
estudios con gemelos de, 175, 574-575, 574*f*, 584*f*, 583-586
factores nutricionales y, 582
farmacología de, 575-579
herencia de, 574, 574*f*, 580
hipótesis de vulnerabilidad a, 574
hipótesis dopaminérgica de, 128, 575-579, 586-587, 588*f*
hipótesis vírica de, 581, 582*f*, 585
modelos de drogadicción de, 586-589
síntomas negativos en, 574*f*, **573**-574, 579
drogas que los provocan, 587
síntomas positivos de, **573**, 574*t*
drogas que los provocan, 575-576, 587-589
relación con los síntomas negativos, 587-588
terapia electroconvulsiva para, 592-594
transmisión dopaminérgica en, 576*t*, 577-578, 577*f*
tratamiento farmacológico a largo plazo de,
consecuencias de, 578-579
Estereopsia (visión estereoscópica), 85, 199
Estereotaxia, definición de, 148
Esteroides anabólicos, y agresividad, 394-395
Esteroides, 67*f*, **68**, 135
Estimulación cerebral profunda, 292, 293*f*
Estimulación eléctrica cerebral, 12, 13, 166, 170*t*
efectos comportamentales de, 168
profunda, para la enfermedad de Parkinson, 293, 293*f*
y analgesia, 253
y refuerzo, 454, 488-489, 490*f*
Estimulación magnética transcraneal (EMT), **168**, 169*f*, 170*t*, 478
durante la percepción del movimiento, 214
para la depresión, 594
Estimulación química, del encéfalo, 166-167, 168*f*, 170*t*
Estímulo condicionado (EC), **455**
Estímulo incondicionado (EI), **455**
Estímulo punitivo condicionado, **492**
Estímulo reforzante condicionado, 490-492
Estímulos en movimiento, respuesta somatosensorial a, 248
Estímulos punitivos, **457**
Estímulos reforzantes, 454, **457**
detección, 491-494
esperados *versus* inesperados, 491, 491*f*
retraso de, y trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 619, 619*f*
Estímulos visuales, aprender a reconocer, 473-477
Estómago, y señales de saciedad, 427-428
Estradiol, **347**-315, 346*t*
y agresión femenina, 392, 392*f*
y ciclo menstrual, 348*f*, 348-349
y conducta materna, 372, 375*f*, 374, 392-394
y conducta parental/paterna, 374
y conducta sexual femenina, 350, 356-358, 368-370, 369*f*
y receptores de progesterona, 368-369
Estratetraeno, 335
Estrés del cuidador, 623*f*, 623, 629*f*, 629-631
Estrés materno, 624-625, 625*f*
y desarrollo cerebral, 362
y disminución de la agresión, 391
Estrés social, y drogadicción, 642-643, 643*f*
Estrés, **620**
efectos en el sistema inmunitario, 628-629, 629*f*, 630-632
prenatal, 624-625, 625*f*
y desarrollo cerebral, 362
y disminución de la agresión, 391
prolongado, efectos sobre la salud, 622*f*, 622-625
trastornos relacionados con, 620-630
y daño cerebral, 622-625, 624*f*
y drogadicción, 642-643, 643*f*
y enfermedad cardiovascular, 626-627, 628*f*
y enfermedad infecciosa, 630*f*, 630-631, 631*f*
y esquizofrenia, 582
y potenciación a largo plazo, 623, 624*f*, 628
y respuesta de afrontamiento, 627-628
Estribo, 17, 17*f*, 225-**226**, 226*f*, 227-228, 228*f*
Estricnina, **136**, 140
Estrógenos, 346*t*, **347**
Estudio de gemelos de la era de Vietnam, 625-626
Estudio, estrategias de, 25-27
Estudios cerebrales
cerebro dividido, 5-6, 6*f*, 7*f*
doble marcado, **173**, 174*f*
estimulación de la actividad neural, 166-168, 170*t*
estimulación eléctrica, 11-12-13, 166-168, 170*t*. *Véase también* Estimulación cerebral eléctrica,
estimulación química, 166-167, 170*t*
lesión, 144-158, **145**
marcado, 82-84. *Véase también* Estudios de marcado
registro de la actividad neural, 157-166, 170*t*
Estudios con gemelos, 175
de la anorexia nerviosa, 448
de la esquizofrenia, 175, 574, 574*f*, 584*f*, 584, 586
de la homosexualidad, 363
de la obesidad, 443
de los trastornos afectivos, 592
del alcoholismo, 660
del autismo, 616-617
del trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 619
del trastorno de estrés postraumático, 625
del trastorno obsesivo-compulsivo, 611
Estudios de adopción, 175
sobre el alcoholismo, 660-662
Estudios de lesión, 144-158, **146**, 159*t*
cirugía estereotáxica para, **148**-150, 159*t*

del cerebro humano *in vivo*, 156-157
evaluación de los efectos comportamentales, 145-146
métodos histológicos en, 150-152
producción de lesiones cerebrales para, 146-148
y marcado de conexiones neurales, 152-156
Estudios de marcado, 82, 85*f*
combinado con métodos inmunocitoquímicos, 173, 174*t*, 174*f*
doble marcado, **173**-174*f*
método anterógrado, **153**-156, 154, 156*f*, 174*t*
método retrógrado, 155*f*, **155**-156, 156*f*, 159*t*
Estudios epidemiológicos, de la esquizofrenia, 580-583
Euforia,114, 591
Evaporación, pérdida de agua mediante, 415, 415*f*, 416
Evolución, **16**
de las plantas, 18
de los grandes cerebros, 20-21
de los seres humanos, 16-19
de los vertebrados, 16, 17*f*
del cerebro humano, 20-21, 85-86
teoría de Darwin de, 13-16
Exocitosis, **36**
Exógeno, definición de, 108
Expresión facial de las emociones, 403-406
en la esquizofrenia, 579, 583
especialización hemisférica para, 405*f*, 404-406
imitación de, 409, 409*f*
reconocimiento de, 386, 387*f*, 398-402, 405, 406*f*
respuestas innatas, 397*f*, 397-398
y respuesta emocional, 408-409
Éxtasis (MDMA), **132**, 140*t*
Extensión, **271**
Extinción, **482**
Extremidades superiores, adaptación de, 13-14
Eyaculación, 349, 365

F

Facial emocional, **403**, 403*f*
facial volitiva, **403**, 403*f*
Facilitación presináptica, **66**, 66*f*
Factores ambientales, en la conducta de comer, 424
Factores cefálicos, en la saciedad, 424-425
Factores estresantes, **620**
Factores gástricos, en la saciedad, 427-428
Factores intestinales, en la saciedad, 428-429
Factores sociales, en la ingesta de alimentos, 423-425
Fagocitosis, **38**
Falsa alarma, 515
Farmacocinética, **109**-112
Farmacología, 107-140. *Véase también* Fármaco(s)
de la esquizofrenia, 575-576
Fármacos anticonvulsivos, para el trastorno bipolar, 592, 594-595, 595*f*
Fascículo arqueado, **546**-548, 547*f*, 555*t*
Fascículo corticobulbar, 282, 283*f*, **284**, 286*t*
Fascículo corticoespinal lateral, **283**, 283*f*, 286*t*
Fascículo corticoespinal ventral, 283*f*, **283**-284, 286*t*
Fascículo corticoespinal, **283**, 283-284, 283*f*,
lateral, **283**, 283*f*, 286*t*
ventral, 283*f*, **283**-284, 286*t*
Fascículo corticorrubral, 283*f*, **284**,
Fascículo espinotalámico, 249, 250*f*
Fascículo olivococlear, **231**
Fascículo reticuloespinal, 284, **285**, 285*f*, 286*t*
Fascículo rubroespinal, 283, 283*f*, **284**, 286*t*
Fascículo tectoespinal, 283, **285**, 285*f*, 286*t*
Fascículo vestibuloespinal, 283, **285**, 285*f*, 286*t*
Fascículos piramidales, **283**, 283*f*, 285,285
Fase de absorción, del metabolismo, 423*f*, **422**-423, 429
Fase de ayuno, del metabolismo, **422**, 423
FCU. *Véase* Fenilcetonuria
Fenciclidina, *Véase PCP*
Fenestrar, 228
Fenfluramina,
efectos colaterales de, 447
efectos de saciedad de, 439-440, 447
y actividad de la corteza prefrontal, 390-391
Fenilcetonuria, **617**
Fenómeno de rebote, **315**
tras privación de sueño REM, 315
Fenotipo ahorrativo, 442
Fenotipo derrochador, 442, 445, 446
Feromonas, **352**, 367*f*
efectos de, 351-356
y agresión entre machos, 392
Fertilización, 340-341
Fibras de proyección, **93**
Fibras musculares extrafusales, **271**, 271*f*, 273, 277
Fibras musculares intrafusales, **271**, 271*f*, 273, 277
Fijador, **150**,
Filamentos de actina
en la contracción muscular, 272-273, 272*f*
en la fibra muscular, 271*f*
en los cilios auditivos, 229
Filamentos de miosina,
en el músculo, 271*f*
en la contracción muscular, 272, 272*f*
Filtro espacial, 198, 198*f*
Fimbrias, 342, 342*f*
Fisostigmina, 64
Fístula gástrica, **427**
Flenfluramina, **132**, 140*t*
Flexión, **271**
Flourens, Pierre, 12
Flujo óptico, **213**, 214-216
Flumacenilo, y crisis de pánico, 608
Fluoxetina (Prozac), **132**, 140*t*, 592
papel inhibitorio en la agresión, 386
para el trastorno obsesivo-compulsivo, 613
para el trastorno de pánico, 608
para la bulimia nerviosa, 449
Fluvoxamina,
para el trastorno de pánico, 608, 608*f*
para el trastorno obsesivo-compulsivo, 613
Fobia social, 592
Folículos ováricos, **348**
Fontanela, 148
Forma, análisis visual de, 206-212
estudios con animales de laboratorio, 206-208
estudios con seres humanos, 208-211
movimiento y, 214-215, 215*f*
Formación hipocampal/Hipocampo, 72, **92**, 92*f*, **459**-460
actividad theta de, 524, **525**-526
anterior, en la esquizofrenia, 583
cannabis y, 658
células de lugar en, 520-523, 522*f*, 655
componentes de, conexiones de, 460*f*
conexiones corticales de, 506*f*, 506-507
conexiones subcorticales de, 507, 508*f*
corteza límbica y, 509, 509*f*
en la vía olfativa, 264
explicaciones teóricas de, 526-527
funciones de, lesión de
estrés y, 623-624, 624*f*
y amnesia anterógrada, 499-500, 506, 508-509, 508*f*, 512
y trastorno de estrés postraumático, 626
modulación monoaminérgica y colinérgica de, 524-527
potenciación a largo plazo en, 452-462, 472, 523-526
receptores NMDA en, 472
y aprendizaje espacial, 517, 518*f*520
y aprendizaje relacional, 516-528, 526-527
y memoria, 500, 505, 507*f*, 508, 526-527
consolidación, 519
espacial, 512*f*, 511-512
recuperación de, 512-514
Formación reticular medial pontina (FRMP), **326**, 327*f*, 328
Formación reticular, 96*f*, **97**
funciones motoras de, 285-299
y aprendizaje, 454

Formalina, **150**
Fosfodiesterasa, 184, 184*f*
y percepción gustativa, 258*f*, 259
Fotorreceptores, 181-185, 184*f*
características de absorción de, 191*f*, 191
codificación tricromática en, 191-192
localización y características de respuesta de, 182*t*
y sincronización de ritmos diarios, 331-332
Fototerapia, **603**
Fóvea, **182**
Frecuencia espacial, **197**-198, 197*f*, 198, 201, 201*f*
Frecuencia fundamental, **235**
Freud, Sigmund, 651
Frío, sensación de, 248-249
Fritsch, Gustav, 12
FRMP. *Véase* Formación reticular medial pontina
FSH (o HFE). *Véase* Hormona folículo-estimulante
Fumar, 636, 651-653. *Véase también* Nicotina
herencia de, 660
Funcionalismo, **14**
teoría de Darwin y, 13-16
Funciones seriales, del hemisferio izquierdo, 90

