

10ª edición

# Fundamentos de fisiología de la conducta

Neil R. Carlson

UNED

PEARSON



# Fundamentos de fisiología *de la* conducta



# Fundamentos de fisiología *de la* conducta

**Neil R. Carlson**

Universidad de Massachusetts

**Traducción:**

**María José Ramos Platón**

Universidad Complutense de Madrid

**Revisión técnica**

**Beatriz Carrillo Urbano • Francisco Claro Izaguirre  
Paloma Collado Guirao • Antonio Guillamón Fernández  
Helena Pinos Sánchez • Mónica Rodríguez Zafra**



Prentice Hall  
es un sello editorial de



**Fundamentos de fisiología de la conducta**

Neil R. Carlson

PEARSON EDUCACIÓN, S. A., Madrid, 2010

ISBN: 978-84-782-9116-8

ISBN UNED: 978-84-362-5945-2

Materia: 159.91

Formato: 215 × 270 mm

Páginas: 600

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y sgts. Código penal).

Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos –[www.cedro.org](http://www.cedro.org)), si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

DERECHOS RESERVADOS

© 2010 PEARSON EDUCACIÓN, S. A.

Ribera del Loira, 28

28042 Madrid (España)

Authorized translation from the English language edition, entitled *Physiology of Behavior*

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from Pearson Education, Inc.

ISBN: 978-84-7829-116-8

ISBN UNED: 978-84-362-5945-2

Deposito Legal:

Equipo editorial:

Editor: Alberto Cañizal

Técnico editorial: María Varela

Equipo de producción:

Director: José A. Clares

Técnico: Isabel Muñoz

Diseño de cubierta: Equipo de diseño de Pearson Educación S.A.

Composición: COPIBOOK, S. L.

Impreso por:

Impreso en España – *Printed in Spain*

Nota sobre enlaces a páginas web ajenas: Este libro puede incluir enlaces a sitios web gestionados por terceros y ajenos a PEARSON EDUCACIÓN S.A. que se incluyen sólo con finalidad informativa.

PEARSON EDUCACIÓN S.A. no asume ningún tipo de responsabilidad por los daños y perjuicios derivados del uso de los datos personales que pueda hacer un tercero encargado del mantenimiento de las páginas web ajenas a PEARSON EDUCACIÓN S.A. y del funcionamiento, accesibilidad o mantenimiento de los sitios web no gestionados por PEARSON EDUCACIÓN S.A. Las referencias se proporcionan en el estado en que se encuentran en el momento de publicación sin garantías, expresas o implícitas, sobre la información que se proporcione en ellas.

PARA  
GARTH JOHNSON THOMAS, 1916-2008  
MAESTRO, MENTOR, AMIGO



# Resumen del contenido

Capítulo 1	Introducción.....	1
Capítulo 2	Métodos y estrategias de investigación .....	31
Capítulo 3	Visión .....	69
Capítulo 4	Sueño y ritmos biológicos.....	115
Capítulo 5	Conducta reproductora.....	153
Capítulo 6	Emoción .....	193
Capítulo 7	Conducta de ingesta .....	231
Capítulo 8	Aprendizaje y memoria .....	275
Capítulo 9	Comunicación humana .....	325
Capítulo 10	Trastornos neurológicos .....	363
Capítulo 11	Esquizofrenia y trastornos afectivos .....	401
Capítulo 12	Trastornos de ansiedad, trastorno autista, trastorno de déficit de atención con hiperactividad y trastornos por estrés .....	435
Capítulo 13	Drogadicción .....	467

# Contenido



## Capítulo 1

### Introducción 1

#### Comprender la consciencia humana: una aproximación fisiológica 3

- Visión ciega 4
- Cerebros escindidos 5
- Negligencia unilateral 6
- Resumen intermedio* 9

#### La naturaleza de la Psicología Fisiológica 10

- Objetivos de investigación 10
- Raíces biológicas de la Psicología Fisiológica 11
- Resumen intermedio* 15

#### Selección natural y evolución 15

- Funcionalismo y herencia de rasgos 15
- Evolución de la especie humana 18

- Evolución de los grandes encéfalos 21
- Resumen intermedio* 24

#### Aspectos éticos en la investigación con animales 25

#### Orientaciones profesionales en Neurociencia 27

- Resumen intermedio* 28

#### Procedimientos para aprender 28

#### Lecturas recomendadas 30

#### Otros recursos 30



## Capítulo 2

### Métodos y estrategias de investigación 32

#### Ablación experimental 33

- Evaluación de los efectos comportamentales del daño cerebral 33
- Realización de lesiones cerebrales 33
- Cirugía estereotáxica 35
- Métodos histológicos 37
- Marcado de conexiones neurales 41
- Estudio de la estructura del cerebro humano *in vivo* 45
- Resumen intermedio* 47

#### Registro y estimulación de la actividad neural 48

- Registro de la actividad neural 48
- Registro de la actividad metabólica y sináptica del cerebro 52
- Estimulación de la actividad neural 54
- Resumen intermedio* 58

#### Métodos neuroquímicos 58

- Detección de neuronas que producen sustancias neuroquímicas específicas 58
- Localización de receptores específicos 61
- Medida de las sustancias químicas que segrega el encéfalo 62
- Resumen intermedio* 64

#### Métodos genéticos 64

- Estudios con gemelos 65
- Estudios sobre adopción 65
- Mutaciones dirigidas 65
- Oligonucleótidos «antisentido» 66
- Resumen intermedio* 66

#### Lecturas recomendadas 66

#### Otros recursos 67



## Capítulo 3

### Visión 69

#### El estímulo 71

- Anatomía del sistema visual 72
- Los ojos 72
- Los fotorreceptores 75
- Conexiones entre los ojos y el cerebro 76
- Resumen intermedio* 79

#### Codificación de la información visual en la retina 79

- Codificación de la luz y la oscuridad 79
- Codificación del color 81
- Resumen intermedio* 86

#### Análisis de la información visual: función de la corteza estriada 87

- Anatomía de la corteza estriada 87
- Orientación y movimiento 87

- Frecuencia espacial 88
- Disparidad retiniana 90
- Color 91
- Organización modular de la corteza estriada 92
- Resumen intermedio* 93

#### Análisis de la información visual: función de la corteza visual de asociación 94

- Dos vías de análisis visual 94
- Percepción del color 97
- Percepción de la forma 98
- Percepción del movimiento 105
- Percepción de la localización espacial 109
- Resumen intermedio* 112

#### Lecturas recomendadas 114

#### Otros recursos 114



## Capítulo 4

### Sueño y ritmos biológicos 115

#### Descripción fisiológica y comportamental del sueño 115

- Fases del sueño 117
- Actividad mental durante el sueño 120
- Resumen intermedio* 121

#### Trastornos del sueño 122

- Insomnio 122
- Narcolepsia 123
- Trastorno de conducta durante el sueño REM 125
- Trastornos asociados al sueño de ondas lentas 126
- Resumen intermedio* 126

#### ¿Por qué dormimos? 127

- Funciones del sueño de ondas lentas 127
- Funciones del sueño REM 130
- Sueño y aprendizaje 131
- Resumen intermedio* 132

#### Mecanismos fisiológicos del sueño y la vigilia 133

- Control químico del sueño 133
- Control neural del arousal 134
- Control neural del sueño de ondas lentas 137
- Control neural del sueño REM 140
- Resumen intermedio* 143

#### Relojes biológicos 144

- Ritmos circadianos y sincronizadores 144
- El núcleo supraquiasmático 145
- Control de los ritmos estacionales: la glándula pineal y la melatonina 150
- Cambios en los ritmos circadianos: cambio de turno de trabajo y desfase horario 151
- Resumen intermedio* 151

#### Lecturas recomendadas 152

#### Otros recursos 152



## Capítulo 5

### Conducta reproductora 153

#### Desarrollo sexual 154

- Producción de gametos y fertilización 154
- Desarrollo de los órganos sexuales 155
- Maduración sexual 158
- Resumen intermedio* 161

#### Control hormonal de la conducta sexual 162

- Control hormonal de los ciclos reproductores femeninos 162
- Control hormonal de la conducta sexual de animales de laboratorio 163
- Efectos organizadores de los andrógenos sobre la conducta: masculinización y desfeminización 165
- Efectos de las feromonas 166
- Conducta sexual humana 169

Orientación sexual 171

*Resumen intermedio* 178

#### Control neural de la conducta sexual 179

- Machos 179
- Hembras 182
- Formación de vínculos de pareja 185
- Resumen intermedio* 186

#### Conducta parental 186

- Conducta maternal de los roedores 187
- Control hormonal de la conducta maternal 188
- Control neural de la conducta maternal 189
- Control neural de la conducta paternal 191
- Resumen intermedio* 191

#### Lecturas recomendadas 192

#### Otros recursos 192



## Capítulo 6

### Emoción 193

#### Las emociones como pautas de respuesta 194

- Miedo 195
- Ira, agresión y control de impulsos 200
- Control hormonal de la conducta agresiva 208
- Resumen intermedio* 212

#### Comunicación de las emociones 214

- Expresión facial de las emociones: respuestas innatas 214
- Base neural de la comunicación de las emociones: reconocimiento 215
- Base neural de la comunicación de las emociones: expresión 221
- Resumen intermedio* 225

#### Sentimientos de emoción 226

- La teoría de James-Lange 226
- Retroalimentación de las emociones simuladas 227
- Resumen intermedio* 229

#### Lecturas recomendadas 229

#### Otros recursos 230



## Capítulo 7

### Conducta de ingesta 231

#### Mecanismos de regulación fisiológicos 232

#### Ingesta de líquidos 234

- Algunos datos sobre el balance hídrico 234
- Dos tipos de sed 235
- Mecanismos neurales de la sed 239
- Resumen intermedio* 240

#### Ingesta de alimentos: algunos datos sobre el metabolismo 241

*Resumen intermedio* 244

#### ¿Qué inicia la conducta de comer? 244

- Señales ambientales 244
- Señales del estómago 245
- Señales metabólicas 246
- Resumen intermedio* 248

#### ¿Qué detiene la conducta de comer? 248

- Factores cefálicos 248
- Factores gástricos 249
- Factores intestinales 249

- Factores hepáticos 250
- Insulina 250
- Saciedad a largo plazo: señales del tejido adiposo 251
- Resumen intermedio* 252

#### Mecanismos cerebrales 253

- Tronco del encéfalo 253
- Hipotálamo 254
- Resumen intermedio* 260

#### Obesidad 260

- Posibles causas 260
- Tratamiento 264
- Resumen intermedio* 266

#### Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa 268

- Posibles causas 269
- Tratamiento 271
- Resumen intermedio* 272

#### Lecturas recomendadas 272

#### Otros recursos 273



## Capítulo 8

### Aprendizaje y memoria 275

#### Naturaleza del aprendizaje 276

*Resumen intermedio* 280

#### Plasticidad sináptica: potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo 280

- Inducción de la potenciación a largo plazo 280
- Papel de los receptores NMDA 282
- Mecanismos de plasticidad sináptica 284
- Depresión a largo plazo 289
- Otras formas de potenciación a largo plazo 290
- Resumen intermedio* 290

#### Aprendizaje perceptivo 291

- Aprender a reconocer estímulos 291
- Memoria perceptiva a corto plazo 293
- Resumen intermedio* 295

#### Condicionamiento clásico 295

*Resumen intermedio* 297

#### Condicionamiento instrumental 297

- Núcleos basales 297
- Refuerzo 298
- Resumen intermedio* 302

#### Aprendizaje relacional 303

- Amnesia anterógrada en seres humanos 303
- Capacidades de aprendizaje indemnes 305
- Memoria declarativa y memoria no declarativa 306
- Anatomía de la amnesia anterógrada 308
- Función de la formación hipocámpica en la consolidación de la memoria declarativa 310
- Memorias episódicas y memorias semánticas 313
- Memoria espacial 314
- Aprendizaje relacional en animales de laboratorio 315
- Resumen intermedio* 322

#### Lecturas recomendadas 323

#### Otros recursos 324



## Capítulo 9

### Comunicación humana 325

#### Producción y comprensión del habla: mecanismos cerebrales 326

- Lateralización 326
- Producción del habla 327
- Comprensión del habla 331
- Afasia en personas sordas 342
- Prosodia: ritmo, tono y énfasis en el habla 344
- Tartamudeo 345
- Resumen intermedio* 346

#### Trastornos de la lectura y la escritura 348

- Relación con la afasia 348
- Alexia pura 348

- Comprender el proceso de lectura 350
- Comprender el proceso de escritura 356
- Dislexias del desarrollo 358
- Resumen intermedio* 360

#### Lecturas recomendadas 361

#### Otros recursos 361



## Capítulo 10

### Trastornos neurológicos 361

#### Tumores 364

#### Trastornos convulsivos 366

#### Accidentes cerebrovasculares 370

- Resumen intermedio* 375

#### Trastornos del desarrollo 376

- Sustancias químicas tóxicas 376
- Trastornos metabólicos hereditarios 376
- Síndrome de Down 378
- Resumen intermedio* 379

#### Trastornos degenerativos 379

- Encefalopatías espongiiformes transmisibles 379
- Enfermedad de Parkinson 381

- Enfermedad de Huntington 386
- Enfermedad de Alzheimer 388
- Esclerosis lateral amiotrófica 394
- Esclerosis múltiple 395
- Síndrome de Korsakoff 396
- Resumen intermedio* 397

#### Trastornos causados por enfermedades infecciosas 398

- Resumen intermedio* 399

#### Lecturas recomendadas 400

#### Otros recursos 400



## Capítulo 11

### Esquizofrenia y trastornos afectivos 401

#### Esquizofrenia 403

- Descripción 403
- Herencia 404
- Farmacología de la esquizofrenia: la hipótesis dopaminérgica 405
- La esquizofrenia en tanto que trastorno neurológico 408
- Resumen intermedio* 419

#### Trastornos afectivos graves 420

- Descripción 420
- Herencia 421

- Tratamientos biológicos 421
- Hipótesis monoaminérgica 425
- La amígdala y la corteza prefrontal: función del transportador de serotonina 426
- Función de la neurogénesis 429
- Función de los ritmos circadianos 431
- Resumen intermedio* 433

#### Lecturas recomendadas 434

#### Otros recursos 434



## Capítulo 12

### Trastornos de ansiedad, trastorno autista, trastorno de déficit de atención con hiperactividad y trastornos por estrés 435

#### Trastornos de ansiedad 437

- Trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social 437
- Trastorno obsesivo-compulsivo 440
- Resumen intermedio* 443

#### Trastorno autista 444

- Descripción 444
- Posibles causas 445
- Resumen intermedio* 449

#### Trastorno de déficit de atención con hiperactividad 449

- Descripción 449

- Posibles causas 450
- Resumen intermedio* 452

#### Trastornos por estrés 453

- Fisiología de la respuesta de estrés 453
- Efectos del estrés prolongado sobre la salud 453
- Efectos del estrés sobre el cerebro 455
- Trastorno por estrés postraumático 458
- Psiconeuroinmunología 460
- Resumen intermedio* 464

#### Lecturas recomendadas 465

#### Otros recursos 465



## Capítulo 13

### Drogadicción 467

#### Características comunes de la adicción 468

Breve perspectiva histórica 468

Refuerzo positivo 469

Refuerzo negativo 472

Ansia y recaída 473

*Resumen intermedio* 478

#### Drogas de consumo frecuente 478

Opiáceos 478

Drogas estimulantes: cocaína y anfetamina 481

Nicotina 482

Alcohol 485

Marihuana 488

*Resumen intermedio* 489

#### Herencia y drogadicción 490

*Resumen intermedio* 491

#### Terapia de la drogadicción 492

*Resumen intermedio* 495

#### Lecturas recomendadas 496

#### Otros recursos 496

Referencias 497

Índice de nombres 555

Índice analítico 565

# Presentación

**Fisiología de la conducta** de Neil R. Carlson es un libro de texto de Psicología Fisiológica clásico y, para quien escribe, el mejor en su género. Mi apreciación pienso que está avalada por varios hechos. Su contenido se ciñe a lo que siempre se ha considerado el objeto de la Psicología Fisiológica: el estudio de las bases cerebrales de los procesos psicológicos. La estructura del libro es un ejercicio de ponderación y equilibrio. La exposición de los capítulos es asequible y proporciona una orientación básica para el que esté interesado en mayores indagaciones. Que haya alcanzado diez ediciones indica la aceptación del texto por profesores y alumnos de muchas universidades y durante cerca de treinta años.

Escribir un libro de texto es una empresa difícil y, esencialmente, requiere profesionalidad. Y esta, a mi entender, se encuentra anclada en tres pilares: conocimiento exhaustivo de los temas sobre los que se escribe, capacidad de comunicación a través del lenguaje que se utiliza y una colaboración autor-editor que consiga un texto atractivo. El autor necesita mantener un interés permanente sobre la literatura científica de cada tema que aborda, pero también saber escoger aquellos trabajos originales y revisiones que realmente son significativas y todo ello transmitirlo de una forma comprensiva y ágil con una apoyatura iconográfica clara y explicativa. No basta con ser un excelente profesor e investigador. Por su parte, la editorial, en interacción con el autor, tiene que ofrecer un producto que se caracterice por su capacidad de comunicación del conocimiento. Cuando se revisan las sucesivas ediciones de **Fisiología de la conducta**, se aprecia la profesionalidad de su autor y la editorial.

La presente edición de **Fisiología de la conducta** de Neil R. Carlson, que se presenta con los sellos de Pearson y la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED) en la portada, ha sido adaptada, a partir de la décima edición, para los alumnos de **Psicología**

**Fisiológica** de la UNED. En el libro que tienen en sus manos se han suprimido aquellos capítulos que ya se estudiaron en primer curso de la licenciatura de Psicología, aquellos que tratan sobre neuroanatomía, neurofisiología y neurofarmacología. Por tanto, la edición Pearson-UNED se centra en dos aspectos fundamentales. Primero, las bases cerebrales de los procesos psicológicos, que es lo específico de toda psicología fisiológica, y segundo, la fundamentación biológica de los trastornos de dichos procesos. Es decir, las bases biológicas de la Psicopatología. Tengo que agradecer, en nombre de todo el equipo docente de la asignatura **Psicología Fisiológica** de la UNED, tanto a Neil R. Carlson como a Pearson (que detenta los derechos) esta adaptación del texto. Los alumnos de la UNED tienen en sus manos un libro que se corresponde con el temario y las prácticas, y es económicamente más asequible.

El hecho de que esta edición sea específica para las necesidades docentes de la UNED no quiere decir que tenga un ámbito restringido. Son muchas otras universidades que comparten con nosotros los mismos objetivos docentes y, para ello, precisan adaptar la **Fisiología de la conducta** de Neil R. Carlson a las necesidades de la enseñanza. Además, este texto también será útil en otros ámbitos. Por ejemplo, para aquellos estudiantes o profesionales de todas las especialidades sanitarias que en su día estudiaron los principios de la Neurociencia y ahora quieren indagar en la neurobiología de la emoción, la motivación, el aprendizaje y la memoria.

Un buen texto precisa una buena traducción. En mi opinión, esta se ha conseguido satisfactoriamente por el equipo dirigido por la profesora María José Ramos Platón, de la Universidad Complutense de Madrid. La profesora Platón tiene una larga experiencia de buen hacer en la traducción al español de libros importantes en el área de la Neurociencia y la Psicología Fisiológica. Los alumnos tienen mucho que agradecer a su trabajo siempre esmerado.

Antonio Guillamón  
Catedrático de Psicobiología  
UNED



# Prefacio

Escribí la primera edición de **Fisiología de la conducta** hace más de treinta años. Cuando lo hice no podía imaginarme que algún día escribiría la décima edición. Todavía disfruto haciéndolo, de modo que espero escribir unas cuantas más. Los interesantes estudios 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 había tantos datos nuevos para mí (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 esa información al lector.

## NOVEDADES DE ESTA EDICIÓN

Las investigaciones que se recogen en esta edición reflejan los grandes avances logrados en los métodos de investigación. En la actualidad, tan pronto como se desarrolla un nuevo método en un laboratorio, otros laboratorios lo adoptan y lo aplican 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 los que se inclinan por utilizar muchos métodos, a menudo en colaboración con otros laboratorios.

Las ilustraciones de este libro continúan evolucionando. Con la colaboración de Jay Alexander, de I-Hua Graphics, he revisado las figuras existentes y he preparado otras nuevas para ilustrar las investigaciones que se describen por vez primera en esta edición. El resultado es un conjunto de ilustraciones actualizadas, claras, acordes con el texto y atractivas.

Las figuras animadas se incluyen en MyPsychKit, [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com), que también contiene (en inglés) tests de práctica, guías de estudio, tutorías y enlaces web.

La primera parte del libro se ocupa de aspectos fundamentales: historia del campo y métodos de investigación. La segunda parte, dedicada en la versión original a las aferencias (*inputs*) y las eferencias (*outputs*): los sistemas sensitivos y el sistema motor, se ha reducido en esta traducción al sistema visual, dada su importancia en la conducta y cognición y por ser un tema esencial en un manual de Psicología Fisiológica. La tercera parte trata de categorías de conductas típicas de especie: sueño, reproducción, conducta emocional e ingesta. El capítulo sobre conducta reproductora abarca la conducta parental y el apareamiento. El capítulo dedicado a la emoción

incluye una explicación de los mecanismos neurofisiológicos del miedo, la ira y la agresión, la expresión de las emociones y los sentimientos de emoción. El capítulo sobre la conducta de ingesta abarca las bases neurales y metabólicas de la ingesta de líquidos y de alimentos.

La cuarta parte del libro se dedica al aprendizaje y contiene investigaciones acerca de la plasticidad sináptica, los mecanismos neurales responsables del aprendizaje perceptivo y el aprendizaje estímulo-respuesta (incluyendo el condicionamiento clásico y el operante), la amnesia en seres humanos y el papel de la formación del hipocampo 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: en el primero se analizan la esquizofrenia y los trastornos afectivos; en el segundo los trastornos por ansiedad, el autismo, el trastorno de déficit de atención y los trastornos por estrés, y en el tercero la drogadicción.

Cada capítulo comienza con un *Caso clínico*, en el que se 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 acaba con un *Resumen intermedio*. Estos no solo aportan una útil revisión, sino también dividen cada capítulo en apartados breves. En los márgenes, cerca del lugar donde se han citado por primera vez, se presentan las *Definiciones de los términos clave*. Cada capítulo termina con una lista de *Lecturas recomendadas*, que proporcionan más información sobre los temas que en él se han expuesto.

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

## Nuevas investigaciones

- Imágenes tensoriales de difusión de los haces de fibras.
- Fotoestimulación excitadora o inhibitoria de neuronas individuales.
- Descubrimiento de «globs» de color en la corteza visual de asociación.
- Desarrollo del área facial fusiforme.
- Reconocimiento de los individuos mediante el sistema vomeronasal.
- Revisión del apartado sobre el control neural de la conducta maternal.
- Mecanismos cerebrales de los juicios morales.
- Juicios emocionales de la postura corporal.
- Cirugía bariátrica y secreción del péptido anoréxico.

Función de los núcleos basales en el aprendizaje no declarativo o implícito.  
 Función de la corteza temporal superior derecha en la comprensión de las metáforas.  
 Causas del complejo demencia por sida.  
 Posible papel de la carencia de vitamina D en la evolución de la esquizofrenia.  
 Rituales de limpieza como expiación de la conducta deshonestas.  
 Patología cerebral en el trastorno autista

## Nuevos temas

---

Activación del sistema de neuronas espejadoras y experiencia durante la danza.  
 Nuevo apartado sobre el papel del sueño en el aprendizaje implícito y el declarativo.  
 Mecanismos cerebrales del sueño REM: el sistema *flip-flop* de REM.  
 Papel de la corteza prefrontal ventromedial en la reacción a las violaciones de las normas sociales.  
 Papel del sistema de neuronas espejadoras en la imitación emocional y la empatía.  
 Síntomas anoréxicos como respuesta a la inanición  
 Nuevo tratamiento de la anorexia.  
 Transferencia de las memorias desde el hipocampo a la neocorteza.  
 Neuroimagen funcional durante el lenguaje de señas en personas sordas.  
 Identificación del área de forma de las palabras visual.  
 Dieta cetogénica y evolución de estudios clínicos de 2-DG para el tratamiento de trastornos convulsivos.  
 Neuronas espejadoras y terapia tras accidente cerebrovascular.  
 Conexiones cerebro-ordenador para manejar dispositivos controlados por ordenador.  
 Estudio clínico de liberación de genes en los núcleos basales como tratamiento de la enfermedad de Parkinson.  
 Estudio clínico sobre la cetamina para la depresión resistente al tratamiento.  
 Reorganización del apartado sobre trastornos de ansiedad.  
 Sistema de neuronas espejadoras y trastorno autista.  
 Función de los transportadores de 5-HT en el trastorno por estrés postraumático.  
 Función del cuerpo estriado dorsal en la drogadicción.  
 Función de la corteza de la ínsula en la adicción a la nicotina.  
 Nuevos fármacos experimentales para el tratamiento de la adicción.  
 Papel de las sensaciones de las vías respiratorias en la adicción al tabaco.

Además de actualizar mi exposición de las investigaciones, he tratado de actualizar mi manera de escribir. Escribir es una labor difícil, que lleva tiempo, y creo que todavía estoy aprendiendo cómo hacerlo bien. He dicho esto 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 muchas de las páginas hay anotaciones indicándome cómo mejorar mi prosa. Pero creo que cada vez el manuscrito está mejor organizado, es más fluido y más coherente.

Escribir bien significa seguir todos los pasos de un discurso lógico. Mi experiencia docente me ha enseñado que se puede desperdiciar una clase entera si los estudiantes no entienden todas las conclusiones «obvias» de un experimento determinado antes de que se describa el siguiente. Lamentablemente, los estudiantes desorientados a veces toman notas febrilmente, en un intento de apuntar los datos para poder así estudiarlos —y entenderlos— más tarde. Un aula llena de estudiantes concentrados, atentos, tiende a reforzar la conducta de profesor. Estoy seguro de que todos mis colegas se han sentido desanimados por una pregunta de un estudiante que revela una falta de entendimiento de cuestiones que se han tratado hace tiempo, acompañada de las miradas irónicas de otros estudiantes que confirman que ellos tienen la misma duda. Experiencias penosas como esta 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. Quien escriba un libro de texto tiene que dirigirse a los estudiantes que van a leer el libro, no solo a los colegas que ya están al corriente de gran parte 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 conocimientos de fisiología puedan entender lo que se dice más adelante, mientras que los que tienen dicha base se beneficien de revisar datos que ya conocen.

Este libro está pensado para estudiantes serios que estén 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 obtendrán la satisfacción de comprender mejor su propia conducta. Igualmente, podrán apreciar más los avances venideros en las consultas médicas relacionadas con 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

---

Para la décima edición de **Fisiología de la conducta**, el equipo del autor para el material complementario ha elaborado un nuevo recurso on-line llamado MyPsychKit (puede encontrarse en [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com), se requiere un código de acceso), que reemplaza al CD-ROM publicado junto con ediciones anteriores y que recoge todos los contenidos, incluyendo las *Figuras animadas* y los *Diagramas* así como las *Simulaciones* que antes se incluían en dicho CD-ROM. Las animaciones exponen algunos de los principios más importantes de la Neurociencia mediante movimiento e interacción. Incluyen módulos sobre audición, sueño, emoción, conducta de ingesta, memoria y comunicación verbal. En la *Guía de estudio* computarizada, a la que se puede acceder mediante este mismo menú, hay una serie de *Autoevaluaciones* que incluyen preguntas con respuesta de elección múltiple y una revisión on-line de *Términos y Definiciones*. Las preguntas y la lista de términos y definiciones plantean cuestiones y le permiten al estudiante estar informado de sus progresos, presentándole los puntos en los que ha fallado hasta que haya contestado a todos correctamente. La guía de estudio computarizada también incluye *Figuras interactivas* y *Diagramas* del libro, que le ayudarán a aprender términos y conceptos.

---

## AGRADECIMIENTOS

---

Aunque tengo que aceptar la responsabilidad de cualquier deficiencia del libro, quiero dar las gracias a los muchos colegas que me han ayudado respondiendo a mi petición de separatas de su trabajo, sugiriéndome

temas que debería abordar, permitiéndome reproducir en este libro sus diagramas e imágenes y señalando los fallos de la edición anterior.

También quiero dar las gracias a mi editorial, Allyn and Bacon. Stephen Frail, responsable editorial, me dio ayuda, apoyo y ánimo. Katharine Motter, asistente editorial, colaboró en la recogida de comentarios y sugerencias de mis colegas. Judith Fiske, editora de producción, organizó el equipo que diseñó y produjo el libro. Barbara Gracia demostró su magistral capacidad de organización dirigiendo los pormenores de la producción del libro. Logró que cada cosa estuviera hecha en su momento, a pesar de lo apretado del programa de trabajo. Pocos reconocen lo difícil y absorbente que es y el tiempo que lleva la labor de un editor de producción en un proyecto como este, con cientos de ilustraciones y un autor que suele retrasarse; pero yo lo sé y le agradezco todo lo que ha hecho. Barbara Willette fue la editora que corrigió las pruebas. Su atención a los detalles me sorprendió una y otra vez; encontró inconsistencias en mi terminología y descuidos en mi prosa, dándome la oportunidad de reformarlo antes de que alguien lo viera impreso.

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

He recibido 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 diciendo 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](mailto: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.



## Capítulo

# 1

# Introducción

## Sumario

- **Comprender la consciencia humana: una aproximación fisiológica**  
Visión ciega  
Cerebros escindidos  
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**
- **Orientaciones profesionales en Neurociencia**  
*Resumen intermedio*
- **Procedimientos para aprender**

**La Sra. S. era una mujer de sesenta años con un historial 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 contestar. Al hacerlo se sintió mareada y se detuvo para apoyarse en la mesa de la cocina. No recuerda lo que sucedió después.

A la mañana siguiente un vecino, que solía pasar 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 esta 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 el lector quiere, puede ver esta imagen de TAC en la Figura 5.19).

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 por qué 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 de 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 este», explicó. «Los pacientes pueden seguir percibiendo sensaciones del lado izquierdo de su cuerpo, pero no les prestan atención. Una mujer puede maquillarse solo el lado derecho de la cara y un hombre afeitarse solo 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 de él. 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?”».

**L**a última frontera de este mundo —y quizá la mayor— está dentro de nosotros. El sistema nervioso humano hace posible 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 normal y 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 que deriva 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 solo 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.

## COMPRENDER LA CONSCIENCIA HUMANA: UNA APROXIMACIÓN FISIOLÓGICA

Como veremos en los siguientes capítulos, los científicos han averiguado mucho acerca de la fisiología de la conducta: de la percepción, la motivación, la emoción, la memoria y el control de movimientos específicos. Pero

Figura 1.1 ▶ Estudio del cerebro

¿Llegará a comprender totalmente el cerebro humano su propio funcionamiento?

Grabado del siglo XVI obtenido de la primera edición de *De humani corporis fabrica*, de Andreas Vesalius.

(Cortesía de la National Library of Medicine.)



antes de abordar estos problemas, quiero mostrar que un abordaje científico del fenómeno quizá más complejo de todos —la consciencia humana— es, cuando menos, posible.

El término *consciencia* puede emplearse 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 seres 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

**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 solo por materia y energía y que la mente es un fenómeno derivado del funcionamiento del sistema nervioso.

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 consciencia 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 idea extendida 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. Este, 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 puede ver un poco enfrente de usted y no quiero que use ese resto de visión para lo que voy a pedirle. Bien. Ahora quisiera que alargara 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. «Solo 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 atrapara el mango del bastón».

El Sr. J. alargó el brazo y atrapó 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 agárrelo 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 agarrar.

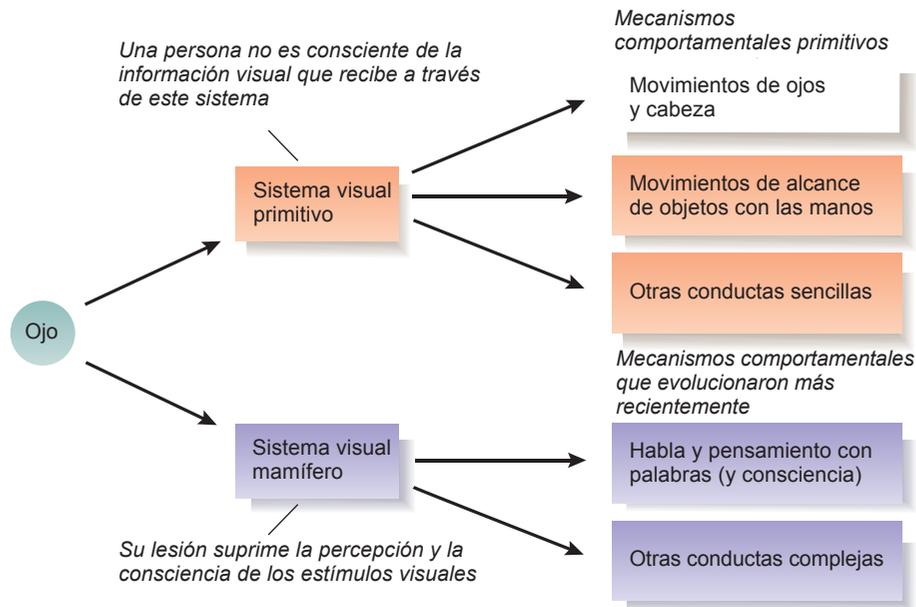
«Bien. Gracias, puede bajar la mano». El Dr. M. se volvió hacia Natalia: «Ahora quisiera examinar a su abuelo, pero después me gustaría hablar con usted».

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 peces y ranas, se desarrolló primero. El más complejo, el que tienen los mamíferos, evolucionó más tarde. Este último, el sistema «mamífero», al parecer es responsable de nuestra capacidad para percibir el mundo que nos rodea. El primero, el sistema visual «primitivo», se encarga principalmente de 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 transmiten información desde los ojos. Casos como este demuestran que después de que el sistema visual mamífero se haya lesionado, 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 dónde 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 importante en la consciencia, pero otras no. Aunque no estamos completamente seguros de cuáles son esas zonas

**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



ni sabemos con exactitud cómo trabajan, al parecer se relacionan 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 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. Solo el sistema visual mamífero tiene conexiones directas con las zonas del cerebro responsables de la consciencia (véase la *Figura 1.2*).

## Cerebros escindidos

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

Esta es una intervención quirúrgica que se ha utilizado en casos muy graves de epilepsia que no respondían al tratamiento farmacológico. En dichas 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 caloso. El **cuerpo caloso** 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. Dichas crisis pueden ocurrir varias veces al día, lo que le impide al paciente llevar una vida normal. Los neurocirujanos descubrieron que seccionar el cuerpo caloso (**operación de cerebro escindido**<sup>1</sup>) reduce en gran medida la frecuencia de las crisis epilépticas.

En la *Figura 1.3* se ilustra una operación de cerebro escindido. 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 caloso 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 caloso

<sup>1</sup> *Split-brain*, también llamado «cerebro dividido». (N. de la T.)

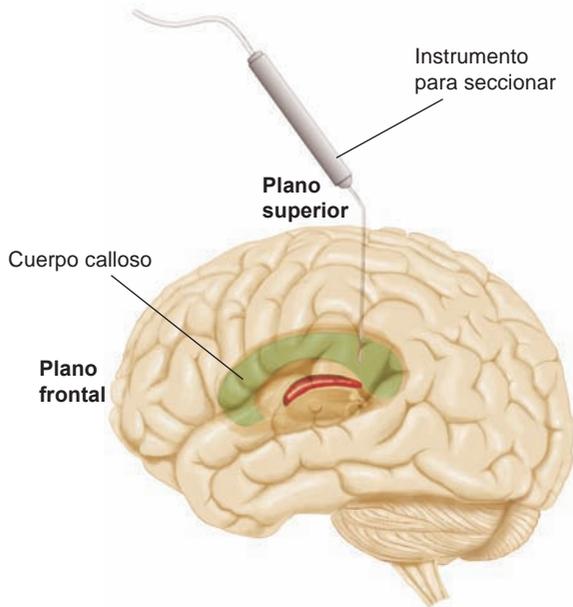
**cuerpo caloso** La comisura más extensa del encéfalo, que conecta entre sí las áreas neocorticales de cada lado del cerebro.

**operación de cerebro escindido** Neurocirugía que se realiza en ocasiones como tratamiento de un tipo de epilepsia; el cirujano secciona el cuerpo caloso, que conecta los dos hemisferios cerebrales.

**hemisferios cerebrales** Las dos mitades simétricas del cerebro. Constituyen la parte principal del mismo.

**Figura 1.3** ▶ Operación de cerebro escindido

Se ha abierto una *ventana* en un lado del encéfalo de modo que podamos ver cómo se secciona el cuerpo caloso en la línea media del encéfalo.



permite que los dos hemisferios compartan la información, de modo que cada lado sabe lo que el otro está percibiendo y haciendo. Después de la operación de cerebro escindido 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 desconexión no son evidentes para un observador superficial por la simple razón de que solo un hemisferio —en la mayoría de la gente, el izquierdo— controla el habla. El hemisferio derecho de una persona con epilepsia que tiene cerebro escindido parece capaz de entender instrucciones verbales razonablemente bien, pero es totalmente incapaz de producir el habla.

Puesto que solo uno de los lados del cerebro puede hablar de lo que está experimentando, la gente que dialoga con una persona que tiene cerebro escindido está conversando con uno solo 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 descubrirse 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 escindido intentaba golpear a su esposa con una mano y protegerla con la otra. ¿Quería *de verdad* 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, solo el cerebro izquierdo recibe una sensación del olor. De este modo, si se tapa la ventana nasal derecha de un paciente con cerebro escindido, dejando abierta solo 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, etcétera. 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**).

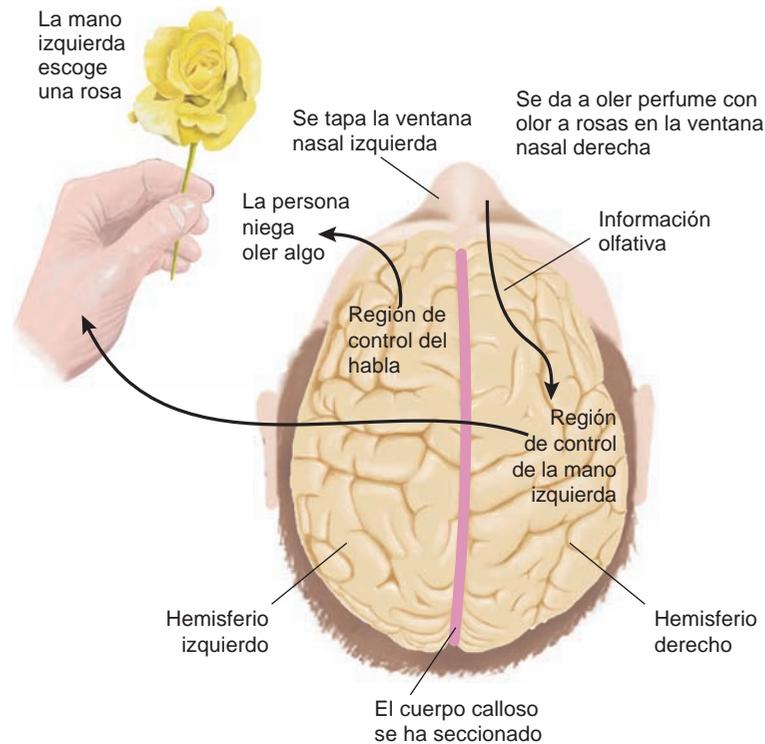
Los efectos de la sección del cuerpo caloso apoyan la conclusión de que llegamos a ser conscientes de algo solo si la información sobre ello puede alcanzar las regiones del cerebro responsables de la comunicación verbal, que se localizan en el hemisferio izquierdo. Si la información no alcanza dichas 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 capítulos posteriores.

## Negligencia unilateral

El fenómeno descrito en el caso clínico del comienzo de este capítulo —dificultad para percibir lo que se localiza a la izquierda de uno mismo— se conoce como **negligencia unilateral** (Husain y Rorden, 2003). La negligencia

**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 ► Una persona con cerebro escindido identifica un objeto en respuesta a un estímulo olfativo



unilateral («localizada en un lado») se debe al daño de una región concreta del lado derecho del cerebro: la corteza del lóbulo parietal. 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 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 para 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 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—. Invariablemente, estos sujetos decían ver solo el estímulo situado a la derecha. Pero cuando los investigadores les pidieron que dijeran si los dos estímulos eran o no idénticos contestaron correctamente, *pese a decir que no eran conscientes del estímulo a la izquierda*.

Si reflexionamos sobre la historia del hombre que comía solo 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 solo 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 dónde 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 todos los pétalos a la derecha. Si se les pide que dibujen una bicicleta, dibujan las ruedas y luego ponen dentro los radios, pero solo en la derecha (véase *Figura 1.5*).

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 describieran lo que veían. Los pacientes nombraron a su debido tiempo los edificios, pero solo 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.

Como se puede ver, existen dos síntomas principales de negligencia unilateral: negligencia de la mitad izquierda de los objetos que hay en el entorno y negligencia de la mitad izquierda del propio cuerpo. De hecho, aunque la mayoría de las personas con negligencia unilateral presenta ambos tipos de síntomas, las investigaciones indican que estos se deben a una lesión

#### Figura 1.5 ▶ Negligencia unilateral

Cuando las personas que padecen negligencia unilateral intentan dibujar dibujos sencillos, se pone de manifiesto su falta de consciencia de la mitad izquierda de los objetos ya que dibujan solo los trazos que están en la parte derecha.



de regiones ligeramente diferentes del cerebro (Hillis y cols., 2005).

Puede que se pregunten si la lesión del lóbulo parietal *izquierdo* provoca negligencia unilateral *derecha*. La respuesta es que sí, pero muy leve, difícil de detectar y aparentemente temporal. En la práctica, pues, no existe negligencia derecha. ¿Por qué no? Sigue siendo un misterio. Para comprobarlo, 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.

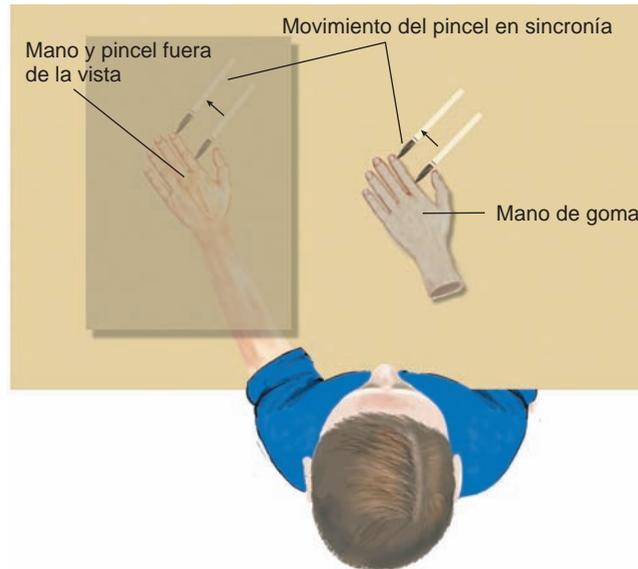
Aunque la negligencia del lado izquierdo del propio cuerpo solo se puede estudiar en personas con anomalías cerebrales, un fenómeno interesante observado en personas con cerebros ilesos confirma la importancia del lóbulo parietal (y de otras regiones del cerebro) en percibir la sensación del propio cuerpo. Ehrsson, Spence y Passingham (2004) estudiaron la *ilusión de la mano de goma*. Se colocó a sujetos normales de tal forma que su mano izquierda quedaba fuera de su campo de visión y frente a ellos se situó una mano de goma que parecía real. Los investigadores tocaron la mano izquierda escondida y la mano visible de goma con un pequeño pincel. Si las dos manos se tocaban simultáneamente y en la misma dirección, los sujetos comenzaban a sentir la mano de goma como si fuera propia. De hecho, si luego se les pedía que utilizaran su mano derecha para señalar su mano izquierda, tendían a señalar la mano de goma. Sin embargo, si la mano real y la artificial se tocaban siguiendo una dirección diferente o en un momento diferente, los sujetos *no sentían* la mano de goma como si fuera la suya (véase la *Figura 1.6*).

Mientras los sujetos estaban participando en el experimento, los investigadores registraron la actividad de su cerebro mediante una resonancia magnética funcional (RMf). (Las técnicas de exploración cerebral se describen en el Capítulo 2). Estas imágenes mostraron un aumento de actividad en el lóbulo parietal y, posteriormente, cuando los sujetos comenzaron a sentir la mano de goma como perteneciente a su propio cuerpo, en la *corteza premotora*, una región del cerebro que participa en el control de la planificación de los movimientos. Cuando el roce en la mano real y en la artificial no estaba coordinado y los sujetos no sentían la mano de goma como propia, la corteza premotora no se activaba. Los investigadores concluyeron que la corteza parietal analizaba el hecho de ver y sentir los roces del pincel. Cuando la corteza parietal detectaba que eran congruentes, dicha información se transmitía a la corteza premotora, la cual producía la sensación de que la mano de goma pertenecía a su propio cuerpo.

Un segundo estudio realizado en el mismo laboratorio proporcionó una demostración particularmente

**Figura 1.6** ▶ Ilusión de la mano de goma

Si se dan ligeros toques con un pincel sincrónicamente y en la misma dirección, en la mano izquierda, oculta, del sujeto y en la mano de goma, visible, el sujeto sentirá la mano artificial como su propia mano. Si las manos se tocan asincrónicamente o en diferente dirección, la ilusión no ocurre.



concluyente de que las personas experimentan un auténtico sentimiento de pertenencia de la mano de goma (Ehrsson y cols., 2007). Los investigadores siguieron el procedimiento antes descrito para crear una impresión de pertenencia y luego hicieron además de pinchar la mano de goma con una aguja (en realidad, no llegaron a tocar la mano con la aguja). Las imágenes de RMf mostraron un aumento de actividad en una región del cerebro, la corteza cingulada anterior, que habitualmente

se activa cuando alguien prevé dolor, y también en una región, el área motora suplementaria, que habitualmente se activa cuando alguien siente la necesidad de mover su brazo (Fried y cols., 1991; Peyron, Laurent y García Larrea, 2000). Así pues, la impresión de que la mano de goma estaba a punto de recibir un doloroso pinchazo con una aguja hacía que las personas reaccionaran tal y como hubieran hecho si su propia mano fuera amenazada.

## Resumen intermedio

### Comprender la consciencia humana

El problema mente-cuerpo ha intrigado a los filósofos durante muchos siglos. La ciencia moderna ha adoptado una posición monista: la idea de que el mundo se compone 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 concretos. Ambos fenómenos ponen de manifiesto que el daño cerebral, al dañar las funciones cerebrales conscientes o al desconectarlas de los mecanismos del habla localizados 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 está ciega, en el

sentido habitual de la palabra, para todo lo que se le 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 escindido, esta 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 que se encuentran en el 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.

### Cuestiones para reflexionar

1. ¿Podría programarse un ordenador lo suficientemente grande y complejo para ser conciente de sí mismo? Supongamos que algún día alguien afirma haberlo

hecho: ¿qué tipo de prueba necesitaría usted para admitir esa afirmación?

2. Sin duda, el hemisferio izquierdo de una persona con cerebro escindido es consciente de la información que recibe y de sus propios pensamientos. No es consciente de los procesos mentales del hemisferio derecho. Pero ¿es posible que el hemisferio derecho sea también consciente aunque no pueda decírnoslo?, ¿cómo podríamos averiguar si posiblemente es así?, ¿encuentra usted alguna relación entre este asunto y el planteado en la primera pregunta?

## 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 hecho de 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 estas sirven de base a la función principal: 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 —también en

este caso— 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, la conducta reproductora, la conducta de ingesta, la conducta emocional, 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 patológicamente intenso a los perros como un ejemplo de un tipo determinado de aprendizaje llamado *condicionamiento clásico*. Es de suponer que un perro atemorizó a la persona 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 violento) y ver posteriormente un perro evoca la respuesta primitiva: miedo.

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

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. Quienes 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 solo 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 durante la preñez.

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 suscita 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 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 este, en especial, adquirimos sabiduría

---

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

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 dio al cerebro la suficiente importancia como para llegar a diseccionar y estudiar el cerebro de vacas, ovejas, cerdos, gatos, perros, comadrijas, 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 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 solo 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 esta no requerían la participación de la mente: ocurrían automáticamente. Descartes llamó a estos actos **reflejos** (del latín *reflectere*, «doblar 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 es evidente que el acto reflejo ahora se explica de otro modo (véase la **Figura 1.7**).

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

**Figura 1.7** ▶ Explicación de Descartes de una respuesta refleja a un estímulo doloroso



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 1.8**).

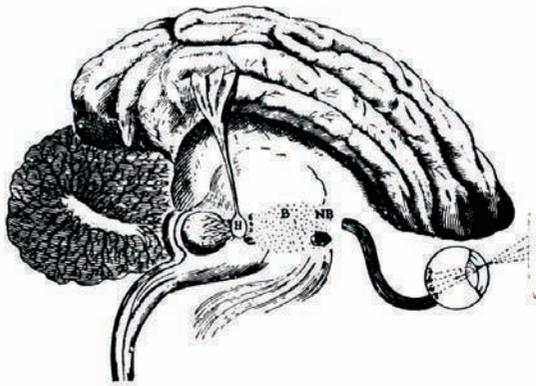
Cuando era joven, Descartes quedó muy impresionado por las estatuas móviles de las grutas de los Jardines Reales, en el oeste de París (Jaynes, 1970). Le fascinaron los mecanismos ocultos que hacían moverse a las estatuas cuando los visitantes pisaban placas ocultas. Por ejemplo, cuando un visitante 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.

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

**Figura 1.8** ▶ Teoría de Descartes

Descartes creía que el «alma» (lo que hoy llamaríamos mente) controlaba los movimientos de los músculos actuando sobre la glándula pineal. Su explicación se inspiraba en el mecanismo que movía las estatuas de los Jardines Reales, cerca de París.

(Cortesía de Historial Pictures Service, Chicago.)



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

**Figura 1.9** ▶ Johannes Müller (1801-1858)

(Cortesía de la National Library of Medicine.)



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 solo 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 1.9**). 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—, percibimos los mensajes de

**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.

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.

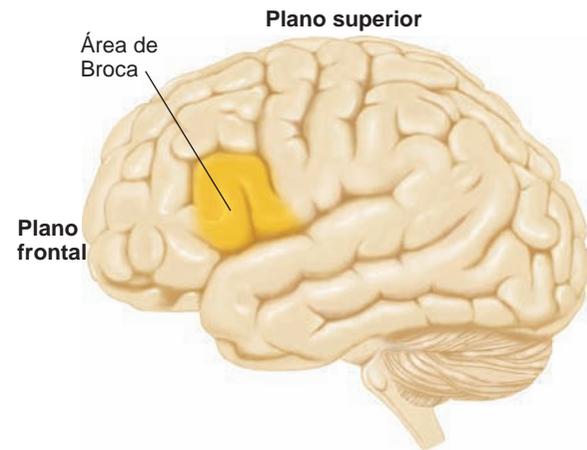
La defensa que hizo Müller de la experimentación y las deducciones lógicas de su doctrina de las energías nerviosas específicas sentaron las bases para realizar experimentos directamente en el encéfalo. Eso fue lo que hizo Pierre Flourens, un fisiólogo francés del siglo XIX. Flourens extirpó diversas 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 1.10**). Otros médicos pronto obtuvieron pruebas que apoyaban sus conclusiones. Como veremos en el Capítulo 9, 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 el del ser humano como el de animales de laboratorio.

Tal como se mencionó antes, Luigi Galvani utilizó electricidad para demostrar que los músculos contienen la fuente de energía que hace posible que se contraigan.

**Figura 1.10** ▶ Área de Broca

Esta región del cerebro se llama así en honor al cirujano francés Paul Broca, quien descubrió que la lesión de una región del lado izquierdo del cerebro altera la capacidad del habla.



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 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 observó 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, los cuales usamos para hablar.

Uno de los contribuyentes más brillantes a la ciencia del siglo XIX fue el físico y fisiólogo alemán Hermann von Helmholtz. Este 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

**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 dicha estructura se haya lesionado.

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.

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: solo unos 27 metros por segundo. Esta medición probó que la conducción neural era algo más que un simple mensaje eléctrico.

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, así como técnicas histológicas para visualizar las células y sus componentes. Dado que estos avances pertenecen a la era moderna, se expondrán detenidamente en capítulos posteriores.

## Resumen intermedio

### Naturaleza de la Psicología Fisiológica

Todos los científicos aspiran a 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 los 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 Johannes 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.

### Cuestiones para reflexionar

1. ¿Qué importancia tiene estudiar la historia de la Psicología Fisiológica?, ¿es una pérdida de tiempo?
2. Suponga que hubiéramos estudiado solo las últimas investigaciones sin ocuparnos de las explicaciones que ahora sabemos son incorrectas. ¿Habríamos empleado nuestro tiempo de un modo más provechoso o podríamos habernos perdido algo?

## 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 1.11*). Darwin

formuló los principios de *selección natural* y *evolución*, que revolucionaron la Biología.

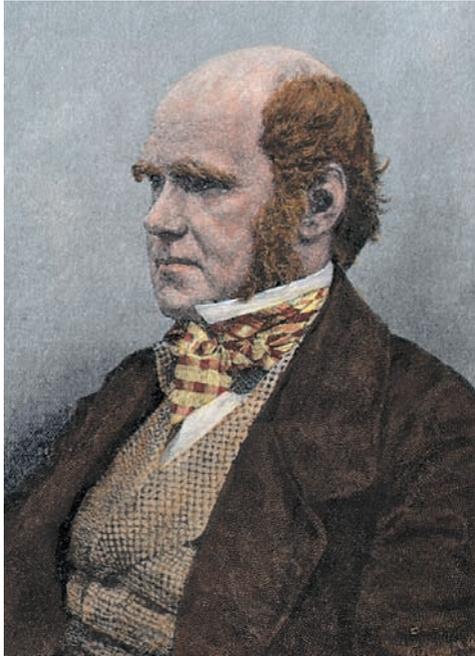
## Funcionalismo y herencia de rasgos

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 orugas que comen hojas verdes son ellas mismas verdes y su color dificulta a las aves distinguir las del

Figura 1.11 ▶ Charles Darwin

La teoría de Darwin sobre la evolución revolucionó la Biología e influyó marcadamente en los primeros psicólogos.

(North Wind Picture Archives.)

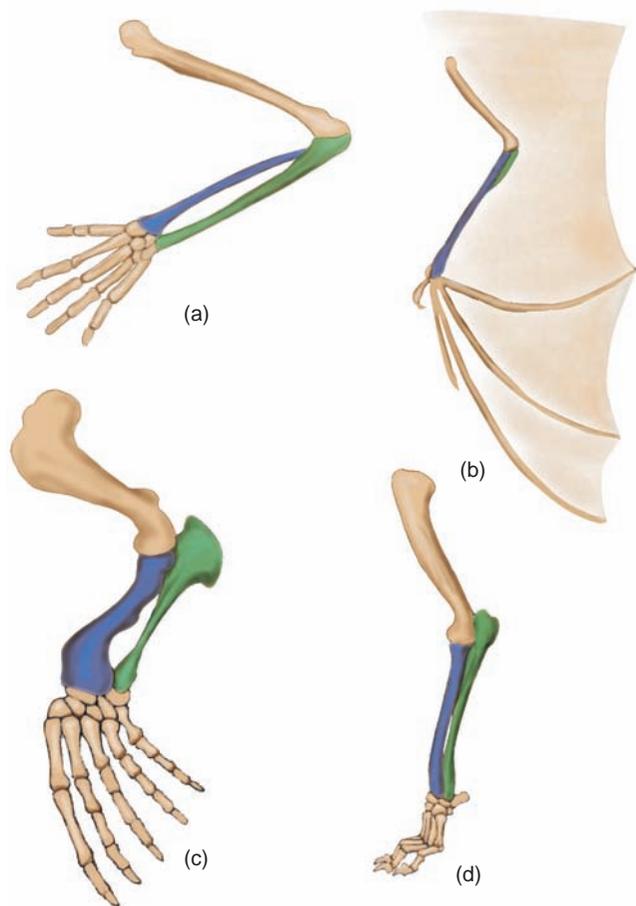


fondo habitual. Los ratones hembra construyen madrigueras, que mantienen a sus crías calientes y fuera de peligro. Obviamente, la conducta en sí misma no se hereda, ¿cómo podría heredarse? Lo que *se hereda* es un encéfalo, el cual hace que se dé la conducta. Así pues, la teoría de Darwin dio lugar al **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 considerar 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 estas podemos tratar de determinarlas. Por ejemplo, las extremidades superiores que se representan en la Figura 1.12

Figura 1.12 ▶ Extremidades superiores

La figura muestra huesos del (a) ser humano, (b) murciélago, (c) ballena y (d) perro. Mediante el proceso de selección natural estos huesos se han adaptado para cumplir muchas funciones diferentes.



se han adaptado a diferentes funciones en diferentes especies de mamíferos (véase la **Figura 1.12**).

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 1.13**). Estos insectos normalmente recurren al camuflaje para protegerse: cuando están plegadas, el dorso de sus alas tiene 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

**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.

**Figura 1.13** ▶ Mariposa búho

Esta mariposa exhibe sus manchas en forma de ojos cuando se le acerca un pájaro. El pájaro suele huir.



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.

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 solo 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. No obstante, un pequeño porcentaje de mutaciones son beneficiosas 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, agujones 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 observarse 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

**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.

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

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 ofrecen una ventaja de manera inmediata, pero debido a que no plantean a quienes las poseen una desventaja, al menos algunos de los miembros de la especie las heredan. 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 hábitats óptimos para diferentes tipos de organismos. Cuando el ambiente cambia, las especies tienen que adaptarse o corren el riesgo 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, aun 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 consideramos una hipótesis nos preguntamos si una determinada explicación tiene sentido desde una perspectiva evolutiva.

## Evolución de la especie humana

*Evolucionar* significa adelantar gradualmente (del latín *evolvere*: «desarrollar»). 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

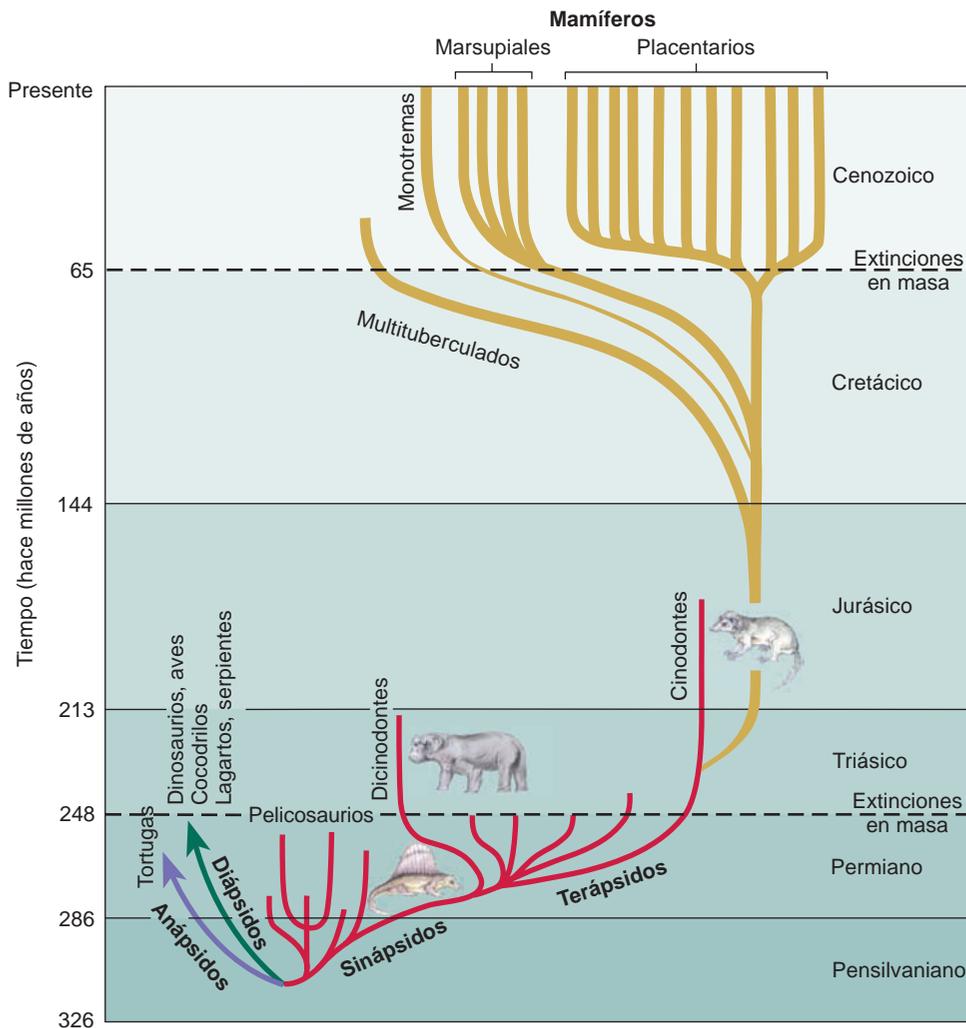
mar: siguen poniendo sus huevos en el agua y las larvas que salen de ellos tienen branquias; más tarde se transforman en adultos con pulmones que respiran aire. Setenta millones de años después aparecieron los primeros reptiles. Estos tenían una ventaja considerable sobre los anfibios: sus huevos, cubiertos 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. Las cenizas originadas por una serie catastrófica de erupciones volcánicas en la Siberia de nuestros días oscurecieron el firmamento, enfriaron la tierra y exterminaron aproximadamente al 95 por ciento de todas las especies animales. Entre los supervivientes se encontraba un pequeño terápsido, llamado *cinodonte*, antecesor directo del mamífero, que apareció por primera vez hace unos 220 millones de años (véase la *Figura 1.14*).

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 1.15* en página 20).

Durante muchos millones de años, los mamíferos (y los otros animales de sangre caliente, las aves) fueron solo un logro relativo. Los dinosaurios dominaban

**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.

Figura 1.14 ► Evolución de los vertebrados

(De Carroll, R.: *Vertebrate Paleontology and Evolution*. New York: W. H. Freeman, 1988.)

y los mamíferos tuvieron que seguir siendo pequeños, pasar desapercibidos 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 cenizas 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 lo hicieron.

El clima de principios del período Cenozoico, que siguió a la extinción masiva de finales del período

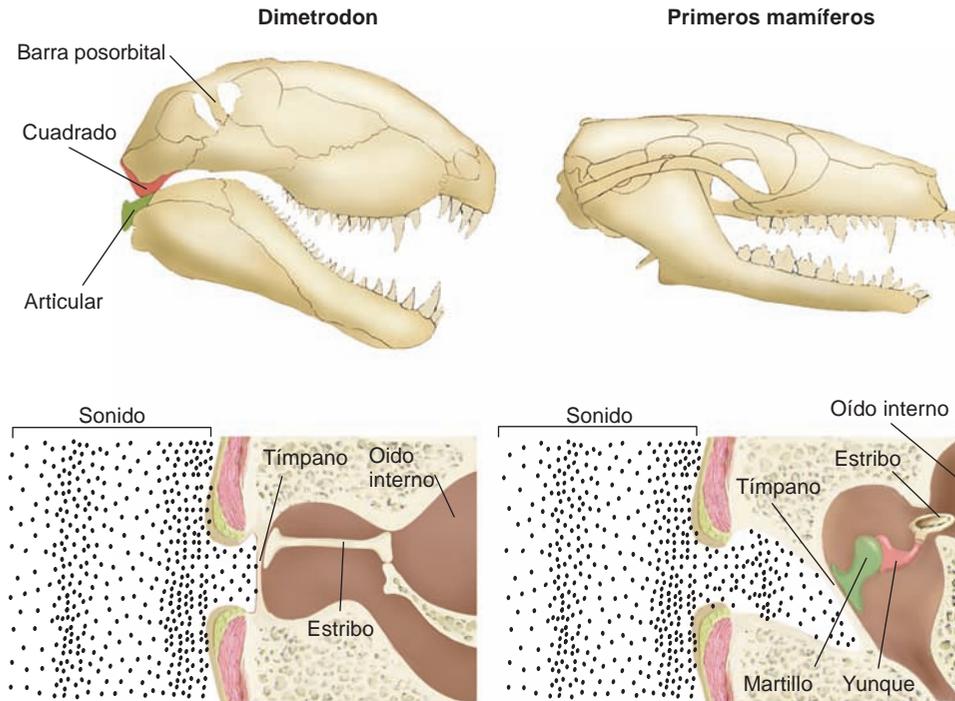
Cretáceo, era mucho más caluroso que el de nuestros días. Las selvas tropicales cubrían gran parte de las áreas terrestres y en estas selvas evolucionaron nuestros antecesores más directos, los primates. Los primeros primates, al igual que los primeros mamíferos, eran pequeños y se alimentaban de insectos 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 al igual que 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

**Figura 1.15 » 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.

(De Gould, S. J.: *The Book of Life*. New York: W. W. Norton, 1993.)



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 que estaban creciendo). La evolución de árboles que daban frutos ofreció una oportunidad a los primates que comían fruta. De hecho, la ventaja inicial 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 estropeará —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 seres humanos) aparecieron en África<sup>2</sup>. 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 1.16 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 pone de manifiesto que, genéticamente, hay pocas diferencias entre estas cuatro especies (véase la *Figura 1.16*). Por ejemplo, los seres humanos y los chimpancés comparten el 98,8 por ciento de su ADN (véase la *Figura 1.17*).

El primer homínido que marchó de África lo hizo hace unos 1,7 millones de años. Esta especie, *Homo erectus* (ser humano erguido), se extendió por Europa y Asia.

<sup>2</sup> En octubre de 2004, se encontraron indicios de la existencia de una especie de homínido, 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.*).

Figura 1.16 ▶ Evolución de los primates

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

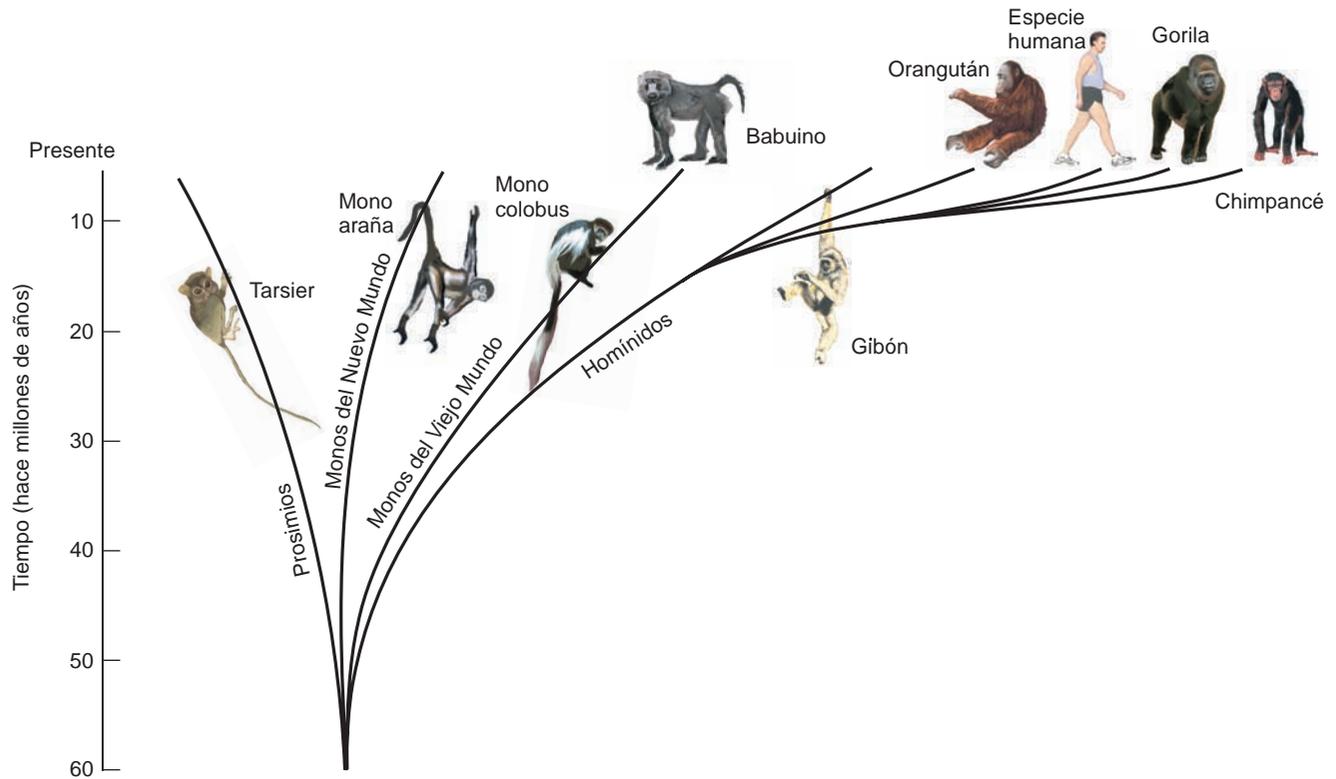
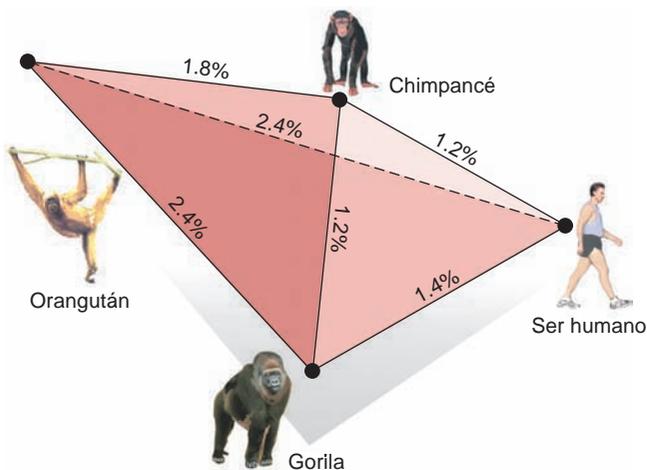


Figura 1.17 ▶ ADN entre las especies de homínidos

La pirámide ilustra las diferencias de porcentaje de ADN entre las cuatro especies principales de homínidos.

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



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 1.18**).

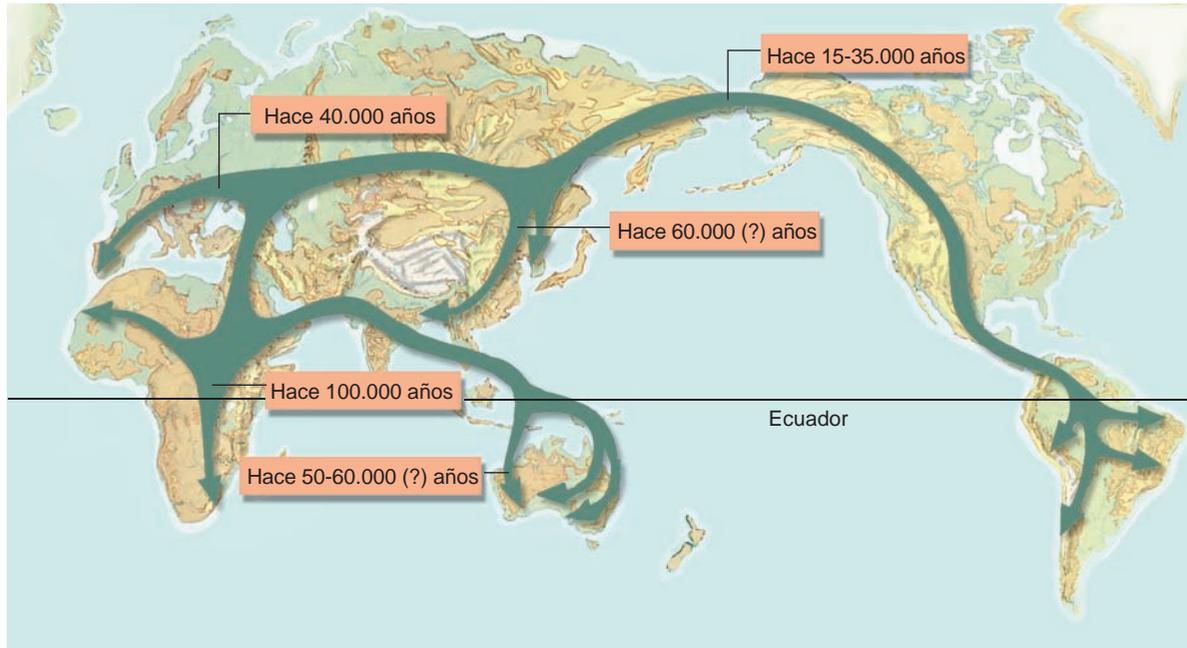
## Evolución de los grandes encéfalos

Los seres humanos tenían ciertas características que les permitieron competir con otras especies. Sus hábiles manos les capacitaban para hacer y utilizar herramientas. Su excelente visión de color les ayudó a distinguir la fruta madura, las presas de caza y a los peligrosos

**Figura 1.18** ▶ Rutas de migración del *Homo sapiens*

La figura muestra las rutas de migración propuestas de *Homo sapiens* tras la evolución de la especie en África oriental.

(Modificado con autorización de Cavalli-Sorza, L. L.: «Genes, peoples and languages». *Scientific American*, nov. 1991, p. 75.)



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 ser bípedos 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, transmitir información a las generaciones siguientes y establecer culturas complejas que consolidaron su jerarquía como especie dominante. Todas estas características requerían un encéfalo más grande.

Un encéfalo 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, respecto a ello, todas las aves) necesitan cuidado parental durante

un período de tiempo mientras el sistema nervioso se desarrolla. El hecho de que los mamíferos jóvenes (en particular, los seres 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, solo 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 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 solo 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 solo 7,5 gramos, tiene un encéfalo que pesa 0,25 gramos, 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 del ser 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. En la Figura 1.19 se muestra un gráfico del tamaño cerebral y el peso corporal de varias especies de homínidos, incluyendo a los antecesores de nuestra propia especie. Adviértase 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 seres humanos de la era moderna es solo un 29 por ciento superior al de *Australopithecus africanus*, nuestro encéfalo es un 242 por ciento más grande. Es

evidente que algunas mutaciones importantes de los genes que controlan el desarrollo del encéfalo ocurrieron en un momento temprano de la evolución de la línea de los primates (véase la **Figura 1.19**).

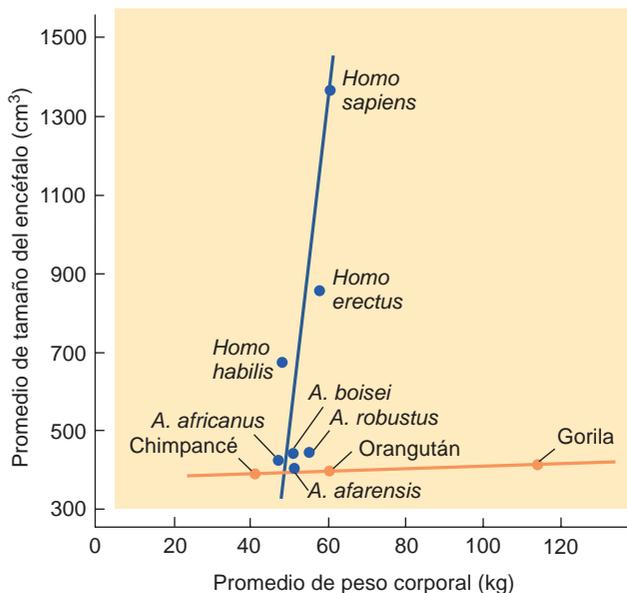
Además de variar de tamaño, el encéfalo varía también en la cantidad de neuronas en cada gramo de tejido. Herculano-Houzel y cols. (2007) compararon el peso de encéfalos de varias especies de roedores y de primates con la cantidad de neuronas que contenía cada uno. Encontraron que el encéfalo de primates —especialmente el de los de gran tamaño— contiene muchas más neuronas por gramo que el de roedores. Por ejemplo, el encéfalo de un mono capuchino pesa 52 gramos y contiene 3,7 mil millones de neuronas, mientras que el cerebro de un carpincho o capibara (un roedor suramericano muy grande) pesa 76 gramos pero contiene tan solo 1,6 mil millones de neuronas. El encéfalo de un mono capuchino (y el de un ser humano, en realidad) contiene 70,7 mil millones de neuronas por gramo, mientras que el de un carpincho contiene tan solo 21 mil millones de neuronas por gramo.

¿Qué tipo de cambios genéticos causaron la evolución del encéfalo humano? Los datos sugieren que el motivo más importante fue una mayor lentitud del proceso de maduración, lo que concede más tiempo para el desarrollo. Como veremos, el periodo prenatal de división celular se prolonga en los seres humanos, lo que da como resultado un cerebro con un peso medio de 350 gramos y que contiene, aproximadamente, 100 mil millones de neuronas. Después del nacimiento, el cerebro continúa creciendo. La producción de nuevas neuronas cesa prácticamente, pero aquellas que ya existen crecen y establecen conexiones entre ellas; y otras células del cerebro, las cuales protegen y dan soporte a las neuronas, comienzan a proliferar. Al final de la adolescencia el cerebro humano alcanza su tamaño de adulto, aproximadamente 1.400 gramos —unas cuatro veces el peso del cerebro de un recién nacido—. Esta prolongación del proceso de maduración se conoce como **neotenia** (que viene a significar «juventud prolongada»). La cabeza y el cerebro humanos maduros retienen ciertas características infantiles entre las que se incluye su tamaño desproporcionado en relación con el resto del cuerpo. La Figura 1.20 muestra cráneos de fetos y adultos de chimpancé y de seres humanos. Como se puede ver, los cráneos de los fetos son mucho más parecidos que los de los adultos. La cuadrícula indica el patrón de crecimiento. En este se observa un grado de cambio mucho menor en el cráneo humano desde el nacimiento hasta la vida adulta (véase la **Figura 1.20**).

### Figura 1.19 ▶ Tamaño del encéfalo en los homínidos

El gráfico representa el promedio del tamaño del encéfalo en función del peso corporal en varias especies de homínidos.

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

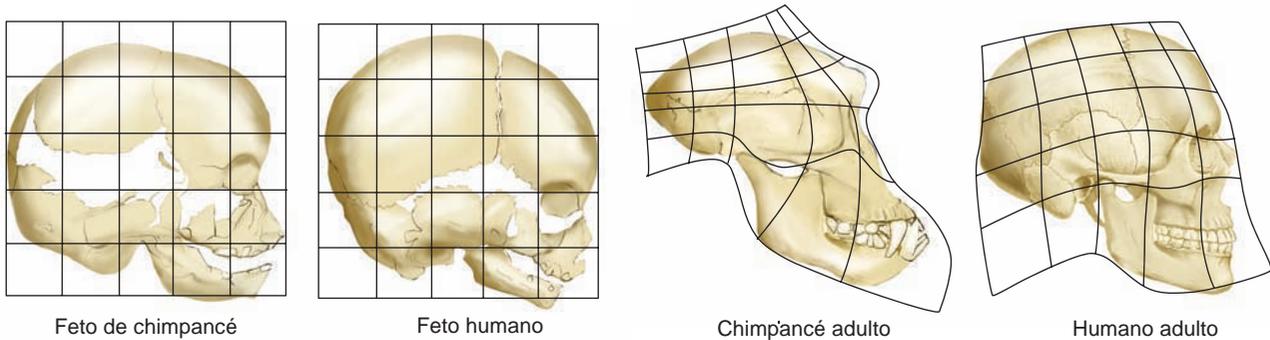


**neotenia** Dilación del proceso madurativo, por lo que se prolonga el tiempo de crecimiento; un factor importante en el desarrollo de los cerebros evolucionados.

**Figura 1.20** ▶ Neotenia en la evolución del cráneo humano

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

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



## Resumen intermedio

### Selección natural y evolución

La teoría de Darwin sobre la evolución, basada en el concepto de selección natural, supuso una importante contribución a la Psicología Fisiológica moderna. La teoría sostiene que hemos de entender la función 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 a primates más grandes que comían fruta, con ojos que miraban al frente y encéfalos mayores.

Los primeros homínidos aparecieron en África<sup>1</sup> hace unos 25 millones de años, dando lugar finalmente a cuatro especies principales: los orangutanes, los gorilas, los chimpancés y los seres humanos. Nuestros antecesores adquirieron la postura bípeda hace unos 3,7 millones de años y descubrieron la fabricación de utensilios hace unos 2,5 millones de años. Los primeros homínidos que partieron 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 encéfalos 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 encéfalos también proveyeron de una mayor capacidad de memoria y la capacidad de reconocer tipos 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

<sup>1</sup> Según los datos actuales, una especie diferente a *Homo sapiens* apareció antes en Asia. (N. de la T.)

puede pasar a su través, 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 solo un 1,2 por ciento, nuestro encéfalo es más del triple de grande, lo que significa que una pequeña cantidad de genes es responsable del aumento de su tamaño.

### Cuestiones para reflexionar

1. ¿Qué funciones útiles proporciona el hecho de que el ser humano pueda ser consciente de sí mismo?, ¿cómo se seleccionó este rasgo a lo largo de la evolución de nuestra especie?
2. ¿Le sorprende que la diferencia de ADN entre seres humanos y chimpancés sea solo de un 1,2 por ciento?, ¿qué le hace sentir esto?
3. ¿Qué tipo de cambios piensa usted que podrían ocurrir si nuestra especie continúa evolucionando?

## 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 humanitario 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 humanitario 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 de los que nos ocupamos. De hecho, a la inmensa mayoría de los animales de laboratorio *se les trata* 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, convertimos sus pieles en prendas de abrigo, extraemos insulina y otras hormonas de sus órganos para tratar las enfermedades de las personas, 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, cuando sus antiguos dueños les abandonan, 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 seres humanos, no hay nada que pueda decirse 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. Mis 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 veintidós 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 solo 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 enseñanza 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 desmedida 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 consideración que impedir la muerte de millones de seres 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 víctimas si las compañías farmacéuticas 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 solo 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; de hecho, sus posibles beneficios sorprendieron a 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 (a los animales, por supuesto, se les anestesia). Algunos de los animales padecerán lesión cerebral y todos serán sacrificados para poder examinar su cerebro. Sin embargo, probablemente estén 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 por 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 se resolverán. 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 investigando 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 (descrito en el caso clínico que abre el Capítulo 2), 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.

---

## ORIENTACIONES 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 puedo 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 seres humanos, utilizando métodos de investigación fisiológicos no lesivos. Intentan comprender la fisiología de la conducta: el papel del sistema nervioso, en interacción con el resto del cuerpo (especialmente con 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 seres 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).

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: en la actualidad, los miembros de la Society for Neuroscience superan los treinta y ocho mil.

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 al gobierno y dirigidos por este, o a organizaciones filantrópicas privadas). Unos cuantos trabajan en la industria, por lo general en compañías farmacéuticas interesadas en evaluar los efectos de las drogas en la conducta. Para llegar a ser profesor o investigador independiente, hay que tener estudios de posgrado (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 se dedican exclusivamente a la práctica de la Medicina, pero unos cuantos emprenden una

---

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

investigación destinada al progreso de nuestro conocimiento de la fisiología de la conducta. Estudian la conducta de personas cuyo cerebro ha sido dañado 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 la desempeñan 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 orientaciones 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 se les trate de modo humanitario, y para cerciorarse de ello se han promulgado leyes. 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.

#### Cuestión para reflexionar

¿Por qué cree usted que algunas personas están aparentemente más preocupadas por la utilización de animales en la investigación y enseñanza que en su uso con otros propósitos?

## PROCEDIMIENTOS PARA APRENDER

El cerebro 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 últimos) han aprendido muchas cosas sobre cómo funciona. Es imposible resumir estos progresos en unas cuantas simples frases; no obstante, este libro contiene mucha información. He 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 he procurado escribir del modo más claro posible, poniendo los ejemplos más sencillos y descriptivos que podía. Aun así, no se puede esperar adquirir la información que hay en este libro solo 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, solo 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 no son correctos. Si todo lo que hacemos es aprender datos, ¿qué haremos cuando estos 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 solo 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 estos hechos sobre el aprendizaje, el conocimiento y el método científico, este libro ofrece no solo un conjunto 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. Pero si tratamos de entender los experimentos y ver cómo las conclusiones se desprenden de los resultados, adquiriremos un saber que está vivo y evoluciona.

Con lo dicho es suficiente. Quisiera dar algunas recomendaciones prácticas para estudiar. Como estudiantes, han estado estudiando a lo largo de su carrera académica y, sin duda, mientras tanto han aprendido algunas estrategias útiles. Incluso si han adquirido métodos de estudio eficaces 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 solo tendremos que leer las palabras subrayadas. Pero esto es una ilusión.

Seamos activos, no pasivos. Obliguémonos a escribir palabras y frases enteras. El hecho de transcribir la información con nuestras propias palabras no solo nos permitirá tener algo para estudiar poco antes del próximo examen, sino que también introducirá algo en nuestra 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 en 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 el trabajo de escribir estas palabras.

Antes de pasar al próximo capítulo, quisiera decir unas cuantas cosas sobre el diseño del libro, que pueden ayudar al lector en sus estudios. 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 cuándo mirar una ilustración. Por lo tanto, en este 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 me ha parecido el más indicado. Si se deja entonces el texto, 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 este: «En la Figura 3.1 se representa un cocodrilo y dos seres humanos. Sin duda, 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 tendrá problemas cuando mire la figura. Pero en otros casos el material es más complejo y le será menos problemático si sabe qué es lo que 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 que no es necesario que usted aprenda. Por otra parte, una palabra en negrita es un término nuevo que debe intentar 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 apartado principal (por lo general, hay de tres a cinco apartados 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 cómo se ha enfocado la exposición del tema. En

conjunto, estos apartados aportan un detallado resumen de la información que se ha dado en el capítulo. Mis alumnos me han dicho que repasan los resúmenes intermedios justo antes de tener un examen.

Bien, hemos acabado con los preliminares. El próximo capítulo comienza con algo a lo que se le pueda hincar el diente (en sentido metafórico): Métodos y procedimientos de investigación.

## LECTURAS RECOMENDADAS

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

Damasio, A. R.: *Descartes'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. y Schultz, S. E.: *A History of Modern Psychology*, 8.<sup>a</sup> ed. Belmont, CA: Wadsworth, 2003.

## OTROS RECURSOS

Para ampliar la revisión y práctica del tema tratado en este capítulo, visite [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com). En *MyPsychKit* puede hacer tests de práctica y recibir un plan de estudio personalizado que le ayude en su revisión. También puede disponer de cantidad de animaciones, tutorías y

enlaces web. Incluso puede realizar la revisión utilizando la versión electrónica interactiva de este libro de texto. Para acceder a *MyPsychKit* ha de registrarse. Para más información, consulte en [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com).

Capítulo

# 2

## Métodos y procedimientos de investigación

### Sumario

#### ■ Ablación experimental

Evaluación de los efectos  
comportamentales del daño  
cerebral  
Realización de lesiones cerebrales  
Cirugía estereotáxica  
Métodos histológicos  
Marcado de conexiones neurales  
Estudio de la estructura 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  
Estimulación de la actividad neural  
*Resumen intermedio*

#### ■ Métodos neuroquímicos

Detección de neuronas que  
producen sustancias  
neuroquímicas específicas

Localización de receptores  
específicos  
Estimación de las sustancias  
químicas que segrega  
el encéfalo  
*Resumen intermedio*

#### ■ Métodos genéticos

Estudios con gemelos  
Estudios sobre adopción  
Mutaciones dirigidas  
Oligonucleótidos «antisentido»  
*Resumen intermedio*

En julio de 1982, empezaron a llegar a las consultas de Neurología del norte de California algunos jóvenes que presentaban intensos y graves síntomas (Langston, Ballard, Tetrud e Irwin, 1983). Los pacientes más gravemente afectados estaban casi paralizados por completo. No podían hablar de manera inteligible, salivaban constantemente y tenían los ojos siempre abiertos, con la mirada fija. Otros, menos graves, andaban con un paso lento, vacilante, moviéndose despacio y con gran dificultad. Los síntomas se parecían a los de la enfermedad de Parkinson, pero este trastorno se va manifestando gradualmente. Además, rara vez se da antes del final de la vida adulta y los pacientes estaban todos ellos entre los veinte y los treinta años de edad.

El factor común que relacionaba a estos pacientes era el consumo de drogas por vía intravenosa: todos habían tomado una «heroína nueva», un opioide sintético relacionado con la petidina (Demerol). Ciertas pesquisas revelaron que la droga ilícita estaba contaminada con un producto químico que daña a las neuronas dopaminérgicas y provoca los síntomas neurológicos. Dado que los síntomas eran similares a los de la enfermedad de Parkinson, se trató a los pacientes con l-dopa [levodopa], el fármaco que se utiliza en el tratamiento de dicha enfermedad, y todos ellos mostraron una mejoría significativa de sus síntomas. Lamentablemente, la mejoría fue temporal: la droga dejó de ser eficaz.

El trasplante de neuronas fetales, un método neuroquirúrgico experimental para tratar el parkinsonismo, ha resultado hasta cierto punto prometedor. El fundamento de este procedimiento es el siguiente: los síntomas parkinsonianos, ya sean debidos a la enfermedad de Parkinson o a los efectos tóxicos del MPTP, se deben a la falta de dopamina en el núcleo caudado y el putamen. Por el momento no se puede inducir el desarrollo de nuevas neuronas dopaminérgicas en el encéfalo. Sin embargo, si se pueden injertar neuronas secretoras de dopamina en el núcleo caudado y el putamen, y si estas sobreviven y secretan dopamina, entonces tal vez los

síntomas parkinsonianos disminuyan. Puesto que las neuronas implantadas han de estar indemnes, ser resistentes y no desencadenar la reacción del sistema inmunitario del receptor, lo más razonable es obtenerlas de fetos humanos abortados —o, quizá algún día, de cultivos de hemocitoblastos (células madre) estimulados para 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 radioactiva, sustancia precursora de dopamina. Luego, una hora más tarde, se le condujo a una pequeña sala en la que había un equipo de TEP. Su cabeza fue situada dentro del aparato y durante varios minutos la máquina obtuvo datos de los positrones que se emitían, en forma de partículas radioactivas, en su trastornada cabeza.