G

GABA (ácido gamma-aminobutírico), 120, 132, **134**-135, 140*t*
biosíntesis de, 134
coliberación junto con glicina, 136
GADPH, en la enfermedad de Huntington, 295
Gage, Phineas, 388*f*, 388
Galeno, 10
Galvani, Luigi, 11-12
Gametos, **340**
producción de, 340-341, 341*f*
Gamma-vinilo GABA (GVG), 664
Ganglio (espiral) del nervio coclear, 227*f*, 230
Ganglio espiral, 227*f*, 230
Ganglio vestibular, **244**
Ganglios basales, 87, **92**, 93*f*, 289-295
anatomía y función de, 289-291, 290*f*, 484, 484*f*
enfermedades de, 289-294, 401-402, 485-486, 486*f*
vía directa en, 613
vía indirecta en, 290*f*, **291**, 612-613
y condicionamiento instrumental, 483-486
y déficits del lenguaje, 535-536
y discinesia tardía, 578-579
y reconocimiento de emociones, 401-402
y trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 619-620
y trastorno obsesivo-compulsivo, 611-614, 612*f*
Ganglios de la raíz dorsal, 99*f*, **100**, 101*f*, 248-249
Ganglios de los nervios craneales, 250
Ganglios parasimpáticos, 103
Ganglios periféricos, 77
Ganglios simpáticos, **103**, 105
Gases solubles, como neurotransmisores, 138-139
Gases, solubles, como neurotransmisores, 138-139
Gastroplastia, 446
Gemelos "fraternos" (dicigóticos), 175, 348
Gemelos bivitelinos [dicigóticos o "dicoriónicos"], 584*f*, 583-584
Gemelos dicigóticos ("fraternos"), 175, 348
Gemelos idénticos. *Véase* Gemelos monocigóticos
Gemelos monocigóticos (idénticos), 175, 583-585, 584*f*
Gemelos univitelinos [monocigóticos o "monocoriónicos"], 583-584, 584*f*
Gen *ob*, 430
Gen *parkin*, 293
Gen SRY, 341
Gen(es), 34. *Véase también* Herencia
adicional, mutación de, 86
maestro, 86
temprano inmediato, 163
Generalización, **9**
Genes de expresión temprana inmediata, 163
Genes maestro, 86
Genitales, externos, 344, 344*f*
Gestación, 348
Gestágenos, 346*t*
Ghrelin, **437**, 437*f*, 447
Glándula pineal, 96*f*, **336**
Teoría de Descartes de, 11, 11*f*
y ritmos estacionales, 336
Glándula pituitaria. *Véase* Hipófisis
Glándulas endocrinas, **55**
Glicerol (glicerina), **421**
Glicina, 132, **135**-136, 140*t*
y síntomas de esquizofrenia, 589, 589*f*
Gliosis, 585
Globo pálido, 92, 93*f*, **289**, 290*f*, 290
en la enfermedad de Parkinson, objetivo quirúrgico, 290*f*, 291-293
Glomérulos olfativos, 263*f*, **263**-265
patrones de activación, 265-266, 266*f*
Glucagón, 420-422, 421*f*, 423*f*
Glucocorticoides, **621**
secreción de,
control de, 621, 622*f*
prolongada, efectos sobre la salud de, 622-623
valor de supervivencia de, 621
y supresión de la respuesta inmunitaria, 630
Glucógeno, 38, **421**-422, 421*f*
Glucoprivación, **425**-426, 433*f*, 436
Glucosa
metabolismo,421-422, 421*f*, 423, 423*f*
nivel de, como señal de hambre, 424-426
Glutamato monosódico, sabor de, 259
Glutamato, 120, **133**-138, 166, 462-464
liberación por los fotorreceptores, 184,
GMP cíclico, 139, 184, 184*f*
GMS (glutamato monosódico) sabor a, 259
GnRH. *Véase* Gonadoliberina
G_{olf}, 264
Golgi, Camillo, 38
Gónadas, **341**-345*f*
Gonadoliberina (GnRH), 94, 345*f*, **345**, 346*t*
Gradiente de refuerzo, retraso de, y trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 618-619, 619*f*
Grandeza, delirios de, 573
Gránulos aracnoideos, 77*f*, **79**
Grasas (triglicéridos), 422-423
composición de, 260
depósito de, 421
receptores gustativos de, 259-260
Grupo lateral, de fascículos motores descendentes, **282**-284, 283*f*, 286*t*
Grupo ventromedial, de fascículos motores descendentes, **282**-286, 285*f*, 286*t*
Gustducina, 258*f*, **259**
Gusto
codificación neural de, 261*f*, 261
cualidades de, 256
representación ipsilateral en el cerebro, 261
transducción de, 258-260, 258*f*
Gusto, 256-262,
anatomía de los botones y las células gustativos, 257, 257*f*
estímulos para, 256
percepción de la información gustativa, 258-260, 258*f*
vías neurales para, 260-261, 261*f*
GVG. *Véase* Gamma-vinilo GABA

H

Habla, 532-554
apraxia de, **537**-538, 538*f*
articulación de, control de, 537-538
bilingüe, mecanismos cerebrales de, 551-552, 552*f*
comprensión, 538-550
en la afasia de Broca, 536-537, 537*f*
significado y, 543-546
trastornos de, 539-548
versus reconocimiento, 538
lateralización cerebral de, 5-6, 11-12, 12*f*, 533
producción de, 534-538
trastornos de, 534-535
prosodia de, 534, 541, **553**-554
repetición de, trastornos de, 546-548
Haendel, George Frideric, 592
Haloperidol, 611
Hambre y esquizofrenia, 582

Hambre,
hipotálamo lateral y, 434-438
señales fisiológicas de hambre, 424-426
tronco del encéfalo y, 433
HAP1 (proteína 1 asociada a la huntingtina), 295
Haz prosencefálico medial (HPM), **488**
en el refuerzo, 488-490, 490*f*
HCM. *Véase* Hormona concentradora de melanina
6-HD. *Véase* 6-Hidroxidopamina
Helmholtz, Hermann von, 13
Hembras
agresión en, 392*f*, 392-393
ciclos reproductores en, control hormonal de, 348-349, 348*f*
conducta sexual en
control hormonal de, 350-351, 356-357, 356*f*, 357*f*
control neural de, 368-370, 369*f*
desarrollo sexual prenatal en, 341-344
genéticas, androgenización prenatal de, 343-344
maduración sexual de, 345*f*, 345-347
órganos sexuales externos en, 344, 344*f*
órganos sexuales internos en, 342-343, 342*f*
Hemicolinio,**123**, 140*t*
Hemisferio(s) cerebral(es), **5, 86,** 88*f*
derecho, 91
funciones perceptivas de, 533-534
lesión de, efectos de, 288, 288*f*, 533
y comprensión del lenguaje figurativo, 546
y expresión emocional, 404-405, 405*f*
y prosodia, 553
y reconocimiento de emociones, 398-401, 400*f*
funciones lateralizadas de, 89-90, 533,
izquierdo, 89-90
especialización en lenguaje de, 5-6, 12-13, 12*f*, 534
funciones perceptivas de, 533-534
lesión de, 288
y control de la olfacción, 5-6
y control del lenguaje, 6
Hemisferio. *Véase* Hemisferio(s) cerebral(es)
Hemocitoblastos [Células madre], **83**-85
Hemocitoblastos, 85, 144, 292
Hercio, **225**
herencia de, 592
tratamientos fisiológicos de, 592-595
Herencia, 13-16
de la drogadicción, 660-662
de la esquizofrenia, 574-575, 574*f*, 580
de los trastornos afectivos mayores, 592
del alcoholismo, 660-662
del autismo, 616-617
del hábito de fumar, 660
Hering, Ewald, 191
Heroína (dihidromorfina), 644-648
adicción a, 636-638
tratamiento de, 663-664
como analgésico, 136
efecto de sensibilización cruzada de la nicotina en, 651
efectos de abstinencia, 114, 637-638
intoxicación, 136
liposolubilidad de, 111, 639
tolerancia a, 637-638
versus morfina, 638-639
Hertz, Heinrich, 225
Heterorreceptores presinápticos, **118**, 119*f*
5-HIAA, **596**
en el alcoholismo, 663
Hibridación *in situ*, **171**-172, 173*f*
Hidrocefalia obstructiva, **79**
Hidrocefalia, obstructiva, **79**
corrección quirúrgica de, 79, 79*f*
5-Hidroxitriptamina (5-HT). *Véase* Serotonina
5-Hidroxitriptamina. *Véase* Serotonina, 131, 131*f*
5-Hidroxitriptófano (5-HTP), 131, 131*f*
6-Hidroxidopamina (6-HD), **147**, 159*t*
Hígado
depósito de hidratos de carbono en, 420-421
detectores de nutrientes en, 425-426, 426*f*
funciones metabólicas de, 420-422
irrigación hilio hepática al, 425*f*, 425
señales de saciedad del, 429
Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), **359**-360, 360*f*, 362
Hiperpolarización, **45**
Hiperprolactinemia, 350
Hipersensibilidad, **579**
Hipertensión, 417
estrés y, 622-623, 622*f*, 627, 628*f*
hipnagógicas, **309**
Hipócrates, 10
Hipocretina, 435
y activación, 321-322
y mecanismo "*flip-flop*" de vigilia-sueño, 322-323, 324*f*
y narcolepsia, 310
Hipófisis, 90*f*, 92*f*, 94*f*, 95, 95*f*
anterior, **94,** 95*f*, 345
posterior, **95**, 95*f*, 350
Hipofrontalidad, **586**-589
Hipoglucemia, 425
Hipotálamo lateral, 434*f*, 434
y conducta de ingesta de alimentos, 434-438
y refuerzo condicionado, 492-494
Hipotálamo, 93*f*, **94**, 94*f*
e ingesta de bebida,416
e ingesta de comida, 433*f*, 434-440
en la vía gustativa, 260, 261*f*
en la vía olfativa, 264
estimulación eléctrica de, 168
lateral, 434*f*, 434. *Véase también* Hipotálamo lateral
núcleo paraventricular de. *Véase* Núcleo paraventricular
núcleo supraquiasmático de. *Véase* Núcleo supraquiasmático
núcleo tuberomamilar de, **321**, 322-324
núcleo ventromedial de. *Véase* Núcleo ventromedial del hipotálamo (NVH),
núcleos de, 94*f*
tercer núcleo intersticial de (3-NIHA), 361
y conducta agresiva, 384, 385*f*
y refuerzo condicionado, 492-493
y respuesta emocional, 381-382
y ritmos estacionales, 335-336
Hipotermia, opiáceos y, 645
Hipótesis dopaminérgica, de la esquizofrenia, 128, 575-579, 587, 588, 588*f*
Hipotesis monoaminérgica, de la depresión, **595**-596
Hipótesis viral, de la esquizofrenia, 581, 582*f*, 585
Hipovolemia, 414-415, 416
detección de, 418*f*, 416-418
Histamina, y activación, 321
Hitzig, Eduard, 12
Hombres. *Véase* Machos
Homeostasis, **412**
Homínidos, 18-19
diferencias de porcentaje de ADN entre, 19, 19*f*
tamaño cerebral en función del peso corporal, 21, 21*f*
Homo erectus, 19
tamaño cerebral en función del peso corporal, 21*f*
Homo neanderthalis, 19
Homo sapiens, 19
rutas de migración de, 20*f*, 19-20
tamaño cerebral en función del peso corporal, 21*f*
Homolateral (ipsilateral), 74
Homosexualidad, 358-363
andrógenos prenatales y, 359-361
cerebro y, 361-362
estrés prenatal y, 362
herencia y, 363
orden de nacimiento de hermanos varones y, 362
Homúnculo motor, 280*f*, 281
Homúnculo motor, 281, 280*f*,
Horario de comidas, 424
Hormona antidiurética. *Véase* Vasopresina
Hormona antimülleriana, **343**, 343-344
Hormona concentradora de melanina (HCM), **435**-437, 446-447
conexiones de, 439
Hormona del crecimiento, 94
Hormona folículo-estimulante (HFE o FSH) **346**, 346*t*
y ciclo menstrual, 348, 348*f*

Hormona luteinizante, 346-347, 346*t*
estrés y, 621
y ciclo menstrual, 348, 348*f*
Hormonas gonadotropas (gonadotropinas), 94, 345*f*, 347
Hormonas hipotalámicas, 346*f*
Hormonas lactogénicas, 373
Hormonas sexuales, 345-346, 346*t*
Véanse también hormonas específicas
clasificación de, 346*t*
efectos activadores de la conducta sexual,
efectos organizadores de la conducta sexual, 351, 351*f*, 356
en hombres, 358
en mujeres, 356-357
y ciclos reproductores femeninos, 348-349, 348*f*
y conducta maternal, 372-373, 373*f*
y conducta reproductora, 347-364
y desarrollo del sexo, 342-343
y maduración sexual, 345*f*, 345-347
Hormonas. *Véase también hormonas específicas*
del estrés, 621
distribución, 54-55
efectos activadores de, **342**, 348
efectos organizadores de, **341**, 347-348
esteroides, **68**, 67*f*, 135
lactogénica, 373
lóbulo anterior de la hipófisis, **94**, 346
lóbulo posterior de la hipófisis, **95**, 350
peptídicas, 67, 136-137
producción de, 55
sexuales. *Véase* Hormonas sexuales
y conducta agresiva, 391-395
y conducta sexual, 347-364
HPM. *Véase* Haz prosencefálico medial
HSC. *Véase* Hiperplasia suprarrenal congénita,
5-HT. *Véase* Serotonina
5-HTP (5-hidroxitriptófano), 131, 131*f*
5-HTP descarboxilasa, 131, 131*f*
Hubel, David, 195
Huesecillos, **225**-226, 226*f*
evolución de, 17, 18*f*
Humor vítreo, 181*f*, 181
Humor, mecanismos cerebrales implicados en, 403-404
Huntingtina, 294-295
Husos del sueño [*spindles*], 304*f*, 303-304
Husos musculares, 271, 271*f*
control eferente de, 275-277
HVM. *Véase* Núcleo ventromedial del hipotálamo

I

ICAs. *Véase* Infartos cerebrales asintomáticos
Ictus [o apoplejía] (accidente cerebrovascular), 23, 90, 270, 378, **532**
Identidad sexual, 340, 361-362
Ifenoprodilo, 482
Imágenes mentales, construcción de, 217, 217*f*
Imitación, y comunicación de emociones, 409, 409*f*
Implantes cocleares, **233**,
Impotencia, examen de, 306
Inactivación enzimática, **63**-64
Incompatibilidad de Rh, y esquizofrenia, 582-583
Íncubo, 307, 307*f*
Índice de masa corporal (IMC), 441
Índice terapeútico, **113**
Indios Pima, obesidad en, 443, 445
Indolaminas, 124*t*
Infartos cerebrales asintomáticos (ICAs) **600**
depresión provocada por, 600
Infección de las vías respiratorias altas, estrés y, 631, 631*f*
Infección estreptocócica, b-hemolítica grupo A,
y autismo, 617
y trastorno obsesivo-compulsivo, 612, 612*f*
Inferior (término), 74
Información sensorial, representación cruzada en el cerebro
representación de, 5-6, 87-88
Ingesta de alimentos, autoinformes, 442
Inhalación, **110**
Inhibición presináptica, **66**, 66*f*
Inhibición, neural, 44*f*, 43-44
presináptica, **66**, 66*f*
versus comportamental, 65
primera evidencia de, 277-288
Inhibidores de la acetilcolinesterasa, 170
Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs), 129, 592
Inhibidores de la recaptación de noradrenalina, 592, 597, 597*f*
Inhibidores de la recaptación de serotonina, **592**, 596, 597*f*
para el alcoholismo, 665
para el trastorno de pánico, 608*f*, 609
para el trastorno obsesivo-compulsivo, 614
para los trastornos de ansiedad, 608, 608*f*
Inhibidores específicos de la recaptación de serotonina, **592**
para el trastorno de pánico, 608*f*, 608
para el trastorno obsesivo-compulsivo, 613-614
Inmunoglobulina A (IgA), 631
Inmunoglobulina(s), **629**, 629*f*
Insomnio familiar letal, **313**, 314
Insomnio por dependencia de fármacos, **308**
Insomnio, 307
familiar letal, **313**, 314
por dependencia de fármacos, **308**
Instrumento estereotáxico, 148, **149**, 149*f*
Insuficiencia adrenal, 418
Insuflación, 110
Insulina, **421**-422, 421*f*
administración de, 110
como señal de saciedad, 430
en la anorexia nerviosa, 448, 448*f*
en la fase de ayuno del metabolismo, 423, 423*f*
Integración neural, **64**-65
Interleucinas, 629
Interneurona(s), **31**
de relevo, 31
excitatorias, 43, 43*f*
inhibitorias, 44*f*, 43-44
locales, 31
Interneuronas de relevo, 31
Interneuronas locales, 31
Intervalo del gradiente de refuerzo, y trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 619, 619*f*
Intralípido, 428
Intromisión, 349, 350, 356-357
Investigación animal, cuestiones éticas en, 22-24
animal, cuestiones éticas en, 22-24
Investigación en Neurociencia, objetivo de, 72
Investigación, 143-176
Invierno del hambre, 582
Inyección IM, **110**
Inyección intramuscular (IM), **110**
Inyección intraperitoneal (IP), **109**
Inyección intravenosa (IV) [o endovenosa], **109**
Inyección IP, **109**
Inyección IV, **109**
Inyección SC, **110**
Inyección subcutánea (SC), **110**
Ión(es), **46**
en líquido extracelular e intracelular, 46-49, 48*f*
movimientos a través de la membrana durante el potencial de acción, 48-51, 50*f*
Iones de calcio, en potenciación a largo plazo, 462-465, 463*f*, 466-467, 470-471, 471*f*
Iones de cloro (Cl^-), 47, 48*f*
Iones de potasio ($K+$), 48*f*, 47-49
Iones de sodio ($Na+$), 47-48, 48*f*
Iproniacida, 592
Ira, 384, 407-408 *Véase también* Conducta agresiva
Iris, 180, 181*f*
Isleños de Nauru, obesidad en, 443
Isquemia, 249