Unas cuantas semanas más tarde, el Sr. B. ingresó en el hospital para someterse a una intervención quirúrgica. El equipo médico extrajo neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra de varios fetos abortados y las preparó para implantarlas en el cerebro del Sr. B. Este estaba anestesiado y el cirujano le hizo unas incisiones en el cuero cabelludo para dejar al descubierto partes del cráneo. Acopló el soporte de un instrumento estereotáxico a su cráneo, tomó algunas medidas y luego taladró varios orificios. Utilizó el instrumento estereotáxico para dirigir la inyección de las neuronas fetales al núcleo caudado y el putamen del Sr. B. Una vez realizada la inyección, el cirujano retiró el soporte estereotáxico y suturó las incisiones realizadas 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 colocó la cabeza en el equipo de TEP. Los resultados de esta segunda exploración indicaron lo que significaba su recuperación: las células habían sobrevivido y estaban segregando dopamina.

**E**l estudio de la Fisiología de la Conducta implica el esfuerzo de investigadores 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. En este sentido, la investigación científica conlleva un proceso de cuestionarse cuál es la naturaleza de los fenómenos, y 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 solo 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, deberá 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 estrategias de las que se valen los investigadores para diseñar y realizar un experimento basándose en los resultados del anterior.

## 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** (del término latino *ablatus*, «llevarse de»). 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 utilizándose frecuentemente hoy en día.

### 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 la función 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 de un animal este ya no puede realizar tareas que requieren ver, se puede concluir que el animal está ciego y que el área dañada desempeña alguna función en la visión.

¿Qué es en realidad lo que se puede aprender de los estudios de lesión? Nuestro objetivo es descubrir cuáles son las funciones que cumplen 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. Así, los circuitos que hay en el encéfalo realizan funciones, no conductas. Ninguna región cerebral o circuito neural es el único responsable de una conducta: cada región desempeña 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, etcétera. No obstante, 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, así como los mecanismos cerebrales que se utilizan para comprender el significado de las palabras intervienen 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.

La interpretación de los datos de los estudios de lesión se complica por el hecho de que todas las regiones del encéfalo están conectadas entre sí. Supongamos que sabemos bien las funciones que se requieren para que se lleve a cabo una determinada conducta y descubrimos que la lesión de la estructura X altera una determinada conducta: ¿hemos de concluir forzosamente que los circuitos neuronales localizados en dicha estructura cumplen una función esencial en esa conducta? Lamentablemente, no. Puede que, de hecho, la función que nos interesa la realicen circuitos neurales que se localizan en otra parte del encéfalo y que la lesión de la estructura X tan solo interfiera en el normal funcionamiento de los circuitos neurales de la estructura Y.

### Realización 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 hace una incisión en 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, y para extirparlo se sitúa una pipeta de vidrio sobre la superficie del encéfalo y se succiona el tejido con 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 por un barniz aislante eléctrico. Se guía el electrodo siguiendo un método estereotáxico, de modo

**ablación experimental** Extirpación o destrucción de una parte del encéfalo de un animal de laboratorio. Se supone que las funciones que ya no pueden realizarse son las que dicha región controlaba previamente.

**estudio de lesión** Sinónimo de ablación experimental.

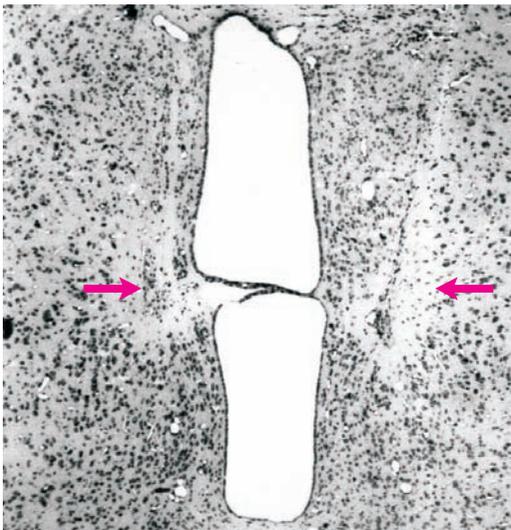
que su extremo llegue al lugar adecuado. (La cirugía estereotáxica se describe en el próximo subapartado). Luego, recurrimos a un instrumento para producir lesiones, que produce una corriente de radiofrecuencias (RF) —corriente alterna de frecuencia muy elevada—. El paso de la corriente a través del tejido cerebral produce una alta temperatura, que destruye las células cercanas a la región que rodea la punta del electrodo (véase la *Figura 2.1*).

Las lesiones producidas con este método destruyen todo lo que se encuentra en las cercanías 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 excitador como el *ácido caínico*, que destruye las neuronas estimulándolas hasta destruirlas. (El ácido caínico estimula los receptores glutamatergicos). A este tipo de lesiones se les llama **lesiones excitotóxicas**. Cuando se inyecta a través de una cánula un aminoácido excitador en una región cerebral, este destruye los somas celulares vecinos, pero no los axones de las diferentes neuronas que pasan por los alrededores (véase la *Figura 2.2*). 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

### Figura 2.1 ▶ Lesión por radiofrecuencia

Las flechas señalan minúsculas lesiones producidas por el paso de una 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).

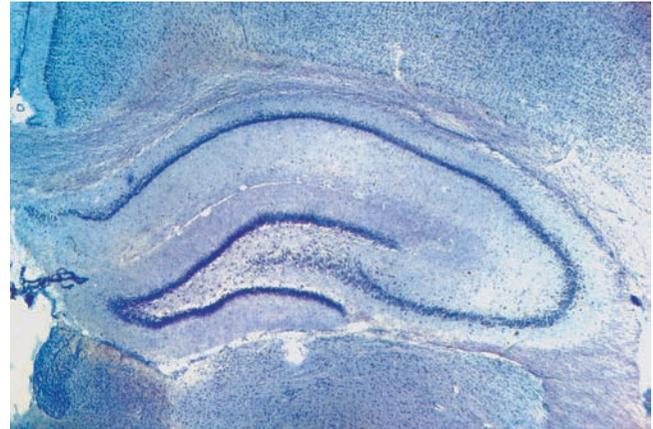
(De Turkenburg, J. L.; Swaab, D. F.; Endert, E.; Louwse, A. L., y Van de Poll, N. E. *Brain Research Bulletin*, 1988, 21, 215-224. Reproducido con autorización.)



### Figura 2.2 ▶ Lesión excitotóxica

(a) En esta sección puede verse el hipocampo intacto del encéfalo de una rata. (b) Lesión producida por la infusión de un aminoácido excitador 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, University of California, Irvine.)



(a)



(b)

o a la lesión de los axones que pasan cerca. 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 participaba en el establecimiento 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.

**lesión excitotóxica** Lesión cerebral producida por la inyección en el cerebro de un aminoácido excitador, como por ejemplo el ácido caínico.

Se dispone, incluso, de métodos más específicos para marcar y lesionar un tipo determinado de neuronas. Por ejemplo, los biólogos moleculares han ideado procedimientos para incorporar sustancias químicas tóxicas a los anticuerpos, los cuales se unirán con determinadas proteínas que se encuentran solo en ciertos tipos de neuronas del cerebro. Los anticuerpos alcanzan estas proteínas y las sustancias químicas tóxicas destruyen las células a las que están unidas las proteínas.

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, no podemos limitarnos a comparar la conducta de los animales lesionados con la de animales de referencia, o controles, intactos. Puede que, en realidad, la causa de alguna de las alteraciones comportamentales que se observan sea el daño fortuito de las regiones cerebrales situadas por encima de la lesión. Lo que se hace, entonces, es intervenir quirúrgicamente a un grupo de animales y producirles una **lesión falsa**. Para ello, se anestesia a cada animal, se le coloca en el aparato estereotáxico (que se describe más adelante), se le hace una incisión en 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 la causa de las alteraciones comportamentales. (Como se puede advertir, una lesión falsa tiene la misma finalidad 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 habitualmente lesión cerebral *reversible*). El *muscimol*, un fármaco que estimula los receptores GABA, inactiva una región del encéfalo al inhibir a las neuronas allí localizadas. (Se recordará que el GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el encéfalo).

## Cirugía estereotáxica

¿Cómo se 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» y, 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*.

### 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 2.3 muestra dos vistas del cráneo de una rata: un dibujo de la superficie dorsal y, debajo, una vista sagital medial (véase la **Figura 2.3**). 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.

Un **atlas estereotáxico** incluye fotografías o esquemas que corresponden a secciones frontales, tomadas a

**lesión falsa** Procedimiento placebo que reproduce todas las etapas para producir una lesión cerebral, excepto la que en realidad la provoca.

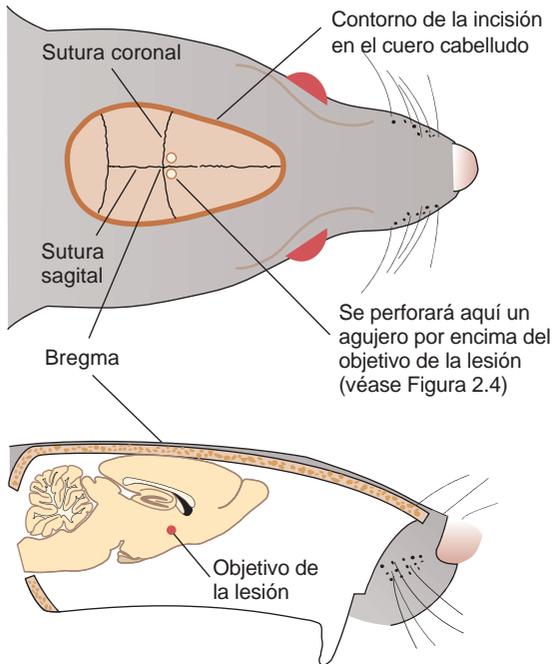
**cirugía estereotáxica** Cirugía cerebral que utiliza instrumental estereotáxico para situar un electrodo o una cánula en una posición específica del encéfalo.

**bregma** Unión de las suturas sagital y coronal del cráneo. A menudo se utiliza como punto de referencia en la cirugía estereotáxica.

**atlas estereotáxico** Recopilación de esquemas de secciones del encéfalo de un determinado animal, con medidas que proporcionan coordenadas para la cirugía estereotáxica.

Figura 2.3 ▶ Encéfalo y cráneo de rata

La figura muestra la relación entre las suturas del cráneo y el encéfalo de una rata y la localización del objetivo donde situar el electrodo. *Arriba*: vista dorsal. *Abajo*: vista sagital medial.

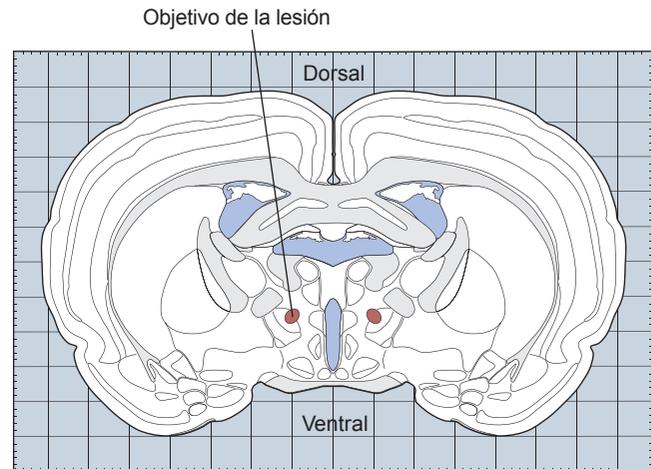


diferentes distancias rostrales y caudales a bregma. Por ejemplo, en la página representada en la Figura 2.4 hay un esquema de una sección del encéfalo en la que se halla una estructura cerebral (que se ve en rojo) que le interesa al investigador. Si este quisiera colocar la punta de un electrodo en dicha estructura (el fórnix), tendría que perforar el cráneo justo por encima de ella (véase la Figura 2.4). Cada página del atlas estereotáxico está identificada conforme a la distancia de la sección anterior o posterior respecto a bregma, y 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 taladro 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 (compárense las Figuras 2.3 y 2.4). 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 solo aproximada, por lo que siempre hay que probar con una nueva serie de coordenadas, seccionar y

Figura 2.4 ▶ Atlas estereotáxico

En esta página se muestra de un atlas estereotáxico se representa un encéfalo de rata. El objetivo (fórnix) se ha resaltado en rojo. Para facilitar su comprensión, se han suprimido los rótulos de las estructuras.

(Modificado de Swanson, L. W.: *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. Nueva York: Elsevier, 1992.)



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).

## El instrumento estereotáxico

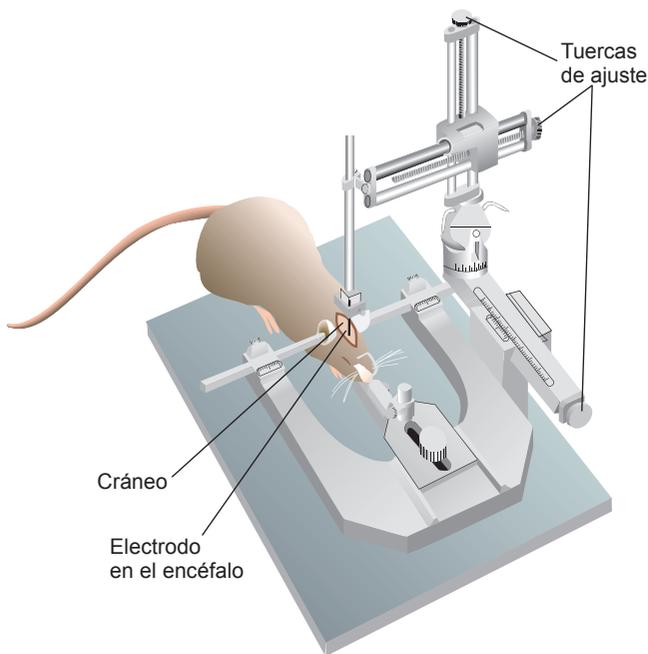
Un **instrumento estereotáxico** funciona siguiendo principios sencillos. El dispositivo incluye un soporte para la cabeza, que mantiene el cráneo del animal en la ubicación adecuada, un soporte para el electrodo y un mecanismo de graduación por el que se mueve este último soporte en distancias ponderadas a lo largo de los tres ejes espaciales: anterior-posterior, dorsal-ventral y lateral-medial. En la Figura 2.5 se presenta un instrumento 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 2.5).

Una vez que se han obtenido las coordenadas estereotáxicas a partir de un atlas estereotáxico, se anestesia al animal, se le coloca en el instrumento estereotáxico

**instrumento estereotáxico** Dispositivo que permite a un cirujano situar un electrodo o una cánula en una parte concreta del encéfalo.

**Figura 2.5** ▶ Instrumental estereotáxico

Este equipo se utiliza para realizar cirugía cerebral en ratas.



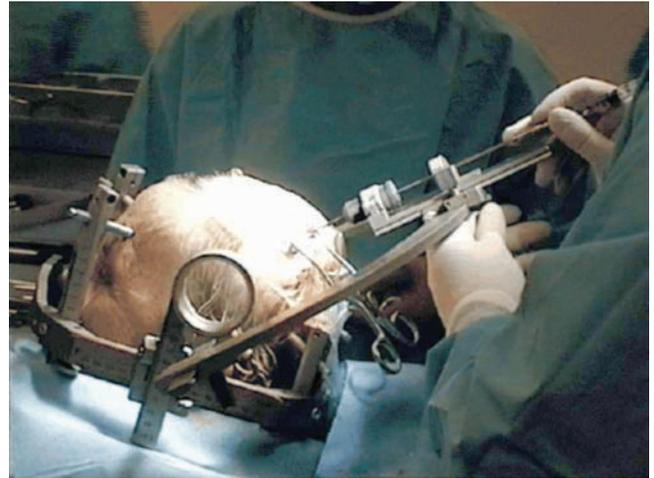
y se le hace una incisión en el cuero cabelludo. Se localiza bregma, se marcan los números apropiados en el aparato de estereotaxia, se taladra el cráneo y se introduce el dispositivo en el encéfalo hasta las coordenadas correctas. Ahora la punta de la cánula o del electrodo está donde se quería que estuviese y se puede efectuar 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. También 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 instrumento estereotáxico y se deja que se recupere de la anestesia.

A propósito, también hay equipos estereotáxicos para seres humanos. En ocasiones, los neurocirujanos efectúan lesiones subcorticales —por ejemplo, para reducir los síntomas de la enfermedad de Parkinson—. En estos casos, 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 o registrando las actividades de las neuronas en esta región antes de producir la lesión cerebral (véase la **Figura 2.6**).

**Figura 2.6** ▶ Cirugía estereotáxica en un paciente

(Fotografía por cortesía de John W. Snell, University of Virginia Health System.)



## 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 cortes histológicos

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 estas convertirán al tejido en una masa deformable. 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 el **formol**, solución acuosa de formaldehído, un gas. El formol detiene la autólisis, endurece el tejido, que es extremadamente blando y frágil, y elimina cualquier microorganismo que pudiera destruirlo.

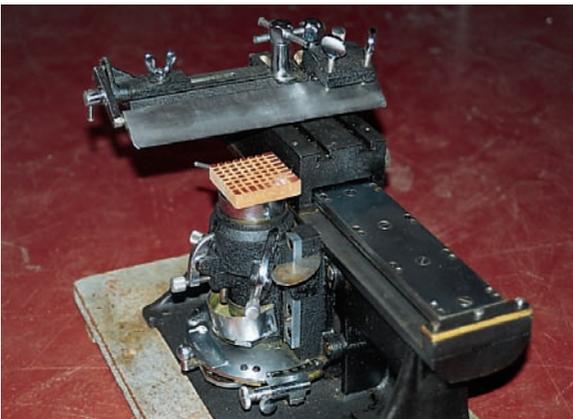
**formol** Solución acuosa del gas formaldehído, el fijador más habitual para tejidos corporales.

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 **micrótopo** (literalmente, «aquello que corta en finas láminas»). Las secciones que se preparan para examinarlas al microscopio óptico suelen tener un espesor de 10 a 80  $\mu\text{m}$ , y las que se preparan para el microscopio electrónico, por lo general menos de 1  $\mu\text{m}$ . (Por alguna razón, los cortes de tejido cerebral suelen denominarse *secciones*).

Un micrótopo consta de tres partes: una cuchilla, una plataforma donde se coloca el tejido y un mecanismo que hace avanzar la cuchilla (o la plataforma) lo justo después de cada corte, de modo que pueda cortarse otra sección. En la mayoría de los casos, la plataforma incluye un accesorio que congela el encéfalo, endureciéndolo lo suficiente para poder cortarlo en finas secciones. En la Figura 2.7 se muestra un micrótopo. 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. Esta 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 2.7*).

Figura 2.7 ▶ Micrótopo



Tras haber cortado el tejido, las secciones se montan sobre portaobjetos de vidrio y 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 montaje*, y se coloca una lámina de cristal muy fina (cubreobjetos) sobre ellas. El medio de preparación mantiene fijo el cubreobjetos. En *MyPsychKit 2.1 Métodos histológicos*, pueden verse estos procedimientos.

**mypsyckit**  
Where learning comes to life!

Animación 2.1  
Métodos histológicos

## 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, pero no se dejarán ver los detalles más finos. Por esta razón, el estudio de la neuroanatomía microscópica requiere tinciones histológicas específicas. Los investigadores han creado 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 2.8 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 2.8*). La tinción no tiñe selectivamente los somas celulares *neuronaes*: todas las células, ya sean neuronas o neuroglia, quedan teñidas por igual. Le corresponde al investigador determinar cuál es cuál, en función de su tamaño, forma y localización.

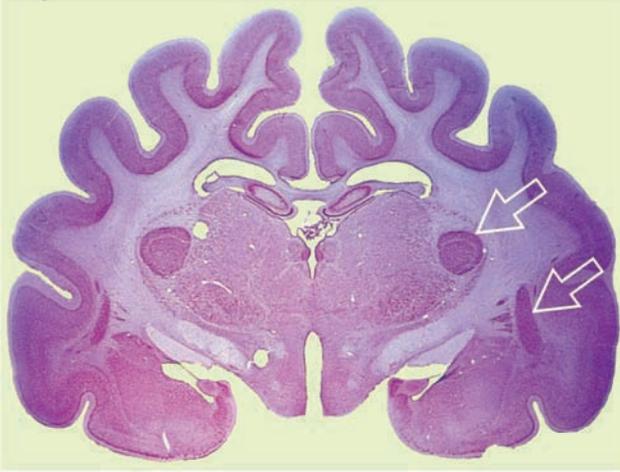
**perfusión** Proceso mediante el cual se reemplaza la sangre de un animal por un líquido, tal como una solución salina o un fijador, al preparar el encéfalo para un examen histológico.

**micrótopo** Instrumento que produce láminas muy finas de tejidos corporales.

**Figura 2.8** ▶ Sección frontal del encéfalo de un gato

El encéfalo se ha 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.)



## Microscopia electrónica

El microscopio óptico tiene una escasa capacidad de resolución espacial para apreciar pequeños detalles, ya que, debido a la propia naturaleza de la luz, una magnificación o aumento mayor de aproximadamente 1.500 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 de transmisión**. Se pasa un haz de electrones de un lado a otro de una fina lámina del tejido a examinar y el haz de electrones proyecta una imagen del tejido en una pantalla fluorescente, que puede fotografiarse o escanearse mediante un ordenador. Las microfotografías electrónicas así producidas pueden aportar información sobre detalles estructurales del orden de unas pocas decenas de nanómetros (véase la **Figura 2.9**).

Un **microscopio electrónico de barrido** proporciona menos amplificación que un microscopio electrónico de transmisión estándar, el cual transmite el haz de electrones a través del tejido. En cambio, muestra los objetos en tres dimensiones. Para ello, el microscopio explora el tejido mediante un haz de electrones que se desplaza, un detector recibe la información de la reflexión del haz y un ordenador produce una imagen tridimensional muy detallada (véase la **Figura 2.10**).

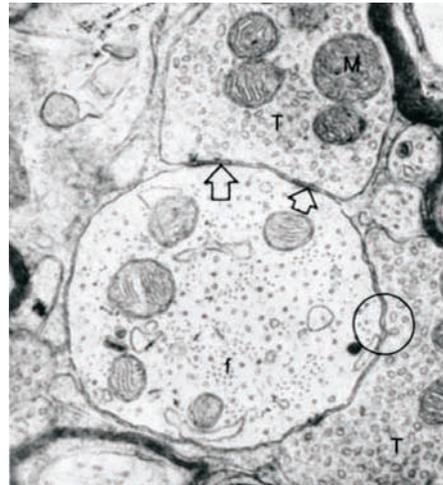
## Microscopio confocal con láser

La microscopia convencional o electrónica de transmisión requiere que el tejido se corte en finas secciones,

**Figura 2.9** ▶ Sección a través de una sinapsis axodendrítica

En esta 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 constituye 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. Reproducido con autorización.)



pero la invención del **microscopio confocal con láser** permitió ver detalles en el interior de secciones gruesas de tejido o incluso en bloques de tejido en cultivo o en las capas superiores de tejido de un cerebro vivo. El microscopio confocal requiere que se tiñan con un tinte fluorescente aquellas células o partes de la célula que nos interesan. (Este procedimiento, denominado *inmunoquímica*, se describe en el próximo apartado de este capítulo). Por ejemplo, se pueden marcar con un tinte fluorescente las neuronas que producen un tipo específico de péptido. Un láser produce un rayo de luz de una determinada longitud de onda que se refleja en un espejo *dicroico* —un tipo especial de espejo que transmite

**microscopio electrónico de transmisión** Microscopio que hace pasar un haz de electrones enfocado a través de finas secciones de tejido para poner de manifiesto detalles extremadamente pequeños.

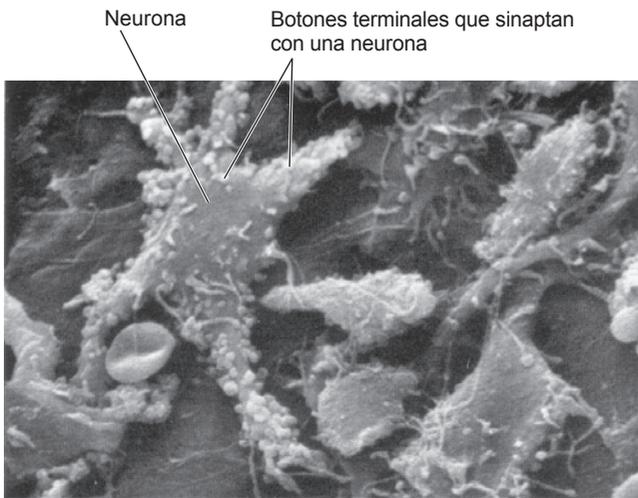
**microscopio electrónico de barrido** Microscopio que proporciona información tridimensional sobre la forma de la superficie de un pequeño objeto, explorando el objeto con un fino haz de electrones.

**microscopio confocal con láser** Microscopio que aporta imágenes de alta resolución de diversas profundidades de una sección gruesa de tejido que contiene moléculas fluorescentes, mediante la exploración del tejido con la luz de un rayo láser.

### Figura 2.10 ▶ Neuronas y neuroglia

Microfotografía electrónica de barrido, utilizada para visibilizar neuronas y neuroglia.

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

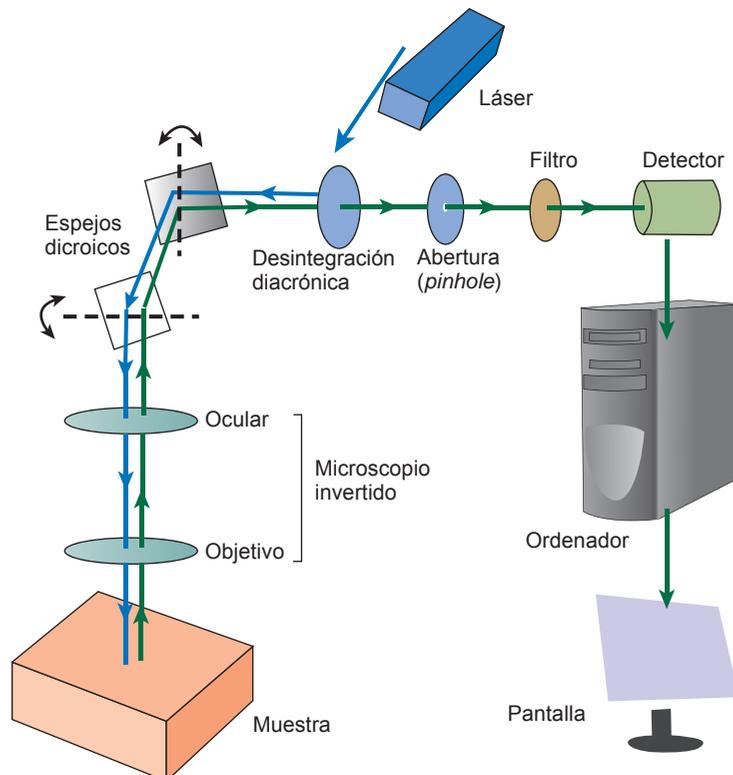


la luz de ciertas longitudes de onda y refleja las de otras—. Las lentes del microscopio enfocan la luz láser en una determinada profundidad en el tejido. Esta luz desencadena la fluorescencia en el tejido, que atraviesa las lentes y se transmite a través del espejo dicróico a una abertura (*pinhole*). Esta abertura bloquea la luz extraña causada por la dispersión dentro del tejido, y la luz que atraviesa la abertura se mide mediante un detector. Dos espejos móviles hacen que la luz láser explore el tejido, lo que proporciona a un ordenador la información precisa para formar una imagen de una sección de tejido localizada a una profundidad determinada dentro de la muestra. Si se realizan múltiples exploraciones mientras se mueve la localización de la abertura, se puede obtener un cúmulo de imágenes de secciones a través del tejido —recuérdese que puede ser tejido vivo— (véase la *Figura 2.11*).

En la *Figura 2.12* se ilustra el uso del microscopio confocal en el hipocampo de un ratón vivo anestesiado (Mizrahi y cols., 2004). Se abrió el cráneo y se seccionó la corteza cerebral de modo que pudieran obtenerse imágenes del interior del hipocampo. Se aplicaron métodos genéticos moleculares para insertar en el ADN del animal un gen que produce una proteína fluorescente en ciertas neuronas del hipocampo. Mizrahi y sus

### Figura 2.11 ▶ Microscopio confocal

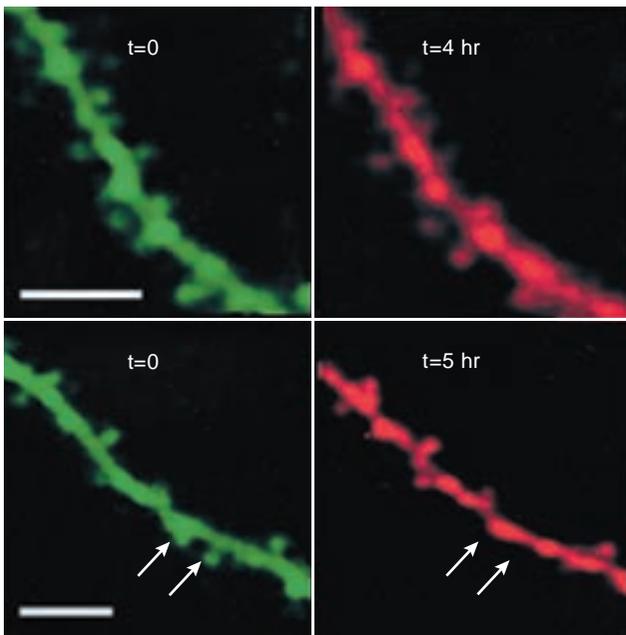
Este gráfico simplificado y esquemático muestra el microscopio confocal con láser.



**Figura 2.12** ▶ Ramificaciones de las dendritas

Estas fotografías de ramificaciones de las dendritas de neuronas hipocámpicas de un ratón vivo se obtuvieron mediante un microscopio confocal con láser. Las imágenes demuestran que las crisis causadas por la inyección de drogas provocaron la pérdida de algunas espinas dendríticas.

(De Mizrahi, A., Crowley, J. C., Shtoyerman, E. y Kart, L. C.: *Journal of Neuroscience*, 2004, 24, 3.147-3.151. Copyright © 2004 por la Society for Neuroscience. Reproducido con autorización de la Society for Neuroscience.)



colaboradores tomaron imágenes de cada dendrita de esas neuronas antes y después de inducir convulsiones en los animales administrándoles drogas excitadoras. Las imágenes obtenidas antes de las convulsiones están en verde y las realizadas entre cuatro y cinco horas después, en rojo. Como se puede ver, en los animales en los que se provocaron convulsiones hubo pérdida de espinas dendríticas (flechas), pero no así en los animales de referencia (véase la *Figura 2.12*).

## Marcado de conexiones neurales

Supongamos que nos interesa averiguar cuáles son los mecanismos neurales que controlan la conducta reproductora, y para empezar, quisiéramos estudiar la fisiología de la conducta sexual de ratas hembra. Pues bien, a partir de algunas pistas obtenidas leyendo artículos de experimentos realizados por otros investigadores y 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

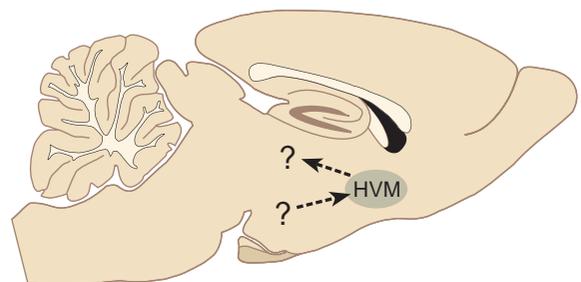
ventromedial del hipotálamo (HVM), y a las ratas del grupo de referencia una lesión falsa. Después de unos cuantos días de recuperación, se acomoda (individualmente, por supuesto) a los animales con ratas macho. Las hembras del grupo de referencia respondieron positivamente a la atención de los machos: aceptaron la conducta de cortejo, a lo que siguió la copulación. Por el contrario, las hembras con lesiones en el HVM la rechazaron 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 solo, 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 activado por las hormonas sexuales adecuadas. Entonces, ¿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 este 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 2.13*).

**Figura 2.13** ▶ Marcado de circuitos neurales

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.



¿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, pues, 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 probable 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. Por tanto, 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 las transportan 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. Por ejemplo, para descubrir el destino de axones eferentes localizados dentro del HVM podemos inyectar una minúscula cantidad de **PHA-L** (una proteína que se encuentra en las judías) dentro del núcleo. (Por supuesto, utilizaremos un instrumento estereotáxico para hacerlo). Las dendritas absorben las moléculas de PHA-L y las transportan atravesando el soma hasta el axón, por donde viajan mediante transporte axoplásmico rápido hasta los botones terminales. En pocos días las células están repletas de moléculas de PHA-L en su totalidad: las dendritas, el soma, el axón y todas sus ramificaciones y los botones terminales. 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 2.14**).

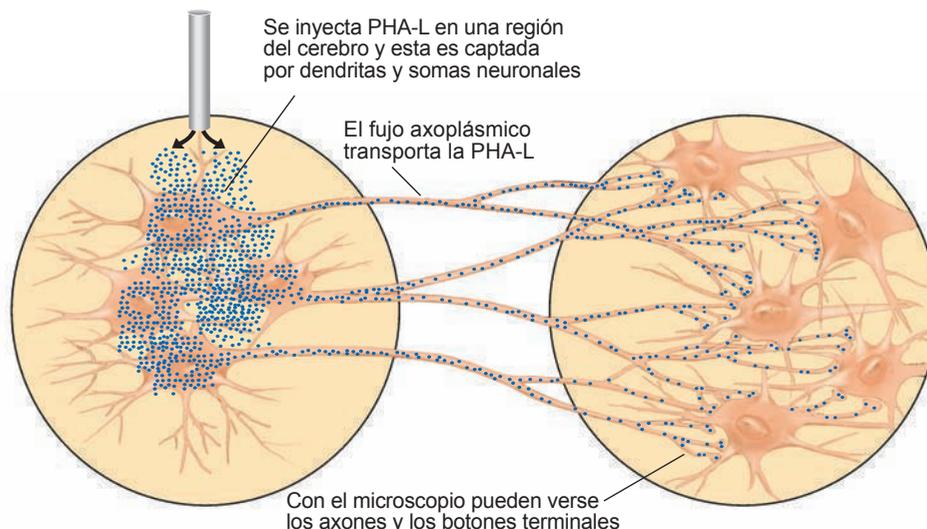
Los **métodos inmunocitoquímicos** sacan provecho de las reacciones inmunitarias. El sistema inmunitario del organismo tiene la capacidad de producir anticuerpos en respuesta a los antígenos. Los *antígenos* son proteínas (o péptidos), como las que se encuentran en la superficie de las bacterias o los virus. Los *anticuerpos*, que también son proteínas, son producidos por los leucocitos

**método de marcado anterógrado** Método histológico que marca los axones y botones terminales de neuronas cuyos somas celulares se encuentran en una región determinada.

**PHA-L** *Phaseolus vulgaris leucoagglutinin*. Proteína que se encuentra en las judías y se utiliza como marcador anterógrado. La absorben las dendritas y el soma de la célula y la transportan hasta el extremo del axón.

**método inmunocitoquímico** Método histológico que utiliza anticuerpos radioactivos o anticuerpos ligados a una molécula teñida para indicar la existencia de determinadas proteínas de péptidos.

Figura 2.14 ► Utilización de PHA-L para marcar los axones eferentes



de la sangre para destruir a los microorganismos invasores. Los anticuerpos o bien son segregados por los leucocitos o bien se sitúan sobre su superficie y, al igual que los receptores de los neurotransmisores, se localizan sobre la membrana de las neuronas. Cuando los antígenos presentes en la superficie del microorganismo invasor entran en contacto con los anticuerpos que los reconocen, estos desencadenan el ataque de los leucocitos sobre el invasor.

Los biólogos moleculares han puesto a punto 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 los cuales reaccionan con otras sustancias y tiñen el tejido de color marrón, mientras que otros son fluorescentes: brillan cuando son expuestos a una luz de una determinada longitud de onda. Entonces, 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, y 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 2.15 muestra cómo se puede utilizar la PHA-L para identificar las eferencias de una región determinada del encéfalo. En un experimento se inyectaron moléculas de esta sustancia en el HVM y, dos días después, cuando las neuronas de esa región habían

absorbido y transportado a los extremos de sus axones la PHA-L, se sacrificó al animal. En la Figura 2.15a se indica el lugar de la inyección: como se puede ver, los somas celulares y las dendritas cercanas están llenos de lecitina (véase la **Figura 2.15a**). En la Figura 2.15b se presenta una microfotografía de la sustancia gris periacueductal (SGPA). Esta región contiene algunos axones y botones terminales marcados (en dorado), lo cual demuestra que algunos axones eferentes del HVM terminan en la SGPA (véase la **Figura 2.15b**).

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 SGPA) y ver qué sucede cuando se lesiona cada una de ellas. Supongamos 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 realizado y algunos de los resultados obtenidos se expondrán en el Capítulo 5).

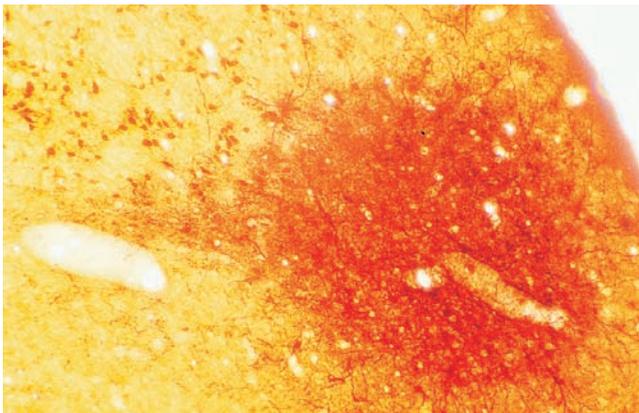
## Marcado de axones aferentes

Trazar los axones eferentes del HVM solo 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 sucede con los circuitos que se encuentran *antes* del HVM?, ¿interviene de algún modo el HVM en el análisis de la información

### Figura 2.15 ▶ Método de marcado anterógrado

Se inyectó PHA-L en el núcleo ventromedial del hipotálamo, donde fue captado por las dendritas y transportado a través de los axones de las células hasta sus botones terminales. (a) Lugar de la inyección. (b) Axones y botones terminales de la sustancia gris periacueductal marcados.

(Cortesía de Kirsten, Nielsen, Ricciardi y Jeffrey Blaustein, University of Massachusetts.)



(a)



(b)

sensorial (como la visión, el olor o el contacto 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 averiguar cuáles son las regiones del encéfalo que forman parte de 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**.

El término *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**, que 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, bajo la cual las moléculas de oro fluorado emiten fluorescencia. Así, se encontrará que la amígdala medial es una de las regiones que aportan aferencias al HVM (véase la **Figura 2.16**).

Los métodos de marcado anterógrado y retrógrado que se han descrito hasta aquí identifican un solo eslabón de una cadena de neuronas —neuronas cuyos

#### Figura 2.16 ► 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 microfotografía muestra estos somas celulares, localizados en la amígdala medial.

(Cortesía de Yvon Delville, *Medical School*, University of Massachusetts.)



axones entran o salen de una región cerebral determinada—, mientras que 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 retrógrado más eficaz emplea un **virus de la seudorrabia**: una forma debilitada del virus herpes del cerdo que originalmente se concibió como vacuna. Para el marcado transneuronal anterógrado se utiliza una variedad del **virus del herpes simple**, que se inyecta directamente en una región cerebral, es captado por las neuronas del lugar y las infecta. Luego se extiende a través de las neuronas infectadas y finalmente es liberado, contagiando la infección a las neuronas con las que establece conexiones sinápticas.

Cuanto más espera el investigador tras inyectar el virus, mayor es la cantidad de neuronas que llegan a infectarse. Después de que se haya sacrificado el animal y se haya seccionado su encéfalo, se aplican métodos inmunocitoquímicos 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 trayectoria 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 que no son relevantes en esta exposición).

Combinándolos, los métodos de marcado anterógrado y retrógrado—incluyendo los métodos transneurales— permiten descubrir circuitos de neuronas interrelacionadas. Así, estos métodos contribuyen a obtener un «diagrama del cableado neural» del encéfalo (véase la **Figura 2.17**). Provistos de otros métodos de investigación (incluidos algunos de los que se

**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 región concreta.

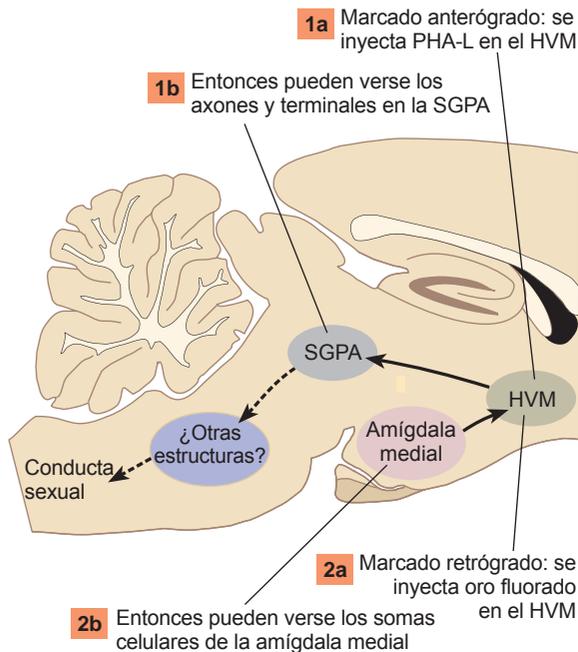
**oro fluorado** Tinción que sirve como marcador retrógrado. Lo absorben los botones terminales y lo transportan de vuelta al soma celular.

**virus de la seudorrabia** Forma debilitada del virus del herpes del cerdo utilizado para el marcado transneuronal retrógrado. Marca una serie de neuronas que están interconectadas mediante sinapsis.

**virus del herpes simple** Forma del virus del herpes que se utiliza para el marcado transneuronal anterógrado. Marca una serie de neuronas que están interconectadas mediante sinapsis.

**Figura 2.17** ▶ Resultado de los métodos de marcado

En la figura se representan una de las aferencias al HVM y una de sus eferencias, puestas de manifiesto por los métodos de marcado anterógrado y retrógrado.



describirán más adelante en este capítulo), se puede tratar de descubrir las funciones de cada uno de los componentes de dicho circuito.

## Estudio de la estructura del cerebro humano *in vivo*

Hay muy buenas razones para investigar las funciones del encéfalo de otros animales aparte de los seres humanos, y 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 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 ciudad 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 progresó 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, que habitualmente se denomina *exploración TAC*, funciona como sigue: se coloca la cabeza del paciente en un amplio cilindro de forma ovalada, que 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 2.18**).

**Figura 2.18** ▶ Tomografía axial computarizada

(© Larry Mulvihill/Rainbow.)



**tomografía axial computarizada (TAC)** Técnica que se sirve de un ordenador para analizar los datos obtenidos mediante una exploración por rayos X y proporciona una imagen bidimensional de una «sección» del cuerpo.

En la Figura 2.19 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, y la paciente perdió la percepción consciente de la parte izquierda de su cuerpo y de los estímulos localizados a su izquierda. Se puede ver el daño como una mancha blanca en el lado inferior izquierdo de la imagen 5 (véase la *Figura 2.19*).

Una radiografía incluso más detallada de lo que hay en el interior de la cabeza de una persona la proporciona una técnica conocida como **resonancia magnética (RM)**. El equipo de RM se parece al del TAC, pero no utiliza rayos X. En lugar de ello, hace pasar un campo magnético extremadamente intenso a través de la cabeza del paciente. Cuando se coloca el cuerpo de un sujeto en un intenso campo magnético, los núcleos de algunos átomos de moléculas del organismo rotan siguiendo una determinada alineación. Si entonces se hace pasar una onda de radiofrecuencia a través del cuerpo, dichos núcleos emiten ondas de radio. Las diferentes moléculas emiten energía a diferentes frecuencias, de modo que el equipo de RM se ajusta para detectar la radiación procedente

de los átomos de hidrógeno. Ya que la concentración de estos átomos en los distintos tejidos es diferente, el equipo puede utilizar la información para elaborar imágenes de secciones del encéfalo. A diferencia de las imágenes de TAC, que por lo general se limitan a un plano horizontal, las de RM pueden obtenerse también en un plano sagital o uno frontal (véase la *Figura 2.20*).

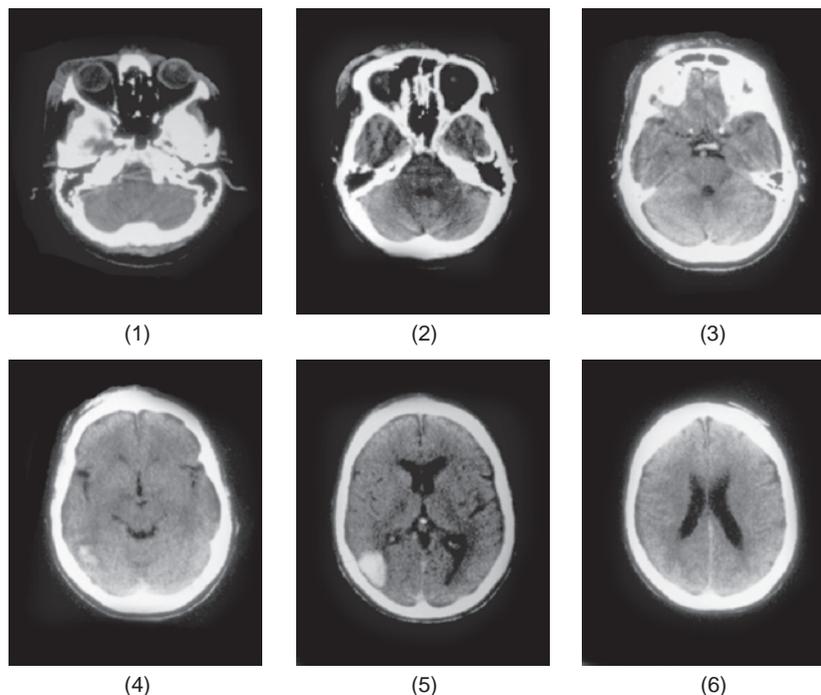
Como se aprecia en la Figura 2.20, en las imágenes de RM se puede distinguir entre las regiones de sustancia gris y las de sustancia blanca, de modo que pueden verse los principales fascículos de fibras (tales como el cuerpo calloso). Sin embargo, los fascículos de fibras más pequeños no pueden verse en estas exploraciones, salvo que se emplee una versión especial de la RM que permite ver, incluso, pequeños fascículos de fibras y marcar haces de fibras. Veamos cómo. Por encima del cero absoluto, todas las moléculas se mueven en direcciones aleatorias debido a la agitación térmica; por tanto, cuanto mayor es la temperatura, más rápido resulta el

**resonancia magnética (RM)** Técnica con la que se pueden obtener imágenes precisas del interior del cuerpo. Implica la interacción entre ondas de radio y un intenso campo magnético.

### Figura 2.19 ▶ Tomografía axial computarizada de una lesión cerebral

El paciente tenía una lesión en el área parieto-occipital derecha (imagen 5). La lesión se ve en blanco debido a la hemorragia: la sangre absorbe más radiación que el tejido cerebral adyacente. La zona rostral se sitúa arriba, la caudal abajo; los lados izquierdo y derecho están invertidos. La imagen 1 muestra una sección a nivel de los ojos y la base del encéfalo.

(Cortesía de J. McA, Jones, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)



**Figura 2.20** ▶ Resonancia magnética siguiendo un plano sagital medio de un encéfalo humano

(Foto por cortesía de Philips Medical Systems.)

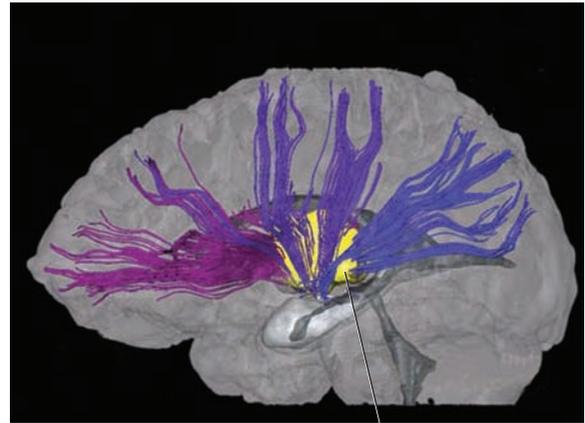


movimiento aleatorio. Las **imágenes tensoriales de difusión (ITD)** se benefician del hecho de que el movimiento de las moléculas de agua en los fascículos de sustancia blanca no es aleatorio sino que tiende a realizarse en una dirección paralela a la de los axones que constituyen dichos fascículos. La RM utiliza la información relativa al movimiento de las moléculas de agua para determinar la localización y orientación de los fascículos de axones de la sustancia blanca. En la Figura 2.21 se presenta una vista sagital de algunos de los axones que se proyectan

**Figura 2.21** ▶ Imágenes tensoriales de difusión

En esta imagen tensorial de difusión, vista sagital, se observan algunos de los axones que se proyectan desde el tálamo hasta la corteza cerebral en el cerebro humano.

(De Wakana, S.; Jian, H.; Nagae-Poetscher, L. M.; Van Zijl, P. C. M., y Mori, S. *Radiology*, 2004, 230, 77-87. Reproducido con autorización.)



Tálamo

desde el tálamo hasta la corteza cerebral del encéfalo humano según ponen de manifiesto las imágenes tensoriales de difusión. El ordenador añade colores para distinguir los diferentes fascículos de axones. (Véase la **Figura 2.21**).

**imágenes tensoriales de difusión (ITD)** Método de neuroimagen que emplea una RM modificada para poner de manifiesto haces de axones miélnicos en el cerebro humano *in vivo*.

## Resumen intermedio

### Ablación experimental

El objetivo de la investigación en Neurociencia comportamental es entender qué funciones cerebrales se requieren para llevar a cabo una conducta determinada y luego saber dónde se localizan los circuitos neurales que ejecutan esas 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. Para ello, se efectúa una lesión subcortical con la ayuda de un equipo estereotáxico, se obtienen las coordenadas en un atlas estereotáxico y luego se sitúa la punta del electrodo o de la cánula en el objetivo. Se realiza una lesión haciendo pasar corriente de RF a través del electrodo o infundiendo un aminoácido excitador a través de la cánula, produciendo así una lesión

excitotóxica. La ventaja de estas lesiones es que solo destruyen los somas celulares de las neuronas, pero 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 perfunde el encéfalo con una solución salina, se extrae del cráneo y se conserva en un fijador como el formol. Se utiliza un micrótopo 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 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. Los microscopios confocales proporcionan imágenes de «láminas» de tejido que pueden descubrir la presencia de determinadas moléculas, incluso en un tejido vivo.

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 dicha región a otras partes del encéfalo) se descubren con métodos de marcado anterógrado, como el que utiliza PHA-L. Las conexiones aferentes (aquellas que llevan información a dicha región 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 el método

de marcado transneuronal. El virus de la seudorrabia puede utilizarse como marcador retrógrado y una variedad del virus del herpes simple, como marcador anterógrado.

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. Las imágenes tensoriales de difusión utilizan una modificación de la RM para visibilizar fascículos de axones mielínicos en un cerebro humano *in vivo*.

En la **Tabla 2.1** 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 pues, las diferentes percepciones y respuestas comportamentales implican diferentes pautas de actividad cerebral. Por ello, los investigadores han elaborado métodos para registrar estas pautas o para producirlas 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 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.

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 y 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. Supongamos que, sabiendo esto, nos planteamos si la actividad de las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas varía durante las diferentes fases del sueño. Para averiguarlo, se registraría con microelectrodos la actividad de dichas neuronas, ya que los **microelectrodos** tienen una punta muy fina, lo suficientemente pequeña para poder registrar la actividad eléctrica de neuronas individuales. Por lo general esta técnica se denomina **registro de neuronas individuales** o de unidades (una unidad se refiere a una neurona individual).

Puesto que se quiere registrar la actividad de neuronas individuales durante un largo período de tiempo

**microelectrodo** Electrodo muy fino utilizado generalmente para registrar la actividad de neuronas individuales.

**registro de unidades individuales** Registro de la actividad eléctrica de una sola neurona.

Tabla 2.1 ► 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
	Lesión excitotóxica; utiliza aminoácidos excitadores como el ácido caínico	Destruye solo 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 control
Situar electrodos o cánulas en una región específica dentro del cerebro	Cirugía estereotáxica	Consultar un atlas estereotáxico para determinar las coordenadas
Encontrar la sede de la lesión	Perfusión, fijación, sección del cerebro 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 mediante sinapsis	Método de marcado transneuronal; utiliza el virus de la seudorrabia (para el marcado retrógrado) o el virus del herpes simple (para el marcado anterógrado)	
Identificar la localización de la lesión en el cerebro humano <i>in vivo</i>	Tomografía axial computarizada (TAC)	Muestra «láminas» del cerebro; utiliza rayos X
	Resonancia magnética	Muestra «láminas» del cerebro; imagen más detallada que la de TAC; utiliza un campo magnético y ondas de radio
Identificar la localización de haces de fibras en el cerebro humano <i>in vivo</i>	Imágenes tensoriales de difusión (ITD)	Muestra haces de axones mielínicos; se basa en la RM
Revelar detalles de las células en finas secciones de tejido	Microscopia confocal con láser	Puede utilizarse para ver «láminas» de tejido en el cerebro <i>in vivo</i> ; requiere que existan moléculas fluorescentes en el tejido

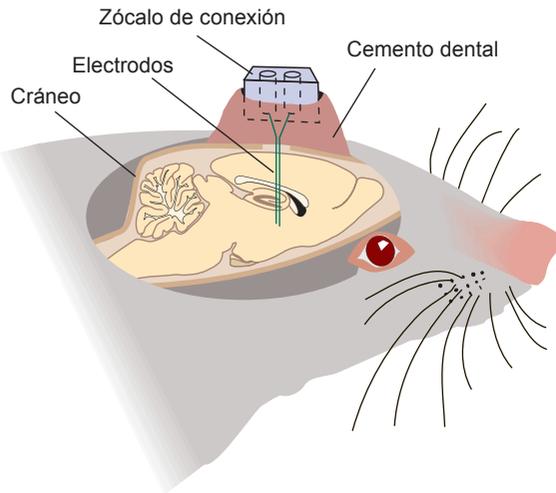
en animales no anestesiados, se elegirán electrodos que duren más. Para ello, se puede conseguir un juego de cables muy finos, unidos en un manojo, que están eléctricamente aislados, de modo que solo sus puntas quedan sin recubrir.

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

estos se fijan al cráneo del animal con una pasta que en un principio se ideó para uso de los dentistas (cemento dental). Después, 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 2.22**).

**Figura 2.22** ▶ Microelectrodos

En este esquema se representa un grupo de electrodos unidos permanentemente al cráneo mediante una base de cemento.



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 de este 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, que 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 4, 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 tales neuronas tienen un efecto *inhibidor* sobre dicho tipo de sueño. Es decir, el sueño REM no puede ocurrir hasta que esas neuronas dejan de descargar.

## 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 utilizan

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 para 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, que en la mayoría de las ocasiones es tejido cicatricial producido por un daño cerebral ocurrido años antes. Habitualmente, la actividad eléctrica del encéfalo humano se registra mediante electrodos pegados al cuero cabelludo y se muestra en un *polígrafo*.

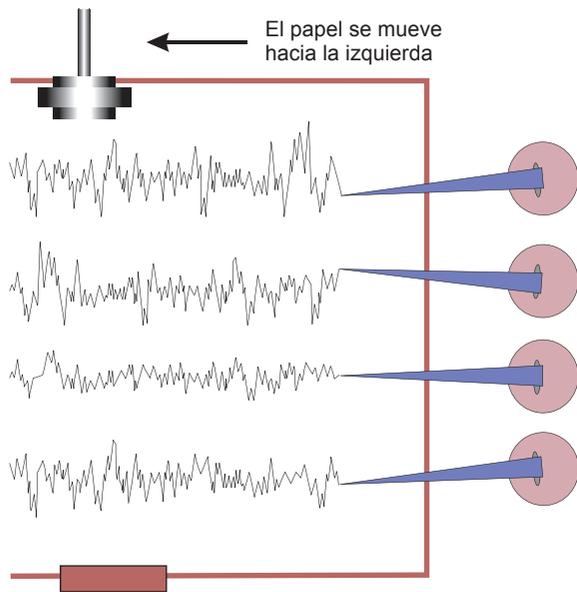
Un polígrafo contiene un mecanismo que hace avanzar una larga tira de papel sobre la que escriben una serie de plumillas. Estas básicamente son manecillas de grandes voltímetros, que se mueven hacia arriba y abajo en respuesta a la señal eléctrica que les envían los amplificadores biológicos. (Por lo general, la información se almacena en un ordenador y se presenta en una pantalla en vez de imprimirse en papel). En la Figura 2.23 se representa un registro de la actividad eléctrica obtenido mediante macroelectrodos situados en varios lugares del cuero cabelludo de un sujeto (véase la *Figura 2.23*). Dichos registros se llaman **electroencefalogramas (EEG)**, o «escritos de la electricidad de la cabeza». Pueden utilizarse para el diagnóstico de la epilepsia o para estudiar las fases de sueño y vigilia, las cuales se asocian con patrones de actividad eléctrica característicos.

Otra aplicación del EEG es supervisar el estado del encéfalo durante intervenciones que, en principio, pueden dañarlo. El autor presencié una de estas intervenciones hace varios años.

**macroelectrodo** Electrodo utilizado para registrar la actividad eléctrica de una gran cantidad de neuronas en una región específica del encéfalo. Su tamaño es mucho mayor que el de un microelectrodo.

**electroencefalograma (EEG)** Registro del potencial eléctrico cerebral obtenido mediante electrodos situados sobre el cuero cabelludo.

Figura 2.23 ▶ Registro poligráfico



La Sra. F. sufrió un leve ataque cardíaco y las pruebas posteriores indicaron que padecía una considerable arteriosclerosis, generalmente denominada «endurecimiento de las arterias». Muchas de sus arterias se habían estrechado debido a placas arterioscleróticas ricas en colesterol. Un trombo, formado en una parte especialmente estrecha de una de sus arterias coronarias, fue lo que provocó el ataque.

Meses después de su ataque al corazón, la Sra. F. tuvo varios *ataques isquémicos transitorios*, breves episodios de síntomas neurológicos que al parecer se deben 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 remitió a un neurólogo, quien le recomendó hacerse un angiograma. Este reveló que su arteria carótida izquierda estaba casi totalmente obstruida. El neurólogo aconsejó a la Sra. F. que consultara al neurocirujano, y este la urgió a someterse a una intervención quirúrgica en la que se extraería la placa que 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 equipo 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 lentitud. 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 dejó 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 ocluida 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 uno de los lados abastecido de sangre y oxígeno. El único modo que tiene el cirujano de saberlo es poder disponer en cada momento 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 quirúrgica.

## Magnetoencefalografía

Como sin 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 *SQUID*, o «dispositivos superconductores de interferencias cuánticas») capaces de detectar campos magnéticos que son de aproximadamente una

milmillonésima parte del tamaño del campo magnético de la tierra. La **magnetoencefalografía** se realiza mediante *neuromagnetómetros*, instrumentos que contienen varios SQUID 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 2.24 contiene 275 SQUID. Este equipo puede utilizarse en la práctica clínica, por ejemplo, para localizar el foco de crisis epilépticas y así poder extirparlas quirúrgicamente. También puede usarse en experimentos para cuantificar la actividad cerebral regional asociada a la percepción de diversos estímulos o a la ejecución de varias conductas o tareas cognitivas (véase la *Figura 2.24*).

## 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 estimarse. Para ello, el investigador inyecta **2-desoxiglucosa (2-DG)** radioactiva 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*.

El término **autorradiografía** podría traducirse como «escribir con la propia radiación». Sobre un portaobjetos se monta una sección del encéfalo y 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, y esta se manifiesta en la emulsión revelada como puntos oscuros. En la Figura 2.25 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.

**mypsyckit**  
Where learning comes to life!

Animación 2.2  
Autorradiografía

En el Capítulo 4 se describen dichos núcleos y sus funciones (véase la *Figura 2.25*). En *MyPsychKit 2.2, Autorradiografía*, puede verse este procedimiento.

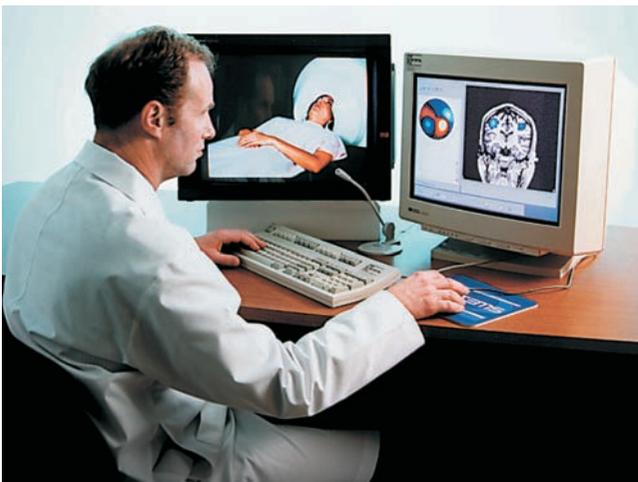
Otro método para identificar las regiones activas del encéfalo se beneficia del hecho de que cuando las neuronas son estimuladas (por ejemplo, por los botones terminales que establecen sinapsis con ellas) determinados genes del núcleo, a los que se llama *genes de expresión temprana*, son activados y se producen proteínas específicas. Estas proteínas se unen entonces a los cromosomas del núcleo y 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

Figura 2.24 ► Magnetoencefalografía

El neuromagnetómetro se muestra a la izquierda de la pantalla. En la parte derecha de esta 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 grupos de neuronas activadas sincrónicamente gracias al campo magnético inducido por su actividad eléctrica. Utiliza un conjunto de elementos superconductores de interferencia cuántica o SQUID.

**2-desoxiglucosa (2-DG)** Azúcar que penetra en las células junto con la glucosa pero que no se metaboliza.

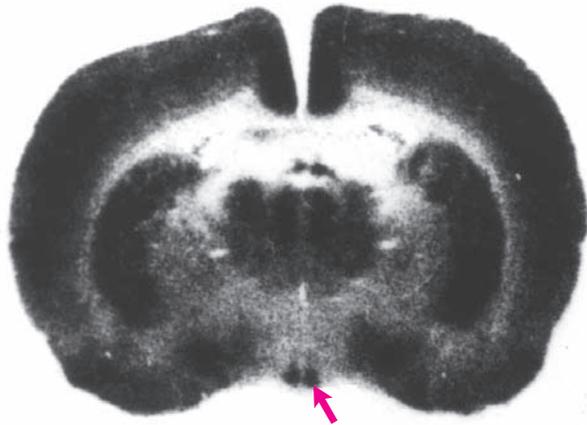
**autorradiografía** Procedimiento que localiza sustancias radioactivas en una sección de tejido. La radiación pone de manifiesto una emulsión fotográfica o un fragmento de película que recubre el tejido.

**Fos** Proteína que se produce en el núcleo de una neurona en respuesta a la estimulación sináptica.

**Figura 2.25** ▶ Autorradiografía con 2-DG

Esta sección frontal del encéfalo de una rata (la zona dorsal se sitúa arriba) muestra 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. Reproducido con autorización.)



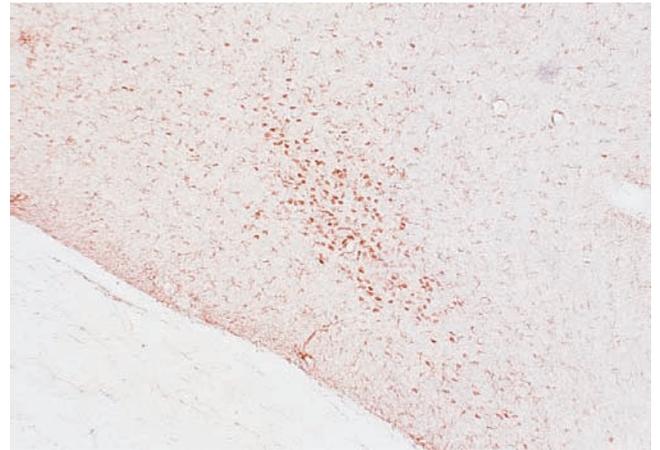
recordará, antes se estaba explicando una supuesta investigación acerca de los circuitos neurales implicados en la conducta sexual de la rata hembra. Supongamos que se quiere utilizar el método Fos en ese proyecto de investigación para ver qué neuronas se activan durante la actividad sexual de una rata hembra. Para ello, 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 2.26 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 región recibe aferencias de la amígdala medial (véase la **Figura 2.26**).

La actividad metabólica de regiones cerebrales específicas puede asimismo estimarse en el cerebro humano utilizando **neuroimagen funcional** —un método computarizado para detectar cambios químicos o metabólicos en el cerebro—. El primer método de neuroimagen funcional que se inventó fue la **tomografía por emisión de positrones (TEP)**. En primer lugar, al paciente se le inyecta 2-DG radioactiva. (Con el tiempo, la sustancia se degrada y sale de las células. La dosis que se administra a los pacientes humanos es inocua). Se coloca la cabeza del sujeto en un aparato similar al de un TAC,

**Figura 2.26** ▶ Localización de la proteína Fos

La microfotografía presenta una sección frontal del encéfalo de una rata hembra, siguiendo 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, Wellesley College.)



y al descomponerse las moléculas radioactivas de 2-DG, 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 diversas regiones de dicha sección (véase la **Figura 2.27**).

Uno de los inconvenientes de la TEP es su coste de funcionamiento, ya que, 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 solo dos minutos. Teniendo en cuenta que estas sustancias se descomponen tan deprisa, tienen que producirse 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 se encarga de él.

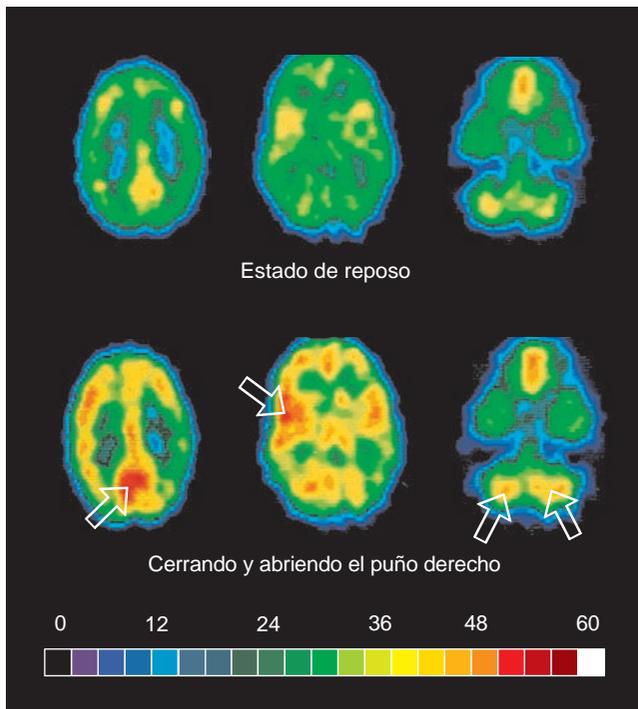
**neuroimagen funcional** Método computarizado para detectar cambios químicos o metabólicos en regiones concretas del cerebro.

**tomografía por emisión de positrones (TEP)** Método de neuroimagen funcional que revela la localización de un marcador radioactivo en un encéfalo vivo.

**Figura 2.27** ▶ Tomografía por emisión de positrones

En la fila superior de estas imágenes de TEP, sección horizontal, de encéfalos humanos pueden verse tres imágenes de una persona en estado de reposo. En la fila inferior se muestran tres imágenes de la misma persona mientras abría y cerraba el puño derecho. En ellas se observa una elevada absorción de 2-desoxiglucosa radioactiva en las regiones del cerebro encargadas del control del movimiento, lo que indica un alto grado de actividad metabólica en dichas áreas. Los diferentes colores que genera el ordenador indican diferentes índices de absorción 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.)



Otro inconveniente de la TEP es la relativamente baja resolución espacial de las imágenes (la imagen es borrosa). La resolución temporal es asimismo relativamente baja porque han de obtenerse muestras de los positrones que va emitiendo el cerebro durante bastante tiempo, lo que implica que probablemente pasen desapercibidos acontecimientos rápidos, efímeros, que suceden en el cerebro. Estas desventajas no se dan en la RM funcional, que se describe a continuación. No obstante, la exploración con TEP ofrece algo que la exploración con RM funcional no puede hacer: estima la concentración de determinadas sustancias químicas en diversas partes del encéfalo. Este procedimiento se describirá más adelante en este capítulo.

El método de neuroimagen con mejor resolución temporal y espacial se conoce como **resonancia**

**magnética funcional (RMf)**. Los ingenieros han llevado a cabo modificaciones de la RM existente y su *software* que permiten a los equipos obtener imágenes que indican el grado de metabolismo regional. La actividad cerebral se evalúa indirectamente al detectar los niveles de oxígeno en los vasos sanguíneos del encéfalo. El aumento de actividad de una región del encéfalo estimula el aporte sanguíneo a dicha región, lo que eleva el nivel de oxígeno en sangre local. El término técnico para referirse a este tipo de exploración es *BOLD*<sup>1</sup>: señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre. La RMf tiene una resolución mayor que la TEP y la exploración se puede realizar mucho más rápidamente. Así pues, proporciona una información más detallada acerca de la actividad en una región determinada del cerebro. En los capítulos siguientes de este libro se expondrán muchos estudios de neuroimagen que emplean RMf (véase la *Figura 2.28*).

## Estimulación de la actividad neural

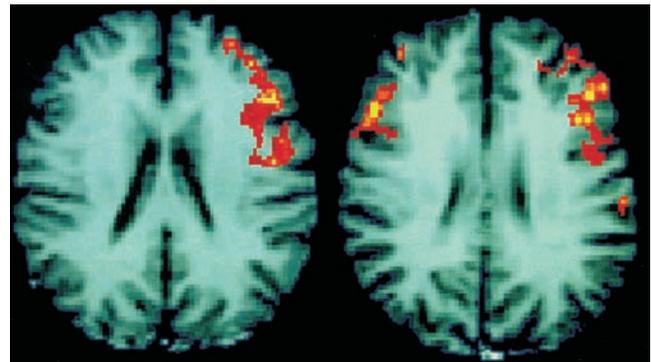
Hasta aquí, esta sección se ha dedicado a los métodos de investigación que evalúan la actividad de regiones específicas del encéfalo. Pero a veces se quiere cambiar artificialmente la actividad de dichas regiones para observar qué efectos tienen estos cambios en la conducta del

<sup>1</sup> *Blood oxygen level-dependent.*

**Figura 2.28** ▶ Resonancia magnética funcional

Estas imágenes de RMf del encéfalo humano muestran un aumento localizado del promedio de la actividad neural en varones (izquierda) y mujeres (derecha) mientras discernían si un par de palabras escritas rimaba.

(De Shaywitz, B, A. y cols.: *Nature*, 1995, 373, 607-609. Reproducido con autorización.)



**resonancia magnética funcional (RMf)** Método de neuroimagen funcional. Es una modificación del procedimiento de RM que permite calcular el metabolismo regional en el encéfalo, por lo general detectando cambios en el nivel de oxígeno en sangre.

animal. Por ejemplo, las ratas hembra copularán con ratas macho solo si ciertas hormonas sexuales femeninas están presentes, pero 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.

## Estimulación eléctrica y química

¿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 2.22; y la estimulación química se efectúa por lo general inyectando en el encéfalo una pequeña cantidad de un aminoácido excitador, como el ácido caínico o el ácido glutámico. El ácido glutámico (glutamato) es el principal neurotransmisor excitador que se encuentra en el encéfalo, y ambas sustancias estimulan los receptores glutamatérgicos, activando así las neuronas en las que se localizan estos receptores.

La inyección de sustancias en el encéfalo puede hacerse mediante un dispositivo 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. Días después,

se coloca una cánula más fina de una longitud adecuada dentro de la cánula guía y luego se inyecta una sustancia en el encéfalo. Como el animal tiene libertad de movimientos, se pueden observar los efectos de la inyección en su conducta (véase la *Figura 2.29*). En *MyPsychKit 2.3, Implantación de una cánula*, puede verse este procedimiento.

**mypsychkit**  
Where learning comes to life!

### Animación 2.3

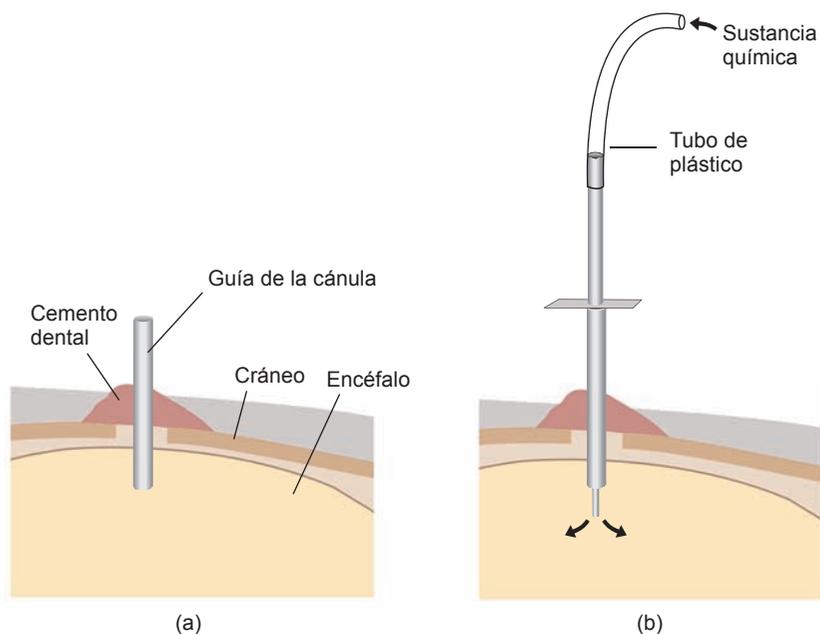
#### Implantación de una cánula

El principal inconveniente de la estimulación química es que resulta algo más compleja que la eléctrica: se requieren cánulas, tubos, bombas o jeringas especiales y soluciones esterilizadas de aminoácidos excitadores. No obstante, tiene una clara ventaja sobre la eléctrica: activa los somas celulares, pero no los axones. Puesto que solo los somas celulares (y por supuesto sus dendritas) contienen receptores glutamatérgicos, se puede estar seguro de que la inyección de un aminoácido excitador en una determinada región del cerebro excita las células allí localizadas, pero no los axones de otras neuronas que casualmente pasan por la región. Así pues, los efectos de la estimulación química son más circunscritos que los de la estimulación eléctrica.

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 destruirlas. Mientras que las dosis altas

**Figura 2.29** ▶ Cánula endocraneal

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.



de una solución concentrada destruyen las neuronas, las dosis bajas de una solución diluida solo las estimula.

¿Y respecto a los resultados del experimento que se estaba exponiendo? De hecho (como se verá en el Capítulo 5), la estimulación del HVM *sustituye* la acción de las hormonas sexuales femeninas. Por lo tanto, 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 incluye muchos tipos diferentes de neuronas: neuronas excitadoras, neuronas inhibitoras, interneuronas que forman parte de circuitos locales, neuronas de proyección que se comunican con diferentes regiones del encéfalo y neuronas que liberan o responden a una amplia gama de neurotransmisores y neuromoduladores. La estimulación de una región específica del cerebro con electricidad o con una sustancia química excitadora afecta a todas estas neuronas y no es probable que el resultado sea similar a la actividad cerebral normal, que implica la activación y la inhibición coordinada de muchas neuronas diferentes. Lo ideal sería que pudiéramos estimular o inhibir los grupos neuronales que nos interesan en una región dada del cerebro.

## Fotoestimulación

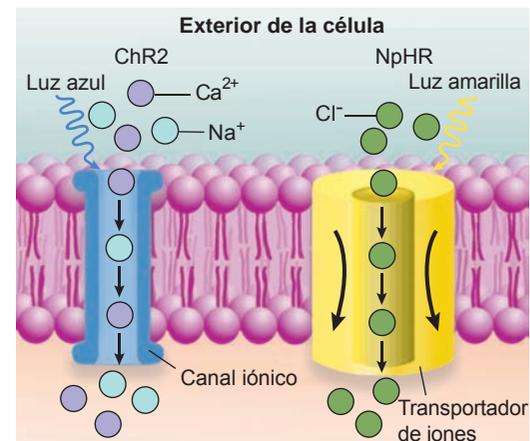
Los recientes avances científicos están proporcionando los medios para estimular o inhibir tipos específicos de neuronas en regiones específicas del encéfalo (Boyden y cols., 2005; Zhang y cols., 2007). En muchos organismos—incluso en organismos unicelulares tales como las algas y las bacterias— han evolucionado proteínas fotosensibles. Los investigadores han descubierto que una de estas proteínas, la *Rodopsina-canal-2* (*ChR2*), que se encuentra en las algas verdes, controla un canal iónico que, cuando se abre, permite el flujo a través de ella de iones de sodio, potasio y calcio. Cuando una luz azul incide en un canal iónico de *ChR2*, el canal se abre y la corriente de iones de sodio y calcio cargados positivamente despolariza la membrana. Una segunda proteína fotosensible, cuyo nombre latino es *Natronomonas pharaonis halorhodopsin* (*NpHR*), se encuentra en una bacteria y controla un transportador que ingresa cloruro dentro de la célula cuando es activada por una luz azul. Esta entrada de iones cargados negativamente hiperpolariza la membrana. La acción de ambas proteínas fotosensibles comienza y termina muy rápidamente cuando se enciende y apaga una luz de longitud de onda apropiada (Véase la **Figura 2.30**).

Se puede introducir *ChR2* y *NpHR* en neuronas incorporando los genes que las codifican al genoma de virus inocuos. Luego se inyectan los virus en el cerebro, donde infectan a las neuronas y comienzan a expresarse las proteínas, que están insertadas en la membrana de la

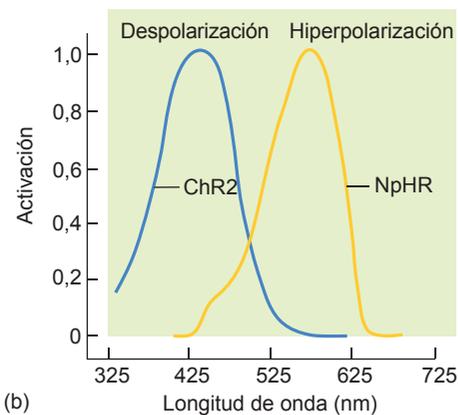
**Figura 2.30** ▶ Fotoestimulación

Pueden insertarse proteínas fotosensibles en membranas neurales mediante virus con modificación genética. (a) La luz azul provoca que los canales iónicos *ChR2* despolaricen la membrana y la luz amarilla que los transportadores *NpHR* la hiperpolaricen. (b) El gráfico muestra los efectos de diferentes longitudes de onda de luz sobre el potencial de membrana al actuar sobre las proteínas *ChR2* o *NpHR*. (c) Los pulsos de luz azul (flechas azules) produjeron potenciales de acción; los de luz amarilla, los efectos inhibitorios de la hiperpolarización.

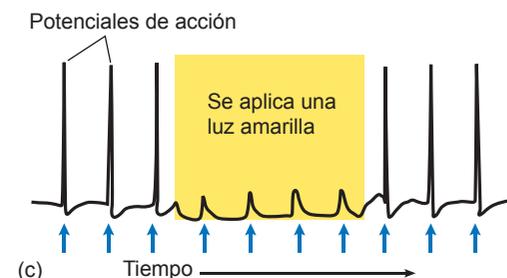
(Parte (a) modificada de Hausser, M. y Smith, S.L. *Nature*, 2007, 446, 617-619; y partes (b) y (c) modificadas de Zhang, F.; Wang, L. P.; Brauner, M.; Liewald, J. F.; Kay, K.; Watzke, N.; Wood, P. G.; Bamberg, E.; Nagel, G.; Gottschalk, A., y Deisseroth, K. *Nature*, 2007, 446, 633-639.)



(a)



(b)



(c)

célula. Los genes se pueden modificar de manera que las proteínas se expresen solo en tipos específicos de neuronas. De este modo, los investigadores pueden observar los efectos de activar o desactivar tipos específicos de neuronas en una región concreta del encéfalo.

Por supuesto, dado que la ChR2 y la NpHR son activadas por la luz, los investigadores necesitan hacer penetrar luz en el cerebro. Si las neuronas que expresan estas proteínas fotosensibles se localizan en la corteza cerebral, se puede taladrar un pequeño orificio en el cráneo y adherir sobre él diodos emisores de luz (DEL). Para activar las proteínas fotosensibles en las membranas de neuronas situadas en la profundidad del encéfalo, se pueden implantar fibras ópticas mediante cirugía estereotáxica, como si fueran electrodos o cánulas, y la luz se puede transmitir mediante dichas fibras.

La puesta a punto de estos procedimientos ha despertado gran interés entre los neurocientíficos ya que ofrecen una vía de estudio de las funciones de circuitos neurales específicos en el encéfalo. Algunos investigadores están estudiando el posible uso clínico de las proteínas fotosensibles. Por ejemplo, Bi y colaboradores (2006) utilizaron un virus para insertar genes de ChR2 en las células ganglionares de la retina de una cepa de ratones ciegos cuya retina carecía de fotorreceptores. Las células ganglionares de la retina son neuronas que reciben información de los fotorreceptores y transmiten esta información por el nervio óptico a los circuitos cerebrales implicados en la visión. Bi y su equipo encontraron que las células ganglionares se hacían sensibles a la luz: al estimular la retina con un destello de luz azul se registraban potenciales eléctricos en la corteza visual. Como se expondrá en el Capítulo 3, la retina contiene una cantidad considerable de circuitos neurales que analizan la información procedente de los fotorreceptores antes de que esta se envíe a través del nervio óptico a otras partes del cerebro, de modo que el simple hecho de hacer sensibles a la luz a las células ganglionares no garantiza que la ceguera causada por la falta de fotorreceptores restaure el diseño de la visión. Sin embargo, administrar selectivamente ChR2 y NpHR (y otros tipos de proteínas fotosensibles todavía por descubrir) a tipos específicos de neuronas de la retina puede llevar finalmente al desarrollo de medios para tratar algunos tipos de ceguera. En el Capítulo 10 se analizan otros posibles usos clínicos de las proteínas fotosensibles —por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson—.

## Estimulación magnética transcraneal

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. En la **estimulación magnética transcraneal (EMT)** se utiliza una bobina electromagnética, que por lo general tiene la forma del número 8, para estimular neuronas de la corteza cerebral humana. La bobina de estimulación se coloca sobre la parte superior del cráneo de modo que el punto de cruce en medio del 8 se localice justo encima de la región que se quiere estimular, y los pulsos de actividad eléctrica envían campos magnéticos que activan las neuronas corticales. En la Figura 2.31 se muestra la bobina electromagnética que se utiliza para la estimulación magnética transcraneal y cómo se sitúa sobre la cabeza de la persona (véase la *Figura 2.31*).

Los efectos de la EMT son muy parecidos a los de la estimulación directa del encéfalo al descubierto. Por

**Figura 2.31** ▶ Estimulación magnética transcraneal

Pulsos eléctricos aplicados mediante la bobina producen un campo magnético que estimula la región de la corteza cerebral situada bajo el punto marcado con una X en medio de la figura.

(Fotografía por cortesía del Kastner Lab., Princeton University, Princeton, Nueva Jersey.)



**estimulación eléctrica transcraneal (EMT)** Estimulación de la corteza cerebral mediante campos magnéticos, que se producen aplicando pulsos eléctricos mediante una bobina electromagnética situada cerca del cráneo. Interfiere en la función de la región cerebral que se estimula.

ejemplo, como se expondrá en el Capítulo 3, la estimulación de una región específica de la corteza visual de asociación altera la capacidad de una persona para detectar

el movimiento de los estímulos visuales. Además, como se verá en el Capítulo 11, la EMT se ha utilizado para tratar los síntomas de trastornos mentales como la depresión.

## 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 mientras un animal percibe diversos estímulos o lleva a cabo diversas conductas, se pueden hacer algunas inferencias 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 mediante un adhesivo plástico. Los macroelectrodos registran la actividad de grandes grupos de neuronas. Rara vez estos se sitúan profundamente en el 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 estimarse inyectando al animal 2-DG radioactiva, la cual se acumula en las neuronas metabólicamente activas. La autorradiografía detecta la radioactividad: se colocan secciones encefálicas sobre el portaobjetos del microscopio, 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 *in vivo* puede evidenciarse con el método de 2-DG, pero para detectar las regiones activas se utiliza una exploración con TEP. La RM funcional (RMf) informa de la actividad cerebral local estimando el nivel regional de oxígeno en sangre. La técnica de RMf tiene una resolución espacial y temporal mucho más alta que la de TEP.

Los investigadores pueden estimular varias 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 solución diluida de un aminoácido excitador en el encéfalo. La ventaja de este procedimiento es que solo se estimulan aquellas neuronas cuyos somas celulares se localizan en las proximidades: los axones que atraviesan la región no resultan afectados. Se pueden utilizar virus para aportar genes para proteínas fotosensibles que producen una despolarización o una hiperpolarización de la membrana de neuronas específicas cuando las proteínas son estimuladas por la luz. La estimulación magnética transcraneal induce actividad eléctrica en la corteza cerebral humana, que altera temporalmente el funcionamiento de los circuitos neurales que se localizan allí.

En la **Tabla 2.2** se resumen los métodos de investigación expuestos en este apartado.

## MÉTODOS NEUROQUÍMICOS

En ocasiones lo que nos interesa no es la actividad metabólica general de una determinada región del encéfalo sino la localización de neuronas que tengan un tipo específico de receptor o que produzcan un tipo específico de neurotransmisores o neuromoduladores. También podríamos querer estimar la cantidad de aquellas sustancias químicas que segregan las neuronas de una región determinada del encéfalo en determinadas circunstancias.

### Detección de neuronas que producen sustancias neuroquímicas específicas

Supongamos 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, pondremos un ejemplo concreto. Los médicos revelaron hace varios años que los granjeros que habían estado expuestos a determinados tipos de insecticidas (organofosforados) 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 controlan la fase REM del sueño, aquella en la que ocurren principalmente los ensueños. (Al fin y al cabo, los sueños son alucinaciones que se tienen estando dormido).

La primera pregunta a plantearse es cómo funcionan los insecticidas organofosforados, y los farmacólogos tienen la respuesta: estas sustancias inhiben la acetilcolinesterasa (AChE). Las sustancias que inhiben la AChE son potentes agonistas colinérgicos, y al inhibir la AChE,

Tabla 2.2 ▶ Métodos de investigación: parte II

OBJETIVO DEL MÉTODO	MÉTODO	OBSERVACIONES
Registrar la actividad eléctrica de neuronas individuales	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 cerebro	Macroelectrodos de metal	En seres humanos, por lo general se adhieren al cuero cabelludo con una pasta especial
Registrar los campos magnéticos inducidos por la actividad neural	Magnetoencefalografía; utiliza un neuromagnetómetro que contiene una serie de SQUID	Puede determinar la localización de un grupo de neuronas que descargan sincronizadamente
Registrar la actividad metabólica de regiones del cerebro	Autorradiografía con 2-DG	Evalúa el consumo local de glucosa
	Medida de la proteína Fos	Identifica las neuronas que se han estimulado recientemente
	TEP con 2-DG	Evalúa la actividad metabólica regional del cerebro humano
	RM funcional	Evalúa la actividad metabólica regional del cerebro humano; mejor resolución espacial y temporal que la de TEP
Medir los neurotransmisores y neuromoduladores liberados por las neuronas	Microdiálisis	Puede analizarse una amplia variedad de sustancias
Determinar las sustancias neuroquímicas existentes en el cerebro humano <i>in vivo</i>	TEP	Puede localizar cualquier sustancia radioactiva en el cerebro 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 excitador	Estimula solo 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

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 producen potenciales postsinápticos en las sinapsis colinérgicas.

Ahora que entendemos la acción de los insecticidas, sabemos 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 se podrían buscar receptores de acetilcolina. Examinemos estos tres métodos.

En primer lugar consideraremos los métodos mediante los que se pueden localizar sustancias neuroquímicas específicas, como los neurotransmisores y los neuromoduladores. (En nuestro caso, nos 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), y después se examinan las secciones al microscopio usando luz de una determinada longitud de onda. Por ejemplo, en la Figura 2.32 puede verse 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 apreciarse, una sección cerebral bien teñida puede ser bonita) (véase la *Figura 2.32*).

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,

### Figura 2.32 ▶ Localización de un péptido

El péptido pudo verse 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, University of Massachusetts.)



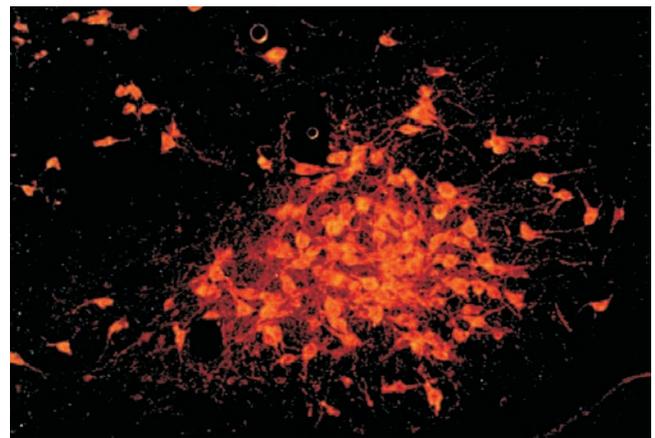
aunque pueden usarse para localizar la enzima que lo sintetiza. La síntesis de acetilcolina se logra gracias a la enzima colina acetiltransferasa (ChAT). Por lo tanto, casi con toda seguridad las neuronas que contienen esta enzima segregan ACh. En la Figura 2.33 pueden verse neuronas colinérgicas de la protuberancia identificadas mediante inmunocitoquímica: el tejido cerebral se expuso a un anticuerpo de la ChAT unido a un tinte fluorescente. De hecho, investigaciones realizadas utilizando muchos de los métodos descritos en este capítulo indican que dichas neuronas intervienen en el control del sueño REM (véase la *Figura 2.33*).

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 en los cromosomas. Cuando se va a sintetizar una proteína concreta, se copia la información necesaria 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

### Figura 2.33 ▶ Localización de una enzima

Una enzima, responsable de la síntesis de un neurotransmisor, se localiza 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 por lo tanto 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 ARN complementario de un ARN mensajero determinado con el fin de detectar el ARN mensajero.

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 ARN 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.