J

James, William, 407
James-Lange, teoría de, **407**-408
Juicio moral, corteza prefrontal y, 389-390

K

Kanamicina, y lesión de las células ciliadas auditivas, 233
Kanner, Leo, 615-616

Ketamina,
adicción a, 637*t*
lugar de acción, 637*t*
y síntomas de esquizofrenia, 586-587, 589
Korsakoff, Sergei, 499

L
Laberinto de agua de Morris, 517-519, 518*f*, 519, 524
Labios, desarrollo de, 344-345, 344*f*
Laboratorio de sueño, 303*f*, 303
Laborit, Henri, 575
Lactato, 38
y trastorno de pánico, 608
Lámina cribosa, 263
Lámina intergeniculada (LIG), **332**
Lámina terminal, órgano vasculoso de. *Véase* OVLT
Lange, Carl, 407. *Véase también* Teoría de James-Lange
Lateral, 73*f*, **74**
LCR. *Véase* Líquido cefalorraquídeo
L-dopa, **125**, 125*f*, 129, 140*t*
para la anorexia nerviosa, 449
para la enfermedad de Parkinson, 108, 126, 166, 166*f*, 291-292
y síntomas de esquizofrenia, 576
y discinesia tardía, **578**
Lecitinas, 153
Lectura fonética, **559**-560, 560*f*
déficits de, 560-562, 565
Lectura global, **559**-560, 560*f*
déficits de, 560-562, 565-566
Lectura
afasia y, 554-555
comprensión, dos vías de, 9
proceso de comprensión de, 559-562, 560*f*
trastornos, 554-567, 568*t*
Lemnisco lateral, **231**, 231*f*
Lemnisco medial, 248-249, 250*f*
Lengua francesa, y dislexia, 567
Lengua *Hangul*, 558
Lengua inglesa, y dislexia, 567-569
Lengua italiana, y dislexia, 566-567
Lengua japonesa,
déficits de escritura en, 565, 564-565
mecanismos cerebrales implicados en lectura, 561
y dislexia, 567
Lengua, anatomía de, 257, 257*f*
Lenguaje de señas americano (ASL), 550
Lenguaje de señas, 550-551
incapacidad para comprender, lesión cerebral responsable de, 557
regiones cerebrales activadas en, 550, 551
Lenguaje figurativo, 546
Lenguaje. *Véase también* Habla
alteraciones, región cerebral implicada en, 9
fisiología de, 532-533
Lente (ojo). [*Véase* Cristalino]
Leptina, 346, **430**
dieta rica en grasas y, 444, 444*f*
efectos estimulantes de, 439
sensibilidad reducida a, 444-445
transporte a través de la barrera hematoencefálica, 444
y obesidad, 443-445
y señales de saciedad, 430-431, 431*f*, 438-440, 446-447
Lesión de la circunvolución angular, efectos comportamentales de, 249-251
Lesión por radiofrecuencia (RF), 146*f*, 146-147, 159*t*
Lesión RF. *Véase* Lesión por radiofrecuencia
Lesiones cerebrales reversibles, 147
Lesiones cerebrales
cirugía estereotáxica para, **148**-150, 159*t*
estudios de, 145-158, **145**
evaluación de los efectos comportamentales de, 145-146
excitotóxicas, 147*f*, **146**-147, 159*t*
falsas, **147**
métodos histológicos en, 150-152
por radiofrecuencia, 146*f*, 146-147, 159*t*,
producción de, 146-148
reversibles, 147
Lesiones excitotóxicas, 147*f*, **146**-147, 159*t*
Lesiones falsas, **147**
Leucotomía transorbital, 606
Levorfanol. (Percodan), 136
Levorfanol. *Véase* Percodan
Ley de "todo o nada", **51**
Ley de frecuencia, **52**, 52*f*
LH. *Véase* Hormona luteinizante,
Librium, 135, 382
LIG (Lámina intergeniculada), **332**
Ligando, **55**
Linfocitos B, **629**, 629*f*
Linfocitos T, **629**, 629*f*
Lipasa lingual, 259
Lípidos como neurotransmisores, 137
Lipoprivación, **425**-426, 433*f*, 435-437
Liposolubilidad, 111-112
Líquido cefalorraquídeo, **75**, 76*f*
circulación y reabsorción de, 77*f*, 78-79
obstrucción del flujo, 78-79, 79*f*
producción de, 75-79, 77*f*
Líquido extracelular, **47**, 414, 414*f*
iones en, 47-48, 48*f*
volumen relativo de, 414*f*
Líquido intersticial, **414**, 414*f*
pérdida de, 415, 415*f*
regulación de concentración, 414, 415-416
volumen relativo de, 414*f*
Líquido intracelular, **47**, **414**, 414*f*
iones en, 47-48, 48*f*
pérdida de, 415
regulación de la concentración de, 414*f*, 414-415
volumen relativo de, 414*f*
Líquido intravascular (plasma sanguíneo), **414**, 414*f*
pérdida de, 415
regulación de volumen, 414-415
volumen relativo de, 416-418
Líquido(s), corporales
extracelular, **47**-48, 48*f*, **414**, 414*f*
intersticial, **414**, 414*f*, 415, 416
intracelular, **47**-48, 414, **414***f*, 415
intravascular, **414**, 414*f*, 415, 416-418
iones en, 47-48, 48*f*
volumen relativo de, 414*f*
Lisosomas, 35*f*, **36**
Litio, **594**
para el trastorno bipolar, 592, 593-595, 595*f*
L-NAME (nitro-L-arginina-metil ester), 139, 140*t*
Lobotomías prefrontales, 606
Lobotomías, 606
Lóbulo anterior de la hipófisis, **94**, 95*f*, 345
Lóbulo floculonodular, **295**, 296*f*
lesión, efectos de, 297
Lóbulo frontal, **89**, 89*f*, 90
lesión de, y déficits de lenguaje, 534-538
y trastorno obsesivo-compulsivo, 611-613
Lóbulo occipital, **89**, 89*f*
Lóbulo parietal, **89**, 89*f*
derecho, lesión, 288, 289*f*
funciones de, 280-281, 281*f*
izquierdo, sistema de control de, 288, 288*f*
lesión
efectos comportamentales de, 6-7, 145, 217, 250-251, 270
y apraxia, 286, 287*f*, 287-288
recuperación de memoria espacial y, **476**, 477*f*
Lóbulo posterior de la hipófisis, **95**, 95*f*, 350
Lóbulo temporal medial,
corteza límbica de. *Véase* Corteza límbica
en memoria espacial, 511-512
y recuperación de recuerdos, 512-513
Lóbulo temporal, **89**, 89*f*
lesión de, y amnesia anterógrada, 499
medial. *Véase* Lóbulo temporal medial
Localización espacial, percepción de
corteza visual de asociación y, 216-219, 216*f*
lesiones cerebrales y, 145-146
sistema auditivo y, 236-239
y aprendizaje, 517-550, 518*f*
Locus coeruleus, 130*f*, **129**-130, **319**, 322
y activación, 319*f*, 319-320, 320*f*
y síntomas de abstinencia, 646-648
y sueño REM, 325, 328, 329
Lordosis, **350**, 356, 370
LSD (dietilamida del ácido lisérgico), **132**, 140*t*, 644
Lugar de unión, **55**

Lugares de acción, de los fármacos, **108**, 109, 111, 113-114, 116-120
Lugares visitados, recuerdo, 516*f*, 516-517, 517*f*
Luz y oscuridad, codificación de, 188-189, 189*f*, 190*f*
Luz, 179
  como sincronizador, 330-331, 332, 336-337
  dimensiones perceptuales de, 179, 179*f*, 225
  espectro electromagnético, 179, 179*f*

M

MA (mercaptoacetato), **425**
Macroelectrodo(s), **161**
  registro de la actividad neural con, 160*f*, 161-162, 170*t*
Machos
  agresión en, 391-392
  conducta sexual en
    control hormonal de, 349-350, 358
    control neural de, 364-368, 367*f*
  desarrollo sexual prenatal en, 341-344
  genéticos, fallo de la androgenización en, evidencia de, 345, 360-361
  maduración sexual de, 345-347, 345*f*
  órganos sexuales externos en, 344-345
  órganos sexuales internos, 341-344, 342*f*
Maduración sexual, 345*f*, 345-347
Magnetoencefalografía, 162-**163**, 163*f*, 168, 170*t*, 552, 552*f*
Malonilo-CoA, como factor de saciedad, 431, 432*f*, 440
Mamíferos,
  evolución de, 16-18, 17*f*
  oído medio en, 17, 18*f*
Manía, 591. *Véase también* Trastorno bipolar
  privación de sueño y, 602
  tratamiento de, 594
MAO. *Véase* Monoamino oxidasa
Marcapasos, cardíaco, 275
Mareo por movimiento, 244
Margolin, David, 211
Marihuana [Véase *Cannabis*], 137, 449, 637, 637*t*, 647, 657-659
Mariposas, manchas con forma de ojos en, 14, 15*f*
Martillo, 18*f*, **225**-226, 226*f*, 228*f*
Masa intermedia, 77*f*, 78, 90*f*, 93, 93*f*
Masculinización
  comportamental, 351, 351*f*
  en la hiperplasia suprarrenal congénita, 359, 360*f*
MC4-R. *Véase* Receptor de melanocortina-4
MDMA, **132**, 140*t*
Mecanismo "*flip-flop*", sueño/vigilia, 322-324, 323*f*, 323
Mecanismo "*flip-flop*", sueño/vigilia, 323*f*, 322-323
Mecanismo de rectificación,
Mecanismos de saciedad, **413**
  en la conducta de beber 413, 413*f*
  en la conducta de comer, 427-429
Mecanismos reguladores fisiológicos, 413, 413*f*
Mecanismos reguladores, 413
  ejemplo de, 413, 413*f*
Mecanismos verbales, agnosia visual y, 218-219
Mecanorreceptores, en la piel, 246-248, 247*t*
Medial, 73*f*, 74
Medicación antidepresiva, 592
  para la narcolepsia, 310
Medicación antipsicótica,
  atípica, 576-578
  para la anorexia nerviosa, 448-449
  problemas con, 578-579
Medicación para dormir, como causa de insomnio, 307-308
Medio de preparación, 151
Médula espinal, 75, 76*f*, **98**-99, 98*f*, 99*f*
  desarrollo de, 80*f*
  lesión de, y sentimientos de emoción, 408
  relación con el resto del cuerpo, 75, 76*f*
  secciones transversales de, 74-75
  vías hacia la corteza somatosensorial, 249-250, 250*f*
  y control de las respuestas sexuales, 364-365
Médula suprarrenal, **103**
Melanopsina, **331**-332, 332*f*
Melatonina, **336**-337
α-Melanotropina (α-MSH), **439**
  y conducta de ingesta de alimentos, 439-440
Membrana aracnoides, **75**, 76*f*, 99*f*, 101*f*
Membrana basilar, **226**-228, 227*f*, 228*f*, 229-232
  codificación del tono, 231*f*, 232-234
  y percepción del timbre, 235
Membrana postsináptica, **55**, 56, 57*f*
Membrana presináptica, **55**, 57*f*
  fusión de las vesículas sinápticas con, 56-59, 58*f*
Membrana reticular, 226
Membrana tectorial, **226**-227, 227*f*, 229
Membrana timpánica (tímpano), **225**, 226*f*, 228*f*
Membrana,
  canales iónicos en, **49**-51, 49*f*
  de la neurona, **33**, 35*f*
  de los fotorreceptores, 183
  permeabilidad, potencial de acción y, 50-51, 50*f*
  postsináptica, **55**-56, 57*f*
  presináptica, **55**, 57*f*
  transportadores de sodio-potasio en, 48, 48*f*
Memoria a corto plazo, 477-478, **500**
  conversión en memoria a largo plazo, 501, 501*f*
  perceptiva, 477-480
Memoria a largo plazo, **500**, 501*f*
  conversión de la memoria a corto plazo en, 500, 501*f*
Memoria declarativa, 502-504, **503**, 505*t*, 526
  hipocampo y, 507*f*, 508
  recuperación de, 512-514
Memoria emocional, 502-503
Memoria episódica, 483, 503, **505**, 512-513
Memoria espacial, lóbulo temporal medial en, 511-512
Memoria explícita, 503, 504*f*
Memoria implícita, 503, 504*f*
Memoria no declarativa, 502-504, **503**, 505*t*
Memoria perceptiva, 475*f*, 475-478, 476*f*, 477*f*
  a corto plazo, 477-480
Memoria semántica, **510**-513
  en pacientes amnésicos, 509, 510*t*
Memoria(s), 454-455
  alcohol y, 525, 655
  auditiva, 475, 475*f*
  automatizada, ganglios basales y, 485-486
  estructuras cerebrales responsables de, 90-91
Meninges, **75**, 76*f*, 90*f*
Mercaptoacetato (MA), **425**
Mesencéfalo, 81*f*, 83, 82*t*, **95**-97
Metabolismo, 420-421
  eficiencia de, diferencias en, 442-443
  fase de absorción, 423*f*, **422**-423, 429
  fase de ayuno, **422**, 423*f*
  y saciedad, 430
Metadona, 639-640, 663
Metanfetamina, 649, 649*f*
Metencéfalo, 81*f*, 82*f*, 83, 97
Metilfenidato (Ritalin), **128**, 140
  para la narcolepsia, 310
  para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 619
  y síntomas de esquizofrenia, 576
Metilo palmoxirato (MP), **425**
Metisergida, 440
Método de marcado anterógrado, **153**-156, 154*f*, 156*f*, 159*t*
  combinado con métodos inmunocitoquímicos, 173, 174*t*, 174*f*
Método de marcado retrógrado, 155*f*, **155**-156, 156*f*, 159*t*
  combinado con métodos inmunocitoquímicos, 172, 174*f*
Métodos de investigación genéticos, 174-175
Métodos de marcado transneuronal, 155-156, 159*t*
Métodos histológicos, 150-152
Métodos inmunocitoquímicos, **153**
  combinados con marcadores anterógrados o retrógrados, 173, 174*t*, 174*f*