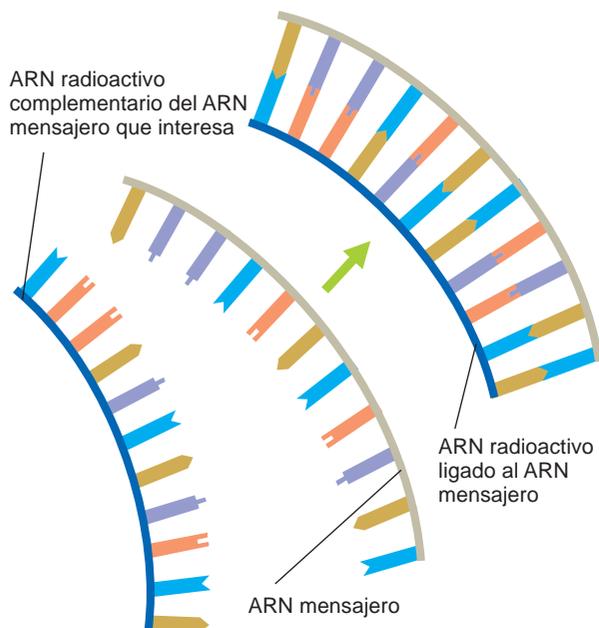
En la Figura 2.34 se explica con un gráfico el método de hibridación *in situ* y en la Figura 2.35 se muestra la localización del ARN mensajero responsable de la síntesis de un péptido, la vasopresina, puesta de manifiesto mediante este método. La iluminación lateral de los portaobjetos para el microscopio hace que los gránulos de plata de la emulsión fotográfica aparezcan como puntos blancos (véanse las Figuras 2.34 y 2.35).

## Localización de receptores específicos

Los neurotransmisores, los neuromoduladores y las hormonas transfieren sus mensajes a las células sobre las

**Figura 2.34** ▶ Hibridación *in situ*

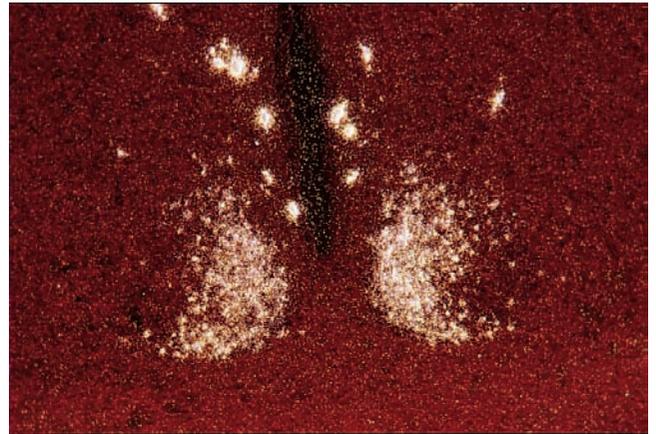
Este esquema simplificado explica cómo se utiliza la hibridación *in situ* para localizar el ARN mensajero responsable de la síntesis de una proteína o de un péptido determinados.



**Figura 2.35** ▶ Localización de una enzima

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 sitúan en un par de núcleos del hipotálamo.

(Cortesía de Geert DeVries, University of Massachusetts.)



que actúan uniéndose a receptores. La localización de estos receptores puede determinarse siguiendo dos procedimientos diferentes.

En uno de ellos se utiliza la autorradiografía. Para ello, 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 lo tanto, los receptores—. En la Figura 2.36 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 2.36).

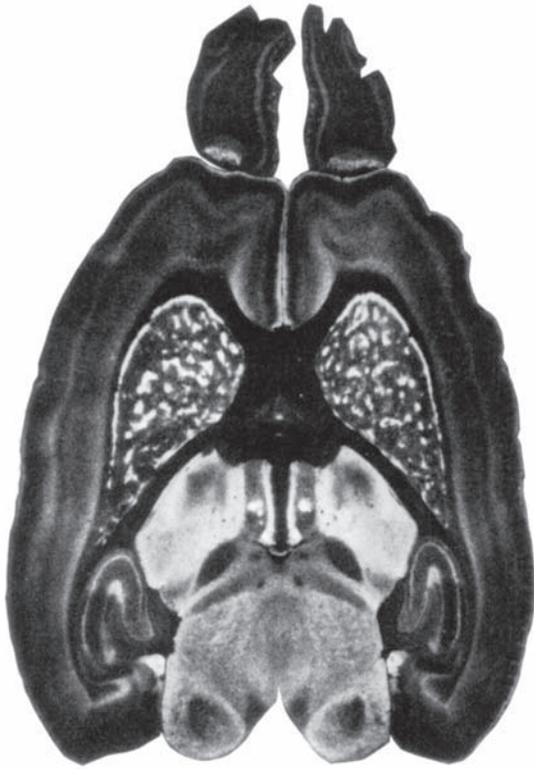
En el segundo procedimiento se aplica la inmunocitoquímica, de modo que los receptores son proteínas y, por lo tanto, se pueden producir anticuerpos frente a ellos. Se exponen las secciones de tejido cerebral al anticuerpo adecuado (marcado con un tinte fluorescente) y se observan las secciones al microscopio con una luz de una determinada longitud de onda.

Se aplica 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,

**Figura 2.36 ▶ Autorradiografía del encéfalo de rata**

En esta sección horizontal, la zona rostral se sitúa arriba. Se introduce el encéfalo en una estufa de incubación con una solución que contiene morfina radioactiva, un ligando para los receptores opioides. Los receptores se destacan como áreas blancas.

(De Herkenham, M. A. y Pert, C. B. *Journal of Neuroscience*, 1982, 2, 1129-1149. Reproducido con autorización.)



aunque también se vio que la conducta no ocurre si se extirpan los ovarios de la ratona, pero que puede activarse estimulando el HVM eléctricamente o con aminoácidos excitadores. 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 2.29 para inyectar una pequeña cantidad de la hormona sexual adecuada en el HVM de ratonas hembra cuyos ovarios se han extirpado previamente; como se verá en el Capítulo 5, este procedimiento es eficaz: la hormona *reactiva* la conducta sexual del animal. En un segundo experimento se podría utilizar la técnica de autorradiografía para localizar los receptores de la hormona sexual, para lo cual se expondrían secciones del encéfalo de la ratona 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 ratonas 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 recurrir a la inmunocitoquímica para localizar los receptores de las hormonas, y se conseguirían los mismos resultados.

## Estimación de las sustancias químicas que segrega el cerebro

Sabemos que la cocaína —una droga particularmente adictiva— bloquea la reabsorción de la dopamina, lo que sugiere que la concentración extracelular de dopamina aumenta en ciertas regiones del encéfalo cuando una persona toma cocaína. Para estimar la cantidad de dopamina en una región determinada del encéfalo, se utiliza un método denominado **microdiálisis**.

La *diálisis* es un proceso mediante el cual se separan sustancias mediante una membrana artificial que es permeable para unas moléculas y no para otras. Una sonda de microdiálisis consta de una pequeña cánula metálica con la que se introduce una solución en una sección del tubo de diálisis —un fragmento de membrana artificial con forma de cilindro, sellada en su parte inferior—. Mediante una segunda pequeña cánula metálica se retira la solución después de que esta haya circulado a través de la bolsa. En la Figura 2.37 se representa este tipo de sonda (véase la *Figura 2.37*).

Se utiliza cirugía estereotáxica para colocar una sonda de microdiálisis en el encéfalo de una ratona, de modo que el extremo de la sonda se sitúe en la región que nos interesa. Se bombea luego una pequeña cantidad de una solución similar al líquido extracelular a través de una de las pequeñas cánulas metálicas en el tubo de diálisis, el líquido circula por este y atraviesa la segunda cánula metálica, de la cual se recoge para analizarlo. A medida que el líquido circula por el tubo de diálisis va recogiendo moléculas procedentes del líquido extracelular del encéfalo, las cuales son impulsadas a través de la membrana por la fuerza de difusión.

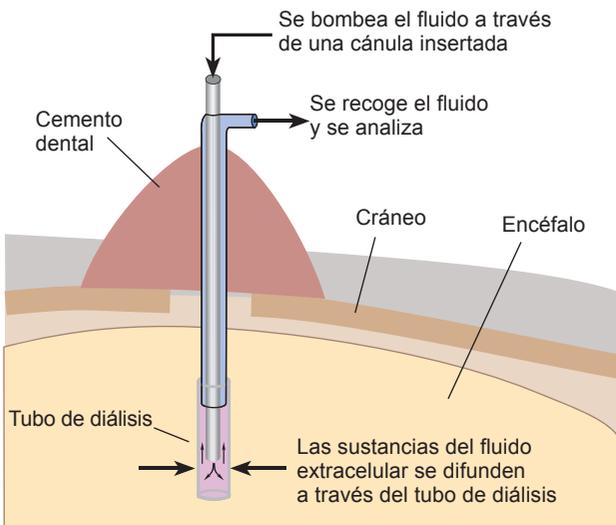
Con un método extremadamente sensible, se analiza el contenido del líquido que ha circulado por el tubo de diálisis. Este método es tan sensible que puede detectar neurotransmisores (y sus productos de degradación) que han sido liberados por los botones terminales y desde el espacio sináptico se han dispersado en

**microdiálisis** Procedimiento para analizar las sustancias químicas que se hallan en el líquido intersticial gracias a un pequeño tubo, hecho con una membrana semipermeable, que se implanta en el encéfalo.

**Figura 2.37** ▶ Microdiálisis

Se infunde lentamente una solución salina diluida en el tubo de microdiálisis, donde capta moléculas del líquido extracelular que se difunden en él. Después se analiza el contenido del tubo.

(Modificado de Hernández, L.; Stanley, B. G., y Hoebel, B. G. *Life Sciences*, 1986, 39, 2629-2637.)



el resto del líquido extracelular. Puede observarse que la cantidad de dopamina existente en el líquido extracelular del núcleo *accumbens*, localizado en el prosencéfalo basal, *aumenta* cuando se inyecta cocaína a la rata. De hecho, se encuentra que la cantidad de dopamina en esta región aumenta cuando se le administra cualquier droga adictiva, como heroína, nicotina o alcohol. Incluso se ve un aumento de la secreción de dopamina cuando el animal se dedica a una actividad placentera tal como comer cuando está hambriento, beber cuando está sediento o una actividad sexual. Estas observaciones apoyan la conclusión de que la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* juega un papel en el refuerzo.

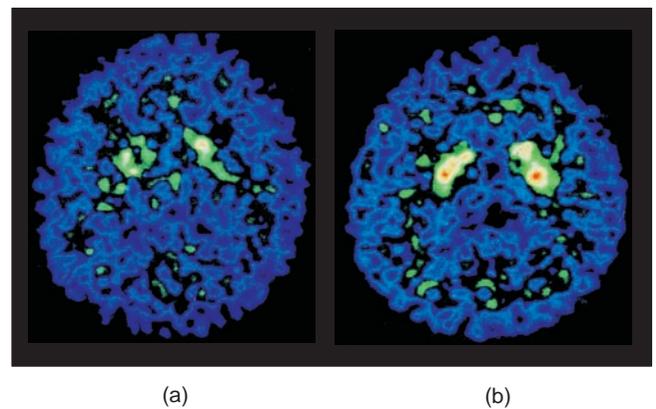
En unos cuantos casos excepcionales (por ejemplo, cuando se determinan las sustancias químicas presentes en el cerebro de personas con una hemorragia cerebral o un traumatismo craneoencefálico) se ha aplicado el procedimiento de microdiálisis al estudio del cerebro humano, pero, por razones éticas, no se hace con fines de investigación. Afortunadamente existe un medio no lesivo de estimar sustancias neuroquímicas existentes en el cerebro humano: el equipo de TEP, que, aunque es caro, también es versátil, se puede utilizar para localizar *cualquier* sustancia radioactiva que emita positrones.

En la Figura 2.38 se presentan imágenes de TEP del cerebro del Sr. B., el hombre cuyo caso se describió

**Figura 2.38** ▶ Tomografías por emisión de positrones de un paciente con síntomas parkinsonianos

Las imágenes muestran la absorción de levodopa (l-dopa) radioactiva en los núcleos basales de un paciente con enfermedad de Parkinson provocados por una sustancia química tóxica, antes y después de recibir un trasplante de neuronas dopaminérgicas fetales: (a) imagen previa a la intervención y (b) imagen obtenida 13 meses después de la intervención. La elevada absorción de levodopa indica que el trasplante fetal estaba segregando dopamina.

(Modificado de Widner, H.; Tetrad, 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 autorización.)



al comienzo de este capítulo. Mediante instrumental estereotáxico se le trasplantaron neuronas fetales secretoras de dopamina en los ganglios basales y, como se expuso, se le realizó una exploración TEP antes de la intervención quirúrgica y otra algo más de un año después. Se le administró una inyección de l-dopa radioactiva una hora antes de que se realizara cada exploración, que es absorbida por los terminales de las neuronas dopaminérgicas, donde se convierte en dopamina. Así pues, la radioactividad que se observa en las imágenes indica la presencia de terminales secretoras de dopamina en los ganglios basales. Las imágenes muestran la cantidad de radioactividad antes (parte a) y después (parte b) de que se le hiciera el trasplante. Como se puede ver, los núcleos basales contenían bastante más dopamina tras la intervención quirúrgica (véase la **Figura 2.38**).

Nos gustaría poder decir que el procedimiento de trasplante fetal ha curado a personas afectadas por la enfermedad de Parkinson y a aquellas cuyo cerebro fue dañado por la droga contaminada. Lamentablemente, como se expone en el Capítulo 10, los efectos terapéuticos del trasplante suelen ser temporales y, con el tiempo, es frecuente que surjan graves efectos colaterales.

## Resumen intermedio

### Métodos neuroquímicos

Los métodos neuroquímicos pueden utilizarse para determinar la localización de una enorme variedad de sustancias químicas 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. También pueden detectarse otras sustancias mediante localización inmunocitoquímica 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 se sirve de la inmunocitoquímica 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.

Las secreciones de neurotransmisores y neuromoduladores se pueden determinar implantando el extremo de una sonda de microdiálisis en una región determinada del cerebro. Se puede emplear una exploración con TEP para llevar a cabo observaciones similares en el cerebro humano: se inyecta al sujeto un marcador radioactivo, tal como una droga que se une con un receptor determinado o una sustancia química que se incorpora a un neurotransmisor determinado, y posteriormente una exploración TEP revela la localización del marcador en el cerebro.

En la **Tabla 2.3** se ofrece un compendio de los métodos de investigación explicados en este apartado.

Tabla 2.3 ▶ Métodos de investigación: parte III

OBJETIVO DEL MÉTODO	MÉTODO	OBSERVACIONES
Estimar los neurotransmisores o neuromoduladores liberados por las neuronas	Microdiálisis	Puede analizarse una amplia serie de sustancias
Identificar las neuronas que producen un neurotransmisor o neuromodulador determinado	Localización mediante inmunocitoquímica de un péptido o una proteína	Requiere un anticuerpo específico
	Localización mediante inmunocitoquímica de la enzima responsable de la síntesis de una sustancia	Útil si la sustancia no es un péptido o una proteína
Métodos genéticos	Estudios con gemelos	Comparando el índice de concordancia de gemelos monocigóticos y dicigóticos puede estimarse si un rasgo se hereda
	Mutaciones dirigidas	Inactivación, inserción o aumento de la expresión de un gen
	Oligonucleótidos «antisentido»	Se unen al ARN mensajero; impiden la síntesis de proteína

## MÉTODOS GENÉTICOS

Toda conducta está determinada por interacciones entre el cerebro de un individuo y su entorno. Muchas características comportamentales —como el talento, las variables de personalidad y los trastornos mentales— parecen

«venir de familia», lo que 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.

## 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 (univitelinos) tienen un genotipo idéntico: es decir, sus cromosomas, y los genes que contienen, son idénticos. Por el contrario, la semejanza genética entre gemelos dicigóticos (bivitelinos) 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 solo 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 11, 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. En estudios con gemelos se ha encontrado 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 posnatales. Si se adopta a un niño poco después de que nazca, los factores genéticos estarán asociados con los padres biológicos, los factores ambientales prenatales con la madre biológica y la mayoría de los factores ambientales posnatales con los padres adoptivos.

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. (Habría 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 genético desarrollado por biólogos moleculares ha puesto en manos de los neurocientíficos un poderoso instrumento. Las **mutaciones dirigidas** consisten en genes transformados que se producen en el laboratorio y se insertan en cromosomas de ratones. Estos genes mutados (también llamados genes *knockout*)<sup>2</sup> son defectuosos —no pueden producir una proteína que sea funcional—. En muchos casos, el objetivo de la mutación es una enzima que controla una reacción química específica. Por ejemplo, en el Capítulo 8 se verá que la falta de una enzima determinada interfiere en el aprendizaje, dato que sugiere que la enzima es, en parte, responsable de los cambios en la estructura de sinapsis necesarios para que tenga lugar el aprendizaje. En otros casos, el objetivo de la mutación es una proteína que por sí misma desempeña una útil función en la célula. Por ejemplo, en el Capítulo 13 se verá que un tipo concreto de receptor para los opioides interviene en los efectos reforzantes y analgésicos de estos. Los investigadores pueden incluso producir *knockouts condicionales* que provocan que los genes del animal dejen de expresar un determinado gen cuando se le suministra una determinada droga, lo que permite que el gen *objetivo* o sobre el que se actúa se exprese normalmente durante el desarrollo del animal y posteriormente sea suprimido. Los investigadores pueden asimismo valerse de métodos de ingeniería genética para insertar genes en el ADN del ratón, genes que pueden

<sup>2</sup> O genes suprimidos. (*N. de la T.*)

**mutación dirigida** Alteración de un gen (también llamado «gen *knockout*») que se produce en laboratorio y se inserta en los cromosomas de un ratón. Este gen no puede producir una proteína funcional.

dar lugar a un aumento de la producción de proteínas que se encuentran normalmente en la especie «huésped» o pueden producir proteínas completamente nuevas.

## Oligonucleótidos «antisentido»

Otro método genético implica la producción de moléculas que bloquean la producción de proteínas codificadas por determinados genes mediante la inyección de **oligonucleótidos «antisentido»**<sup>3</sup>. El tipo más frecuente de oligonucleótidos «antisentido» son cadenas modificadas de ADN o de ARN que se unirán con moléculas específicas

<sup>3</sup> O de hebra complementaria. (N. de la T.)

de ARN mensajero (ARNm) e impiden que produzcan su proteína. Una vez que las moléculas de ARNm están bloqueadas de este modo, son destruidas por enzimas que hay en la célula. El término «antisentido» se refiere al hecho de que los oligonucleótidos sintéticos contienen una secuencia de bases complementarias a las que contiene un gen determinado o molécula de ARNm. (Como se puede apreciar, este método se parece al que se utiliza en la hibridación *in situ*).

**oligonucleótido «antisentido»** Cadena modificada de ADN o de ARN que se une con una molécula específica de ARN mensajero e impide que produzca su proteína.

## 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 (univitelinos) y dicigóticos (bivitelinos) en cuanto a un rasgo concreto. Un mayor índice de concordancia en los gemelos monocigóticos es una prueba 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— sobre las características fisiológicas y comportamentales de un animal. Los genes que causan la

producción de proteínas extrañas o aumentan la producción de proteínas innatas se pueden insertar en el genoma de estirpes de animales. Los oligonucleótidos «antisentido» se pueden utilizar para bloquear la producción de determinadas proteínas.

En la **Tabla 2.3** se resumen los métodos de investigación que se han expuesto en este apartado.

### Cuestiones a considerar

1. Posiblemente haya leído nuevas publicaciones sobre estudios de la base genética de los rasgos comportamentales humanos o lo haya visto en televisión. ¿Qué se quiere decir, en realidad, cuando un laboratorio informa del descubrimiento de, supongamos, un «gen de la timidez»?
2. Al parecer, a la mayoría de las ratas no les gusta el sabor del alcohol, pero los investigadores han criado algunas ratas que llegan a beber una gran cantidad de este. ¿Se le ocurre alguna manera de utilizar a estos animales para investigar el posible papel de los factores genéticos en el alcoholismo en los seres humanos?

## LECTURAS RECOMENDADAS

### Manual de laboratorio

Wellman, P.: *Laboratory Exercises in Physiological Psychology*. Boston: Allyn and Bacon, 1994.

### Atlas estereotáxico

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.

## OTROS RECURSOS

Para ampliar la revisión y práctica del tema tratado en este capítulo, visite [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com). En *MyPsychKit* puede hacer tests de práctica y recibir un plan de estudio personalizado que le ayude en su revisión. También puede disponer de cantidad de animaciones, tutorías y

enlaces web. Incluso puede realizar la revisión utilizando la versión electrónica interactiva de este libro de texto. Para acceder a *MyPsychKit* ha de registrarse. Para más información, consulte en [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com).



## Capítulo

# 3

# Visión

## Sumario

- **El estímulo**
- **Anatomía del sistema visual**
  - Los ojos
  - Los fotorreceptores
  - Conexiones entre los ojos y el cerebro
  - Resumen intermedio*
- **Codificación de la información visual en la retina**
  - Codificación de la luz y la oscuridad
  - Codificación del color
  - Resumen intermedio*
- **Análisis de la información visual: función de la corteza estriada**
  - Anatomía de la corteza estriada
  - Orientación y movimiento
  - Frecuencia espacial
  - Disparidad retiniana
  - Color
  - Organización modular de la corteza estriada
  - Resumen intermedio*
- **Análisis de la información visual: función de la corteza visual de asociación**
  - Dos vías de análisis visual
  - Percepción del color
  - Percepción de la forma
  - Percepción del movimiento
  - Percepción de la localización espacial
  - Resumen intermedio*

El Dr. L., un joven neuropsicólogo, estaba exponiendo el caso de la Sra. R. a un grupo de estudiantes que estaban en el Departamento de Neurología como parte de la rotación que realizaban en el centro médico. El jefe del departamento les había mostrado varias imágenes de TAC de la Sra. R. y ahora el Dr. L. se dirigía a los estudiantes. Les explicó que el accidente cerebrovascular (ACV) de la Sra., no había afectado su capacidad de hablar y de moverse, pero sí a su 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.

«Me encuentro bien. He estado en casa un mes y he podido hacer todo lo que hacía antes de tener el ACV».

«Bueno. ¿Qué tal va su vista?».

«Bien, pero siento decirle que todavía hay un problema».

«¿Qué es lo que le parece a usted que le produce más dificultades?».

«Me parece que no puedo reconocer las cosas. Cuando estoy trabajando en la cocina sé lo que es cada cosa mientras no se mueva nada. A veces mi marido intenta ayudarme quitando objetos de en medio y, entonces, ya no los veo.» Se rió. «Bueno, puedo verlos, pero ya no sé decir qué son».

El Dr. L. sacó algunos objetos de una bolsa de papel y los colocó sobre la mesa, delante de ella.

«¿Podría decirme qué son estos objetos?», le preguntó.

«No», le contestó ella.

«Por favor, no los toque».

La Sra. R. miró fijamente los objetos. «No, no puedo decirle con exactitud lo que son».

El Dr. L. señaló uno de ellos, un reloj de pulsera, y le dijo: «Dígame qué ve aquí».

La Sra. R. lo miró pensativa, moviendo la cabeza de un lado a otro. «Bueno, veo algo redondo y tiene dos cosas unidas, una en la parte de arriba y la otra en la de abajo». Continuaba mirándolo fijamente. «Hay algo dentro del círculo, creo, pero no puedo decir lo que es».

«Cójalo».

Lo hizo y poniendo una mueca dijo: «¡Ah, 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!», contestó. «Mientras estaba en el hospital, mi marido y mi hijo vinieron a verme y 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 practicando. He estado aturrida 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 “cariño”; al principio fue un poco embarazoso, pero todo el mundo lo entendió».

«¿Cómo es para usted una cara?», le preguntó el Dr. L.

«Bueno, sé que es una cara porque por lo general puedo ver los ojos y están en la parte superior del cuerpo. Puedo distinguir un cuerpo bastante bien, por cómo se mueve». Se detuvo 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 cómo andan».

El Dr. L. hizo unos movimientos con las manos. «¿Puede decirme qué significa lo que 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 problemas para leer?», le preguntó de nuevo el Dr.

«Bueno, un poco, pero no lo hago demasiado mal».

El Dr. L. le dio una revista y ella empezó a leer un artículo en voz alta, dudando a veces pero adecuadamente. «¿A qué se debe esto, Dr.», le preguntó, «que pueda ver bien las palabras pero tenga tantos problemas con las cosas y con las caras de las personas?».

**E**l cerebro realiza dos funciones principales: controla el movimiento de los músculos, produciendo conductas útiles, y regula el medio interno del organismo. Para llevar a cabo ambas tareas, el cerebro tiene que estar informado de lo que sucede tanto en el ambiente externo como en el interior del organismo. Dicha información la reciben los sistemas sensitivos. Este capítulo se dedica a examinar cómo los órganos del sentido de la visión detectan cambios en el ambiente y cómo el cerebro interpreta las señales neurales que le llegan desde estos órganos.

Recibimos información acerca del ambiente desde los **receptores sensitivos**, neuronas especializadas que detectan diversos sucesos físicos. (No deben confundirse los *receptores sensitivos* con los receptores de los neurotransmisores, los neuromoduladores y las hormonas. Los receptores sensitivos son neuronas especializadas mientras que los otros tipos de receptores son proteínicas especializadas que se unen a ciertas moléculas). Los

**receptor sensitivo** Neurona especializada en detectar una categoría determinada de fenómenos físicos.

estímulos inciden en los receptores y, mediante diversos procesos, alteran su potencial de membrana. Este proceso se conoce como **transducción sensitiva** porque una serie de fenómenos sensitivos son *transducidos* («transformados») en cambios del potencial de membrana de la célula. Estos cambios eléctricos se denominan **potenciales receptores**. La mayoría de los receptores no tienen axón: una parte de la membrana de su soma establece sinapsis con las dendritas de otras neuronas. Los potenciales receptores modifican la liberación del neurotransmisor y así modifican el patrón de disparo de las neuronas con las que forman sinapsis. 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 discrepan acerca de cómo delimitar las diversas categorías. Está claro que debería añadirse el sentido vestibular: además de aportarnos información auditiva, el oído interno nos proporciona información sobre la orientación y los movimientos de la cabeza. El sentido del tacto (o más exactamente, la *somatestesia*) detecta cambios de presión, calor, frío, vibraciones, posición de las extremidades y percances que dañan los tejidos (esto es, que producen dolor). Todo el mundo admite que podemos detectar estos estímulos; la cuestión es si podría asegurarse que son detectados por sentidos independientes.

En este capítulo se analiza la visión, la modalidad sensitiva más estudiada por psicólogos, anatomistas y fisiólogos. Una de las razones por la que recibe tanta atención es la fascinante complejidad del órgano sensitivo de la visión y la comparativamente amplia proporción del cerebro que se dedica al análisis de la información visual: un 20 por ciento de la corteza cerebral interviene directamente en el análisis de la información visual (Wandell, Dumolin y Brewer, 2007). Otra razón, seguramente, es el hecho de que la visión sea tan importante para nosotros como individuos. La fascinación natural ante tan rica fuente de información sobre el mundo nos lleva a preguntarnos cómo opera esta modalidad sensitiva.

## 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. Así, podemos ver los valores de longitud de onda comprendidos entre 380 y 760 nm (un nanómetro es la milmillonésima parte de un metro) de esta radiación (véase la *Figura 3.1*). Otras especies animales pueden detectar diferentes rangos de la radiación electromagnética. 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 llamamos *luz* no es cualitativamente diferente del resto del espectro electromagnético, es simplemente la parte de ese continuo espectral que podemos ver los seres humanos. El color de luz que se percibe está determinado por tres dimensiones: *tono*, *saturación* y *luminosidad*. La luz viaja a 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 del mismo modo, pero a la inversa, de modo que las oscilaciones más lentas acarrearán longitudes de onda más largas y las oscilaciones más rápidas, longitudes de onda más cortas. Por tanto, la longitud de onda determina la primera de las tres dimensiones perceptivas de la luz: el **tono**. El espectro de luz visible manifiesta la gama de tonos que nuestros ojos pueden detectar.

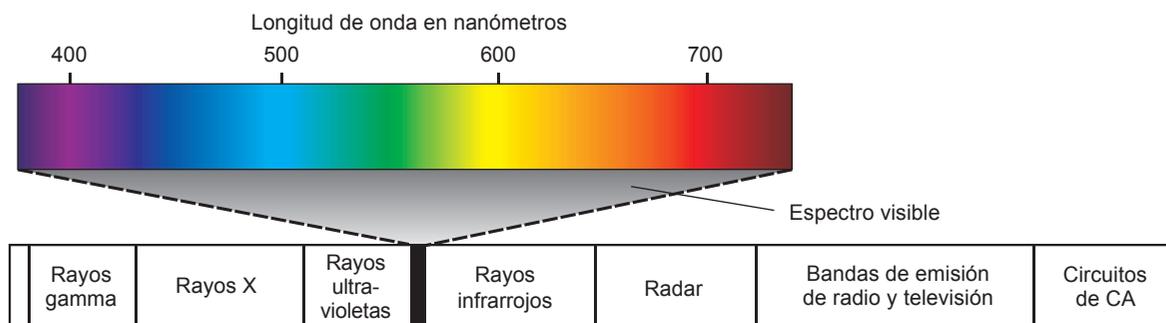
La luz también puede variar de intensidad, lo que corresponde a su segunda dimensión perceptiva: la

**transducción sensitiva** Proceso por el que los estímulos sensoriales se transducen o convierten en potenciales de receptor, lentos y graduados.

**potencial de receptor** Potencial eléctrico graduado, lento, que se produce en las células receptoras en respuesta a estímulos físicos.

**tono** Una de las dimensiones de la percepción del color; la longitud de onda predominante.

Figura 3.1 ► El espectro electromagnético



**luminosidad** (o brillo). Así, si aumenta la intensidad de la radiación electromagnética, también aumenta la luminosidad que se manifiesta. La tercera dimensión, la  **saturación**, se refiere a la pureza relativa de la luz que se está percibiendo. Si toda la radiación es de una longitud de onda determinada, el color que se percibe es puro, o completamente saturado. Por el contrario, si la radiación contiene todas las longitudes de onda no produce sensación de tono —parece blanco—. Los colores con una cantidad intermedia de saturación están compuestos por una mezcla diferente de longitudes de ondas. En la Figura 3.2 se presentan algunas muestras de colores, todos del mismo tono pero con diferentes niveles de luminosidad y saturación (véase la **Figura 3.2**).

## ANATOMÍA DEL SISTEMA VISUAL

Para que un individuo pueda ver, una imagen ha de estar enfocada en la retina, la capa interna del ojo. Esta imagen provoca cambios en la actividad eléctrica de millones de neuronas de la retina, lo que provoca que se envíen mensajes a través del nervio óptico al resto del cerebro. (Decimos «al resto» porque la retina es en realidad una parte del cerebro. Esta y el nervio óptico forman parte del sistema nervioso central, no del periférico). En este apartado se describen 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 en la zona anterior del cráneo. Se mantienen

**Figura 3.2** ▶ Longitud de onda cromática y saturación

Ejemplos de colores en los que predomina la misma longitud de onda (tonalidad) pero difieren en nivel de saturación o de luminosidad.



en su lugar y se mueven mediante seis músculos extraoculares, que están unidos a la cubierta externa del globo ocular, rígida y blanca, llamada *esclerótica* (véase la **Figura 3.3**). Normalmente, no podemos mirar la parte posterior de nuestros 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 pliega hacia atrás para unirse al globo ocular (lo que impide que una lente de contacto que se ha deslizado en la córnea «se caiga detrás del ojo»). En la Figura 3.4 se ilustra la anatomía del ojo (véase la **Figura 3.4**).

Los ojos realizan tres tipos de movimientos: movimientos de convergencia, movimientos sacádicos y movimientos de búsqueda. Los **movimientos de convergencia** son movimientos conjugados que mantienen ambos ojos fijados en el mismo objetivo —o más exactamente, mantienen la imagen del objeto que se está mirando en la parte correspondiente de ambas retinas—. Si ponemos un dedo frente a la cara, lo miramos y luego lo vamos acercando a la cara, los ojos harán movimientos de convergencia hacia la nariz. Si miramos entonces un objeto en el otro lado de la habitación, los ojos girarán hacia la zona externa y veremos dos imágenes borrosas del dedo.

**luminosidad** Una de las dimensiones de la percepción del color; la intensidad.

**saturación** Una de las dimensiones de la percepción del color; la pureza.

**movimientos de convergencia** Movimientos conjugados de los ojos que aseguran que la imagen de un objeto se proyecte en la misma zona de ambas retinas.

**Figura 3.3** ▶ Músculos extraoculares, con los que se mueven los ojos

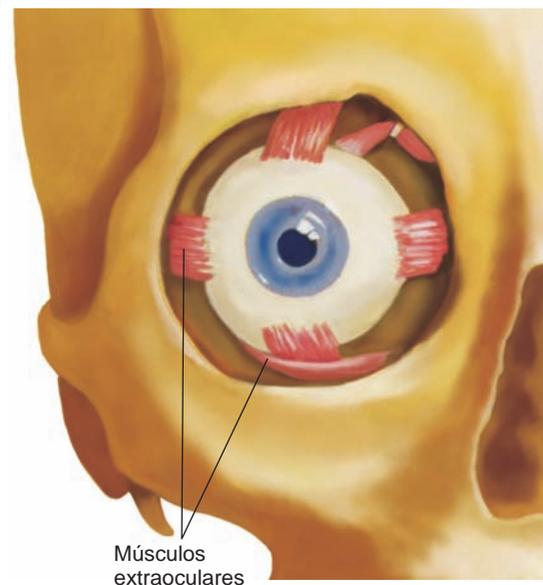
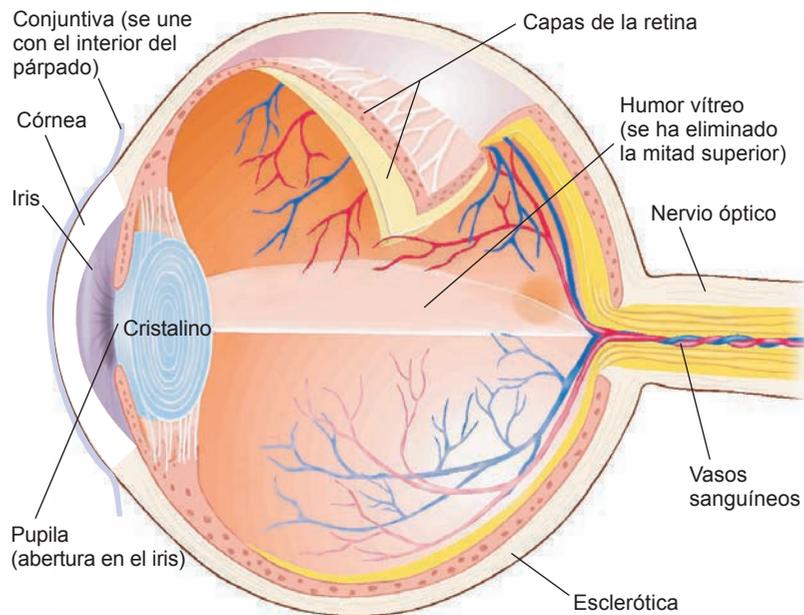


Figura 3.4 ▶ El ojo humano



Cuando examinamos una escena enfrente de nosotros la mirada no recorre lenta y continuamente todos sus elementos. En lugar de ello, los ojos hacen discontinuos **movimientos sacádicos** —la mirada pasa bruscamente de un punto a otro— («sacudida ocular» procede del término francés *saccade*). Al leer una línea de este libro, los ojos se detienen varias veces, moviéndose muy rápidamente entre una parada y otra. No se puede controlar conscientemente la velocidad del movimiento entre las paradas, en cada *sacudida ocular* los ojos se mueven todo lo rápido que les es posible. Solo haciendo **movimientos de búsqueda** —por ejemplo, mirando el dedo mientras lo movemos— podemos lograr que los ojos se muevan más lentamente.

La capa externa blanquecina 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 sí lo permite. La cantidad de luz que penetra es regulada por el tamaño de la pupila, que es una abertura en el iris, el anillo pigmentado de músculos que se sitúa detrás de la córnea. El cristalino, situado justo detrás del iris, se compone de 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 el ojo enfoque imágenes de objetos próximos o alejados en la retina —proceso llamado **acomodación**—.

Después de pasar a través del cristalino, la luz atraviesa la mayor parte del ojo, que contiene el *humor vítreo* («líquido vidrios»), una sustancia transparente y gelatinosa. Tras haber atravesado el humor vítreo, la luz incide en la **retina**, el revestimiento interno de la parte posterior del ojo, donde se encuentran las células receptoras,

los **bastones** y los **conos** (llamados así por su forma), denominados en conjunto **fotorreceptores**.

La retina humana contiene aproximadamente 120 millones de bastones y seis millones de conos, que, aunque son mucho menos numerosos que los bastones, nos aportan la mayor parte de la información sobre el entorno. En concreto, los conos son los responsables de la visión diurna, nos proporcionan información sobre pequeños detalles del entorno y por lo tanto son la fuente de la visión más aguda, o *agudeza visual* (del latín *acus*, que significa «aguja»). La **fóvea**, o región central

**movimientos sacádicos** Movimientos bruscos y rápidos de los ojos que se emplean para explorar la escena visual.

**movimientos de búsqueda** 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 efectuados por los músculos ciliares, que enfocan en la retina imágenes de objetos cercanos o lejanos.

**retina** Tejido nervioso y 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. Sensible a niveles bajos de intensidad luminosa.

**cono** Uno de los tipos de células receptoras de la retina. Responde preferentemente a una de las tres diferentes longitudes de onda de la luz y, por lo tanto, codifica la visión de color.

**fotorreceptor** Conjunto de células receptoras de la retina. Convierte la energía luminosa en potenciales eléctricos.

**fóvea** Región de la retina responsable de la máxima agudeza visual en aves y mamíferos superiores. Los conos sensibles al color son el único tipo de receptor que hay en la fóvea.

Tabla 3.1 ▶ 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 zona periférica de la retina; no existen en la fóvea
Sensibles a niveles moderados-altos de iluminación	Sensibles a niveles bajos de iluminación
Proporcionan información relativa al tono	Proporcionan solo información monocromática
Proporcionan una agudeza visual excelente	Proporcionan escasa agudeza visual

de la retina, que media la visión más aguda, solo contiene conos, que son también los responsables de la visión de color —la capacidad de discriminar luces de diferente longitud de onda—. Aunque los bastones no detectan diferencias de color y aportan una visión con escasa agudeza, son más sensibles a la luz, por lo que en un entorno poco iluminado utilizamos la visión mediada por los bastones. Así pues, con poca iluminación somos ciegos al color y carecemos de la visión mediada por la fóvea (véase la **Tabla 3.1**).

Otra estructura de la retina es la **papila óptica**, donde los axones que transmiten la información visual se reúnen y salen del ojo, formando el nervio óptico. La papila óptica produce un *punto ciego*, ya que allí no hay receptores. Normalmente no percibimos nuestro punto ciego, pero se puede demostrar que existe. Si el lector no ha localizado el suyo, quizá quiera intentar hacer la prueba que se describe en la **Figura 3.5**.

Un examen más minucioso de la retina pone de manifiesto que está formada por varias capas de cuerpos celulares neuronales, sus axones y dendritas, y por fotorreceptores. La Figura 3.6 ilustra una sección transversal de la retina de un primate, que se divide en tres capas

principales: la capa de fotorreceptores, la de células bipolares y la de células ganglionares. Obsérvese que los fotorreceptores se sitúan en el *fondo* de la retina: la luz tiene que atravesar las capas que los recubren para llegar hasta ellos. Afortunadamente, estas capas son transparentes (véase la **Figura 3.6**).

Los fotorreceptores establecen sinapsis con las **células bipolares**, neuronas cuyas dos prolongaciones conectan la capa más profunda y la más superficial de la retina. A su vez, estas neuronas conectan con las **células ganglionares**, neuronas cuyos axones discurren a través del nervio óptico (el segundo par craneal) y transfieren

**papila óptica** 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.

**célula bipolar** Neurona bipolar localizada en la capa intermedia de la retina. Transmite la información desde los fotorreceptores hasta las células ganglionares.

**célula ganglionar** Neurona localizada en la retina que recibe información visual de las células bipolares. Los axones de las células ganglionares forman el nervio óptico.

Figura 3.5 ▶ Prueba para localizar el punto ciego

Con el ojo izquierdo cerrado, mire la cruz con el ojo derecho y mueva la hoja acercándosela y alejándosela. Cuando esté a unos 20 cm de distancia de su cara, el círculo verde desaparece debido a que su imagen se proyecta en el punto ciego de su ojo derecho.

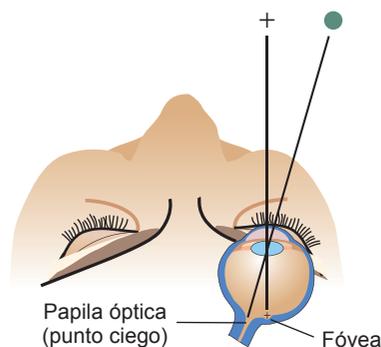
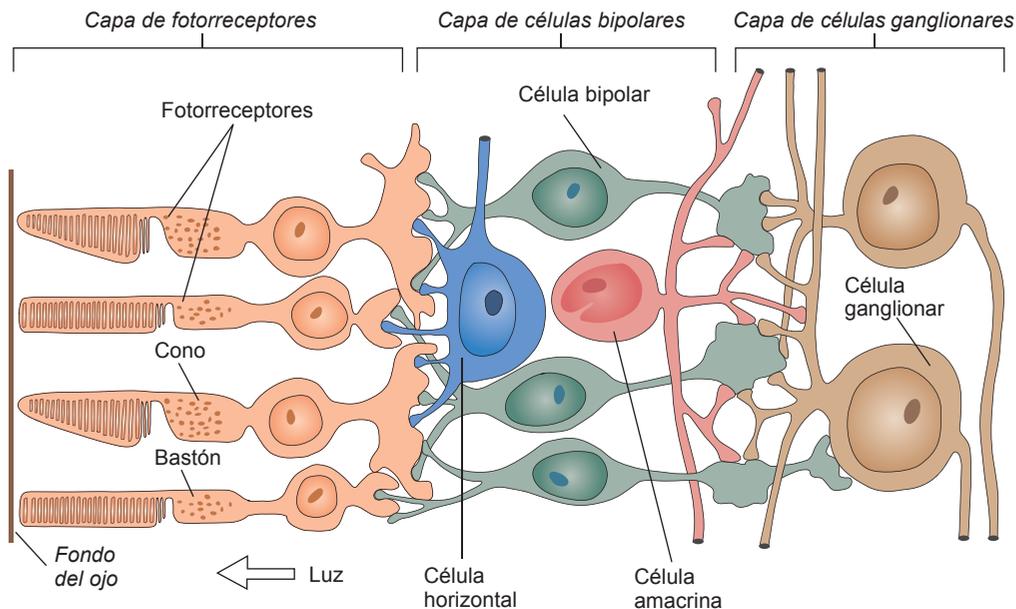


Figura 3.6 ▶ Circuitos retinianos

(Modificado de Dowling, J. E. y Boycott, B. B. *Proceedings of the Royal Society of London, B*, 1966, 166, 80-111.)

la información visual al resto del cerebro. Además, la retina contiene **células horizontales** y **células amacriñas**. Ambas transmiten la información en una dirección paralela a la superficie de la retina, y así combinan mensajes de fotorreceptores adyacentes (véase la **Figura 3.6**).

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, 10 tipos de células bipolares, de 24 a 29 tipos de células amacriñas y de 10 a 15 tipos de células ganglionares (Masland, 2001).

## Los fotorreceptores

En la **Figura 3.7** se muestra el dibujo de dos bastones y de un cono. Obsérvese que cada fotorreceptor está formado por un segmento externo, conectado por un cilio a un segmento interno que contiene el núcleo (véase la **Figura 3.7**). El segmento externo contiene varios cientos de **laminillas** (*lamellae*), o finos discos de membrana (*lamella* es el diminutivo de *lámina*, «capa fina»).

Consideremos la naturaleza de la transducción de la información visual. La primera etapa en la cadena de acontecimientos que lleva a la percepción visual implica a una sustancia química especial, llamada fotopigmento. Los **fotopigmentos** son moléculas especiales encajadas en la membrana de las laminillas, de las que un bastón humano contiene aproximadamente 10 millones. Las moléculas constan de dos componentes: una **opsina**

(una proteína) y **retineno** —*retinal*— (un lípido). Hay varios tipos de opsinas; por ejemplo, el fotopigmento de los bastones del ser humano, la **rodopsina**, que está formado por la *opsina de los bastones* más retineno (*rod* se refiere al término griego *rhodon*: «rosa»). Antes de ser blanqueada por acción de la luz, la rodopsina tiene un color rosa púrpúreo). El retineno se sintetiza a partir de la vitamina A; esto explica que se diga que las zanahorias, ricas en esta vitamina, son buenas para la vista.

Cuando se expone a la luz una molécula de rodopsina, se escinde en sus dos componentes: la opsina del bastón y el retineno. Entonces, la opsina del bastón cambia su color rosado por un amarillo pálido, de ahí que se diga que la luz *blanquea* el fotopigmento.

**célula horizontal** Neurona de la retina que conecta entre sí fotorreceptores vecinos y dendritas de las células bipolares.

**célula amacrina** Neurona retiniana que conecta entre sí células ganglionares adyacentes y axones de las células bipolares.

**laminilla** Capa de membrana que contiene fotopigmentos. Se encuentra en los conos y bastones de la retina.

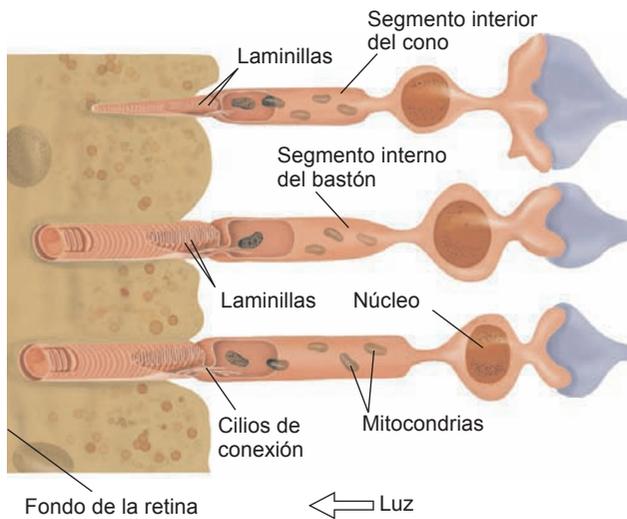
**fotopigmento** Pigmento proteico ligado al retineno, una sustancia derivada de la vitamina A. Responsable de la transducción de la información visual.

**opsina** Tipo de proteína que, junto con el retineno, constituye los fotopigmentos.

**retineno** Sustancia química sintetizada a partir de la vitamina A. Se une a una opsina para formar un fotopigmento.

**rodopsina** Opsina que se encuentra en los bastones.

Figura 3.7 ▶ Fotorreceptores



Esta escisión del fopigmento provoca el potencial de receptor: la hiperpolarización de la membrana del fotorreceptor.

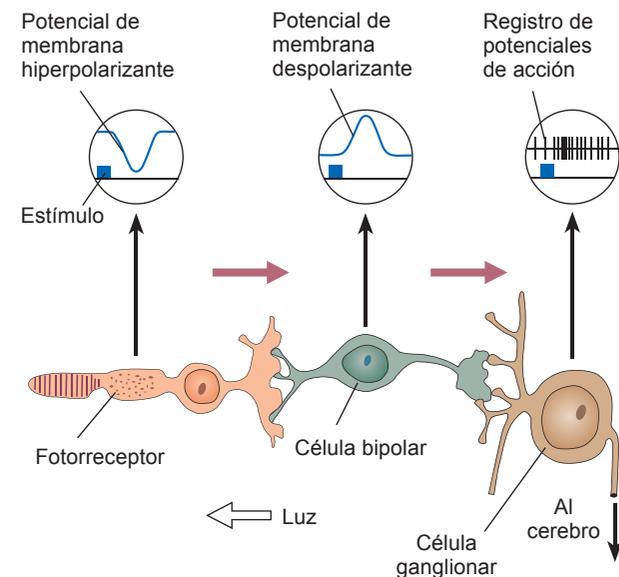
En la retina de los vertebrados, los fotorreceptores aportan *inputs* (aferencias) tanto a las células bipolares como a las horizontales. La Figura 3.8 muestra el sistema de circuitos neurales desde un fotorreceptor a una célula ganglionar, un sistema que está muy simplificado ya que en él se omiten las células horizontales y las amacrinas. Los dos primeros tipos de células del circuito —fotorreceptores y bipolares— no producen potenciales de acción, sino que su liberación de neurotransmisor (el glutamato) está regulada por el valor de su potencial de membrana: las despolarizaciones aumentan la liberación de neurotransmisor y las hiperpolarizaciones la disminuyen. Dentro de los círculos se indica lo que se vería en la pantalla de un osciloscopio al registrar los cambios del potencial de membrana de la célula en respuesta a un punto de luz que ilumina al fotorreceptor.

En el círculo de la izquierda se representa el efecto hiperpolarizante de la luz sobre la membrana de un fotorreceptor. En condiciones de oscuridad, los fotorreceptores liberan constantemente su neurotransmisor, pero cuando la luz incide en las moléculas del fopigmento, la hiperpolarización subsiguiente reduce la cantidad de neurotransmisor que libera el fotorreceptor. Puesto que el neurotransmisor normalmente hiperpolariza las dendritas de las células bipolares al unirse a receptores glutamatérgicos metabotrópicos inhibidores, la *reducción* de su liberación hace que la membrana de la célula bipolar se *despolarice*. Así pues, la luz hiperpolariza al fotorreceptor y despolariza a la célula bipolar (véase la **Figura 3.8**). La despolarización de la célula bipolar provoca que esta libere más cantidad de neurotransmisor,

Figura 3.8 ▶ Circuito neural de la retina

La luz que incide en un fotorreceptor produce una hiperpolarización, de modo que el fotorreceptor libera *menos* cantidad de neurotransmisor. Como el neurotransmisor normalmente hiperpolariza la membrana de la célula bipolar, la disminución produce una *despolarización*. Esta hace que la célula bipolar libere *más cantidad* de neurotransmisor, lo cual activa a la célula ganglionar.

(Modificado de Dowling, J. E. en *The Neurosciences: Fourth Study Program*, editado por F. O. Schmitt y F. G. Worden. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1979.)



lo cual despolariza la membrana de la célula ganglionar y eleva su frecuencia de disparo. Por lo tanto, la luz que incide en el fotorreceptor activa a la célula ganglionar y aumenta la frecuencia de disparo de su axón.

El circuito que se representa en la Figura 3.8 muestra una célula ganglionar cuya frecuencia de disparo aumenta en respuesta a la luz. Como veremos, otras células ganglionares *disminuyen* su frecuencia de disparo en respuesta a la luz. Estas neuronas están conectadas con células bipolares que forman distintos tipos de sinapsis con los fotorreceptores. La función de estos dos tipos de circuitos se estudia en un apartado posterior: «Codificación de la información visual en la retina». Si el lector desea ampliar sus conocimientos sobre los circuitos neuronales de la retina, puede consultar el libro de Rodieck (1998).

## Conexiones entre los ojos y el cerebro

Los axones de las células ganglionares de la retina llevan la información al resto del encéfalo: ascienden a través

del nervio óptico y alcanzan el **núcleo geniculado lateral dorsal (NGL)** del tálamo, núcleo que recibe su nombre por su parecido con una rodilla doblada (*genu*, en latín, significa «rodilla»). Está formado por seis capas de neuronas y cada capa recibe aferencias solamente de uno de los ojos. Las neuronas de las dos capas internas tienen los somas celulares más grandes que los de las neuronas de las cuatro capas externas. Por esto, a las dos capas internas se les llama **capas magnocelulares** y a las cuatro externas, **capas parvocelulares** (*parvo* hace referencia al pequeño tamaño de las células). Un tercer grupo de neuronas constituyen las **subcapas coniocelulares**, que se encuentran en la región ventral de cada capa parvocelular y magnocelular (*konis* es el término griego que significa «polvo»). Como veremos más adelante, estos tres tipos de capas pertenecen a sistemas diferentes, que se encargan del análisis de distintos tipos de información visual. Cada sistema recibe *inputs* de distintos tipos de células ganglionares retinianas (véase la **Figura 3.9**).

Las neuronas del NGL envían sus axones a través de las llamadas *radiaciones ópticas* a la corteza visual primaria —la región que rodea a la **cisura calcarina** (*calcarina*

significa «con forma de espuela»), una cisura horizontal localizada en la zona medial del lóbulo occipital posterior—. Frecuentemente se llama a la corteza visual

**núcleo geniculado lateral dorsal (NGL)** Grupo de somas celulares que se localizan 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 luminosidad.

**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 pequeños detalles.

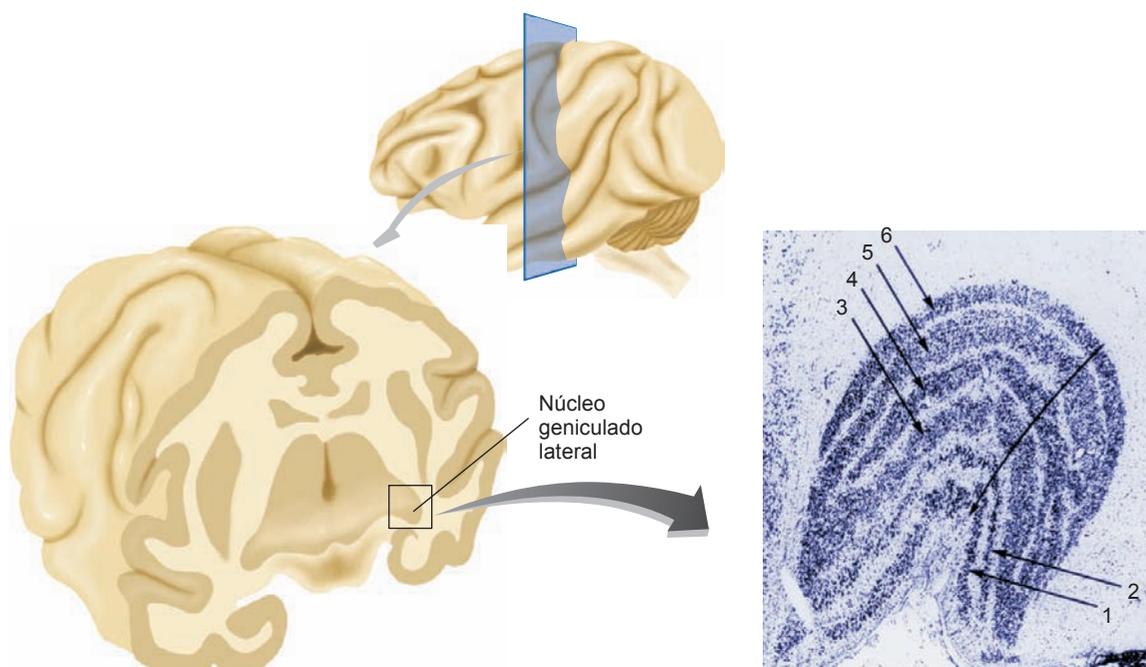
**subcapa coniocelular** Una de las subcapas neuronales del núcleo geniculado lateral dorsal, que se localiza ventralmente a cada una de las capas magnocelulares y parvocelulares. Transmite información desde los conos que responden a las longitudes de onda cortas («azules») a la corteza visual primaria.

**cisura calcarina** Cisura horizontal en la superficie interna de la corteza cerebral posterior. Sede de la corteza visual primaria.

### Figura 3.9 ▶ Núcleo geniculado lateral

Microfotografía de una sección a través del núcleo geniculado lateral derecho del macaco de la India (teñida con violeta de cresilo). Las capas 1, 4 y 6 reciben aferencias del ojo contralateral (izquierdo), mientras que las capas 2, 3 y 5 reciben aferencias del ojo ipsilateral (derecho). Las capas 1 y 2 son las magnocelulares, las capas 3 a 6 son las parvocelulares. Las subcapas coniocelulares se localizan ventralmente a cada una de las capas parvocelulares y magnocelulares. Los campos receptores de las seis capas principales se alinean de modo casi perfecto 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.)



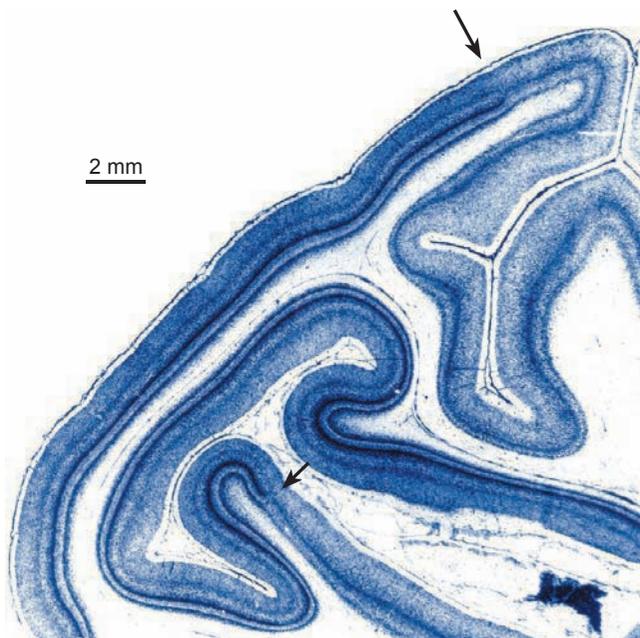
primaria **corteza estriada**, debido a que tiene una capa de células que se tiñen de oscuro (aparición de *estrias*) (véase la **Figura 3.10**).

En la Figura 3.11 se presenta una vista esquemática de una sección horizontal del cerebro humano. Los nervios ópticos convergen en la base del cerebro formando

### Figura 3.10 ▶ Corteza estriada

Microfotografía de una sección transversal a través de la corteza estriada de un macaco de la India. La extensión de la corteza estriada se delimita con flechas.

(De Hubel, D. H. y Wiesel, T. N. *Proceedings of the Royal Society of London, B*, 1977, 198, 1-59.)



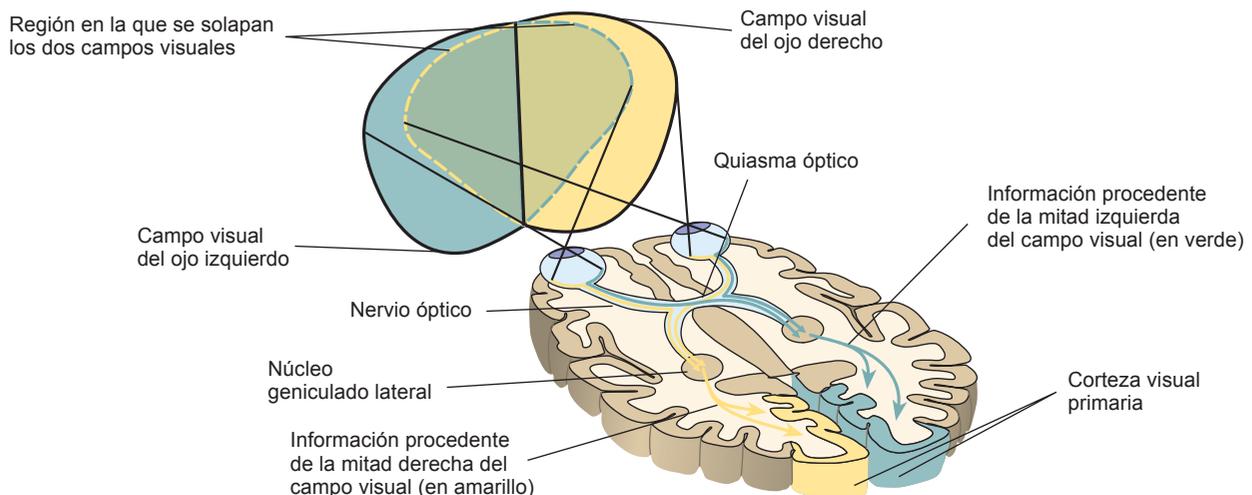
el **quiasma óptico**, que tiene forma de X (*khiasma* es un término griego que significa «cruce»). En ese punto, los axones que proceden de las células ganglionares de la mitad interna de cada retina (la zona nasal) cruzan a través del quiasma y ascienden al NGL del lado contrario del cerebro, mientras que los axones de la mitad externa de la retina (la zona temporal) permanecen en el mismo lado del cerebro (véase la **Figura 3.11**). El cristalino invierte la imagen que se proyecta en la retina (e igualmente invierte derecha e izquierda). De este modo, ya que los axones procedentes de las mitades nasales de la retina cruzan al lado opuesto del cerebro, cada hemisferio recibe información de la mitad contralateral (el 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. *No es*, por tanto, correcto decir que cada hemisferio recibe tan solo información visual del ojo contralateral (véase la **Figura 3.11**).

Además de la vía principal retino-genículo-cortical, las fibras de la retina pueden seguir otras vías. Por ejemplo, una vía que finaliza en el hipotálamo sincroniza los ciclos de actividad del animal con el ritmo día-noche de 24 horas. (Este sistema se estudiará en el Capítulo 4). Otras vías, especialmente las que finalizan en el *tectum* óptico y en los núcleos pretecales, coordinan los movimientos oculares, controlan los músculos del iris (por lo tanto, el tamaño de la pupila) y los músculos ciliares (que controlan el cristalino) y participan en dirigir la atención hacia los movimientos repentinos que aparecen en la periferia de nuestro campo visual.

**corteza estriada** Corteza visual primaria.

**quiasma óptico** Entrecruzamiento de axones de los nervios ópticos localizado en la cara basal del cerebro, justo delante de la hipófisis.

### Figura 3.11 ▶ Vía visual primaria



## Resumen intermedio

### El estímulo y la anatomía del sistema visual

La luz está formada por radiación electromagnética, similar a las ondas de radio pero con una frecuencia y longitud de onda diferentes. El color puede variar en tres dimensiones perceptivas: tono, luminosidad y saturación, que corresponden a las dimensiones físicas de 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 modo que la imagen de cada parte concreta del entorno recaiga sobre la retina. 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 establecen sinapsis con las células ganglionares. Además, las células horizontales y las amacrinas combinan mensajes de los fotorreceptores adyacentes.

Cuando la luz incide en una molécula de fotorpigmento de un fotorreceptor, la molécula de retineno y la de opsina

se escinden, escisión que hiperpolariza la membrana del fotorreceptor. Como resultado, la frecuencia de disparo de la célula ganglionar se modifica, señalando la detección de luz.

La información visual procedente de la retina llega a la corteza estriada que rodea a la cisura calcarina después de hacer relevo sináptico en las capas magnocelulares, parvocelulares y coniocelulares del NGL. También reciben información visual otras regiones del encéfalo, entre ellas el hipotálamo y el *tectum*. Estas regiones contribuyen a regular la actividad durante el ciclo día-noche, coordinan los movimientos de los ojos y de la cabeza, controlan la atención a los estímulos visuales y regulan el tamaño de la pupila.

### Cuestión para reflexionar

A las personas que intentan ver luces débiles y distantes por la noche se les suele aconsejar que miren justo al lado del lugar donde esperan ver dichas luces. ¿Puede explicar el porqué de este consejo?

## CODIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN VISUAL EN LA RETINA

En este apartado se describe cómo las células de la retina codifican la información que reciben de los fotorreceptores.

### Codificación de la luz y la 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 el apartado previo, algunas células ganglionares aumentan su respuesta, se activan, cuando la luz incide en los fotorreceptores con los que se conecta. El **campo receptor** de una neurona del sistema visual es la parte del campo visual que «ve» una neurona determinada —es decir, el lugar en el cual ha de localizarse un estímulo visual para producir una respuesta en dicha neurona—. Obviamente, la localización del campo receptor de una neurona determinada depende de la localización de los fotorreceptores que le aportan información visual. Si una neurona recibe información de fotorreceptores localizados en la fovea, su campo receptor estará en el punto de fijación —el

punto donde está mirando el ojo—. Si la recibe de los fotorreceptores situados en la periferia de la retina, su campo receptor estará localizado fuera de él, a un lado.

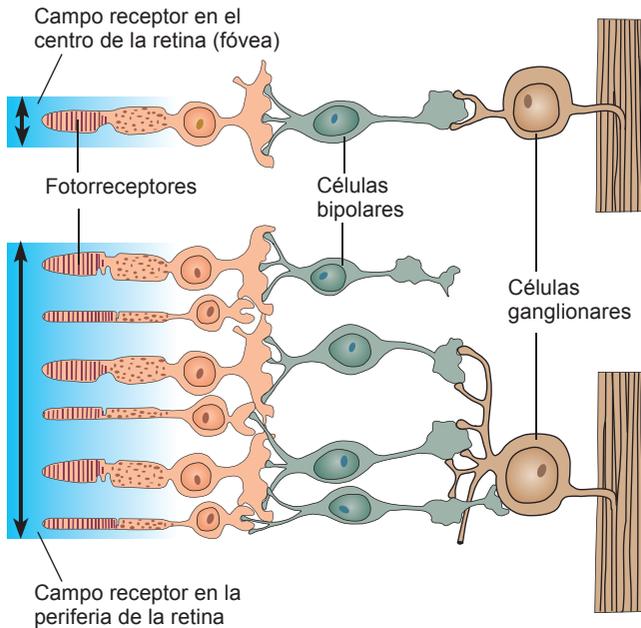
En la periferia de la retina, muchos receptores individuales convergen en una única neurona ganglionar, llevando así la información de un área relativamente amplia de la retina —y, por lo tanto, de un área relativamente amplia del campo visual—. Sin embargo, la fovea contiene aproximadamente la misma cantidad de células ganglionares y de conos. Esta relación receptor-axón explica el hecho de que nuestra visión mediante la fovea (visión central) sea muy aguda pero que la visión periférica sea mucho menos precisa (véase la *Figura 3.12*).

Hace más de setenta años, Hartline (1938) descubrió que en la retina de la rana hay tres tipos de células ganglionares: las células ON (o de centro conectado), que responden con una salva de disparos excitadores cuando se ilumina la retina; las células OFF (o de centro desconectado), que responden cuando cesa la iluminación, y las células ON/OFF, que responden brevemente cuando se enciende la luz y de nuevo cuando se apaga. Kuffler (1952, 1953), registrando las respuestas de las neuronas ganglionares de la retina del gato, averiguó que su campo receptor está formado por una zona central más o menos

**campo receptor** Parte del campo visual en la que la presentación de un estímulo visual llega a producir una modificación de la frecuencia de disparo de una determinada neurona.

**Figura 3.12** ▶ Agudeza visual central comparada con agudeza visual periférica

Las células ganglionares de la fóvea reciben aferencias de una cantidad menor de fotorreceptores que las de la periferia, de ahí que aporten mayor agudeza visual.



circular, rodeada por un anillo. La estimulación del centro o de la periferia del campo receptor tiene efectos opuestos: las células ON se activan cuando la luz cae en la parte central de su campo receptor (*centro*) y se inhiben cuando cae en la parte circundante (*periferia*), mientras que las células OFF responden del modo contrario y las células ganglionares ON/OFF se activan brevemente cuando se inicia o se interrumpe la iluminación. En primates, estas células ganglionares ON/OFF proyectan sus axones principalmente al tubérculo cuadrigémino superior, que se relaciona fundamentalmente con los reflejos visuales (Schiller y Malpeli, 1977). Por lo tanto, no parece que estas células participen directamente en la percepción de la forma (véase la **Figura 3.13**).

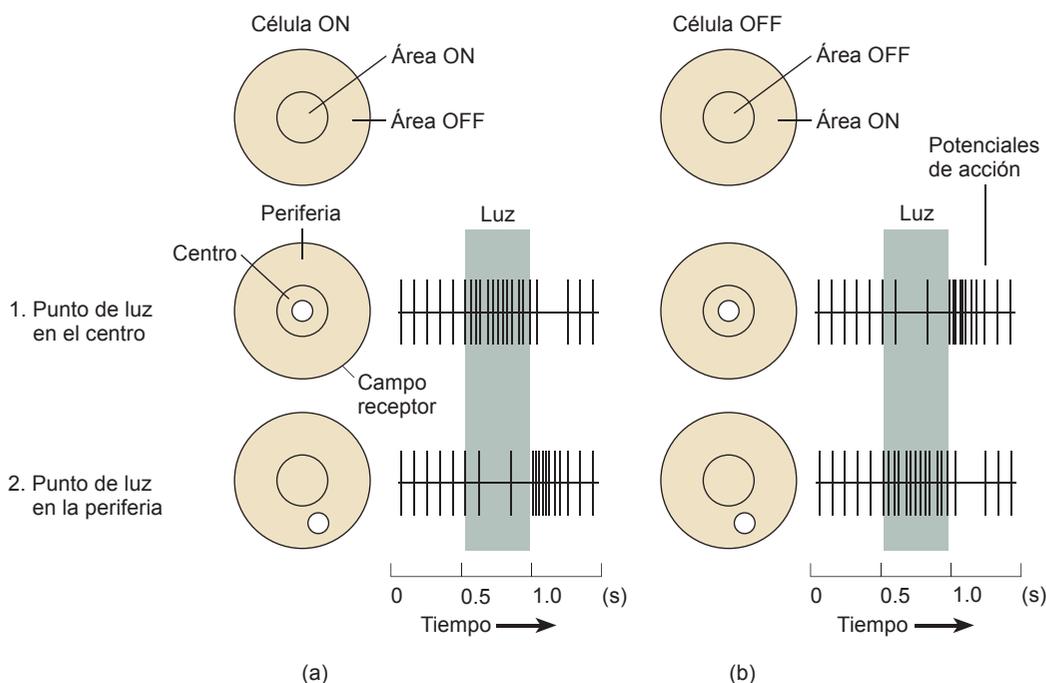
En la Figura 3.13 se ilustra también el efecto rebote que se produce cuando la luz vuelve a apagarse. Las neuronas cuya descarga se inhibe mientras la luz está encendida tendrán una breve salva de descargas cuando la luz se apaga. Por el contrario, las neuronas cuya descarga aumenta mostrarán un breve periodo de inhibición cuando se apaga la luz (véase la **Figura 3.13**).

Las dos categorías principales de células ganglionares (ON y OFF) y la organización de su campo receptor en centro y periferia de respuesta antagónica proporcionan una valiosa información al resto del sistema visual. Consideremos en primer lugar los dos tipos de células

**Figura 3.13** ▶ Células ganglionares ON y OFF

Respuestas de las células ganglionares ON y OFF a estímulos presentados en el centro o la periferia del campo receptor.

(Modificado de Kuffler, S.W. *Cold Spring Harbor Symposium for Quantitative Biology*, 1952, 17, 281-292.)



ganglionares. Como señala Schiller (1992), las células ganglionares descargan normalmente con una frecuencia relativamente baja, por lo que, cuando el nivel de iluminación del centro de su campo receptor aumenta o disminuye (por ejemplo, cuando un objeto se mueve o el ojo hace un movimiento sacádico), señalan el cambio. En concreto, las células ON señalan aumentos y las células OFF señalan disminuciones, pero ambas lo hacen aumentando su frecuencia de descarga. Un sistema semejante resulta particularmente eficaz. En teoría, un solo tipo de célula ganglionar podría descargar con una frecuencia intermedia y señalar cambios en el nivel de iluminación aumentando o disminuyendo su frecuencia de descarga. Sin embargo, en este caso el promedio de frecuencia de descarga del millón de axones de cada nervio óptico tendría que ser mucho más alto.

Varios estudios han demostrado que, en efecto, las células ON y las OFF señalan diferentes clases de información. Schiller, Sandell y Maunsell (1986) inyectaron a monos APB (2-amino-4-fosfonobutirato), una sustancia que bloquea selectivamente la transmisión sináptica de las células bipolares ON, y hallaron que los animales tenían dificultades para detectar puntos de luz más luminosos que el fondo, pero no para detectar puntos que fueran ligeramente más oscuros que este. Por su parte, Dolan y Schiller (1989) encontraron que una inyección de APB bloquea por completo la visión en condiciones de iluminación muy débil, visión que normalmente es mediada por los bastones. Por lo tanto, las células bipolares de los bastones han de ser todas de tipo ON. (Si reflexionamos sobre ello, esta disposición tiene sentido: con iluminación muy débil 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— mejora nuestra capacidad de detectar los bordes o contornos de los objetos, incluso cuando hay poco contraste entre el objeto y el fondo. Este fenómeno se ilustra en la Figura 3.14, en la que se ven seis cuadrados grises, ordenados según su luminosidad. El lado derecho de cada cuadrado parece más luminoso que el lado izquierdo, lo que hace que resalten los bordes

**Figura 3.14** ▶ Realce del contraste

Aunque cada recuadro gris es igual de oscuro, el lado derecho de cada uno parece algo más claro y el lado izquierdo algo más oscuro. Este efecto parece deberse a la disposición centro-periferia con respuesta oponente de los campos receptores de las células ganglionares de la retina.



o límites entre los cuadrados. Pero estos bordes realzados no existen en la ilustración: los añade nuestro sistema visual debido a la organización centro-periferia del campo receptor de las células ganglionares de la retina (véase la *Figura 3.14*).

La Figura 3.15 explica cómo se produce este fenómeno. Pueden verse el centro y la periferia de los campos receptores de varias células ganglionares. (Para ser exactos, estos campos receptores deberían superponerse, pero una disposición simplificada es más fácil de entender. También por simplificar, en este ejemplo solo se incluyen células ON). La imagen de la transición entre la región más luminosa y la más oscura se proyecta a través de algunos de estos campos receptores. Así, las células cuyo centro se sitúa en la región más luminosa pero cuya periferia está, al menos en parte, en la región más oscura tendrán la mayor frecuencia de disparo (véase la *Figura 3.15*).

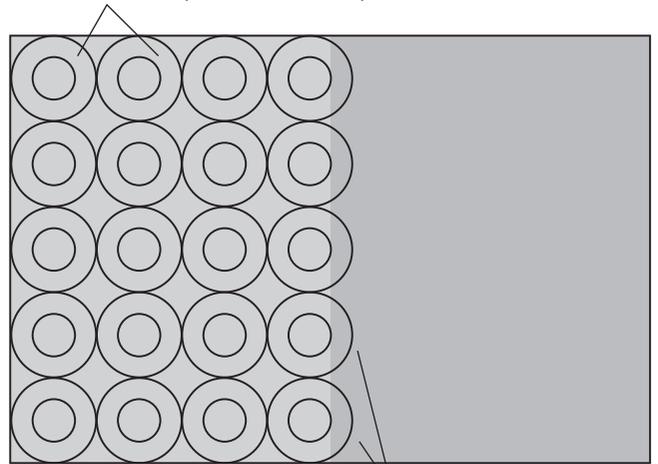
## Codificación del color

Hasta ahora hemos estudiado las propiedades monocromáticas de las células ganglionares —es decir, su respuesta a la luz y a la oscuridad—. Pero, por supuesto, los objetos de nuestro entorno absorben selectivamente ciertas longitudes de onda de luz y reflejan otras, lo que,

**Figura 3.15** ▶ Explicación esquemática del fenómeno ilustrado en la Figura 3.14

Solo se representan las células ON. La acción de las células OFF hace que el lado izquierdo del recuadro oscuro parezca más oscuro.

Todas las periferias inhibitorias de las células ON cuyos campos receptores caen dentro de la región gris más claro están iluminadas por igual. Dicha iluminación inhibe parcialmente el disparo de estas células.



Una parte de las periferias inhibitorias de las células ON próximas al borde recibe menos iluminación. En consecuencia, estas células presentan la frecuencia de disparo más alta.

a nuestros ojos, les otorga colores diferentes. La retina de los seres humanos, de los primates del Viejo Mundo, de una especie de primates del Nuevo Mundo y de los simios contiene tres tipos diferentes de conos, lo que les proporciona (también a nosotros) la forma de visión de 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 fines, la visión de color proporcionó a nuestros antepasados primates la capacidad de distinguir la fruta madura de la verde e hizo más difícil a otros animales conseguir esconderse camuflándose (Mollon, 1989). De hecho, los fotopigmentos de los primates con sus 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

A lo largo de bastantes años se han propuesto diversas teorías de la visión del color —mucho antes de que los datos fisiológicos permitieran validarlas o rebatirlas—. En 1802, Thomas Young, físico y médico británico, propuso que el ojo detecta diferentes colores porque contiene tres tipos de receptores, cada uno de ellos sensible a un único tono de color. Su teoría se denominó *teoría tricromática* (tres colores). La sugirió el hecho de que para un observador humano cualquier color puede reproducirse mezclando varias cantidades de tres colores, apropiadamente seleccionadas de distintos puntos del espectro.

Es de resaltar que la *mezcla de colores* es diferente de la *mezcla de pigmentos*. Así, si combinamos pigmentos amarillos y azules (como cuando mezclamos pinturas) la mezcla resultante es verde. En cambio, la mezcla de colores se refiere a la adición de dos o más fuentes de luz, de modo que si proyectamos juntos un rayo de luz roja y otro verde azulado sobre una pantalla blanca, lo que veremos será una luz amarilla, y si mezclamos luz amarilla y azul, obtendremos luz blanca. Cuando en una pantalla de televisión o un monitor de un ordenador en color aparece el blanco, en realidad se compone de puntos muy pequeños de luz roja, verde y azul (véase la *Figura 3.16*).

Otro hecho de la percepción del color sugirió a un fisiólogo alemán, Ewald Hering (1905/1965), que los tonos podrían estar representados en el sistema visual como *colores oponentes*: rojo frente a verde y azul frente a amarillo. Quienes estudian la percepción del color han considerado desde hace tiempo el amarillo, el azul, el rojo y el verde como colores primarios —colores que al parecer son únicos y no resultado de la mezcla de otros colores—. (El blanco y el negro son también primarios, pero los percibimos como incoloros). Todos los demás colores pueden describirse como mezclas de estos colores primarios. Pero el sistema tricromático no explica por qué el *amarillo* está incluido en este grupo —por qué se percibe como un color puro—. Además, parece ser que algunos colores se mezclan, mientras que otros no. Por ejemplo, se puede hablar de un verde azulado o de un verde amarillento, el naranja parece tener las características del rojo y del amarillo y el morado se parece al rojo

**Figura 3.16** ▶ Mezcla de color y mezcla de pinturas

Cuando se proyectan juntas una luz azul, otra roja y otra verde de la intensidad apropiada, el resultado es una luz blanca. Cuando se mezclan una pintura roja, otra azul y otra amarilla, el resultado es un gris oscuro.



y al azul. Pero intentemos imaginar un verde rojizo o un amarillo azulado. Es imposible: estos colores parecen ser opuestos el uno al otro. De nuevo, estos hechos no pueden explicarse según la teoría tricromática. Como veremos en el apartado siguiente, el sistema visual se sirve de ambos procesos, el tricromático y el de colores oponentes, para codificar la información referente al color.

## Fotorreceptores: codificación tricromática

Investigaciones fisiológicas de los fotorreceptores de la retina de los primates superiores han comprobado que Young estaba en lo cierto: tres tipos diferentes de fotorreceptores (tres tipos diferentes de conos) son responsables de la visión de color. Los investigadores han estudiado las características de absorción de cada tipo de fotorreceptor, determinando la cantidad de luz de diferente longitud de onda que absorben los fotopigmentos. Estas características las controla el tipo de opsina que contiene cada fotorreceptor: cada una de las diferentes opsinas absorbe más fácilmente una longitud de onda determinada. En la Figura 3.17 se representan las características de absorción de las cuatro clases de fotorreceptores de la retina humana: los bastones y los tres tipos de conos (véase la *Figura 3.17*).

Los picos de sensibilidad de los tres tipos de conos corresponden aproximadamente a 420 nm (azul-violeta),

530 nm (verde) y 560 nm (amarillo-verde). En realidad, el pico de sensibilidad del tipo de cono que responde a longitudes de onda corta se sitúa, en el ojo ileso, en los 440 nm, ya que el cristalino absorbe algo de luz de longitud de onda corta. Para abreviar, a los conos que responden a longitudes de onda corta, media y larga se les llama, respectivamente, conos «azul», «verde» y «rojo». La cantidad relativa de conos «rojo» y «verde» varía considerablemente de una persona a otra, pero sorprende que incluso una gran diferencia en la cantidad relativa de dichos conos no tenga un efecto que pueda medirse en la visión de color de una persona. La retina contiene una cantidad mucho menor de conos «azul» —aproximadamente, un ocho por ciento del total—, y aún menos células bipolares de la retina de los primates —aproximadamente un 1,5 por ciento— transmiten información desde los conos «azul» a las células ganglionares (Kouyama y Marshak, 1992).

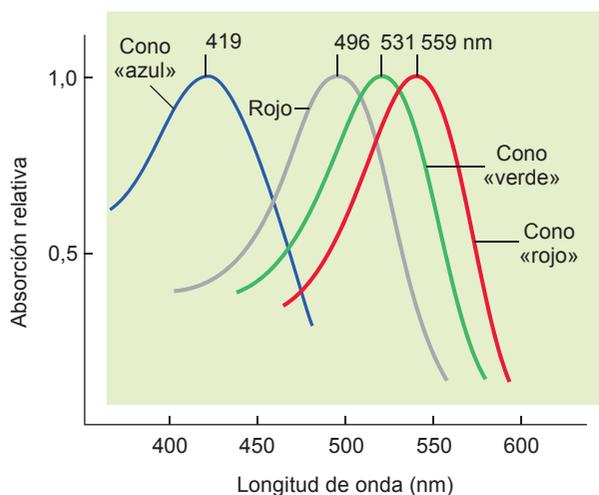
La evidencia sugiere que la primera opsina de los conos que evolucionó fue la más sensible a las longitudes de luz de onda larga. La evolución añadió a estos conos «rojo» los conos «azul», que proporcionan la limitada visión dicromática que presenta la mayoría de los mamíferos (Haverkamp y cols., 2005). La visión tricromática del color que se observa en los seres humanos y en los simios del Viejo Mundo se hizo posible cuando el gen de la opsina «roja» se duplicó y una de las copias se transformó en el gen que dio lugar a la opsina «verde» (Solomon y Lennie, 2007). (Un factor importante en el desarrollo evolutivo es la duplicación genética, lo que permite al proceso de selección natural «experimentar» con mutaciones del gen extra. En este caso, se retuvo el gen de la opsina «roja» antigua y el nuevo gen de la opsina «verde» produjo una tercera categoría de conos sensibles al color).

Las anomalías genéticas de la visión de color se deben a anomalías de uno o más de los tres tipos de conos (Wisinger y Sharpe, 1998; Nathans, 1999). Las dos primeras de estas anomalías que se describen aquí implican a genes del cromosoma X, de modo que, como los varones solo tienen un cromosoma X, es mucho más probable que presenten este trastorno. (Es más probable que las mujeres tengan un gen normal en uno de sus dos cromosomas X, lo que compensa al defectuoso). Las personas con **protanopía** («anomalía del primer color») confunden el rojo y el verde y ven el mundo en sombras amarillas y azules: tanto el rojo como el verde les parecen amarillentos, pero su agudeza visual es normal, lo cual sugiere que su retina no carece de los conos «rojo» o los «verde». Este dato y su sensibilidad a luces de distintas

**Figura 3.17** ▶ Absorción de la luz por bastones y conos

En el gráfico puede verse la absorción relativa de distintas longitudes de onda de luz por los bastones y 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.)



**protanopía** Forma hereditaria de visión del color anómala en la que se confunden los tonos rojos y los verdes. Los conos «rojo» contienen la opsina de los conos «verde».

longitudes de onda sugieren que sus conos «rojo» contienen la opsina de los conos «verde». Las personas con **deuteranopía** («anomalía del segundo color») también confunden el rojo y el verde y asimismo tienen una agudeza visual normal. Al parecer, sus conos «verde» contienen la opsina de los conos «rojo». (En otras palabras, su visión es dicromática, como la de nuestros antepasados).

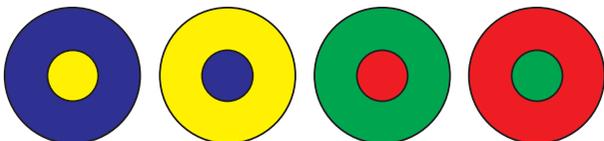
La **tritanopía** («anomalía del tercer color») es poco frecuente: afecta a menos de una de cada 10.000 personas. Esta alteración implica la existencia de un gen defectuoso que no se localiza en el cromosoma X; por lo tanto, su prevalencia es la misma en varones y en mujeres. Quienes padecen tritanopía tienen dificultades con los tonos que corresponden a las longitudes de onda corta y ven el mundo en tonos verdes y rojos. Para ellos, un cielo azul claro es verde brillante, y el amarillo les parece rosa. Su retina no tiene conos «azul». Puesto que en la retina hay 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 convierte en un sistema de colores oponentes. Daw (1968) y Gouras (1968) hallaron que dichas neuronas responden específicamente a pares de colores primarios, oponiéndose el rojo al verde y el azul al amarillo. Así pues, la retina contiene dos clases de células ganglionares que responden al color: las *rojo-verde* y las *amarillo-azul*. Algunas células ganglionares sensibles al color presentan las características de respuesta de centro-periferia. Por ejemplo, una célula podría ser excitada por una luz roja e inhibida por una verde cuando inciden en el centro de su campo receptor, mientras que mostraría la respuesta opuesta cuando estas luces inciden en la zona de la periferia (véase la **Figura 3.18**). Otras células ganglionares que reciben *input* de los conos no responden diferencialmente a las distintas longitudes de onda, sino que solo codifican la luminosidad relativa en

**Figura 3.18** ▶ Campos receptores de las células ganglionares sensibles al color

Cuando una parte del campo receptor se ilumina con el color representado, la frecuencia de disparo de la célula aumenta. Cuando se ilumina con el color complementario, la frecuencia de disparo de la célula disminuye.



Amarillo: encendido Azul: encendido Rojo: encendido Verde: encendido  
Azul: apagado Amarillo: apagado Verde: apagado Rojo: apagado

el centro y la periferia. Estas células actúan como «detectores de blanco y negro».

Las características de respuesta de las células ganglionares retinianas a luces de distinta longitud de onda obviamente están determinadas por el tipo concreto de circuito que conecta a los tres tipos de conos con los dos tipos de células ganglionares. Estos circuitos incluyen diferentes tipos de células bipolares, células amacriñas y células horizontales.

La Figura 3.19 ayuda a entender cómo los conos «rojo», «verde» y «azul» detectan un tono en particular y lo convierten en una activación o una inhibición de las células ganglionares rojo-verde y amarillo-azul. En el esquema no se muestra el sistema de circuitos neurales real, el cual incluye a las neuronas de la retina que conectan a los conos con las células ganglionares. Por tanto, las flechas de la Figura 3.19 se refieren solo a los *efectos* de la luz que incide en la retina. El libro de Rodieck (1998) describe detalladamente el sistema de circuitos neurales real.

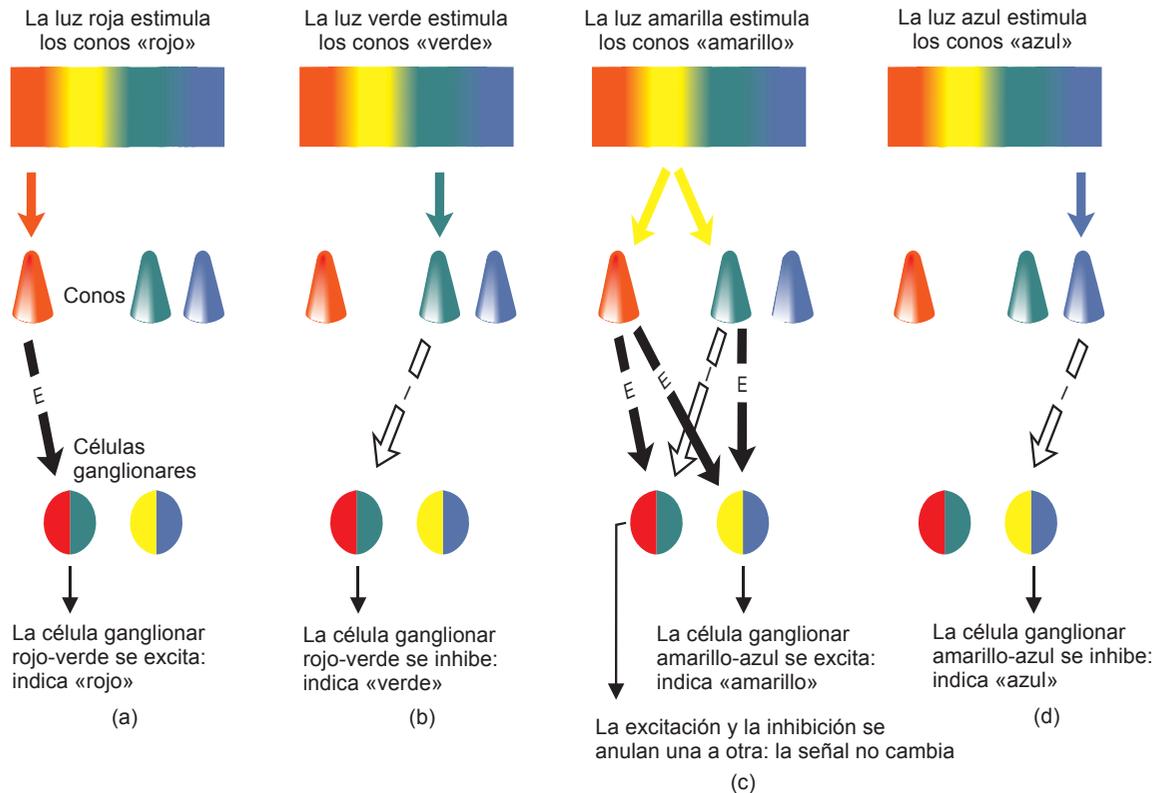
La detección y codificación de luces rojas, verdes o azules puras (monocromáticas) es la más fácil de entender. Por ejemplo, la luz roja excita a los conos «rojo», lo que causa la *excitación* de las células ganglionares rojo-verde (véase la **Figura 3.19a**), y la luz verde excita a los conos «verde», lo que causa la *inhibición* de las células rojo-verde (véase la **Figura 3.19b**). Pero analicemos el efecto de la luz amarilla. Ya que la longitud de onda que produce la sensación de tono amarillo es intermedia entre las que producen la sensación de rojo y la de verde, estimulará los conos «rojo» y «verde» por igual. Las células ganglionares amarillo-azul son excitadas por los conos «rojo» y por los «verde», de modo que su frecuencia de disparo aumenta. Sin embargo, las células ganglionares rojo-verde son excitadas por el rojo e inhibidas por el verde, luego su frecuencia de disparo no varía. El cerebro detecta un aumento de la frecuencia de disparo procedente de los axones de las células ganglionares amarillo-azul, lo que interpreta como amarillo (véase la **Figura 3.19c**). La luz azul solamente inhibe la actividad de las células ganglionares amarillo-azul (véase la **Figura 3.19d**). Por cierto, aunque los conos «azul» constituyen aproximadamente el ocho por ciento de la cantidad total de conos que hay en la retina de los primates, las células bipolares «azul» constituyen solo el 1,5 por ciento de las células bipolares de la retina de los primates.