para localizar neurotransmisores, 171, 172*f*, 174*t*
para localizar receptores, 172-173, 174*t*
para marcar axones eferentes, 153-154
Mezcla de colores, 190-191, 191*f*
Mezcla de pigmentos, 190-191
Miastenia grave, 64, 123
caso clínico de, 30
Microdiálisis, **165**, 165*f*, 170*t*
Microelectrodo(s), 44, 45*f*, 46*f*, **159**, 167
construcción de, 159, 160
registro de la actividad neural con, 159-160, 161*f*, 170*t*
Microgliocitos, 37-**39**
Microiontoforesis, 166-**167**, 168
Micrómetro, 39
Micropipeta múltiple, **167**, 168*f*
Micropipeta múltiple, **167**, 168*f*
Microscopía de barrido láser de dos fotones, 464, 466, 466*f*
Microscopía electrónica, 151, 152*f*
Microscopio electrónico de barrido, **152**, 152*f*
Microtomo, **150**-151, 151*f*
Microtúbulos, 35*f*, **36**, 37*f*
Miedo, 379-383
amígdala y, 379-383, 381*f*
investigación con animales de laboratorio, 379-382
investigación con seres humanos, 382-383
Mielencéfalo, 81*f*, 82, 82*t*, 98
Miembro fantasma, **253**
Milner, Peter, 411
Miofibrillas, **272**
Miosina, **272**
Mirada, y reconocimiento de las emociones, 401*f*, 402
Mitocondrias, 35*f*, **35**
MK-801, 589
MK-869, efectos sobre la depresión, 597, 597*f*
MK-901, 654*f*
Moclobemida, **129**, 140*t*
Modafinilo, para la Narcolepsia, 310
Modelo (científico), **11**
Modelo de reinstauración, de búsqueda de drogas, 641
Modificación de circuitos neurales, en el encéfalo adulto, 85, 85*f*,
Mojar la cama (enuresis nocturna), 312
Monismo, **3**
Moniz, Egas, 606
Monoamina(s) 124*t*, **124**-132. *Véanse también* Dopamina; Adrenalina; Noradrenalina; Serotonina,
Monoamino oxidasa (MAO), **128**, 128*f*, 129
Monóxido de nitrógeno [óxido nitrico] (NO), **138**, 140*t*
en la potenciación a largo plazo, 469, 471, 471*f*
Monóxido de nitrógeno sintasa, **138**, **469**, 471, 471*f*
Morfina
curva de dosis y respuesta para, 113, 113*f*
versus heroína, 111, 638-639
Motivación, estructuras cerebrales responsables de, 92
Motoneuronas gamma, 271*f*, **272**-273, 277, 298-299
Motoneuronas, **30**
alfa, **271**, 271*f*, 278, 278*f*, 278-279, 279*f*
gamma, 271*f*, **272**, 272-273, 277, 298
Movimiento balístico, 297,
Movimiento ocular rápido. *Véase* Sueño REM
Movimiento
balístico, 297
control de, 269-300
cerebeloso, 295-298, 296*f*, 297-298
cortical, 281*f*, 282-286
estructuras cerebrales responsables de, 87-89, 280-300
ganglios basales y, 289-295
formación reticular y, 298
reflejo, 276-280
controlado verbalmente, déficits de (apraxias), 286-289
descomposición de, 297-298
percepción de, 195, 212-216, 214*f*,
estudios con animales de laboratorio, 212-213
recuerdos visuales, 476, 476*f*
secuencias, integración de, 298
Movimientos automáticos, 283
Movimientos controlados verbalmente, déficits de (apraxias), 286-289
Movimientos coordinados de las extremidades, 283
Movimientos de empuje de la pelvis, 349
Movimientos de las manos, control de, 280, 282*f*, 284
Movimientos de persecución, 180-**181**
Movimientos de vergencia, **180**
Movimientos independientes de extremidades, 283
Movimientos sacádicos, 180-**181**
MP. *Véase* Metilo palmoxirato,
MPA. *Véase* Área preóptica medial
MPTP, 108, 128-128, 144, 292, 293
Mujeres. *Véase* Hembras,
Müller, Johannes, 11, 12*f*
Muscarina, 124, 140*t*
Muscimol, **134**, 140*t*, 147, 481, 487,
Músculo cardíaco, **275**
Músculo de Duchenne, 402*f*, 403, 405
Músculo esquelético, **270**-273
anatomía de, 271*f*, 271-272
Músculo estriado, **272**. *Véase también* Músculo esquelético.
Músculo liso de una sola unidad, 274-275
Músculo liso multiunidades, 274,
Músculo liso, 102, 274-275
Músculo(s), 270-276
cardíaco, 275
contracción de,
cronometraje, cerebelo y, 298
fundamento físico de, 272*f*, 272-273, 272*f*,
esquelético, 270-274
estriado, **272**
anatomía de, 271*f*, 271-272,
facial,
y expresión emocional, 402*f*, 403
y respuesta emocional, 408-409
liso, 274-275
parálisis, durante sueño REM, 304, 305, 325, 327-329
retroalimentación sensorial de, 273, 274*f*
Músculos antigravitatorios, 271
Músculos extraoculares, 180*f*, 180,
Mutaciones dirigidas, **175**
Mutaciones, **15**, 15*f*
dirigidas, **175**
gen adicional, 86,

N

NA. *Véase* Noradrenalina
Naloxona, **136**, 140*t*, **646**, 647
en la terapia de la adicción, 647, 656, 666
Naltrexona, en la terapia de la adicción, 657, 664, 665, 666*f*
Narcolepsia canina, 309*f*, 309-310
Narcolepsia, 302, **308**-310
modelos caninos de, 309*f*, 309-310
Neanderthales, 19
NEB. Núcleo espinal del bulbo cavernoso
Negligencia unilateral, 6-7
caso clínico de, 2
Neocorteza, **91**
y aprendizaje perceptivo, 526
Neoestriado, 290, 484, 484*f*
Neomicina, y daño de las células ciliadas auditivas, 233
Neostigmina, **123**, 140*t*
Neotenia, **21**
en la evolución del cráneo humano, 22, 21
Nervio *abducens* [motor ocular externo], 102*f*
Nervio auditivo, 102*f*, 230-232, 244
Nervio coclear, **230**, 244
conexiones con, 230-231
y percepción del volumen, 235
Nervio espinal accesorio, 102*f*
Nervio facial, 102*f*
Nervio glosofaríngeo, 102*f*, 259-260, 261*f*
Nervio hipogloso, 102*f*
Nervio oculomotor, 102*f*
Nervio olfativo, 102*f*
Nervio óptico, 102*f*, 180, 181*f*, 187*f*
Nervio trigémino, 102*f*, 249, 259-260
Nervio troclear, 102*f*
Nervio vago, **101**, 102*f*, 259
y hambre, 425-426
Nervio vestibular, 220*f*, 221*f*, 244
Nervio(s), 33*f*, 33
doctrina de las energías específicas, **11**
mensajes de, interpretación de, 12

velocidad de conducción a través de, 13
y transmisión de mensajes, 11
Nervios craneales, 75, 76*f*, 102*f*, **101**, 105*t*
Nervios raquídeos, 76*f*, 77, 97, 98*f*, 101*f*, **100**-101, 105*t*, 249
Neurociencia cognitiva, 25
Neurociencia comportamental, 24
Neurociencia, 24
carreras en, 24-25
Neurocinina, 597
Neuroeje, 73-74, 73*f*
Neurogénesis, en el cerebro adulto, 84-85, 85*f*
Neuroglia [Glia o Neurogliocitos], 37-40
desarrollo de, 83-85, 83*f*
microfotografía electrónica de barrido de, 152*f*
Neuroglia [Glia o Neurogliocitos], 37-40
desarrollo de, 83-85, 83*f*
microfotografía electrónica de barrido de, 152
Neuroglia radial, **83**-85, 83*f*
Neuroimagen
autorradiografía, **163**, 163*f*, 170*f*, 174*t*
resonancia magnética funcional (RMf), **164**-165, 165*f*, 170*t*
resonancia magnética (RM), **157**, 158*f*, 159*t*
tomografía computarizada (TAC), 156*f*, **156**-157, 157*f*, 159*t*
tomografía por emisión de positrones (TEP), **164**, 164*f*, 165-166, 166*f*, 170*t*
Neurología, 25
Neuromas, 253
Neuromoduladores, **55**, 67
localización, 171
medida, 165-166
péptidos como, 137
Neurona unipolar, **32**, 32*f*
Neuronas bipolares, **32**, 32*f*
Neuronas CART
conexiones de, 439-440
en el núcleo arqueado, 438, 440*f*
Neuronas colinérgicas, 120-121, 122*f*
compuestos que afectan a, 117*f*, 121-124, 140*t*
en la enfermedad de Huntington, 294
en el área peribraquial, 325-326, 325*f*
y activación, 318-320
y actividad hipocampal, 524-526
y sueño REM, 324-328, 326*f*, 327*f*
Neuronas concentradoras de melanina, 436, 436*f*
conexiones de, 435, 436*f*
localización de, 435, 435*f*
Neuronas de neuropéptido Y, conexiones de, 438*f*
Neuronas de orexina,
conexiones de, 436, 436*f*, 439
localización de, 435, 435*f*
Neuronas dopaminérgicas, 125, 126*f*
activación en el área tegmental ventral, 491
drogas que las afectan, 125-131, 140*t*
en la enfermedad de Parkinson, 126, 128-129, 166, 166*f*, 291-294
hiperfunción de, y esquizofrenia, 128, 575-579, 586-588, 588*f*
sistema mesocortical de, **126**, 126*f*, 489-491
sistema mesolímbico de, **125**, 126*f*, 488, 576, 587, 640, 646
sistema nigroestriatal de, **125**, 126*f*, 289-290, 488
y conducta sexual masculina, 366, 367*f*
y refuerzo, 488-489, 490*f*
Neuronas especulares, 213, 216, 550
Neuronas GABAérgicas,
en la enfermedad de Huntington, 294
y sueño, 322
Neuronas histaminérgicas, 321
Neuronas monoaminérgicas, 125
Neuronas motoras alfa, **271**, 271*f*, 277-278, 278*f*, 277-280, 279*f*
Neuronas multipolares, 31*f*, **32**
estructura interna de, 33, 35*f*
Neuronas noradrenérgicas, 130*f*, 129-131
drogas que las afectan, 129-131, 140*t*
y activación, 319-320, 320
y sueño REM, 159-160, 325, 327-329, 328*f*
Neuronas postganglionares, **103**, 105*f*
Neuronas postsinápticas, 55
despolarización, en potenciación a largo plazo, 462, 462*f*
Neuronas preganglionares, **103**, 105*f*
Neuronas sensoriales, **30**
Neuronas serotoninérgicas, 131-132, 131*f*
drogas que las afectan, 131, 140*t*
en corteza prefrontal, 390-391
sistema D de, **131**, 132*f*
sistema M de, **131**, 132*f*
y activación, 320, 320*f*
y sueño REM, 160, 325, 327-329, 328*f*
Neuronas, 31-37
bipolares, **32**, 32*f*
cantidad en el sistema nervioso, 31
células de soporte de, 37-39
comunicación. *Véase* Comunicación neural
desarrollo de, 83-85, 83*f*
en el cerebro adulto, 85, 85*f*
estructura básica de, 31*f*, 31-33
estructura interna de, 33-37, 35*f*
microfotografía electrónica de barrido de, 152*f*
motoras, **30**
multipolares, 31*f*, **32**, 33, 35*f*
postganglionares, **103**, 105*f*
postsinápticas, 55, 56
preganglionares, **103**, 105*f*
productoras de neurotransmisores
localización, 169-172, 171*f*, 172*f*, 173*f*, 174*t*
propiedades regenerativas de, 40-41
receptores hormonales en, 55
sensoriales, **30**
unipolares, **32**, 32*f*
Neuropéptido Y (NPY), **436**
en la anorexia nerviosa, 448
receptores de leptina en, 438
y conducta de ingesta de alimentos, 436-440, 447
Neuropilo, pérdida de volumen en la esquizofrenia, 585
Neuropsicología experimental, 25
Neurotransmisor(es), **33**, 54-55, 120-140. *Véanse también neurotransmisores específicos*
aminoácidos, 132-137
autorreceptores para, 65-66
en el encéfalo
localización, 170-171, 171*f*, 172*f*, 173*f*, 174*t*
medida, 165-166, 170*t*
efectos de las drogas en, 116-117, 117-120, 140*t*
excitatorios, 120, 132
gases solubles, 138-139
inhibitorios, 120, 132
liberación de, 43, 55, 56-60
regulación de, 66, 66*f*
lípidos, 137
nucleósidos, 138
péptidos, 136-137
recaptación de, **63**, 63*f*
efectos de las drogas en, 117*f*, 118-119
Neurotransmisores excitatorios, 120, 132
Neurotransmisores inhibitorios, 132-133
nicotina y, 652, 652*f*
en la esquizofrenia, 576
y refuerzo, 489-492
Nicotina, 651-653
adicción, 636, 637*t*, 651-653
administración tópica de, 110
efecto de sensibilización cruzada sobre otras drogas, 653
efectos de abstinencia, 653
factores genéticos en, 660
tratamiento de, 639, 665, 665*f*
efectos de, 140*t*
lugares de acción, 637*t*
Nido de cría, 371, 371*f*,
3-NIHA. *Véase* Tercer núcleo intersticial del hipotálamo anterior
Nimiedad, 446
Nissl, Franz, 151
Nistagmo, 242
Nitroglicerina, sublingual administración de, 110
NLET. *Véase* Núcleo del lecho de la estría terminal
NMDA, efecto en los receptores de glutamato, 134, 140*t*
NMDA-R2B, 524
NO. *Véase* Monóxido de nitrógeno
Nociceptores, 249, 251
Nódulo de Ranvier, **39**, 39*f*, 52, 53*f*
Nombres, anomia para, 549
Noradrenalina (NA), 120, 124, **129**-130