**deuteranopía** Forma hereditaria de visión del color anómala en la que se confunden los tonos rojos y los verdes. Los conos «verde» contienen la opsina de los conos «rojo».

**tritanopía** Forma hereditaria de visión del color anómala en la que se confunden los tonos de longitud de onda corta. Los conos «azul» no existen o son defectuosos.

**Figura 3.19** ▶ Codificación del color en la retina

(a) La luz roja estimula un cono «rojo», lo que provoca la excitación de una célula ganglionar rojo-verde. (b) La luz verde estimula un cono «verde», lo que provoca la inhibición de una célula ganglionar rojo-verde. (c) La luz amarilla estimula por igual a los conos «rojo» y a los «verde», pero no afecta a los conos «azul». 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 o I representan los circuitos neuronales de la retina que convierten la excitación de un cono en la excitación o inhibición de una célula ganglionar. Para mayor claridad, solo se representan algunos de los circuitos.



El sistema de colores oponentes que siguen las células ganglionares explica por qué no podemos percibir un verde rojizo o un amarillo azulado: un axón que señala rojo o verde (o amarillo o azul) puede o bien aumentar o bien disminuir su frecuencia de disparo, pero no puede hacer ambas cosas a la vez. Un verde rojizo tendría que ser señalado por una célula ganglionar mediante descargas rápidas y lentas a la vez, lo cual, obviamente, es imposible.

### Adaptación: posimágenes negativas

La Figura 3.20 muestra una propiedad interesante del sistema visual: la producción de **posimágenes negativas**. Fije la mirada en la cruz del centro de la imagen izquierda durante aproximadamente 30 segundos, y después, mire rápidamente la cruz situada en el centro del rectángulo de la derecha: tendrá una experiencia fugaz de ver los colores rojo y verde de un rábano —los colores son los complementarios, u opuestos, de los de la imagen

de la izquierda— (véase la **Figura 3.20**). Los elementos complementarios se unen para formar un todo, y, en este contexto, los **colores complementarios** son los que producen el blanco (o tonos de gris más o menos oscuros) cuando se suman. (Este fenómeno puede verse aún más gráficamente en **MyPsychKit 3.1: Colores complementarios**).

La razón principal de las posimágenes negativas es la adaptación de la frecuencia de disparo de las células ganglionares retinianas. Así, cuando estas células se activan o se inhiben durante un largo período de

**mypsychkit**  
Where learning comes to life!

#### Animación 3.1

#### Colores complementarios

**posimagen negativa** Imagen que se ve después de que una parte de la retina se haya expuesto a un estímulo visual intenso. Está compuesta por los colores complementarios de los del estímulo físico.

**colores complementarios** Colores que cuando se mezclan producen el color blanco o el gris.

Figura 3.20 ▶ Posimagen negativa

Centre su mirada durante unos 30 segundos en la cruz del centro de la figura izquierda, luego cambie rápidamente su mirada a la cruz del centro de la figura derecha. Verá colores que son los complementarios de los originales.



tiempo, muestran después un *efecto de rebote*, descargando más rápida o más lentamente de lo normal. Por ejemplo, el verde del rábano de la Figura 3.20 inhibe a algunas células ganglionares rojo-verde, y cuando esta región de la retina es estimulada posteriormente por la

luz de color neutro que refleja el rectángulo blanco, las células ganglionares rojo-verde —que ya no están inhibidas por la luz verde— descargan más rápidamente de lo normal; por eso vemos una posimagen 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 de fotorreceptores —solo uno de la fovea y muchos más de la periferia—. El campo receptor de la mayor parte de las células ganglionares está formado por dos círculos concéntricos, de modo que la célula aumenta su frecuencia de disparo cuando la luz incide en una región y se inhibe cuando incide en la otra. Esta disposición aumenta la capacidad del sistema nervioso para detectar contrastes de luminosidad. Las células ganglionares ON se excitan cuando la luz incide en el centro y las OFF cuando lo hace en la periferia. Las células ON detectan objetos luminosos, o brillantes, sobre un fondo oscuro y las células OFF detectan objetos oscuros sobre un fondo luminoso.

La visión de color se produce como resultado de la información que aportan los tres tipos de conos, cada uno de los cuales 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 específico de opsina que contiene su fotorreceptor. La mayoría de los tipos de anomalías de la visión de color se deben al parecer a alteraciones de las opsinas

de los conos. Los conos «rojo» de las personas con protanopía contienen la opsina de los conos «verde», y los conos «verde» de las personas con deuteranopía contienen la opsina de los conos «rojo». Parece ser que la retina de las personas con tritanopía carece de conos «azul».

La mayoría de las células ganglionares sensibles al color muestran una respuesta oponente del centro y la 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. Las posimágenes negativas que se producen cuando se mira fijamente un estímulo coloreado y después un fondo neutro proporcionan una imagen con los colores complementarios de los del estímulo original. Este fenómeno se debe a la adaptación de las células retinianas que presentan una actividad de rebote en el sentido opuesto de la que produjo la vista del estímulo original.

### Cuestiones para reflexionar

¿Por qué es útil la visión de color? Las aves, algunos peces y algunos primates tienen una visión de color completa, mediada por tres tipos de conos. Pero pensando en nuestra propia especie, ¿qué otras ventajas (además de la capacidad de reconocer la fruta madura, como se mencionó en el apartado previo) podrían derivarse de la evolución de la visión de color?

## ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN VISUAL: FUNCIÓN DE LA CORTEZA ESTRIADA

Las células ganglionares de la retina codifican información referente a la cantidad relativa de luz que incide en la región del centro y de la periferia de su campo receptor y, en muchos casos, referente a la longitud de onda de dicha luz. La corteza estriada lleva a cabo un procesamiento adicional de esta información, que a su vez transmite a la corteza visual 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 se distinguen como bandas claras y oscuras en las secciones del tejido teñidas con tinciones para revelar los cuerpos celulares (véase la *Figura 3.21*).

Si se considera en su totalidad la corteza estriada de un hemisferio —imaginemos que se extrae y se extiende sobre una superficie plana—, se observa que incluye un mapa de la mitad contralateral del campo visual. (Recuérdese que cada hemisferio del cerebro ve

la mitad opuesta del campo visual). Pero 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 fovea, que representa una pequeña parte del campo visual. (El área del campo visual que «ve» la fovea tiene aproximadamente el tamaño de una uva grande sujeta en la mano con el brazo extendido).

Los estudios pioneros de David Hubel y Torsten Wiesel, de la Universidad de Harvard, durante la década de 1960 iniciaron una revolución en el estudio de la fisiología de la percepción visual (véase Hubel y Wiesel, 1977 y 1979). Hubel y Wiesel descubrieron que las neuronas de la corteza visual no se limitaban a responder a puntos de luz sino que respondían selectivamente a *características* específicas del entorno visual. Es decir, el sistema de circuitos neurales de la corteza visual combina información procedente de diversas fuentes (por ejemplo, de axones que transmiten información recibida de varias células ganglionares distintas) de modo tal que detectan particularidades más extensas que el campo receptor de una sola célula ganglionar o una sola célula del NGL. En los apartados siguientes se describen las características visuales que los investigadores han estudiado hasta el momento: orientación y movimiento, frecuencia espacial, disparidad retiniana y color.

### Orientación y movimiento

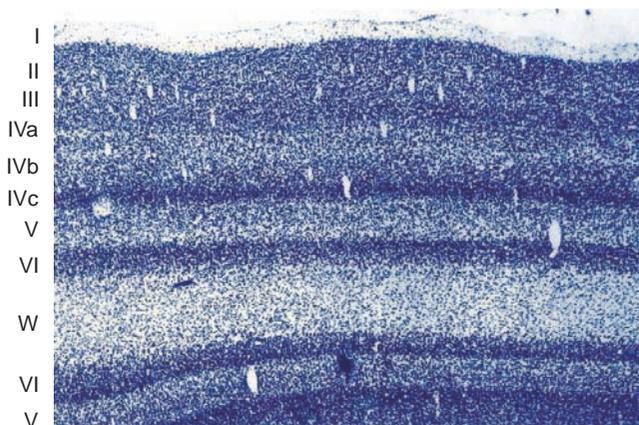
La mayoría de las neuronas de la corteza estriada son sensibles a la *orientación*. Es decir, si una línea o un borde (la delimitación entre una zona iluminada y una oscura) se sitúa en el campo receptor de una célula y se la rota alrededor de su centro, la célula solo responderá cuando dicha línea esté en una determinada posición. Unas neuronas responden mejor a una línea vertical, otras a una horizontal y otras a líneas con una orientación intermedia entre éstas. En la *Figura 3.22* se muestran las respuestas de una neurona de la corteza estriada cuando se presentan líneas con diversas orientaciones. Como se puede ver, esta neurona tuvo la máxima respuesta cuando se presentó en su campo receptor una línea vertical (véase la *Figura 3.22*).

Algunas neuronas sensibles a la orientación tienen campos receptores organizados de modo oponente. Hubel y Wiesel las denominaron **células simples**. Por ejemplo, una línea con una orientación determinada (supongamos, una línea oscura con una orientación de 45° sobre un fondo blanco) excitaría a una célula si se

**Figura 3.21** ▶ Corteza estriada, con las seis capas principales

Microfotografía de una pequeña sección de la corteza estriada. La letra W señala la sustancia blanca que subyace a la corteza visual; bajo la sustancia blanca se encuentra la capa VI de la corteza estriada en el lugar opuesto de la circunvolución.

(De Hubel, D. H. y Wiesel, T. N. *Proceedings of the Royal Society of London, B*, 1977, 198, 1-59. Reproducido con autorización.)

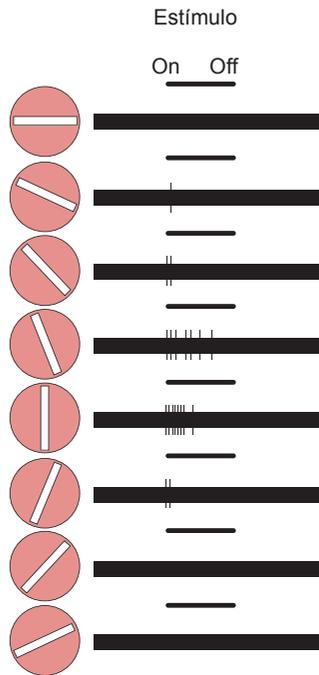


**célula simple** Neurona localizada en la corteza estriada, que responde a la orientación del estímulo y cuyo campo receptor está organizado de forma oponente.

Figura 3.22 ▶ Sensibilidad a la orientación

Una neurona de la corteza estriada sensible a la orientación se activará solo cuando incida en su campo receptor una línea con una orientación determinada. Por ejemplo, la neurona que se representa en esta figura da su máxima respuesta a una línea que tenga una orientación vertical.

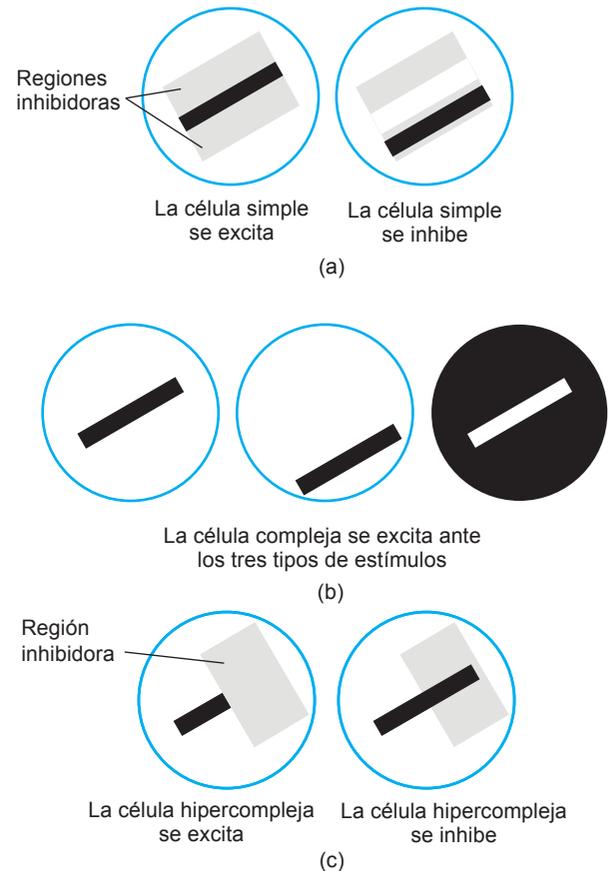
(Modificado de Hubel, D. H. y Wiesel, T. N. *Journal of Physiology (London)*, 1959, 148, 574-591.)



sitúa en el centro de su campo receptor, pero la inhibiría si se desplaza del centro (véase la *Figura 3.23a*). Otro tipo de neuronas, a las que los investigadores llamaron **células complejas**, también respondían preferentemente a una línea con una orientación determinada pero no presentaban una periferia inhibidora; esto es, la célula seguía respondiendo mientras la línea se movía dentro de su campo receptor. De hecho, muchas células complejas aumentaban su frecuencia de disparo cuando la línea se desplazaba perpendicularmente a su ángulo de orientación —a menudo solamente en una dirección—. Por lo tanto, estas neuronas operaban también como detectores de movimiento. Además, las células complejas respondían por igual tanto a líneas blancas sobre un fondo negro como a líneas negras sobre un fondo blanco (véase la *Figura 3.23b*). Por último, las **células hipercomplejas** respondían a líneas con una orientación determinada pero tenían una región inhibidora en el extremo (o extremos) de la línea, lo que significa que las células detectaban la localización de los extremos de las líneas con una orientación determinada (véase la *Figura 3.23c*).

Figura 3.23 ▶ Neuronas sensibles a la orientación

Características de respuesta de neuronas de la corteza visual primaria a la orientación: (a) células simples, (b) células complejas y (c) células hipercomplejas.



## Frecuencia espacial

Aunque los primeros estudios de Hubel y Wiesel sugirieron que las neuronas de la corteza visual primaria detectaban líneas y bordes, investigaciones posteriores demostraron que en realidad respondían mejor a enrejados sinusoidales (De Valois, Albrecht y Thorell, 1978). En la *Figura 3.24* se compara un enrejado de ondas sinusoidales con otro más habitual, el enrejado de ondas cuadradas. Un enrejado de ondas cuadradas consta de un sencillo conjunto de barras rectangulares que se diferencian en luminosidad: la luminosidad a lo largo de

**célula compleja** Neurona de la corteza visual que responde cuando incide en su campo receptor un segmento lineal con una orientación particular, especialmente cuando este se mueve perpendicularmente a su orientación.

**célula hipercompleja** Neurona de la corteza visual que responde cuando incide en su campo receptor un segmento lineal con una orientación particular que finaliza en un punto determinado.

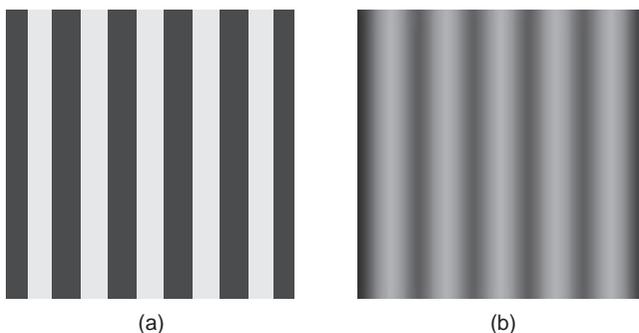
una línea perpendicular a las barras variaría escalonadamente (onda cuadrada) (véase la *Figura 3.24a*). Un **enrejado sinusoidal** tiene el aspecto de una serie de barras paralelas borrosas, desenfocadas: a lo largo de cualquier línea perpendicular a la longitud del eje del enrejado, la luminosidad varía según una función de onda sinusoidal (véase la *Figura 3.24b*).

Un enrejado de ondas sinusoidales se califica por su frecuencia espacial. Estamos acostumbrados a expresar las frecuencias (por ejemplo, las ondas sonoras o las de radio) en términos de tiempo o distancia (tal como ciclos por segundo o longitud de onda en ciclos por metro). Pero debido a que el tamaño de la imagen de un estímulo en la retina varía de tamaño según lo cerca que esté del ojo, por lo general se utiliza el ángulo visual en lugar de la distancia física entre dos ciclos contiguos de la onda. Así pues, la **frecuencia espacial** de un enrejado sinusoidal se refiere a sus variaciones de luminosidad medidas en ciclos por grado de ángulo visual (véase la *Figura 3.25*).

La mayor parte de las neuronas de la corteza estriada responden preferentemente cuando se sitúa un enrejado de ondas sinusoidales de una frecuencia espacial determinada en la parte adecuada de su campo receptor. Ahora bien, diferentes neuronas detectan diferentes frecuencias espaciales, y en el caso de las neuronas sensibles a la orientación, el enrejado ha de estar alineado en el ángulo de orientación apropiado. Albrecht (1978) cartografió las dimensiones de los campos receptores de las células simples, observando su respuesta mientras movía una línea de luz parpadeante muy fina con la orientación apropiada a través de su campo receptor, y encontró que muchas de ellas tenían múltiples regiones inhibitorias y excitadoras alrededor del centro. El perfil de las regiones excitadoras e inhibitorias del campo receptor de tales neuronas se parecía a una onda sinusoidal modulada —precisamente lo que necesitaríamos para detectar unos cuantos ciclos de un enrejado de ondas sinusoidales— (véase la *Figura 3.26*). En la mayoría de los casos, el

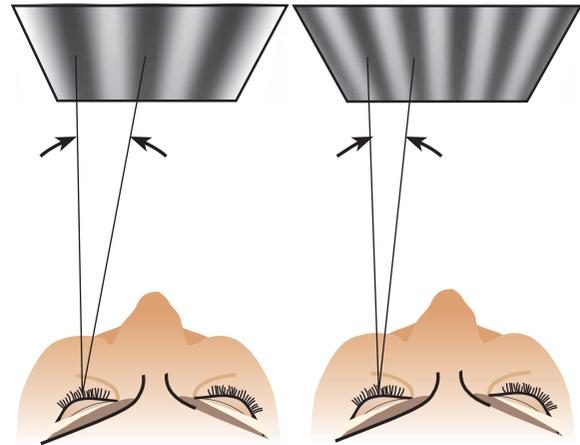
**Figura 3.24** ▶ Enrejados paralelos

Comparación de dos tipos de enrejados: (a) enrejado de ondas cuadradas y (b) enrejado de ondas sinusoidales.



**Figura 3.25** ▶ Conceptos de ángulo visual y de frecuencia espacial

Se representan los ángulos entre ondas sinusoidales, con el vértice situado en el ojo del observador. El *ángulo visual* entre ondas sinusoidales adyacentes es menor cuando las ondas están más próximas entre sí.

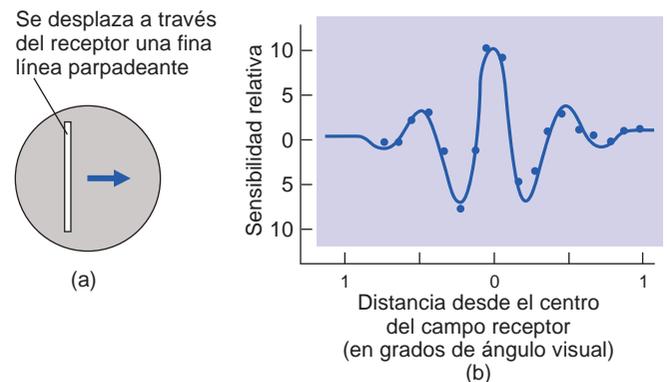


campo receptor de una neurona es lo suficientemente grande como para incluir entre 1,5 y 3,5 ciclos del enrejado (De Valois, Thorell y Albrecht, 1985).

**Figura 3.26** ▶ El experimento de Albrecht, en 1978

(a) Se presenta el estímulo al animal. (b) En el gráfico se representa la respuesta de una célula simple de la corteza visual primaria.

(Modificado de De Valois, R. L. y De Valois, K. K. *Spatial Vision*. New York, Oxford University Press, 1988.)



**enrejado de ondas sinusoidales** Serie de bandas paralelas rectas que varían continuamente de luminosidad según una función sinusoidal a lo largo de una línea perpendicular a su longitud.

**frecuencia espacial** Amplitud relativa de las bandas de un enrejado de ondas sinusoidales, medida en ciclos por grado de ángulo visual.

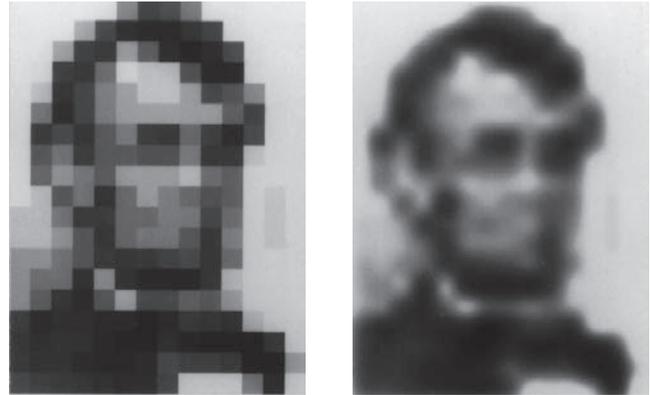
¿Qué aportan los circuitos neurales que analizan las frecuencias espaciales? Una respuesta exacta requiere ciertos aspectos matemáticos más bien complejos, por lo que aquí daremos una más sencilla. (Si el lector está interesado, puede consultar el texto clásico de De Valois y De Valois, 1988). Consideremos los tipos de información que aportan las frecuencias espaciales altas y las bajas. Los objetos pequeños, los detalles de los grandes objetos y los objetos grandes con bordes pronunciados proporcionan una señal con abundantes frecuencias altas, mientras que grandes áreas de luz u oscuridad se representan mediante frecuencias bajas. Una imagen con escasa información de frecuencias altas aparece borrosa y desenfocada, parecida a la que ve una persona corta de vista cuando no lleva lentes correctoras; aun así, esta imagen aporta mucha información sobre las formas y los objetos presentes en el entorno. Por lo tanto, la información visual más importante es la que contienen las *frecuencias espaciales bajas*, de modo que cuando se suprime esta información es muy difícil percibir la forma de las imágenes. (Como veremos más adelante, el sistema magnocelular, el más primitivo evolutivamente, aporta información de baja frecuencia).

Muchos experimentos han confirmado que el concepto de frecuencia espacial juega un importante papel en la percepción visual, y mediante modelos matemáticos se ha comprobado que la información presente en una escena visual puede representarse de modo muy eficaz si primero se codifica en términos de frecuencia espacial. Así pues, probablemente el cerebro representa la información de una manera parecida. Aquí describiremos un ejemplo que ayuda a demostrar la validez del concepto. Observemos las dos imágenes de la **Figura 3.27**: se puede ver que la imagen de la derecha es mucho más parecida a la cara de Abraham Lincoln, presidente de EE UU del siglo XIX, que la de la izquierda. Sin embargo, las dos imágenes contienen la misma información. Sus creadores, Harmon y Julesz (1973), utilizaron un ordenador para elaborar la figura de la izquierda, que está compuesta por una serie de cuadrados, cada uno de los cuales representa el promedio de luminosidad de una parte de una imagen de Lincoln. La de la derecha es solo una transformación de la primera, en la que se han suprimido las frecuencias altas. Los bordes pronunciados contienen frecuencias espaciales altas, de modo que la transformación los elimina. En el caso de la imagen de la izquierda, estas frecuencias no tienen nada que ver con la información que contiene la imagen original; por lo tanto, pueden considerarse «ruido» visual. El proceso de filtrado (mediante ordenador) elimina este ruido —y hace la imagen mucho más nítida para el sistema visual humano—. Se supone que las altas frecuencias producidas por los bordes de los cuadrados de la imagen de la izquierda estimulan a neuronas de la corteza estriada que están sintonizadas con

**Figura 3.27** ▶ Filtro espacial

Las dos imágenes contienen la misma cantidad de información de baja frecuencia, pero en la de la derecha se ha filtrado la información extraña de alta frecuencia. Si se miran las imágenes desde lejos, las dos parecen idénticas.

(De Harmon, L. D. y Julesz, B. *Science*, 1973, 180, 1.119-1.197. Copyright 1973 por la *American Association for the Advancement of Science*. Reproducido con autorización.)



las frecuencias espaciales altas. Cuando la corteza visual asociativa recibe esta información ruidosa tiene dificultad para percibir la forma subyacente.

Si el lector quiere ver el efecto de filtrar el ruido extraño de altas frecuencias intente hacer la comprobación siguiente. Deje el libro y mire las imágenes de la Figura 3.27 desde el otro lado de la habitación: la distancia «borra» las altas frecuencias, ya que exceden el poder de resolución del ojo, y las dos imágenes parecen idénticas. Luego, vuelva a aproximarse al libro, fijándose en la imagen de la izquierda: a medida que se acerca, las altas frecuencias vuelven a aparecer y esta imagen cada vez se parece menos a la cara de Lincoln (véase la **Figura 3.27**).

## Disparidad retiniana

Percibimos la profundidad de varias formas, muchas de las cuales implican señales que pueden detectarse monocularmente, por un solo ojo. Por ejemplo, la perspectiva, el tamaño relativo de la imagen en la retina, la pérdida de detalles visuales debido al efecto de la neblina atmosférica y el movimiento aparente relativo 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 mediante el proceso de visión estereoscópica o *estereopsia*. Si se ha utilizado un estereoscopio (como el View-Master) o se han visto películas en tres dimensiones, se entenderá lo que

queremos decir. La estereopsia es especialmente importante en la guía visual de los movimientos de precisión 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 de ambos ojos—. Muchas de estas células binoculares, sobre todo las que están en la capa que recibe información del sistema magnocelular, tienen patrones de respuesta que al parecer contribuyen a la percepción de profundidad (Poggio y Poggio, 1984). Así, en la mayoría de los casos, las células responden más intensamente cuando cada ojo ve un estímulo en una localización ligeramente *diferente*. Es decir, las neuronas responden a la **disparidad retiniana**, a los estímulos que producen imágenes en zonas algo diferentes de la retina de cada ojo. Esta es precisamente la información que se necesita para la estereopsia: cada ojo ve una escena tridimensional algo diferente, y la existencia de disparidad retiniana indica diferencias en la distancia de los objetos respecto al observador.

## Color

En la corteza estriada, la información procedente de las células ganglionares sensibles al color se transmite, a través de las capas parvocelulares y coniocelulares del NGL, a unas células específicas que se agrupan en los **blobs de citocromo oxidasa (CO)**. Los *blobs* de CO fueron descubiertos por Wong-Riley (1978), quien comprobó que una tinción para la citocromo oxidasa, una enzima que se halla en las mitocondrias, mostraba una distribución desigual, en parches. (La existencia de niveles altos de citocromo oxidasa en una célula indica que esta tiene habitualmente una alta tasa metabólica). Las investigaciones siguientes que utilizaron esta tinción (Horton y Hubel, 1980; Humphrey y Hendrickson, 1980) pusieron de manifiesto que existe un patrón salpicado de columnas oscuras que se extienden a través de las capas 2 y 3 y, de modo menos preciso, de las capas 5 y 6 de la corteza. En una sección transversal, estas columnas tienen una forma oval, con un diámetro aproximado de  $150 \times 120 \mu\text{m}$ , y están distanciadas entre sí a intervalos de 0,5 mm (Fitzpatrick, Itoh y Diamond, 1983; Livingston y Hubel, 1987).

En la Figura 3.28 se presenta una microfotografía de una sección de la corteza estriada (también llamada V1 debido a que es la primera área de la corteza visual) y de un área adyacente de la corteza visual de asociación (área V2) de un macaco. La corteza visual se ha aplanado y en ella se ha teñido la enzima mitocondrial, de modo que se pueden ver claramente los *blobs* de CO en el interior de la corteza estriada. Las neuronas ricas en CO se distribuyen en el área V2 en tres tipos de bandas: bandas gruesas, bandas finas y bandas pálidas. Las bandas

gruesas y las finas se tiñen intensamente en cuanto a la citocromo oxidasa, mientras que las bandas pálidas no (véase la **Figura 3.28**).

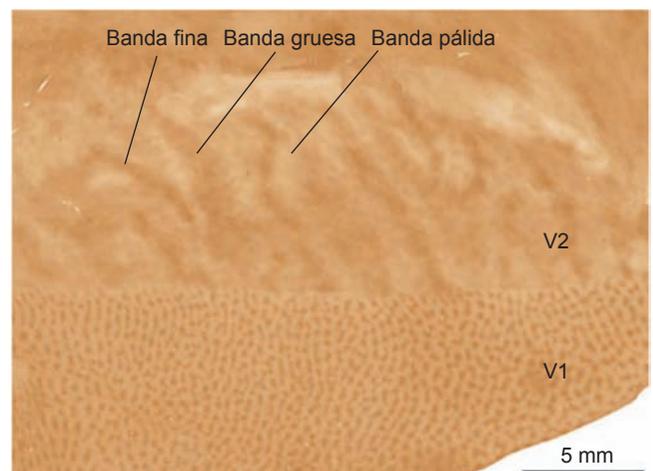
Hasta hace poco, los investigadores pensaban que el sistema parvocelular transmite toda la información referente al color a la corteza estriada. Sin embargo, ahora se sabe que el sistema parvocelular solo recibe información de los conos «rojo» y los «verde»; la información adicional de los conos «azul» se transmite a través del sistema coniocelular (Hendry y Yoshioka, 1994; Chatarjee y Callaway, 2003).

En resumen, las neuronas de la corteza estriada responden a varias características diferentes del estímulo visual, entre ellas orientación, movimiento, frecuencia espacial, disparidad retiniana y color. Pasemos ahora a considerar cómo se organiza esta información en la corteza estriada.

**Figura 3.28** ▶ *Blobs* y bandas de la corteza visual

Microfotografía (en realidad, montaje de varias secciones de tejido diferentes) en la que se muestra una lámina de la corteza visual primaria (área V1) y de una región de la corteza visual asociativa (área V2) de un macaco teñida con citocromo oxidasa. En el área V1 se pueden observar puntos (*blobs*) y en el área V2 tres tipos de bandas: gruesas, finas (ambas oscuras) y pálidas.

(Reproducido de Sincich, L. C. y Horton, J. C. *Annual Review of Neuroscience*, volumen 28 © 2005, 303-326 por *Annual Reviews* www.annualreviews.org.)



**disparidad retiniana** Se refiere al hecho de que puntos de la imagen de objetos localizados a diferentes distancias del observador se proyectan en lugares algo distintos de cada una de las dos retinas. Es la base de la estereopsia.

**blob de citocromo oxidasa (CO)** Región central de un módulo de la corteza visual primaria, que puede verse mediante una tinción de la citocromo oxidasa. Contiene neuronas sensibles a la longitud de onda. Forma parte del sistema parvocelular.

## Organización modular de la corteza estriada

Muchos investigadores sostienen que el cerebro está organizado en módulos, los cuales probablemente varíen de tamaño desde unos cientos de miles a unos cuantos millones de neuronas. Cada módulo recibe información de otros módulos, realiza ciertas operaciones y luego transmite los resultados a otros módulos. En los últimos años los investigadores se han dedicado a estudiar las características de los módulos que se han encontrado en la corteza visual.

La corteza estriada se divide en unos 2.500 módulos, cada uno de alrededor de  $0,5 \times 0,7$  mm, y contiene cerca de 150.000 neuronas. Las neuronas de cada módulo se dedican al análisis de diversas características o particularidades presentes en un área muy pequeña del campo visual. En conjunto, estos módulos reciben información de la totalidad del campo visual: cada módulo individual equivale a un azulejo de un mural de mosaicos. Las diferentes subcapas de la corteza estriada reciben información de las capas parvocelulares, coniocelulares y magnocelulares del NGL: el *input* parvocelular lo recibe la capa  $4C\beta$ ; el magnocelular, la capa  $4C\alpha$ ; y el coniocelular, la capa 4A.

De hecho, los módulos están formados por dos segmentos y cada uno de ellos rodea a un *blob* de CO. Las neuronas localizadas en el interior de los *blobs* tienen una función especial: la mayoría son sensibles al color y todas ellas a las frecuencias espaciales bajas. Pero son relativamente insensibles a otras características visuales: no responden selectivamente a distintas orientaciones del estímulo y tienen un campo receptor relativamente amplio, lo que significa que no proporcionan información útil para la percepción de la forma. Además, su campo receptor es monocular, es decir, solo reciben información visual de un único ojo (Kaas y Collins, 2001; Landisman y Ts'o, 2002).

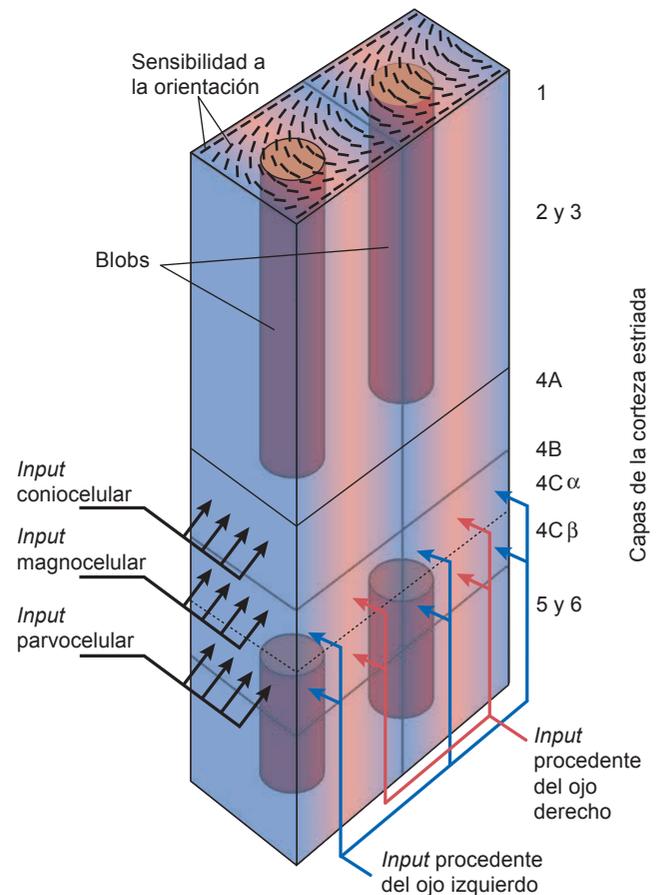
Fuera del *blob* de CO, las neuronas son sensibles a la orientación, al movimiento, a la frecuencia espacial y a la disparidad binocular, pero la mayoría no responden al color (Livingstone y Hubel, 1984; Born y Tootell, 1991; Edwards, Purpura y Kaplan, 1995). Cada mitad del módulo recibe *input* solo de uno de los ojos, pero los circuitos neurales del interior del módulo combinan la información de ambos ojos, por lo que la mayoría de las neuronas son binoculares. Dependiendo de su localización dentro del módulo, las neuronas reciben un porcentaje de *input* variable de cada ojo.

Si se registra la actividad de neuronas situadas en cualquier parte de un módulo individual, se observará que sus campos receptores se superponen. Así pues, todas las neuronas de un módulo analizan información de la misma región del campo visual. Además, si se

inserta un microelectrodo directamente en una región *interblob* de la corteza estriada (es decir, en un lugar del módulo fuera de los *blobs* de CO), se encontrarán tanto células simples como células complejas, pero todas las células sensibles a la orientación responderán a líneas con la misma orientación. Además, todas tendrán la misma **dominancia ocular** —esto es, recibirán el mismo porcentaje de información de cada uno de los ojos—. Si movemos el electrodo alrededor del módulo, observaremos que estas dos características —sensibilidad a la orientación y dominancia ocular— varían sistemáticamente y que se disponen en ángulo recto entre sí (véase la **Figura 3.29**).

¿Cómo encaja la frecuencia espacial en esta organización? Edwards, Purpura y Kaplan (1995) hallaron que las neuronas del interior de los *blobs* de CO respondían a las frecuencias espaciales bajas pero eran sensibles a pequeñas diferencias de luminosidad, mientras que fuera de los *blobs* la sensibilidad a la frecuencia espacial

**Figura 3.29** ▶ Módulo de la corteza visual primaria



**dominancia ocular** Grado en el que una neurona determinada recibe más aferencias de un ojo que del otro.

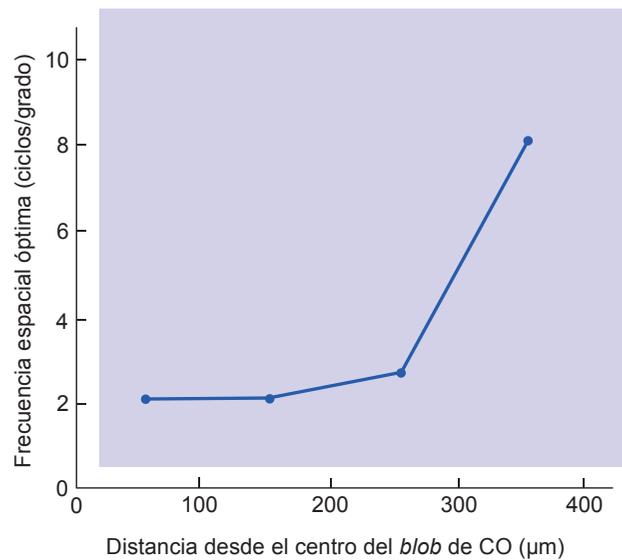
variaba según la distancia desde el centro del *blob* más próximo: las frecuencias más altas se asociaban con una mayor distancia (véase la **Figura 3.30**). Sin embargo, las neuronas fuera de los *blobs* parecían ser menos sensibles

al contraste: las diferencias entre las áreas luminosas y oscuras del enrejado sinusoidal tenían que ser más acusadas para estas neuronas que para las del interior de los *blobs*.

### Figura 3.30 ► Organización de la frecuencia espacial

Frecuencia espacial óptima de neuronas de la corteza visual primaria representada en función de la distancia de la neurona del centro del *blob* de citocromo oxidasa más cercano.

(Modificado de Edwards, D. P., Purpura, K. P. y Kaplan, E. *Vision Research*, 1995, 35, 1.501-1.523.)



## Resumen intermedio

### Análisis de la información visual: función de la corteza estriada

La corteza estriada (área V1) consta de seis capas y varias subcapas. Recibe la información visual desde las capas magnocelulares, parvocelulares y coniocelulares del núcleo geniculado dorsal (NGL). La información de V1 se envía al área V2, la primera región de la corteza visual de asociación. El sistema magnocelular es filogenéticamente más primitivo, es ciego al color y sensible al movimiento, la profundidad y a pequeñas diferencias de luminosidad. Los sistemas parvocelular y coniocelular tienen un origen más reciente. El sistema parvocelular recibe información de los conos «rojo» y los «verde» y puede discriminar los más pequeños detalles. El sistema coniocelular proporciona información adicional acerca del color, que recibe de los conos «azul».

La corteza estriada (área V1) está organizada en módulos, cada uno rodeando un par de *blobs* de CO,

que pueden verse mediante la tinción de la citocromo oxidasa, enzima que se encuentra en las mitocondrias. Cada mitad del módulo recibe información de uno de los ojos, pero ya que la información se comparte, la mayoría de las neuronas responden a la información procedente de ambos ojos. Las neuronas de los *blobs* de CO son sensibles al color y a los enrejados sinusoidales compuestos por frecuencias bajas, mientras que las neuronas situadas entre los *blobs* son sensibles a los enrejados sinusoidales de frecuencias espaciales más altas, a la orientación, a la disparidad retiniana y al movimiento.

### Cuestión para reflexionar

Mire la escena que tiene enfrente e intente imaginar cómo sus características son codificadas por las neuronas de su corteza estriada. Intente describir cómo los objetos que ve pueden determinarse analizando su orientación, frecuencia espacial y color.

## ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN VISUAL: FUNCIÓN DE LA CORTEZA VISUAL DE ASOCIACIÓN

Aunque para la percepción visual se necesita la corteza estriada, la percepción de los objetos y de la totalidad de la escena visual no tiene lugar allí. Cada módulo de la corteza estriada solo ve lo que está sucediendo en una diminuta parte del campo visual. Por lo tanto, para que percibamos objetos y escenas visuales en su totalidad, la información procedente de estos módulos individuales ha de integrarse. Dicha combinación tiene lugar en la corteza visual de asociación.

### Dos vías de análisis visual

La información visual que se recibe de la corteza estriada se analiza en la corteza visual de asociación. Así, las neuronas de la corteza estriada envían axones a la **corteza extraestriada**, la región de la corteza visual de asociación que rodea a la corteza estriada. La corteza extraestriada de los primates consta de 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, tales como la orientación, el movimiento, la frecuencia espacial, la disparidad retiniana o el color. Hasta ahora los investigadores han identificado más de dos docenas de distintas regiones y subregiones en la corteza visual del macaco de la India, regiones que se disponen jerárquicamente, empezando por la corteza estriada (Grill-Spector y Malach, 2004; Wandell, Dumoulin y Brewer, 2007). La mayor parte de la información asciende por la jerarquía: cada región recibe información de regiones localizadas por debajo de ella en la jerarquía (más próximas a la corteza estriada), analiza la información y transfiere los resultados a regiones «superiores» para que realicen posteriores análisis. Cierta cantidad de información se transmite también en la dirección opuesta, pero la cantidad de axones que descienden por la jerarquía es mucho menor que la que asciende<sup>1</sup>.

Los resultados de un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Murray, Boyaci y Kersten (2006), demuestran un fenómeno que se debe a la información que sigue vías descendentes en la jerarquía: desde regiones de la corteza visual de asociación vuelven a la corteza

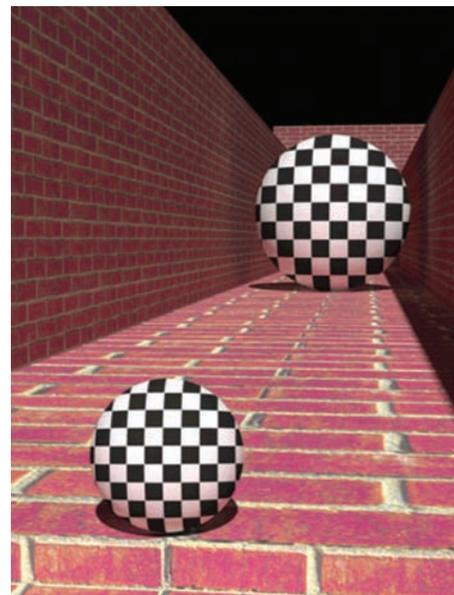
estriada. Primero, intente el lector hacer la siguiente prueba: mire fijamente un objeto (por ejemplo, una bombilla encendida) que tenga el suficiente contraste con el fondo como para producir una posimagen. Mire después una superficie cercana, tal como el dorso de su mano, y antes de que se desvanezca la posimagen, mire una superficie más distante, como puede ser una pared lejana de la habitación (supongamos que está en un espacio cubierto). Verá que la posimagen parece mucho mayor cuando se ve sobre un fondo alejado. Los investigadores presentaron a sujetos estímulos como los que se muestran en la Figura 3.31: esferas situadas sobre un fondo en posiciones que las hacían parecer más cercanas o más alejadas del observador. Aunque las esferas tenían en realidad el mismo tamaño, su situación sobre el fondo hacía que la que estaba aparentemente más alejada pareciera más grande que la otra (véase la **Figura 3.31**).

Murray y sus colegas utilizaron RM funcional (RMf) para registrar la activación de la corteza estriada mientras los sujetos miraban a las esferas y encontraron que al

**Figura 3.31** ▶ Presentación utilizada por Murray, Boyaci y Kersten (2006)

La bola que parece estar más lejos aparenta ser más grande que la más cercana, aunque la imagen que cada una proyecta en la retina tiene exactamente el mismo tamaño.

(De Sterzer, P. y Rees, G. *Nature Neuroscience*, 2006, 9, 302-304. Reproducido con autorización.)



**corteza extraestriada** Región de la corteza visual de asociación. Recibe fibras de la corteza estriada y de los tubérculos cuadrigéminos superiores y proyecta la información a la corteza temporal inferior.

<sup>1</sup> El autor se refiere al procesamiento de la información de «abajo arriba» o ascendente, y al de «arriba abajo» o descendente. (*N. de la T.*)

mirar la esfera que parecía ser más grande se activaba un área más amplia de la corteza estriada. Sabemos que la percepción de la distancia aparente de un objeto sobre un fondo, como se muestra en la Figura 3.31, no puede tener lugar en la corteza estriada sino que requiere los circuitos neurales que se encuentran en la corteza visual de asociación. Este hecho significa que los cálculos que se realizan en los niveles superiores del sistema visual pueden actuar retroactivamente sobre la corteza estriada y modificar la actividad que allí está ocurriendo.

En la Figura 3.32 se representa la localización de la corteza estriada y varias regiones de la corteza extraestriada del cerebro humano. Las vistas del cerebro en las Figuras 3.32 (A) y 3.32 (B) tienen un aspecto más o menos normal, pero las Figuras 3.32 (C) y 3.32 (D) muestran una superficie cortical «exagerada» o agrandada, lo cual permite ver regiones que normalmente están ocultas en la profundidad de los surcos y las cisuras. Las regiones ocultas se muestran en gris oscuro, mientras que las que normalmente pueden verse (la superficie de las circunvoluciones) se presentan en gris claro. En la Figura 3.32 (E) se despliega la superficie cortical caudal a las líneas roja y verde punteadas de las Figuras 3.32 (C) y 3.32 (D). (Véase la **Figura 3.32**).