biosíntesis de, 124-125, 125*f*, 129
efectos comportamentales de, 131
en la depresión, 595
en la respuesta al estrés, 621, 622*f*
en trastornos de la alimentación, 448,
secreción de, 103
y activación, 319-320
y memoria olfativa, 264
y modulación de las funciones hipocampales, 524-525
y sueño, 328-329
Norepinefrina. *Véase* Noradrenalina
Normas de manifestación, **398**
NPV. *Véase* Núcleo paraventricular
NPY. *Véase* Neuropéptido Y
NSD. *Véase* Núcleo sexualmente dimórfico
NSQ. *Véase* Núcleo supraquiasmático
Núcleo *accumbens*, 444, 489*f*
en el condicionamiento instrumental, 493
liberación de dopamina por
alcohol y, 655
cocaína/anfetamina y, 648-650, 650*f*
dinorfina y, 651*f*, 651
nicotina y, 652, 652*f*
opiáceos y, 645
THC y, 657-658, 657*f*
y refuerzo positivo, 639-640
y refuerzo, 488-492
Núcleo arqueado, 434*f*, **436**
neuronas CART en, 438-439, 440*f*
neuronas NPY en, 437, 438*f*, 438-439
y conducta de ingesta de alimentos, 436-438, 439, 440*f*
Núcleo basal de la amígdala, 379, 381*f*
Núcleo caudado, 92, 93*f*, 289, **289**, 290*f*, 291, 484*f*, 485
en condicionamiento instrumental, 485
en la enfermedad de Huntington, 294, 294*f*
en la enfermedad de Parkinson, 291-292
estimulación eléctrica de, 167-168
y trastorno obsesivo-compulsivo, 612-613
Núcleo central de la amígdala, **379**, 381*f*, 480
lesión, efectos de, 379-380
miedo, 370-380
regiones cerebrales que reciben aferencias de, 381*f*
y condicionamiento clásico, 480
y respuesta emocional condicionada, 380-382, 382*f*, 480-482, 481*f*
y trastornos de ansiedad, 382
Núcleo coclear, **231**
Núcleo del lecho de la estría terminal (NLET), 361-362, 362*f*, 366, 366*f*, 643
Núcleo del tracto solitario, **260**, 260*f*, 261, **419**
e ingesta de alimentos, 433, 433*f*, 441
e ingesta de bebida, 418-419, 419*f*
receptores de nutrientes en, 426
Núcleo dentado, **297**-298, 297*f*, 298
Núcleo dorsal del rafe, 131-132
Núcleo espinal del bulbo cavernoso (NEB), **365**
Núcleo fastigial, **295**, 296*f*
Núcleo geniculado lateral dorsal, **185**, 186*f*, 195, 200-201
Núcleo geniculado lateral, **93**, 187*f*, 474
Núcleo geniculado medial, **93**
en la vía auditiva, 231, 231*f*
Núcleo geniculado, *Véanse* Núcleo geniculado lateral; Núcleo geniculado medial
Núcleo lateral de la amígdala, **379**, 381*f*
cambios sinápticos en, 481, 481*f*
en condicionamiento clásico diferencial, 481-482, 482*f*
en potenciación a largo plazo, 482
y respuesta emocional condicionada, 480-481, 481*f*
Núcleo magnocelular, **327**-328
Núcleo *magnus* del rafe, **254**
Núcleo medial de la amígdala, **353**, 353*f*, **379**, 381*f*
dimorfismo sexual de, 366
y conducta sexual femenina, 369*f*
y conducta sexual masculina, 367, 367*f*
Núcleo medial del rafe, 130-131
Núcleo paragigantocelular (PGi), 367*f*, **368**
Núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo, 336, 434*f*, **436**, 438, 440
y conducta de ingesta de alimentos, 436
y secreción de glucocorticoides, 622
Núcleo pontino, **296**, 297*f*
Núcleo preóptico mediano, 417*f*, **419**
e ingesta de bebida, 418-419, 419*f*
Núcleo reticular tegmental pontino, **296**, 296*f*
Núcleo rojo, 96*f*, **97**, 283*f*, 284, 296*f*, 296-297, 297*f*
Núcleo sexualmente dimórfico (NSD) de área preóptica, **365**, 366*f*
Núcleo subtalámico, 291
en la enfermedad de Parkinson, 293, 293*f*
Núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, **331**, 331*f*
actividad metabólica de, 334, 334*f*
ciclo de actividad de las neuronas en, 334, 335*f*
conexiones sinápticas con la retina, 331-332, 332
control químico por, 333-334
dimorfismo sexual de, 360-361
reloj biológico en, naturaleza de, 334-335, 335*f*
y ritmos circadianos, 331-334, 332*f*, 333*f*
y ritmos estacionales, 335-336
Núcleo tegmental laterodorsal (TLD), 325
Núcleo tegmental pedúnculopontino (TPP), 325, 325*f*
Núcleo tuberomamilar, del hipotálamo, **321**, 322, 324
Núcleo ventral anterior, del tálamo, 290*f*, **289**
en la enfermedad de Parkinson, 292
Núcleo ventral posteromedial, del tálamo, y gusto, 259-260, 261*f*
Núcleo ventrolateral, del tálamo, **93**, 290*f*, **289**
en la enfermedad de Parkinson, 292
Núcleo ventromedial del hipotálamo (HVM)
estimulación de, 166-167
papel en la conducta sexual femenina, 368-370, 369*f*
estudio con animales de, 152-156, 154*f*, 155*f*, 156*f*
y saciedad, 434, 438-440
Núcleo, de la neurona, **33**, 35*f*
Núcleo/núcleos (grupo de neuronas), 92. *Véanse también núcleos específicos*
Nucléolo, **33**-34
Núcleos cerebelosos profundos, **97**
Núcleos del rafe, **320**, 320*f*, 322
neuronas serotoninérgicas de, 320*f*, 321
y activación, 320, 321*f*
y sueño REM, 325, 328, 328*f*
Núcleos interpuestos, **295**, 269*f*
Núcleos ventrales posteriores, del tálamo
y percepción del dolor, 252, 252*f*
y sentidos somáticos, 249, 250*f*
Nucleósidos, 138
Nucleus ruber (núcleo rojo), 96*f*, **97**, 283*f*, 284, 296*f*, 297, 297*f*

O

Obesidad, 441-447
almacenamiento de grasas y, 430
incidencia de, 441
posibles causas de, 441-445
riesgos para la salud de, 441
tratamiento de, 431, 445-447
y maduración sexual, 346-347
Objeto(s)
disposición espacial de, memoria de, 512, 512*f*
reconocimiento visual de, 210, 210*f*
Obsesiones, **609**, 610*t*
Odorantes, 262
Oftalmoscopio, 13
Oído interno, 226
Oído medio, 225-226, 226*f*,
enfermedad de, 228
evolución de, 17, 18*f*
Oído(s),
anatomía de, 420-449
como órgano analítico, 225, 225-228, 226*f*
Oír. *Véase* Audición
Ojo(s)
anatomía de, 181*f*, 180-183
conexiones con el cerebro, 185*f*, 185-187

movimientos de, 180-181
durante el sueño REM, 306-307
en la esquizofrenia, 579
percepción del movimiento y, 216
sistema vestibular y, 242, 244
como órgano sintético, 225
Olds, James, 454
Olfacción, 262-266
anatomía del aparato olfativo, 263*f*, 262-264
cerebro dividido y, 6, 7*f*
estímulo para, 262
reconocimiento de patrones en, 265-266, 265*f*, 266*f*
transducción de la información olfativa, 264
y conducta sexual, 351-352
Oligodendrocitos, 38-**39**, 39*f*
células de Schwann *versus*, 40-41
Olor(es),
como feromonas, 362-356
percepción de, 264-265, 265*f*
y agresión materna, 393
Ondas PGO, **324**, 326, 328, 328*f*,
Ondas sonoras, 224-225, 225*f*
dimensiones físicas y perceptivas de, 225, 225*f*
respuesta a, 227-228, 228*f*, 229
tiempos de llegada, 236
localización mediante, 236-238, 237*f*
Onicofagia, 614
Operación de cerebro dividido, 5, 6*f*
Opiáceo(s), 136-137, 644-648
adicción a, 636, 637*t*, 644
efecto de sensibilización cruzada de la nicotina sobre, 653
tratamiento de, 639-640
efectos de, 140*t*, 645
base neural de, 382-383, 645-648
efectos de abstinencia, 647-648
efectos reforzantes de, 136, 137, 645
receptores canabinoides y, 657, 658*f*
intoxicación, 136
lugares de acción, 637*t*
Opio, 637, 644
Opioides endógenos, **136**, 140*t*
alcohol y, 656
analgesia producida por, circuitos neurales implicados, 253-254, 254*f*
en trastornos de alimentación, 447-448
respuesta al estrés y, 630
y refuerzo, 645, 646
Opioides. *Véase* Opioides endógenos
Opossum, corteza cerebral en, 84, 84*f*
Opsina, **183**, 191, 192
Órbitas (ojo), 180
Orden de las palabras, 537
Orexígenos, 435
Orexina A, 435
Orexina B, 435
Orexina, 310, **435**-437, 447
Organización somatotópica, **281**
Órgano de Corti, **226**, 226*f*
Órgano subfornical, 417*f*, **419**
e ingesta de bebida, 419, 419*f*
Órgano tendinoso de Golgi, 271*f*, 274
y reflejo inhibitorio, 278*f*, 278-279
Órgano vasculoso de la lámina terminal, *Véase* OVLT
Órgano vomeronasal, 264, 353*f*, **353**-355, 354*f*, 392
humano, 355*f*, 356
Organofosfatos, efectos sobre los ensueños, 170
Órganos periventriculares, 417*f*, 416-417,
Órganos sexuales
desarrollo de, 341-345
externos, 344-345, 344*f*
internos, 342-344, 342*f*, 345*f*
Orgánulo, 35
Orientación sexual, 340, 358-364
andrógenos prenatales y, 359-360
encéfalo y, 361-362
herencia y, 363
Orlistat, en la terapia de la obesidad, 447
Oro fluorado, **155**, 155*f*, 156*f*
Oscilógrafo de tinta, 161*f*, 161
Oscilógrafo, de tinta, 161, 161*f*
Osciloscopio, **45**, 47*f*
OSF. *Véase* Órgano subfornical
Osmorreceptores, **416**
explicación hipotética de la acción, 416*f*
localización, 417*f*, 416
Osmosis, 415*f*, 416
Otoconia, 243, 243*f*
Ouabaína, 248
Ovarios, desarrollo de, 341, 342*f*
OVLT (órgano vasculoso de la lámina terminal), 417*f*, **416**, 418
osmorreceptores en, 416
y conducta de beber, 418-419, 419*f*
Ovulación, 348
y agresión, 392
Oxitocina, 95, 346*t*, **350**
y conducta sexual femenina, 357
y conducta sexual masculina, 350, 358

P

Pabellón auditivo (oído externo), 225
Palabra(s),
contenido, **534**, 539
dificultad para encontrar (anomia), 537-538
escrita, mecanismos perceptivos para identificar, 558
función, **534**, 539
memoria de, 548-550
reconocimiento, trastornos de, 540-541
significado de, 543-546
analogía del diccionario para, 544*f*, 543-544
Palabras con contenido, **483**, 539
Palabras funcionales, **534**, 539
Palidotomías, para la enfermedad de Parkinson, 290*f*, 292
Pancreocimina,
Papilas circunvaladas, 257
Papilas foliadas, 257
Papilas fungiformes, 257
Papilas, lengua, 257, 257*f*
Parafasias semánticas, 554-556
Parálisis del sueño, **309**
Parches de nicotina, 639
Paresia
Paresia facial emocional, **403**, 403*f*
Paresia facial volitiva, **403**, 403*f*
Parkinsonismo juvenil recesivo autosómico, 293
Paroxetina, efectos sobre la depresión, 597, 597*f*
Parto, **371**
y conducta materna, 373-374
Patrones periódicos, percepción visual de, 198-199
Pavor nocturno (terrores nocturnos), 311
PCP (fenciclidina), **134**, 644
adicción a, 637*t*
lugar de acción, 587-588, 637*t*
síntomas comportamentales de, 134*t*
y síntomas de esquizofrenia, 587-588, 587*f*
PCPA, **131**, 140*t*
Pedúnculos cerebelosos, 96*f*, 97
Pene, desarrollo de, 342*f*, 344-345, 344*f*
PEP. *Véase* Potencial excitatorio postsináptico
Péptido asociado a *agouti* (PRAG), **437**
receptores de leptina en, 438-439
y conducta de ingesta de alimentos, 436-440
Péptido intestinal vasoactivo (PIV), 137
Péptido YY_{3-36} (PYY), **429**, 439
Péptido(s), 55, **67**
localización en el encéfalo, 171*f*, 171-172, 173*f*
neurotransmisores, 136-137
Percepción de profundidad, 85, 199
Percepción
áreas cerebrales responsables de, 89-90
función básica de, 8
Percodan (Levorfanol), 136
Perfusión, **150**-151
Período refractario, **349**, 350
Perros, narcolepsia en, 309-310, 309*f*,
Personas con sordera
afasia en, 550-551
incapacidad de comprender el lenguaje de señas por, 557
Pesadillas, 306-307, 307*f*
Peso corporal,
pérdida de, 446
relativa estabilidad de, 430, 430*f*
PGi. *Véase* Núcleo paragigantocelular,
PHA-L, **153**
en doble marcado, 173, 174*f*
en marcado de axones eferentes, 153-155, 154*f*
Piamadre, **75**, 76*f*, 99*f*, 101*f*
Picrotoxina, 135
Piel con vello, 245, 246*f*
Piel lampiña, 246*f*, **245**-246
mecanorreceptores en, 246, 247*t*

Piel sin vello (lampiña), 246*f*, 245-246
mecanorreceptores en, 246, 247*t*
Piel
anatomía de, 245-246, 246*f*
mecanorreptores en, 246-247, 247*t*
Pigmentos fotosensibles, **183**, 190
Piloerección, 103, 274
Pimocida, 611, **647**
Pinocitosis, **59**, 60
PIP. *Véase* Potencial inhibitorio postsináptico
PIV, 137
Placas de inserción, **229**, 229*f*, 230*f*
Placas terminales motoras, **272**
Placebo, **115**
Placenta, y desarrollo prenatal, 584, 584*f*
Plano sagital medio, **75**
Plano transversal, 74*f*
Plantas, evolución, 18
Plasma sanguíneo. *Véase* Líquido intravascular
Plasma. *Véase* Líquido intravascular
Plasticidad sináptica,
dopamina y, 493-494
mecanismos de, 466-471
y aprendizaje, 459-472
Plexo coroideo, 77*f*, **78**, 79*f*, 90*f*
Población de PEPs, 460, 461*f*
Poda sináptica, y comienzo de la esquizofrenia, 585
Poliaminas, 134
Polígrafo, 161
Poluciones nocturnas, 306
Polvo de ángel. *Véase* PCP (fenciclidina)
Poro de fusión, 58*f*, 59
Posterior, **73**, 73*f*
Postimagen negativa, 193, **193,** 194*f*
Postimagen negativa, 193-194, 194*f*
Postura bípeda, ventaja evolutiva de, 20
Postura, control de,
cerebeloso, 295, 297
cortical, 285
en la enfermedad de Parkinson, 292
reflejo, 275, 276*f*, 277*f*
Potenciación a largo plazo asociativa, **462**, 461*f*, 465, 465*f*
Potenciación a largo plazo, **459**, 471*f*
alcohol y, 656
asociativa, **462**, 461*f*, 465, 465*f*
cambios postsinápticos implicados en, 466-467, 469*f*, 470*f*
cambios presinápticos en, 469-470
CaM-KII y, 467, 467*f*, 467*f*, 470, 471*f*
cannabis y, 658
de larga duración, 469-471
dopamina y, 492-525
drogadicción y, 641-643
en aprendizaje relacional, 523-524
espigas dendríticas y, 464-465, 464*f*
estrés y, 623, 624*f*, 628
formas de, 472
inducción de, 459-462
nicotina y, 653
no asociativa, 462
procedimiento para producir, 460, 461*f*
receptores AMPA y, 464, 466, 466*f*, 467, 468*f*, 468, 471, 471*f*
receptores NMDA y, 462-465 463*f*, 465*f*, 471, 471*f*, 482, 522-524, 523*f*
ritmo theta en, 525, 525*f*
serotonina y, 524
síntesis de proteínas y, 470, 483
sumación y, 462, 462*f*
versus depresión a largo plazo, 471-472, 471*f*
y aprendizaje, 472a
y condicionamiento clásico, 483
y condicionamiento instrumental, 485, 493
Potenciación facilitada por descarga, estrés y, 623, 624*f*
Potenciación, a largo plazo. *Véase* Potenciación a largo plazo
Potencial (es)
eléctrico. *Véase* Potenciales eléctricos
marcapasos, 274
receptor, **179**
auditivo, 229
producción de, 184*f*
término, 44
Potencial de acción, 32, **45**, 47*f*, 48-51
conducción de, 32, 51-54, 51*f*, 53*f*
en dendritas, 464-465, 465*f*
en la contracción muscular, 272-274, 273*f*,
intensidad completa, 32
ley de "todo o nada", **51**
ley de frecuencia, 52, **52**
movimientos de iones durante, 48-51, 50*f*
permeabilidad de la membrana durante, 49-51, 50*f*
producción de, 48-52
y liberación de neurotransmisor, 56-59
Potencial de membrana 44-45. *Véanse también* Potencial de acción; Potencial de reposo
fuerzas responsables de, 46-48
registro de, 45, 46*f*
Potencial de placa terminal, **272**
Potencial de reposo, **45**
Potencial excitatorio postsináptico (PEP) **62**-63, 62*f*, 64, 65*f*
población, **460**, 461*f*
sumación de, y potenciación a largo plazo, 462, 462*f*
Potencial inhibitorio postsináptico (PIP), **62**-63, 62*f*, 64-65, 65*f*
Potencial(es) postsinápticos, **54**, 62-63
efectos de, 64-65
excitatorios (PEPs), **62**, 62*f*, 64-65, 65*f*
finalización de, 64
inhibitorios (PIPs), **62**, 62*f*, 64-65, 65*f*
movimientos de iones durante, 62*f*, 62-63
Potenciales eléctricos. *Véanse también potenciales específicos*
medida de, 45*f*, 44-45
registro de, 159-163
Potenciales marcapasos, 274
Potenciales receptores, **179**
auditivos, 229
producción de, 184*f*
PRAG. *Véase* Péptido asociado a *agouti*
Presión electrostática, **46**
Presión, sensibilidad a, 245, 246
Primates, evolución de, 19*f*, 19
Priming [Aprendizaje perceptivo, sensibilización], 643
Principio de Hebb, **456**, 415, 462, 472
y adquisición y significado de palabras, 544
Principios de Psicología Fisiológica, (Wundt),8
Privación de sueño
efectos antidepresivos de, 600-602, 601*f*
efectos de, 312-315
estudios con animales de laboratorio, 313-314, 314*f*
estudios con seres humanos, 313
REM, efectos de, 315-316, 600-601
total, 601*f*, 601-603
Problema mente-cuerpo, 2-3
Procedimiento «picahielo», 606
Procedimiento de control acoplado, 314
Procedimiento de discriminación de drogas, **655**
Procedimiento de reducción de triptófano, **596**, 609
en depresión, 596, 597*f*
Proceptividad, 350
Progesterona, 346*t*, **348**
y ciclo menstrual, 348, 349, 348*f*
y conducta materna, 372, 370, 373*f*, 393
y conducta sexual femenina, 350, 356-357, 369, 369*f*
Prolactina, 94, 346*t*, **350**
y conducta materna, 373, 373*f*, 374
y conducta sexual masculina, 350, 358
Propiedades de cable, del axón, **52**
Prosencéfalo, 81*f*, 81-83, 82*t*, 86-95
Prosodia, 534, 541, **553**-554
Prosopagnosia, **208**-210, 211, 400
Protanopía, **191**
Proteína (s),
en el citoesqueleto, 36
en la membrana del núcleo, 33
enzimas, **34**
síntesis de, 33-34, 36*f*
y potenciación a largo plazo, 469-471, 482
Proteína de desacoplamiento (UCP), **445**
Proteína Fos, **163**-164, 164*f*, 170*t*, 255, 310, 332, 365, 368, 440
Proteína G, **61**, 61*f*
en la transducción gustativa, 258*f*, 259
en la transducción olfativa, 264
Proteosomas, en la enfermedad de Parkinson, 294

Protuberancia, 72, 90*f*, 96*f*, **98**
neuronas colinérgicas en, 326, 326*f*
y sueño REM, 324-329, 326*f*, 327*f*
Prozac. *Véase* Fluoxetina
Prueba de aumento de tensión por frío, 627
Prueba de Boston para el diagnóstico de afasia, 535*f*
Prueba de Wada, **405**
PSD95, 467
Psicobiología, 24
Psicofarmacología, 107-141, **108**. *Véanse también* Fármaco(s); *fármacos específicos*
principios de, 109-115
Psicología Biológica, 24
Psicología Fisiológica
carreras en, 24-25
naturaleza de, 8-13
objetivos de investigación en, 9
raíces biológicas de, 10-13
sobre la cuestión mente-cuerpo, 3
Psicólogos fisiológicos, **24**
Psiconeuroinmunología, **628**-631
Pubertad, 345*f*, 346-347
manifestación de los síntomas de esquizofrenia durante, 585, 589
Puentes de entrecruzamiento de miosina, 272, 272*f*
Pulvinar, 401
Punto ciego, 182, **182***f*
Pupila (ojo), 180*f*, 181
Putamen, 92, 93*f*, **289**, 290*f*, 291, 484*f*, 485
en la enfermedad de Huntington, 294
en la enfermedad de Parkinson, 291
PYY, **429**

Q

Quiasma óptico, **94**, 94*f*, **186**, 187

R

Radiaciones ópticas, 186
Raíces espinales, **98**
Raíces ventrales, 98*f*, **99**, 101*f*
Raíz(ces) dorsales, **99**, 98*f*, 101*f*
Rampa media, 226, 227*f*
Rampa timpánica, 226, 227*f*
Rampa vestibular, 226, 227*f*
Rasgos adaptativos, 13-16, 14*f*, 15*f*
Rata corpulenta, 445
Rata Zucker, 444
Ratas propensas a convulsiones durante abstinencia (PCA), 656
Ratón *agouti*, **439**
Ratón db, 444
Ratón *ob*, **430**, 431*f*, 443
Raya eléctrica [pez], 60
RC (respuesta condicionada), **455**
Reacciones inmunitarias
inmunidad celular, 628-629, 629*f*
inmunidad química, 628-629, 629*f*
Realce del contraste, 189, 189*f*, 189-190
Recaída, en la drogadicción, 640-642
Recaptación, **63**, 63*f*
efectos de las drogas en, 117*f*, 119-120
Receptividad, a la conducta sexual, 350
Receptor CB1, 657-658
Receptor de glicina, 135-136
Receptor de melanocortina-4, **439**
y conducta de ingesta de alimentos, 439, 445
Receptor NK_1, 597
Receptor postsináptico, **60**
efecto de las drogas en, 117-118, 117*f*
Receptor presináptico, efectos de los fármacos en, 117*f*, 119
Receptor(es), 54-55. *Véanse también receptores específicos*
activación de, 60-61
efectos de las drogas en, 116-119, 117*f*, 140*t*
ionotrópicos, **60**, 60*f*
localización de, 172-174, 173*f*, 174*t*
lugar de unión de, **55**
metabotrópicos, **61**, 61*f*
para las hormonas, 55, 67, 67*f*
postsinápticos, 56, **60**
sensoriales, **178**
Receptores adrenérgicos, 130
Receptores AMPA, **133**-134, **464**
depresión a largo plazo y, 472,
potenciación a largo plazo y, 464, 466,467*f*, 467, 468*f*, 468, 470-471, 471*f*
Receptores cainato, **133**-134
Receptores canabinoides, **137**, 137*f*, 657-658,
y efectos reforzantes de los opiáceos, 657, 658*f*
Receptores de acetilcolina, 124
nicotina y estimulación de, 651-653
Receptores de andrógenos, 343-344
Receptores de estiramiento, 273
Receptores de glutamato metabotrópicos, **133**
Receptores de glutamato, 133
drogas que los afectan, 133-134, 140*t*
Receptores de insulina, 421-430
Receptores de progesterona, estradiol y, 368-369, 368*f*
Receptores dopaminérgicos, 127
efectos de los fármacos en, 127-128
en la esquizofrenia, 576-578, 577*f*
hipersensibilidad de, 579
Receptores GABA, 134-135, 135*f*,
alcohol y, 654-657
Receptores gustativos, 257*f*, 258
Receptores ionotrópicos, **60**, 60*f*
Receptores metabotrópicos, **61**, 61*f*
Receptores muscarínicos, **124**
Receptores nicotínicos, **124**, 651-653
Receptores NMDA, **133**-134, 134*f*, **462**
alcohol y, 654, 655-656, 665
anoxia y, 508-509, 508*f*
en la formación hipocampal, 482
unión de CaM-KII a, 467, 467*f*
y condicionamiento clásico, 482
y condicionamiento instrumental, 493
y condicionamiento operante, 485
y potenciación a largo plazo, 462, 463*f*, 471, 471*f*, 523-524, 523*f*
y síntomas de esquizofrenia, 588
Receptores noradrenérgicos, 130
Receptores para los opiáceos, 136, 646*f*, 645-648
localización en el cerebro, 173, 173*f*
y percepción del dolor, 253, 255
Receptores sensoriales, **178**
Receptores serotoninérgicos, 132
Receptores VRl, 249-251
Reconocimiento de caras, 207-210, 209*f*, 475
autismo y, 210, 616, 616*f*
Reconocimiento de patrones
sistema auditivo y, 239-240
sistema olfativo y, 264-265, 265*f*, 266*f*
sistema visual y, 474, 475*f*
Reconocimiento del disgusto, 402
Recuerdos motores, en el área de Broca, 536
Recuerdos olfativos, 262, 264
Red automática, 527
Reducción, **9**, 185, 185*f*
5a-Reductasa, 343
Reflejo de cierre de navaja, **278**
Reflejo de retirada, 43, 43*f*
Reflejo monosináptico de extensión [Reflejo miotático o de estiramiento], 275-**276**, 276*f*
papel en el control de la postura, **276**, 277*f*
Reflejo monosináptico de extensión [Reflejo miotático o de estiramiento], **276**, 276*f*
papel en el control de la postura, 276, 277*f*
Reflejo rotuliano, 275
Reflejo vestibulo-ocular, 244
Reflejo(s), **10**, 275-279
de cierre de navaja, **278**
de retirada, 43, 43*f*
monosináptico de extensión, **276**, 276*f*
polisináptico, 278*f*, 277-279
rotuliano, 275
secundario, 279, 279*f*
teoría de Descartes de, 10, 10*f*
vestibulo-ocular, 244
Reflejos polisinápticos, 277-279,
inhibitorios, 278*f*, 278
Refuerzo condicionado, **491**
Refuerzo negativo, **640**
y drogadicción, 640-641
Refuerzo positivo
mecanismos neurales de, 639-640
y drogadicción, 636, 638, 639
Refuerzo, 457, 488-494
circuitos neurales implicados en, 488, 489*f*
condicionado, 491-493
dopamina y, 493*f*, 494

en el gusto, 260-261
funciones del sistema, 490-491
inmediatez de, y adicción, 639
mecanismos neurales de, 639-640
negativo, **640**
versus castigo, 640-641
y drogadicción, 640-641
opioides endógenos y, 136, 137
positivo
y drogadicción, 636, 639
y esquizofrenia, 576, 579
Región cinturón, 232*f*, **232**
Región locomotora mesencefálica, **299**
Región paracinturón, **232**, 232*f*
Región principal, auditiva, **232**,
Regiones subcorticales, **87**
Registros de neuronas individuales, **159**
Regulación a la baja, 648
Relevancia de incentivo, 641
Relojes biológicos, 327-338
núcleo supraquiasmático y, 331-335
ritmos circadianos, 330*f*, **329**-331
ritmos estacionales, 335-337
y depresión, 600-604
Repetición del lenguaje, trastornos de, 546-548
Representación tonotópica, **232**
Reserpina, **126**, 140*t*, 575, 595
Resfriados, estrés y, 631*f*, 632
Resonancia magnética (RM), **157**, 158*f*, 159*t*
funcional (RMf), **164**-165, 165*f*, 170*t*
Resonancia magnética funcional, (RMf), **164**, 165, 170*t*
durante percepción del movimiento, 214
Respuesta condicionada (RC), **455**
Respuesta de afrontamiento, **381**, 627-628
Respuesta de estrés, **620**
fisiología de, 621-622
Respuesta de lucha o huída, **621**
Respuesta de paralización, 382, 525
Respuesta emocional, condicionada, **380**-383, 480-482, 481*f*, 503,
examen de, 382, 382*f*
Respuesta emocional, condicionada, **380**-383, 480-483, 481*f*, 503
examen de, 382*f*, 382
Respuesta incondicionada (RI), **455**
Retículo endoplásmico liso, 35*f*, 35
Retículo endoplásmico rugoso, 35*f*, 35, 332
Retículo endoplásmico, **35**
rugoso, 35*f*, 35, 331
liso, 35*f*, 35
Retina, 181*f*, 180-185, **181**
centro de, campo receptor en, 188, 188*f*
circuitos neurales en, 183*f*, 182-185, 185*f*
codificación de la información visual en, 188-194
color, 190-194, 193*f*
luz y oscuridad, 188-190, 189*f*, 190*f*
periferia de, campo receptor en, 188, 188*f*
y ritmos circadianos, 331-332, 332*f*
Retineno, **183**
Retraso mental, alcohol y, 653, 654
Retroalimentación, negativa,
Retrógrado, **37**, 155
RI (respuesta incondicionada), **412**
Ribosomas, **33**-34
Rigidez descerebrada, **278**
Riñones, sistema renina-angiotensina de, 417, 418*f*
Risa, mecanismos cerebrales implicados en, 404
Risperidona, 611
Ritalin. *Véase* Metilfenidato
Ritmo theta, **525**-526, 525*f*
Ritmos circadianos, 330*f*, **329**-331
cambios en, 336-337
núcleo supraquiasmático y, 331-333, 332*f*, 333*f*
y depresión, 600-602
Ritmos estacionales, 335-336
RM. *Véase* Resonancia magnética
Ro15-4513, 656, 656*f*
Rodilla *(genu)*, 72
Rodopsina, **184**, 184*f*
Rombencéfalo, 81*f*, 81-83, 82*t*, 95, **97**-98
Rombencéfalo, 86
Rombómeros, 86, 86*f*
Rostral, **73**, 73*f*
Rubéola, prenatal, y autismo, 617

S

Sabor, 256-257
Saciedad, 427-432
a largo plazo, 430-431
factores cefálicos en, 427
factores gástricos en, 427-428
factores hepáticos en, 429
factores intestinales en, 428-429
factores metabólicos en, 429
leptina y, 431*f*, 430-431, 431*f*, 438-440, 447
núcleo ventromedial del hipotálamo y, 434, 437-441
tejido adiposo y, 427, 429-431
Sacos vestibulares, **241**-244, 242*f*
tejido receptor de, 243, 243*f*
Sáculo, 242*f*, **242**-243, 243*f*
Salado, 256
efectos reforzantes de, 260-261
neuronas sensibles a, 261
receptores de, 257-258
transducción de, 258*f*, 259
Saturación, **180**, 181*f*
Sección frontal, 74*f*, **75**
Sección transversal, **75**, 74*f*
Secciones horizontales, 74*f*, **75**
Secciones sagitales, 74*f*, **75**
Secciones, 150
Sed osmótica, **415**-416
mecanismos neurales de, 418-419
Sed volémica, 415, **416**-418
mecanismos neurales de, 418-419
receptores de, 416-418
Sed,
definición de, 415
mecanismos neurales de, 418-420, 419*f*
osmótica, **415**-416
tipos de, 415-418
volémica, 415, **416**-418
Sedación, opiáceos y, 645
Segundo mensajero, **61**, 61*f*, 67, 464
funciones de, 61
Selección artificial, 15
Selección natural, **13**, **15**-16
Seno sagital superior, 77*f*, **79**
Sensibilidad a la orientación, 195, 197*f*
y dominancia ocular, 201
Sensibilidad a la textura, 198-199, 198*f*,
Sensibilización, drogas, **114**-115
Sentidos cutáneos, **244**, 244-249
Sentidos de la piel (cutáneos), 244-249
Sentidos orgánicos, **245**
Sentidos somáticos, 244-245
adaptación en, 248
anatomía de la piel, 245-246, 246*f*
estímulos para, 245
percepción de la estimulación cutánea, 246-249
percepción del dolor, 251-256
sensibilidad a estímulos en movimiento, 248
transducción de la información somatosensorial, 246, 247*f*
vías neurales de, 248-250, 250*f*
y reconocimiento de emociones, 400
Sentidos, 179
Sentimientos, de emoción, 407-410
Sequoyah, 558
Seres humanos
conducta sexual de, 356-358
encéfalo de,
comparado con otros animales, 20-21
evolución de, 16-19, 19*f*
ritmos circadianos en, 329-330
ventajas de, 20
evolución de, 20-21, 85-86
Serotonina (5-HT), 120, 125, **131**-133
biosíntesis de, 131, 131*f*
e inhibición de la agresión, 385-386, 386*f*, 390-391
efectos comportamentales de, 131
efectos de saciedad de, 440, 446-447
en trastornos de la alimentación, 448
y activación, 320
y alcoholismo, 663
y depresión, 132, 595-596
y funciones del hipocampo modulación de, 524-525
y potenciación a largo plazo, 524-525
y reconocimiento de emociones, 386, 387*f*
y sueño, 328-329
y trastorno obsesivo-compulsivo, 132, 614
y trastornos de ansiedad, 132, 608

Seudópodos, 38
Sexo. *Véase también* Hembras; Machos
  determinación de, 340-345, 341*f*
SGP. *Véase* Sustancia gris periacueductal,
Sibutramina, para la obesidad, 447
SIDA, 23
Significado, de las palabras, 543-548
  diccionario analógico para, 543-545, 544*f*
Símbolos *Kana*, en escritura japonesa, 561, 564, 565*f*
Símbolos *Kanji*, en escritura japonesa, 561, 564, 565*f*
Simultagnosia, **218**
Sinápsidos, 16, 17*f*
Sinapsis axoaxónica, 55, 56*f*, 66, 66*f*, 118
Sinapsis axodendrítica, 55-56, 56*f*
Sinapsis axosomática, 55, 56*f*
Sinapsis dendrodendrítica, 66
Sinapsis eléctricas, 66, 67*f*
Sinapsis excitatorias, 42-43, 43*f*, 64-65, 65*f*
Sinapsis inhibitorias, 44*f*, 43-44, 64-65, 65*f*
Sinapsis perforadas, 468, 469*f*
Sinapsis, 31*f*, **32**, 33, 34*f*
  actividad, registro de, 163-164
  axoaxónica, 55, 56*f*, 66, 66*f*, 118
  axodendrítica, 55, 56*f*
  axosomática, 55, 56*f*
  dendrodendrítica, 66
  desarrollo de, 83-84
  efectos de los fármacos en, 116-120, 117*f*, 140*t*
  eléctrica, 66, 67*f*
  estructura de, 55-56, 57*f*
  excitatoria, 43, 43*f*, 64-65, 65*f*
  inhibitoria, 44*f*, 43-44, 64-65, 65*f*
  localizaciones de, 55
  perforadas, 468, 469*f*
  principio de Hebb sobre, **456**, 459, 462, 544
Sincronía, EEG, durante el sueño, 306*t*
Sincronizadores, **330**-331, 332
  en el tratamiento del desfase horario, 336-337
  y depresión, 602-603
Síndrome alcohólico fetal, 653, 654*f*
Síndrome de Balint, **218**
Síndrome de Gilles de la Tourette, **611**
Síndrome de hipermovilidad de las articulaciones, y trastorno de pánico, 608
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 23
Síndrome de insensibilidad a los andrógenos, **343**, 343*f*, 344, 359-360
Síndrome de Korsakoff, **499**, 636
  amnesia retrógrada en, 513
  anatomía de, 511*f*, 510-511
  confabulación en, 499, 514
Síndrome de Prader-Willi, 412
Síndrome de Turner, **344**
Síndrome del conducto de Müller persistente, **344**
Síndrome familiar de avance de fase del sueño, **335**
Síndrome hipogonadal, 394
Síntesis, en el hemisferio derecho, 91
Síntomas de abstinencia, **114, 638**
  alcohol y, 656
  barbitúricos y, 656-657
  cocaína y, 650
  como refuerzo negativo, 641
  estructuras cerebrales implicadas en, 641-642
  nicotina y, 653
  opiáceos y, 646-647
  proteína CREB y, 647-648, 648*f*
Síntomas negativos de la esquizofrenia, 573-574, 574*f*, 578
  drogas que los causan, 587
  relación con los síntomas positivos, 587-589
Síntomas positivos de la esquizofrenia, **573**, 574
  drogas que los producen, 575, 587, 589
  relación con los síntomas negativos, 586-589
Sinucleinopatías, 311
Sistema craneosacro, 103. *Véase también* División parasimpática del SNA
Sistema D, **131**-132, 132*f*
Sistema de fosfoinosítidos, 594
Sistema de Wolff, **342**, 342*f*
Sistema inmunitario, 628-629
  control neural de, 630-631
  estrés y, 628-629, 629*f*, 629-631
Sistema límbico, 87, **92**, 92*f*,
Sistema M, **131**, 132*f*
Sistema mesocortical, **126**, 126*f*, 488
  en el refuerzo, 448-490
Sistema mesolímbico, **125**, 126*f*, 488
  consumo de opiáceos y, 646
  drogadicción y, 639
  y síntomas de esquizofrenia, 575-576
Sistema mülleriano, **342**-344, 342*f*
Sistema nervioso central (SNC) **31**, 75, 75*t*, 80-100. *Véanse también* Encéfalo; Médula espinal
  células de soporte de, 37-41
  desarrollo de, 81-100
  planos de sección de, 74*f*
  principales divisiones de, 75*t*
  propiedades regenerativas de, 40-41
Sistema nervioso neurovegetativo [o autónomo (SNA)], **102**, 105*f*, 105*t*
  división parasimpática de, 102, 105*f*, **103**, 105*t*
  división simpática de, **103**, 105*f*, 105*t*
  en la respuesta emocional, 407-409
Sistema nervioso periférico (SNP), **31**, 75, 75*t*, 100-101
  células de soporte de, 41
  neurovegetativo, **102**-103, 105*f*
  principales divisiones de, 75*t*, 105*t*
  propiedades regenerativas de, 41
  somático, **101**
Sistema nervioso somático, **101**, 105*t*
Sistema nervioso, 71-105
  características básicas de, 72-80
  células de, 31-32
  divisiones básicas de, 31
  panorámica de, 75
  principales divisiones de, 75*f*, 75
  relación con el resto del cuerpo, 75-78, 76*f*,
  términos asociados con, 72-85, 73*f*, 74*f*
Sistema nigroestriatal, 126*f*, **127**, 488
  degeneración de, 290
Sistema toracolumbar, 103. *Véase también* División simpática del SNA
Sistema vestibular, 179, 241-244
  anatomía de, 242*f*, 242-243
  células receptoras de, 243*f*, 244
  vía neural de, 244
SNA. *Véase* Sistema nervioso autónomo o neurovegetativo
SNC. *Véase* Sistema nervioso central
SNP. *Véase* Sistema nervioso periférico
Sobretonos, **235**
Sodio, en el balance hídrico, 415, 416, 420
Solución hipertónica, **414**
Solución hipotónica, **414**, 414*f*
Solución isotónica, **414**
Solutos, 414
Soma (cuerpo celular), **31**, 31*f*, 32*f*
Somatotropina, 94
Sonambulismo, 311
Sonidos biaurales, 236
Sonidos del habla
  estructura temporal de, 540-541
  reconocimiento de, 540*f*, 540-541
Sonrisa, 402-403, 402*f*, 405
Sordera pura para palabras, 399, 540-541, 555*t*
  lesión cerebral responsable de, 541*f*, 542
Stanislavsky, Konstantin, 403
Succión y agresión materna, 393
Sueño de ondas lentas, **305**
  actividad mental durante, 306
  cantidad por noche, 305
  control neural de, 322-324
  depresión y, 600-601, 600*f*
  efectos de la actividad mental en, 315
  efectos del ejercicio en, 314
  funciones de, 312-317
  principales características de, 306*t*
  problemas asociados con, 311
Sueño No REM, **304**
Sueño paradójico, 304. *Véase también* Sueño REM
Sueño REM, **304**, 304-305
  acetilcolina durante, medida, 165
  actividad mental durante, 306
  cantidad por noche, 305
  características principales de, 306*t*
  comienzo de, 327-328, 328*f*
  control neural de, 160, 324-329, 328*f*
  depresión y, 600-601, 600*f*
  efectos de la privación de, 315-316
  antidepresivos, 600-601

funciones de, 315-316
mecanismo ejecutivo de, 325-329
movimientos oculares durante, 306-324
parálisis muscular durante, 305, 309, 324, 327
patrones EEG durante, 304*f*, 305, 305*f*
y aprendizaje, 316, 316*f*
y desarrollo cerebral, 315-316
Sueño, 301-329
actividad mental durante, 306-307
áreas cerebrales responsables de, 97
control químico de, 318*f*, 317-318
descripción fisiológica y comportamental de, 302-307
efectos de la actividad mental en, 315
efectos del ejercicio en, 314
fases de, 304*f*, 303-305, 306
funciones de, 312-317
mecanismos fisiológicos de, 317-329
ondas lentas, *Véase* Sueño de ondas lentas
REM. *Véase* Sueño REM
Suicidio, 591, 596
Sumación, y potenciación a largo plazo, 462, 462*f*
Superior (término), 74
Surco central, **87**, 88*f*, 89
Surco principal, 478, 478*f*
Surco(s), 87*f*, **87**
central, **87**, 88*f*, 89
Sustancia blanca, 87*f*, 87
en la médula espinal, 98-99, 99*f*
Sustancia de Nissl, 151
Sustancia gris periacueductal (SGP), 96*f*, **97**, 154*f*, 155, **368**
receptores para los opioides en, 645, 647
y conducta agresiva, 384-385, 385*f*
y conducta sexual femenina, 370, 369*f*
y conducta sexual masculina, 368
y percepción del dolor, 255
y producción del lenguaje, 538
y respuesta emocional, 382
y síntomas de abstinencia, 647
Sustancia gris, 87
en la médula espinal, 98-99, 99*f*
en la esquizofrenia, 579-580, 580*f*, 585, 586*f*, 588
periacueductal. *Véase* Sustancia gris periacueductal
Sustancia *innominata*, 492-493
Sustancia negra, 96*f*, **97**, 125, 126*f*, 289, 290*f*
en la enfermedad de Parkinson, 293
en la esquizofrenia, 576
Sustancia P, **597**
y depresión, 597, 597*f*
Sustancia transmisora. *Véase* Neurotransmisor,
Sustancias promotoras de sueño, 317, 318*f*
Sustancias promotoras de vigilia, 317, 318*f*
Sustancias químicas que inducen el apetito, 434-435
Sustancias químicas que suprimen el apetito, 438-439
Suturas, 148

T

TAC. *Véase* Tomografía computarizada
Tacto, 244, 246-248
Tálamo, 84, 90*f*, **93**, 93*f*, 96*f*
núcleo ventral anterior de, 290*f*, **289**-292
en la enfermedad de Parkinson, 291
núcleo ventral posterior de,
y percepción del dolor, 252, 253*f*
y sentidos somáticos, 249
núcleo ventral posteromedial de, y gusto, 260
núcleo ventrolateral de, **93**, 290*f*, **289**
en la enfermedad de Parkinson, 291
potenciación a largo plazo en, 472
Talidomida, exposición prenatal a, y autismo, 617
Tarea de aprendizaje de probabilidades, 486*f*, 486,
Tarea de dibujo en espejo, 502- 502*f*
Tarea de emparejamiento asociado, **479**
Tarea de emparejamiento demorado con la muestra, 477-479, 478*f*
Tarea de laberinto en T, 522, 522*f*
Tarea de laberinto radial, 516*f*, 516-517, 517*f*, 520, 520*f*
Tarea de recuperación de recuerdo de objetos, 476*f*, 476-477, 477*f*
Tarea de recuperación de recuerdo espacial, 476*f*, 476-477, 477*f*
Tareas de navegación, 512*f*, 511-512, 516-517
Tasa de concordancia, 175, 363
TASE. *Véase* Termogénesis de actividad sin ejercicio,
TEC. *Véase* Terapia electroconvulsiva
Tectum, **95**-96
Tegmentum, **97**
Tegretol. *Véase* Carbamacepina
Tejido adiposo, 421-422
señales de saciedad del, 427, 429-431, 419
Tejido graso. *Véase* tejido adiposo
Telencéfalo, 81*f*, 82, 82*t*, 86-92
Temperatura
ritmos circadianos de, 333, 333*f*
sensación de, 248-249
transducción de los cambios de, 248
Tendones, 270, 273, 274*f*
Teoría de la mente, autismo y, 616
Teoría tricromática, de la visión de color, 191
TEP. *Véase* Tomografía por emisión de positrones
Terapia electroconvulsiva (TEC), **593**-594, 593*f*, 594, 600
Terapia por exposición a la luz, 602-603
Terápsidos, 16, 17*f*
Tercer núcleo intersticial del hipotálamo anterior (3-NIHA), 361
Tercer ventrículo, 77*f*, **78**-79, 90*f*,
Termogénesis de actividad sin ejercicio (TASE), 443
Terrores nocturnos, (pavor nocturno), 311
Testículos, desarrollo de, 341-342, 342*f*
Testículos, factor determinante de, 342
Testosterona, **343**, 346*t*, 347
efectos organizadores de la conducta sexual, 351, 351*f*
niveles de
estrés y, 621
ganar o perder y, 394
y agresión, 391*f*, 391-392, 392*f*, 393-395
y conducta sexual femenina, 356-358
y conducta sexual masculina, 350, 358
Tétanos (trismo), 136
Tetrahidrocanabinol *Véase* THC
Tetrodotoxina,
5-TG, 426,
THC (tetrahidrocanabinol), 137-138, 137*f*, 449, 657-658
Tiamina. *Véase* Vitamina B
Tiempos de llegada, de las ondas sonoras, 236
localización mediante, 236-238, 237*f*
Tienda del cerebelo, 90*f*
Timbre, **225**
localización del sonido mediante, 238-239
percepción de, 235, 236*f*
Tinción del cuerpo celular, 151, 194
Tinción, 151, 151*f*
Tiopental , solubilidad en lípidos, 111
Tirador de microelectrodos, 160
Tirosina hidroxilasa,125, 125*f*
Tirosina, 125*f*, 125
TOC. *Véase* Trastorno obsesivo-compulsivo,
Tolerancia, a las drogas, **114**-115, **638**
Tomografía axial computarizada, 157*f*, **156**-157, 157*f*, 159*t*
Tomografía por emisión de positrones (TEP), **164**, 164*f*, 165-166, 166*f*, 170*t*
Tonalidad, **179**
Tono, **225**
codificación temporal, **234**
codificación espacial, 232*f*, **233**
percepción de, 232-233
Toxina botulínica, 117*f*, **122**-123, 140*t*
Trabéculas aracnoideas, 75, 76*f*
Tracto solitario, núcleo de. *Véase* Núcleo del tracto solitario
Tranquilizantes, efectos de, regiones cerebrales responsables de, 382-383
Transcripción regulada por anfetamina y cocaína. *Véase* CART
Transducción sensorial, **179**
Transducina, 184, 184*f*
Transmisión química
concepto de, 54-55

no sináptica, 67-68
sináptica, 56-66
Transplante de células embrionarias, para la enfermedad de Parkinson, 292
Transportadores de glucosa, 422
Transportadores de sodio-potasio, 47*f*, **48**, 49-50, 62
Transporte axoplásmico anterógrado, 36-38
Transporte axoplásmico retrógrado, 36-38
Transporte axoplásmico, 37*f*, **36**-38
anterógrado, 36-38
retrógrado, 36-38
Trastorno afectivo estacional, **602**, 603
Trastorno bipolar, **591**
anomalías cerebrales en, evidencia de, 597-602
cumplimiento terapéutico en, 594-595
herencia, 592
privación de sueño y, 601-602
tratamientos fisiológicos para, 592-595
Trastorno de Asperger, 615
Trastorno de conducta durante sueño REM, **310**-311
Trastorno de déficit de atención con hiperactividad, **618**-619
posibles causas, 619-620
retraso del gradiente de refuerzo, 618-620, 619*f*
tratamiento de, 619
Trastorno de pánico, **607**-608
descripción de, 607
diferencias de género en, 607, 607*f*
posibles causas de, 608-609
Trastorno de Rett, 615
Trastorno de somatización, 661
Trastorno del pensamiento, **573**
Trastorno desintegrativo infantil, 615
Trastorno obsesivo-compulsivo, 592, **609**-614
descripción de, 609
infección estreptocócica y, 612, 612*f*
posibles causas de, 609-614
serotonina en, 132
tratamiento de, 613-614, 613*f*
y reconocimiento emocional, 401-402
Trastorno por estrés postraumático, **625**-626
Trastornos afectivos mayores, **591**-603
anomalías cerebrales en, evidencia de, 597-600
Trastornos afectivos, mayores, **591**-604
anomalías cerebrales en, evidencia de, 596-601
herencia de, 591-593
tratamientos fisiológicos de, 592-595
Trastornos de ansiedad, **607**-615
amígdala y, 382-383
serotonina en, 131-132, 608
tratamiento de, 135, 382, 608
Trastornos de tics, 611
Trastornos del estado de ánimo, 591. *Véanse también* Trastorno bipolar; Depresión
Trastornos generalizados del desarrollo, 615
Trastornos metabólicos, 442
Tricotilomanía, 614
Triglicéridos, 260
receptores gustativos para, 260
Trígono cerebral [Fórnix], **92**, 92*f*, 507
lesión de,
amnesia anterógrada causada por, 510-511, 513
efecto sobre el aprendizaje espacial, 517
Triptófano hidroxilasa, 131*f*, 131
Triptófano, 131, 131*f*
Trismo. *Véase* Tétanos
Tritanopía, **192**
Trompas de Falopio, 342, 342*f*, 348
Tronco del encéfalo, **96**, 96*f*
y autismo, 617-618
y conductas de ingesta, 433, 434*f*
TTX (tetrodotoxina), 465, 465*f*
Tubérculos cuadrigéminos inferiores, **95**-96, 96*f*
Tubérculos cuadrigéminos superiores, **95**-96, 96*f*
Tubo neural, 80*f*, **81**-82

U

UCP. *Véase* Proteína de desacoplamiento
Umami, 256, 259
Umbral de excitación, **45**
Uncus, 72
Unidad motora, **272**
Unión [*binding*],
a un depósito, **111**, 112*f*
competitiva, 110*f*,
no competitiva, 117-119, 118*f*
Unión a un depósito [Secuestro], **111**-112, 112*f*
Unión competitiva, 118*f*
Unión intercelular comunicante (*gap junction*), **66**, 67*f*
Unión neuromuscular, **272**
Unión no competitiva, **118**, 118*f*
Uniones de las puntas, **229**, 229*f*, 230*f*
canales iónicos en, 229, 230*f*
regulación de la tensión de, 229, 230*f*
Útero, 342, 342*f*
Utrículo, 242*f*, **242**, 243, 243*f*

V

Vagina, 342, 342*f*, 344, 344*f*
Vaina de mielina, 31*f*, 32, 35*f*, **39**
conducción del potencial de acción en, 52-54, 53*f*
formación de, 39*f*, 39-41
Valium. *Véase* Diacepam,
Varicosidades axónicas, **130**, 130-132
Varicosidades, axónicas, **130**, 131
Vasopresina, 95
localización en el cerebro, 171*f*, 171, 173
Vena porta hepática, **425**, 425*f*
Veneno de la araña viuda negra, 121-**122**, 140*t*
Ventaja selectiva, **16**, 15*f*
Ventana oval, **226**, 226*f*, 227, 227*f*
Ventana redonda, 226*f*, **227**, 228*f*
Ventral, 73*f*, 74
Ventrículos laterales, 77*f*, **78**
Ventrículos, cerebrales, **11**, 77*f*, **78**
desarrollo de, 81-82
en el trastorno bipolar, 598, 598*f*
en la esquizofrenia, 579, 580*f*, 583, 584*f*
Verbos, anomia para, 549, 549*f*
Vermis, **295**, 296*f*
y autismo, 617
y trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 620
Vertebrados,
evolución del encéfalo en, 85-86
evolución de, 16, 17*f*
Vértebras cervicales, 97, 98*f*
Vértebras lumbares, 97, 98*f*
Vértebras sacras, 97, 97*f*
Vértebras torácicas, 98*f*, 98
Vesalius, Andreas, *Sobre el funcionamiento del cuerpo humano*, 3*f*
Vesículas seminales, 342, 342*f*, 344
Vesículas sinápticas, **56**, 57*f*
acoplamiento de, 57, 58*f*
almacenamiento en, drogas que las afectan, 116-117, 117*f*
fusión con membrana presináptica, 56-59, 58*f*
reciclado de membrana de, 59-60, 60*f*
Vesículas. *Véase* Vesículas sinápticas
Vía directa, en los ganglios basales, 290*f*, **290**, 613
Vía geniculohipotalámica, 332
Vía indirecta, en los ganglios basales, 290*f*, **291**, 613
Vía perforante, **459**, 460*f*
Vía retino-hipotalámica, 331-332, 332*f*
Vías motoras, 286*t*
descendentes, 282-286
grupo lateral, **282**-284, 283*f*, 286*t*,
grupo ventromedial, **282**-286, 285*f*, 286*t*
Vibración, sensación de, 245, 246
Vigilia (vigilancia)
control neural de, 97, 318-322
control químico de, 317-318, 318*f*,
patrones EEG durante,303-304*f*
Violeta de cresilo, 151, 151*f*
Virus de la seudorrabia, **155**-156, 370
Visión binocular, 199-201
Visión central (foveal), 188, 188*f*
Visión ciega, 4-5, 5*f*, **201**
Visión de color, 181
anomalías genéticas en, 191-192
codificación por proceso oponente, 192
corteza de asociación visual y, 203-205
corteza estriada y, 200-201
estudios con seres humanos, 205-206

estudios en animales de laboratorio, 204-205
teoría tricromática de, 191
ventaja evolutiva de, 20
Visión foveal (central), 188, 188*f*
Visión periférica, 188, 188*f*
Visión, 177-221
análisis de la información visual
corteza estriada y, 194-202
corteza visual de asociación y, 204-220
dos corrientes de, 202-204, 203*f*
anatomía del sistema visual, 180-188
binocular, 199, 200
codificación de información visual en la retina, 188-194
codificación de luz y oscuridad, 188-190, 189*f*, 190*f*
color, 182, 190-194, 193*f*
anomalías genéticas de, 191-192
codificación por proceso oponente de, 192
corteza estriada y, 199-200
corteza visual de asociación y, 204-206
ventaja evolutiva de, 20
estereoscópica, 85, 199
estímulo para, 179
foveal (central), 188, 188*f*
sistema mamífero de, 4, 5*f*
sistema primitivo de, 4
periférica, 188, 188*f*
y células de lugar hipocampales, 521-522
y reconocimiento de emociones, 398-402
Volumen, **225**
percepción de, 235
Von Békésy, Georg, 227

W
Walker, Mary, 64
Wiesel, Torsten, 195
Wundt, Wilhelm, 8

Y
Young, Thomas, 190
Yunque (*incus*), 18*f*, 225-**226**, 226*f*, 227*f*

Z
Zona de liberación, de la sinapsis, **56**, 57*f*, 59
Zona subparaventricular, 332
Zona ventricular, **82**-85, 83*f*, 86
Zurdera, y dislexia, 567