Las eferencias de la corteza estriada (área V1) se envían al área V2, una región de la corteza extraestriada adyacente a V1. Como se vio en la Figura 3.28,

una tinción de la citocromo oxidasa pone de manifiesto la existencia de *blobs* en V1 y de tres tipos de bandas en V2. Las neuronas de los *blobs* de V1 proyectan a las bandas finas y las neuronas situadas fuera de los *blobs* de V1 proyectan a las bandas gruesas y a las pálidas. Por lo tanto, las neuronas de las bandas finas de V2 reciben información relativa al color y las que están situadas en las bandas gruesas y pálidas reciben información sobre la orientación, la frecuencia espacial, el movimiento y la disparidad retiniana (véase la **Figura 3.33**).

Los campos receptores de las neuronas de V2 tienen un diámetro varias veces mayor que los de las neuronas situadas en la corteza estriada, lo que sugiere que las células de V2 reciben aferencias de varias células de V1. Así, aproximadamente un 70 por ciento de las neuronas sensibles a la orientación localizadas en V2 responden a la presencia en cualquier parte de su campo receptor de estímulos con la misma orientación. Sin embargo, una minoría significativa responde a estímulos con una determinada orientación en una parte de su campo receptor y a aquellos estímulos con una orientación diferente en el resto del campo (Anzai, Peng y Van Essen, 2007), por lo que se supone que estas células pueden reconocer elementos de estímulos más complejos, tales como sus ángulos. En este punto, la corteza visual de asociación se divide en dos vías. Efectivamente, basándose en sus propias investigaciones y en la revisión

### Figura 3.32 ▶ Corteza estriada y regiones de la corteza extraestriada

Vistas de un cerebro humano: (A) vista lateral más o menos normal, (B) vista sagital medial más o menos normal, (C) vista lateral «exagerada», (D) vista sagital medial «exagerada» y (E) superficie cortical desplegada caudal a las líneas de puntos roja y verde marcadas en (C) y (D).

(De Tootell, B. H. y Hadjikhani, N. *Cerebral Cortex*, 2001, 11, 298-311. Reproducido con autorización.)

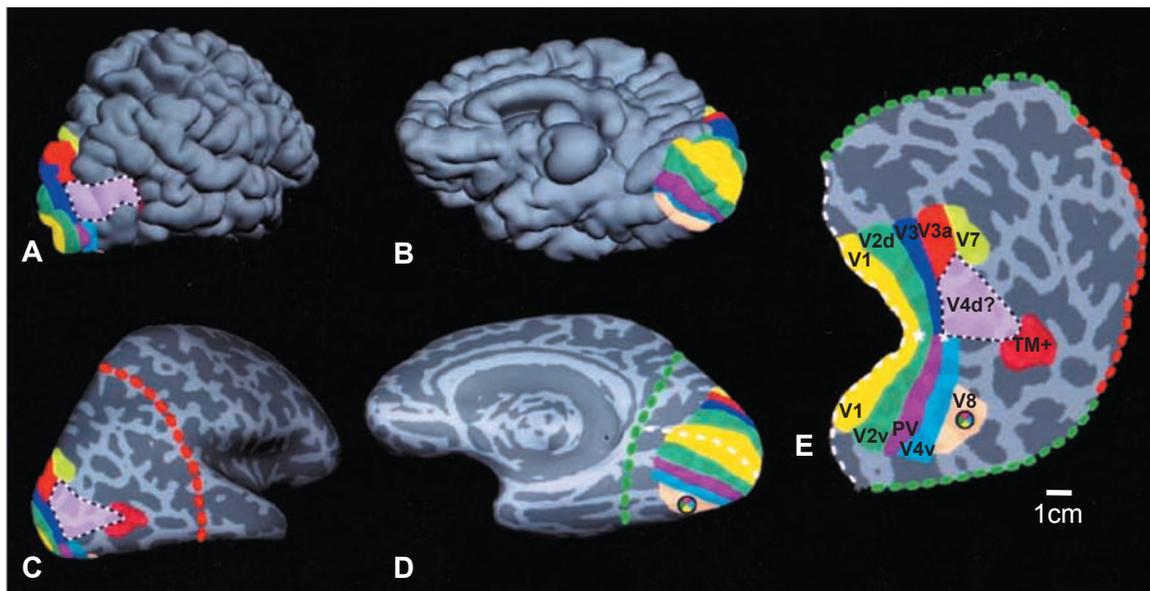
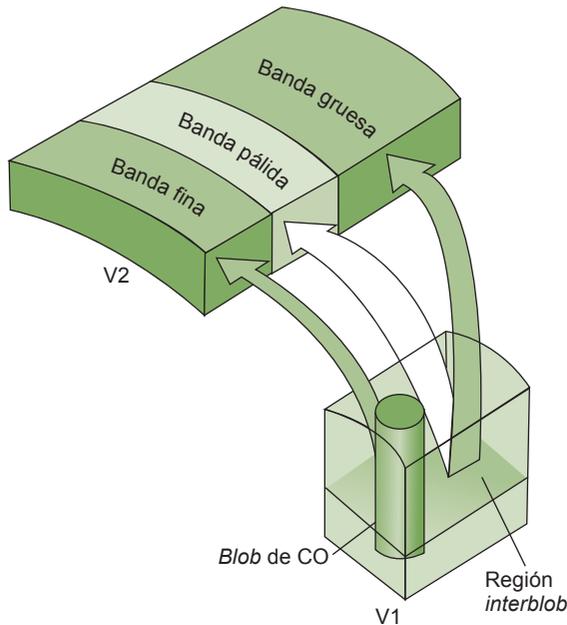


Figura 3.33 » Conexiones entre las áreas V1 y V2

(Modificado de Sincich, L. C. y Horton, J. C. *Annual Review of Neuroscience*, 2005, 28, 303-326.)

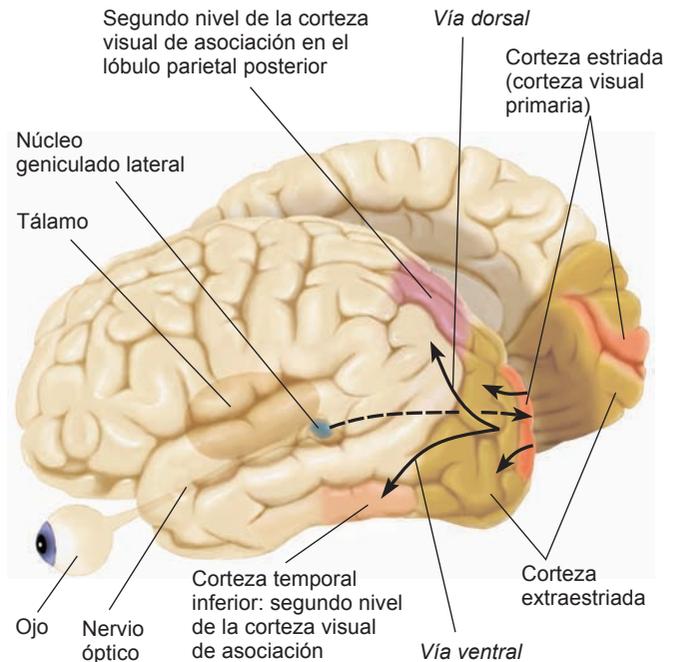


de trabajos publicados, Ungerleider y Mishkin (1982) concluyeron que la corteza visual asociativa incluye dos vías de análisis: la **vía dorsal** y la **vía ventral**, una conclusión que han confirmado estudios anatómicos posteriores (Baizer, Ungerleider y Desimone, 1991). Una vía continúa adelante hacia una serie de regiones que constituyen la vía ventral y termina en la **corteza temporal inferior**, y la otra vía asciende a las regiones de la vía dorsal y termina en la **corteza parietal posterior**. Algunos axones que transmiten información recibida del sistema magnocelular evitan el área V2: proyectan desde el área V1 directamente al área V5, una región de la corteza extraestriada que se dedica a analizar el movimiento. La vía ventral reconoce *qué es* un objeto y qué color tiene, mientras que la vía dorsal reconoce *dónde* se localiza el objeto y, si se está moviendo, la velocidad y la dirección del movimiento (véase la **Figura 3.34**).

Como vimos, los sistemas parvocelular, coniocelular y magnocelular aportan diferentes tipos de información. El sistema magnocelular existe en todos los mamíferos, mientras que los sistemas parvocelular y coniocelular existen solo en los primates. Estos sistemas reciben información de diferentes tipos de células ganglionares, las cuales están conectadas con diferentes tipos de células bipolares y de fotorreceptores, pero solo las células de los sistemas parvocelular y coniocelular reciben información sobre la longitud de onda desde los conos, de modo que aportan información referente al color. Las células del sistema parvocelular presentan asimismo

Figura 3.34 » Sistema visual humano

Sistema visual humano desde el ojo hasta las dos vías de la corteza visual de asociación.



alta resolución espacial y baja resolución temporal, es decir, pueden detectar detalles muy pequeños pero su respuesta es lenta y prolongada, mientras que el sistema coniocelular, el cual recibe información solo de los conos «azul», mucho menos abundantes que los conos «rojo» y «verde», no proporciona información sobre pequeños detalles. En contraposición, las neuronas del sistema magnocelular son ciegas al color y no pueden detectar pequeños detalles, pero sí los más pequeños niveles de contraste entre luz y oscuridad, y también son especialmente sensibles al movimiento (véase la **Tabla 3.2**). La vía dorsal recibe principalmente *input* magnocelular, pero la vía ventral recibe aproximadamente la misma cantidad de *input* del sistema magnocelular que de los sistemas parvocelular y coniocelular.

**vía dorsal** 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.

**vía ventral** 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.

**corteza temporal inferior** Nivel jerárquico superior de la vía ventral de la corteza visual de asociación. Participa en la percepción de los objetos, incluyendo el cuerpo y el rostro de las personas.

**corteza parietal posterior** Nivel jerárquico superior de la vía dorsal de la corteza visual de asociación. Participa en la percepción del movimiento y la localización espacial.

Tabla 3.2 ► Propiedades de las divisiones magnocelular, parvocelular y coniocelular del sistema visual

PROPIEDAD	DIVISIÓN MAGNOCELULAR	DIVISIÓN PARVOCELULAR	DIVISIÓN CONIOCELULAR
Color	No	Sí (de los conos «rojo» y los «verde»)	Sí (de los conos «azul»)
Sensibilidad al contraste	Alta	Baja	Baja
Resolución espacial	Baja	Alta	Baja
Resolución temporal	Rápida (respuesta transitoria)	Lenta (respuesta mantenida)	Lenta (respuesta mantenida)

Muchas neuronas distribuidas a lo largo de casi todas las regiones de la corteza visual responden a la disparidad binocular, la cual, como se vio antes, es la base de la percepción de profundidad estereoscópica (Parker, 2007; Roe y cols., 2007). Las neuronas sensibles a esta disparidad localizadas en la vía dorsal, que participa en la percepción espacial, responden a superficies visuales grandes, extensas, mientras que las que se encuentran en la vía ventral, implicada en la percepción de objetos, responden a los contornos de objetos tridimensionales.

## Percepción del color

Como se expuso anteriormente, las neuronas situadas dentro de los *blobs* de CO de la corteza estriada responden de forma diferencial a los colores. Al igual que las células ganglionares de la retina (y las neuronas parvocelulares y coniocelulares del núcleo geniculado lateral dorsal), responden de modo oponente, y esta información se analiza en las regiones de la corteza visual de asociación que constituyen la vía ventral.

## Estudios con animales de laboratorio

En el cerebro de los primates, las neuronas sensibles al color incluidas en los *blobs* de CO envían información relacionada con el color a las bandas finas del área V2, y las neuronas de V2 envían información a una región adyacente de la corteza extraestriada, llamada V4. Zeki (1980) encontró que las neuronas de esta región responden selectivamente a los colores, pero las características de su respuesta son mucho más complejas que las de las neuronas de V1 o de V2. Así, a diferencia de las neuronas que hemos descrito hasta aquí, las neuronas de V4 responden a diversas longitudes de onda, no solo a las que corresponden al rojo, verde, amarillo y azul.

La apariencia del color de los objetos sigue siendo casi la misma tanto si los observamos bajo luz artificial, bajo un cielo encapotado o al mediodía de un día sin nubes. Este fenómeno se conoce como **constancia del color**. Nuestro sistema visual no responde sencillamente

conforme a la longitud de onda de la luz reflejada por los objetos en cada zona del campo visual, sino que compensa la fuente de luz. Esta compensación parece hacerse comparando simultáneamente la composición de color de cada punto del campo visual con el promedio de color de toda la escena. Si la escena contiene un nivel particularmente alto de luz de longitud de onda larga (como ocurriría si un objeto estuviera iluminado por la luz del atardecer), parte de la luz de longitud de onda larga se «sustrae» de la percepción de cada punto de la escena. Dicha compensación nos ayuda a ver lo que hay realmente ahí fuera.

Schein y Desimone (1990) llevaron a cabo un minucioso estudio de las características de respuesta de las neuronas del área V4 de la corteza extraestriada de primates, en el que observaron que dichas neuronas respondían a colores específicos y que algunas también respondían a barras de color con una orientación específica; así pues, el área V4 parece estar implicada en el análisis de la forma así como del color. Las neuronas sensibles al color tenían un campo receptor secundario bastante poco frecuente: una amplia región en torno al campo primario. Así, cuando los estímulos se presentaban en el campo receptor secundario, la neurona no respondía; sin embargo, los estímulos allí presentados podían suprimir la respuesta de la neurona a un estímulo presentado en el campo primario. Por ejemplo, si una célula hubiera respondido cuando se presentaba un punto de luz rojo en el campo primario, habría respondido más lentamente (o nada) cuando se presentase un estímulo adicional rojo en el campo secundario periférico. En otras palabras, estas células respondían a longitudes de onda de luz determinadas, pero sustrayendo la cantidad de dicha longitud de onda que existía en el fondo de la escena visual. Tal como señalan Schein y Desimone, esta sustracción podría servir como base de la constancia del color.

**constancia del color** Apariencia relativamente constante de los colores de los objetos vistos en condiciones de iluminación que varían.

Walsh y cols. (1993) confirmaron esta predicción: las lesiones del área V4 alteran la constancia del color. Estos investigadores hallaron que aunque los monos mantenían la capacidad de discriminar entre diferentes colores después de que el área V4 se hubiera lesionado, su rendimiento empeoraba cuando el color de la iluminación global cambiaba. Pero el hecho de que los monos pudieran seguir realizando una tarea de discriminación del color en condiciones de iluminación constantes significa que alguna otra región, además de V4, ha de estar

**mypsychkit**  
Where learning comes to life!

### Animación 3.2

#### Constancia del color

implicada en la visión de color. En *MyPsychKit 3.2: Constancia del color*, se ilustran los efectos del color de la iluminación global en la percepción del color.

Un estudio de Heywood, Gaffan y Cowey (1995) sugiere que una parte de la corteza temporal inferior situada delante del área V4 —una región del cerebro del mono que habitualmente se denomina área TEO (siglas en inglés)— juega un papel decisivo en la discriminación visual. Estos investigadores lesionaron el área TEO, dejando intacta el área V4, y observaron un grave deterioro de la capacidad de discriminación del color. Los monos no tenían dificultad para discriminar sombras de gris, de modo que el déficit se restringía a una alteración de la percepción del color.

En un estudio más reciente, de Conway, Moeller y Tsao (2007), se realizó un análisis detallado de la sensibilidad de neuronas de una extensa región de la corteza visual de asociación de monos, incluyendo las áreas V4 y TEO. Mediante RMf, los investigadores identificaron «puntos calientes» del color —pequeñas regiones dispersas que se activaban marcadamente ante cambios de color de los estímulos visuales—. Luego registraron las características de respuesta de neuronas dentro y fuera de dichos puntos, a los que llamaron *globs* (estamos convencidos de que la semejanza de los términos «*blobs*» y «*globs*» fue intencionada), y encontraron que las neuronas de los *globs* eran en efecto sensibles a los colores, pero también tenían cierta ligera sensibilidad a las formas. Por el contrario, las neuronas *interglob* (las localizadas fuera de los *globs*) no respondían a los colores pero eran muy selectivas a la forma. Así pues, en una extensa región de la corteza visual de asociación, unos grupos aislados de neuronas eran marcadamente sensibles a los colores o a la forma, pero no a ambas características. El hecho de que los *globs* sensibles al color estén dispersos a través de una amplia área de la corteza visual de asociación probablemente explica por qué solo extensas lesiones cerebrales causan trastornos graves de la percepción del color.

## Estudios con sujetos humanos

Las lesiones de una región delimitada de la corteza extraestriada humana pueden provocar pérdida de

la visión de color sin alterar la agudeza visual. Así, los pacientes describen su visión como algo parecido a una película en blanco y negro, e incluso no pueden imaginar colores ni recordar los de los objetos que vieron antes de que ocurriera el daño cerebral (Damasio y cols., 1980; Heywood y Kentridge, 2003). Este trastorno se conoce como **acromatopsia cerebral** («visión sin color»). Si el daño cerebral es unilateral, la persona perderá la visión de color solo en la mitad del campo visual.

Como acabamos de ver, Heywood, Gaffan y Cowey (1995) encontraron una región de la corteza temporal inferior del cerebro del mono cuya lesión alteraba la capacidad de discriminar colores. La región análoga en sujetos humanos parece desempeñar un importante papel en su percepción del color. Un estudio de Hadjikhani y cols. (1998) que utilizó RMf halló una región sensible al color que incluye las circunvoluciones lingual y fusiforme, en una localización que corresponde a la del área TEO en la corteza del mono, a la cual ellos denominaron área V8. Un análisis de 92 casos de acromatopsia, realizado por Bouvier y Engel (2006), confirmó que las lesiones de esta región (que es adyacente y se superpone en parte al *área facial fusiforme* —se estudiará más adelante en este capítulo—) altera la visión de color (consúltese la **Figura 3.32**).

La función de nuestra capacidad de percibir diferentes colores es la de ayudarnos a percibir los distintos objetos de nuestro entorno. Por lo tanto, para percibir y entender qué hay enfrente de nosotros, hemos de tener información sobre el color integrada con otras modalidades de información. Algunas personas con daño cerebral pierden la capacidad de percibir formas pero siguen percibiendo colores. Por ejemplo, Zeki y cols. (1999) describieron el caso de un paciente que podía identificar colores aunque era ciego en otros aspectos. El paciente P. B. había recibido una descarga eléctrica que le había provocado un paro cardíaco y respiratorio, y aunque se había recuperado, el período de anoxia había causado extensas lesiones en la corteza extraestriada y, en consecuencia, perdió la capacidad de cualquier tipo de percepción de la forma. No obstante, aun cuando no podía reconocer los objetos que se le presentaban en un monitor de vídeo, aún podía identificar su color.

## Percepción de la forma

El análisis de la información visual que lleva a la percepción de la forma comienza en las neuronas de la corteza estriada que son sensibles a la orientación y a la

**acromatopsia cerebral** Incapacidad de discriminar entre distintos tonos. Se debe a una lesión del área V8 de la corteza visual de asociación.

frecuencia espacial. Estas neuronas envían información al área V2 y después a subregiones de la corteza visual de asociación y constituyen la vía ventral.

## 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 zona ventral del lóbulo temporal. Esta región de la corteza visual de asociación se localiza al final de la vía ventral, y es aquí donde se integran los análisis de la forma y el color y se consigue la percepción de los objetos tridimensionales y el fondo. La corteza temporal inferior está compuesta por dos regiones principales: un área posterior (TEO) y un área anterior (TE). La lesión de estas regiones provoca alteraciones graves de la discriminación visual (Mishkin, 1966; Gross, 1973; Dean, 1976).

Como vimos anteriormente, el análisis de la información visual es jerárquico: el área VI se dedica al análisis de aspectos elementales de la información en regiones muy pequeñas del campo visual, mientras que las regiones siguientes analizan características más complejas. De igual modo, el tamaño de los campos receptores también aumenta a medida que se asciende en la jerarquía. Así, los campos receptores de las neuronas del área TEO son mayores que los de las neuronas del área V4 y los campos receptores de las neuronas del área TE son los más amplios de todos: a menudo abarcan la totalidad de la mitad contralateral del campo visual (Bous-saoud, Desimone y Ungerleider, 1991). En general, estas neuronas dan su máxima respuesta a objetos tridimensionales (o a sus fotografías), responden débilmente a estímulos sencillos, tales como puntos de luz, líneas o enrejados sinusoidales, y la mayoría continúa respondiendo incluso cuando un estímulo complejo se desplaza a una localización diferente, cambia de tamaño, se sitúa sobre un fondo distinto o está tapado parcialmente por otros objetos (Rolls y Baylis, 1986; Kovács, Vogels y Orban, 1995). Así pues, al parecer están implicadas en el reconocimiento de los objetos más que en el análisis de características específicas.

El hecho de que las neuronas de la corteza temporal inferior de los primates respondan a formas complejas muy específicas, sugiere que el desarrollo de los circuitos responsables de detectarlas ha de implicar aprendizaje. De hecho, esto parece ser así. Por ejemplo, en varios estudios se han encontrado neuronas de la corteza temporal inferior que responden específicamente a objetos que los monos ya han visto muchas veces pero no a objetos que no les resultan familiares. (Kobatake, Tanaka y Tamori, 1992; Logothetis, Pauls y Poggio, 1995; Baker, Behrman y Olson, 2002). La función de estos estudios se explicará más detenidamente en el Capítulo 8.

## Estudios con sujetos humanos

El estudio de personas que han sufrido daño cerebral en la corteza visual de asociación nos ha enseñado mucho sobre la organización del sistema visual humano. En los últimos años nuestro conocimiento ha aumentado considerablemente gracias a los estudios de neuroimagen funcional.

**Agnosia visual.** Las lesiones de la corteza visual de asociación pueden producir una categoría de alteraciones conocida como **agnosia visual**. El término *agnosia* (dificultad para «reconocer») se refiere a la incapacidad de percibir o identificar un estímulo por medio de una modalidad sensitiva determinada, incluso si sus detalles pueden detectarse mediante esta modalidad y la persona conserva una capacidad intelectual relativamente normal.

La Sra. R., cuyo caso se describió al principio de este capítulo, padecía agnosia visual debido a lesiones en la vía ventral de la corteza visual de asociación. Como vimos, no podía identificar mediante la vista objetos familiares, aunque tenía una agudeza visual relativamente normal. No obstante, todavía podía leer, incluso pequeñas letras impresas, lo que indica que en la lectura participan regiones cerebrales distintas de las que lo hacen en la percepción de objetos. (En el Capítulo 9 se examinan las investigaciones que han identificado las regiones cerebrales implicadas en el reconocimiento visual de palabras y letras). Cuando se le permitía a la paciente asir un objeto que no podía reconocer visualmente, podía reconocerlo inmediatamente por el tacto y decir qué era. Esto prueba que no había perdido el recuerdo del objeto o, simplemente, no había olvidado cómo decir su nombre.

**Análisis de categorías específicas de estímulos visuales.** La agnosia visual se debe a una lesión de zonas de la corteza visual de asociación que forman parte de la vía ventral. De hecho, la lesión de regiones específicas de la vía ventral puede afectar a la capacidad de reconocer categorías específicas de estímulos visuales. Por supuesto, incluso si regiones específicas de la corteza visual de asociación participan en el análisis de categorías específicas de estímulos, la delimitación de la lesión cerebral rara vez coincidirá con la delimitación de regiones cerebrales con funciones concretas. Con la llegada de la neuroimagen funcional, los investigadores han estudiado las respuestas del cerebro humano normal y han descubierto varias regiones de la vía ventral que se activan ante la vista de categorías particulares de estímulos visuales. Por ejemplo, han identificado regiones de la

---

**agnosia visual** Alteraciones de la percepción visual sin que haya ceguera. Se debe a daño cerebral.

corteza temporal inferior y occipital lateral que se activan específicamente ante categorías tales como animales, instrumentos, coches, flores, letras y series de letras, rostros, cuerpos y escenas. (Para revisión, véase Tootell, Tsao y Vanduffel, 2003; y Grill-Spector y Malach, 2004). Sin embargo, no todos estos descubrimientos se han replicado y, por supuesto, las regiones con fines generales incluyen circuitos que pueden aprender a reconocer formas que no coinciden con esas categorías. Una región relativamente extensa de la vía ventral de la corteza visual de asociación, el **complejo occipital lateral (COL)**, al parecer responde a una amplia variedad de objetos y formas.

Un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Downing y cols. (2006), sugiere que hay pocas regiones de la corteza visual de asociación dedicadas al análisis de categorías específicas de estímulos. Los investigadores presentaron imágenes de objetos de 19 categorías diferentes a sujetos normales y encontraron solo tres regiones que mostraban el mayor grado de activación ante la vista de categorías específicas: rostros, cuerpos y escenas.

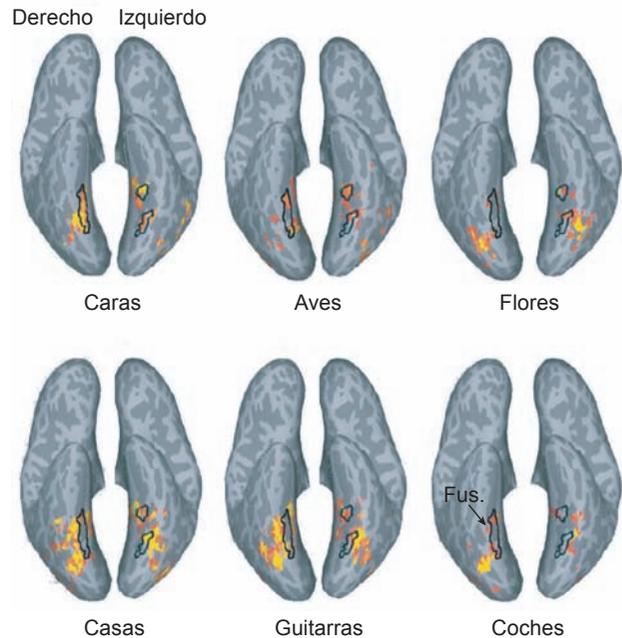
Un síntoma habitual de la agnosia visual es la **prosopagnosia**, o incapacidad de reconocer rostros concretos (*prosopon* significa en griego «rostro»). Esto es, los pacientes con este trastorno pueden reconocer que están mirando un rostro, pero no pueden decir de quién es —incluso si es el de un familiar o un amigo íntimo—. Ven los ojos, las orejas, la nariz y la boca, pero no pueden reconocer la configuración particular de estos rasgos que identifica a una cara concreta. Siguen recordando quién es esa persona y por lo general la reconocen cuando oyen su voz. Como dijo un paciente: «Tengo problemas para reconocer a la gente solo por su cara. Miro el color de su pelo, escucho su voz... me baso en la ropa, la voz y el cabello. Intento asociar algo con la persona de una manera o de otra... cómo va vestida, cómo va peinada» (Buxbaum, Glosser y Coslett, 1999, p. 43).

Estudios de pacientes con lesión cerebral mediante neuroimagen funcional sugieren que esos circuitos especiales de reconocimiento de caras se localizan en el **área facial fusiforme (AFF)**, una región localizada en la circunvolución fusiforme en la base del lóbulo temporal. Por ejemplo, Grill-Spector, Knouf y Kanwisher (2004) obtuvieron imágenes de RMf del cerebro de personas que miraban figuras de rostros y de otras muchas categorías de objetos. La Figura 3.35 muestra los resultados, proyectados en una vista ventral «expandida» de la corteza cerebral. Los contornos negros indican las regiones de la corteza fusiforme que se activaron al ver caras, marcados en todas las imágenes del cerebro para que se pueda comparar con la activación producida por otras categorías de objetos. Como se puede ver, las imágenes de rostros activaron las regiones indicadas por esos contornos mejor que otras categorías de estímulos visuales (véase la **Figura 3.35**).

**Figura 3.35** ▶ Estímulos visuales

Imágenes de RM funcional de sujetos mirando seis categorías de estímulos visuales. La actividad neural se señala en las vistas ventrales «exageradas» de la corteza cerebral. El área facial fusiforme se resalta con un contorno negro, basándose en la respuesta a las caras mostrada en la imagen superior izquierda.

(De Grill-Spector, K., Knouf, N. y Kanwisher, H. *Nature Neuroscience*, 2004, 7, 555-561. Reproducido con autorización.)



Quizá la prueba más sólida de que existe una región dedicada al reconocimiento de 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 3.36, pero no las flores y las verduras que lo componen (véase la **Figura 3.36**). Es de suponer que algunas regiones de la corteza visual de asociación estaban dañadas, pero no la región facial fusiforme.

En un estudio de neuroimagen funcional, efectuado por Cox, Meyers y Sinha (2004), se encontró que claves

**complejo occipital lateral (COL)** Región de la corteza extraestriada, implicada en la percepción de objetos distintos del cuerpo y el rostro de las personas.

**prosopagnosia** Dificultad para reconocer a las personas por su rostro.

**área facial fusiforme (AFF)** Región de la corteza visual de asociación, localizada en el lóbulo temporal inferior. Implicada en la percepción de rostros y de otros objetos complejos que requieren experiencia en reconocimiento.

**Figura 3.36** ▶ Agnosia visual para objetos sin prosopagnosia

Un paciente pudo reconocer la cara de este cuadro, pero no las flores, frutas y hortalizas que la componen.

(Giuseppe Arcimboldo, 1.527-1.593. *Vertumnus*. Erich Lessing/Art Resource, New York.)



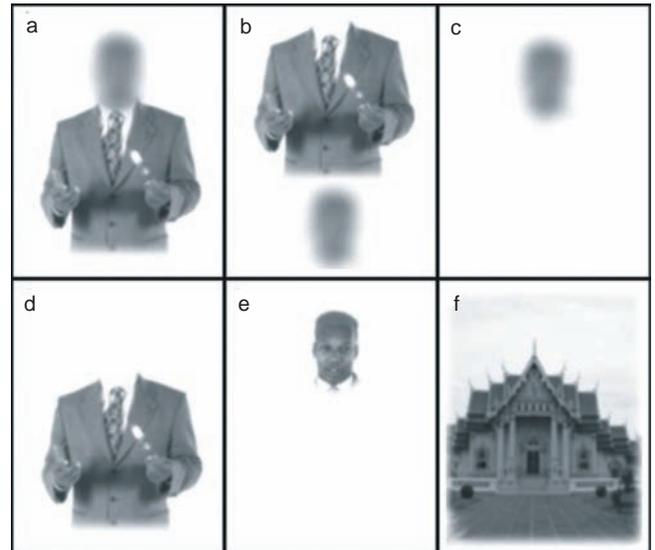
visuales relacionadas con rostros pueden activar el área facial fusiforme. Así, comprobaron que fotografías que implicaban la presencia de una cara (un contorno gris y borroso sobre la fotografía del torso de un hombre) activaban el AFF aun cuando no existieran características faciales. Este dato no solo sugiere que el AFF está «pre-cableada» (o contiene de antemano las conexiones neurales necesarias) para reconocer características faciales, sino también que la actividad de dicha región puede ser influida por información que se aprendió previamente (véase la **Figura 3.37**).

Otra región interesante de la vía ventral es el **área corporal extraestriada (ACE)**, que se localiza posteriormente al área AFF, con la que se superpone parcialmente. Downing y cols. (2001) descubrieron que esta región se activaba específicamente ante fotografías, siluetas o esbozos de cuerpos humanos o partes del cuerpo, y no ante estímulos de control tales como fotografías o bocetos de utensilios, siluetas mezcladas o esbozos mezclados de cuerpos humanos. En la **Figura 3.38** se ilustra la intensidad de la respuesta

**Figura 3.37** ▶ Caras supuestas

El área facial fusiforme se activó ante caras reales (e) y ante una forma gris borrosa situada en la posición que implicaba la existencia de una cara (a).

(De Cox, D., Meyers, E. y Sinha, P. *Science*, 2004, 304, 115-117. Copyright © 2004 American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)



registrada con RMf de las regiones del AFF y del ACE que no se superponen a diversas categorías de estímulos (Schwarzlose, Baker y Kanwisher, 2005). Como se puede ver, el AFF respondió a los rostros más que a cualquiera de las otras categorías y el ACE mostró su mayor respuesta ante cuerpos sin cabeza y partes del cuerpo (véase la **Figura 3.38**).

Úrgesi, Berlucchi y Aglioti (2004) utilizaron estimulación magnética transcranial para alterar temporalmente la actividad neural normal del ACE (como se expuso en el Capítulo 2, para realizar una EMT se aplica un intenso campo magnético en una región localizada del cerebro haciendo pasar una corriente eléctrica a través de una bobina electromagnética situada sobre el cuero cabelludo) y hallaron que esta alteración temporal afectaba la capacidad del sujeto para reconocer fotografías de partes del cuerpo, pero no para reconocer partes del rostro o motocicletas.

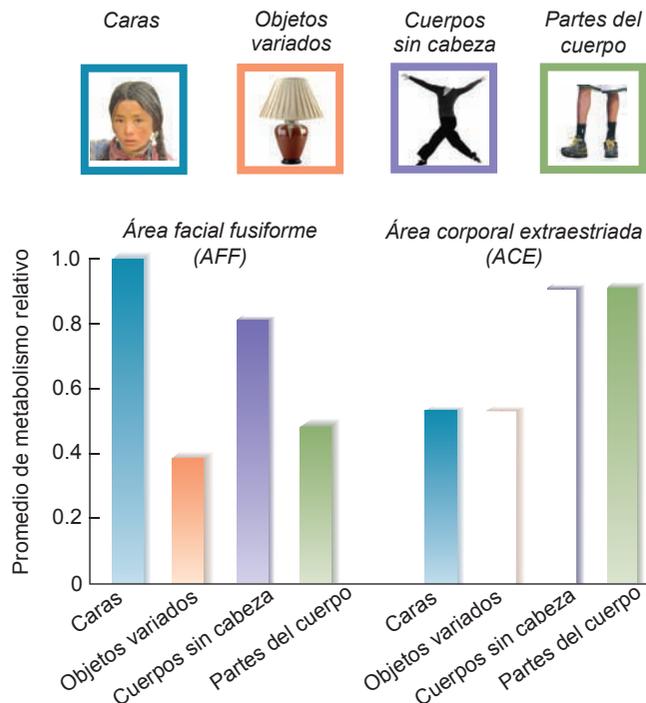
Como veremos en el Capítulo 9, el hipocampo y las regiones contiguas de la corteza medial temporal participan en la percepción espacial y la memoria. Varios

**área corporal extraestriada (ACE)** Región de la corteza visual de asociación, localizada en la corteza occipitotemporal lateral. Implicada en la percepción del cuerpo humano y partes del cuerpo distintas del rostro.

**Figura 3.38** ▶ Percepción de caras y cuerpos

El área facial fusiforme (AFF) y el área corporal extraestriada (ACE) se activaron ante imágenes de caras, cuerpos sin cabeza, partes del cuerpo y diversos objetos.

(Modificado de Schwarzlose, R. F., Baker, C. I. y Kanwisher, N. *Journal of Neuroscience*, 2005, 23, 11.055-11.059.)



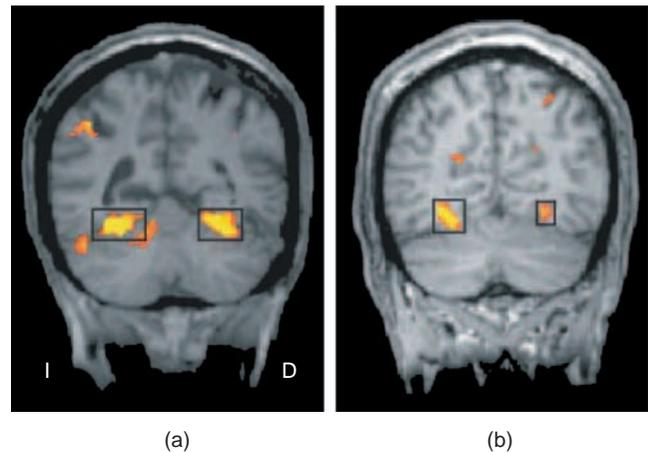
estudios han identificado el **área de lugar parahipocámpica (ALP)**, localizada en una región de la corteza límbica contigua al lóbulo temporal ventromedial, que se activa al ver escenas y fondos. Por ejemplo, Steeves y cols. (2004) estudiaron a la paciente D. F., una mujer de 47 años que había sufrido una lesión cerebral debido a intoxicación accidental por monóxido de carbono 14 años antes. El daño bilateral de la corteza lateral occipital (una parte importante de la vía ventral) le causó una intensa agnosia para los objetos. No obstante, podía reconocer escenas, tanto naturales como realizadas por el hombre (playas, bosques, desiertos, ciudades, mercados y habitaciones). Las pruebas de neuroimagen funcional revelaron activación en su ALP, que estaba ilesa. Estos resultados sugieren que el reconocimiento de escenas no depende del reconocimiento de objetos concretos que se encuentran dentro de la escena, dado que D. F. no podía reconocer a dichos objetos. En la Figura 3.39 se muestra el grado de activación de su cerebro y el de un sujeto control (véase la *Figura 3.39*).

**¿Son especiales los rostros?** Como acabamos de ver, la capacidad de reconocer rostros mediante la vista depende de una región específica de la circunvolución

**Figura 3.39** ▶ Área de lugar parahipocámpica

Las imágenes muestran la activación de la corteza parahipocámpica de (a) la paciente D. F., una mujer con una intensa agnosia visual para objetos, cuando estaba viendo escenas, y (b) respuestas similares en un sujeto control.

(De Steeves, J. K. E., Humphrey, G. K., Culham, J. C., Menon, R. A., Milner, A. D. y Goodale, M. A. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2004, 16, 955-965. Reproducido con autorización.)



fusiforme. ¿Pero se puede concluir que el desarrollo de esta región es un resultado de la selección natural y que el AFF está «precableada» con circuitos dedicados al análisis de los rostros? Varios tipos de datos sugieren que la respuesta es *no*, que los circuitos de reconocimiento facial se desarrollan como resultado de la experiencia que tenemos de ver rostros de personas. Es decir, debido a la amplia experiencia que tenemos de mirar caras, todos somos expertos en reconocerlas.

¿Y en lo que se refiere a las personas que se han convertido en expertas en reconocer otros tipos de objetos? Parece ser que el reconocimiento de estímulos complejos específicos por expertos es alterado, asimismo, por lesiones que causan prosopagnosia: incapacidad de un granjero para reconocer a sus vacas, incapacidad de un ornitólogo para reconocer diferentes especies de aves e incapacidad de un conductor para reconocer su propio coche salvo leyendo su matrícula (Bornstein, Stroka y Munitz, 1969; Damasio y van Hoesen, 1982). Dos estudios de neuroimagen funcional (Gauthier y cols., 2000; Xu, 2005) hallaron que cuando un experto en aves o en automóviles veía dibujos de aves o de coches se activaba el área facial fusiforme de su cerebro (pero esto no sucedía en los no expertos). En otro estudio (Gauthier y cols., 1999) se encontró que cuando una persona ha dedicado

**área de lugar parahipocámpica (ALP)** Región de la corteza límbica en el lóbulo temporal medial. Involucrada en la percepción de lugares determinados («escenarios»).

bastante tiempo a familiarizarse con unos objetos diseñados mediante ordenador, a los que llamaron *greebles*, se activaba el área facial fusiforme cuando veía estos *greebles* (véase la **Figura 3.40**). Tarr y Gauthier sugirieron por tanto que se debería llamar al AFF área fusiforme *flexible*.

En otro estudio de neuroimagen funcional (Golby y cols., 2001) se observó un aumento del grado de activación del área facial fusiforme cuando los sujetos veían fotos de caras de miembros de su propia raza (afroamericanos o euroamericanos). En efecto, los sujetos de este estudio pudieron reconocer con más exactitud rostros de personas de su propia raza que rostros de personas de otra. Cabe suponer que esta diferencia refleja el hecho de que las personas tienen más experiencia de ver a otros miembros de su propia raza, lo que indica que la experiencia parece intervenir en el reconocimiento facial.

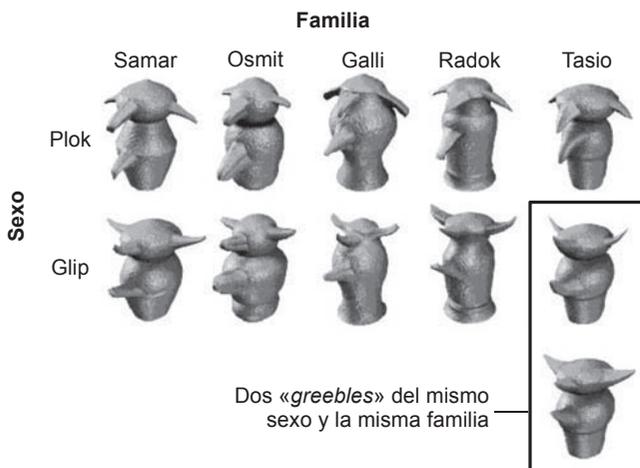
No hay dudas de que una región de la circunvolución fusiforme juega un papel esencial en el análisis de caras individuales. De hecho, en una localización similar en el cerebro del mono existe un área que responde a los rostros y en esta área hay neuronas que responden a las caras tanto de monos como de seres humanos (Tsao y cols., 2006). Los investigadores interesados en el AFF todavía discuten dos cuestiones. En primer lugar, ¿la única función de esta región es el análisis de rostros o es realmente un «área fusiforme flexible», que interviene en el análisis visual de categorías de estímulos muy similares que solo pueden discriminar los expertos? El hecho de que los

*greebles* activen el AFF en el cerebro de expertos en *greebles* sugiere que el AFF es un área de pericia o experiencia más que un área exclusivamente facial. Sin embargo, conforme a Kanwisher y Yovel (2006), «dado que los *greebles* parecen caras (y/o cuerpos), no es adecuado elegirlos como estímulo para distinguir entre las hipótesis de especificidad o de experiencia» (p. 2.113). Un estudio que utilizó RMf de alta resolución encontró datos a favor de que pequeños fragmentos del AFF contienen neuronas que responden a objetos que no son rostros, tales como coches y animales (Grill-Spector, Sayres y Ress, 2007). Pero un artículo de Baker, Hutchison y Kanwisher (2007) discute el resultado de ese estudio por razones metodológicas. Quizá una cuestión más importante es cuál es el papel relativo de la programación genética y la experiencia en el desarrollo de una región cerebral que desempeña un papel esencial en la percepción de rostros. Un estudio de neuroimagen funcional indica que aunque el tamaño relativo del COL, complejo celular que responde a objetos distintos de caras y cuerpos, es el mismo en niños y en adultos, la mitad izquierda del AFF no alcanza su tamaño definitivo hasta la edad adulta, y que la capacidad de reconocer rostros está directamente relacionada con el aumento de tamaño del AFF (Golarai y cols., 2007). Estos hallazgos concuerdan con la sugerencia de que la capacidad de reconocer rostros es una capacidad aprendida que se acrecienta con la experiencia.

**Figura 3.40** ▶ *Greebles*

Los *greebles* son objetos creados con ordenador en la investigación de Gauthier y Tarr (1997). Se clasificaron por familia y sexo, y cada uno de los diferentes individuos tenía su propia forma particular. Dos *greebles* del mismo sexo y familia se parecerían uno a otro más que otros dos *greebles*.

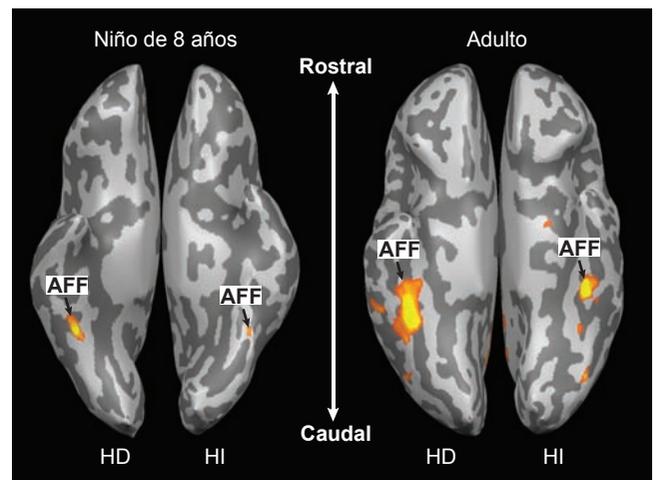
(De Gauthier, I. y Tarr, M. *Vision Research*, 1997, 37, 1.673-1.682. Copyright © 1997. Reproducido con autorización.)



**Figura 3.41** ▶ Respuesta de la circunvolución fusiforme a las caras

Vistas ventrales «exageradas» correspondientes a un niño de ocho años de edad y a un adulto que participaron en el estudio de Golarai *et al.* (2007), en las que pueden verse las regiones de la circunvolución fusiforme que se activaron al ver caras. El área FFA es mucho más grande en los adultos.

(Cortesía de Golijeh Golarai, Departamento de Psicología, Stanford University.)



En la Figura 3.41 se representan las regiones de la corteza fusiforme derecha e izquierda de un niño de ocho años y las de un adulto. Se puede ver la diferencia de tamaño relacionada con la edad, así como la diferencia entre el tamaño de esta región en los hemisferios derecho e izquierdo (véase la **Figura 3.41**).

Es evidente que los recién nacidos prefieren mirar un estímulo que se parece a una cara, lo que sugiere que en el ser humano existen circuitos precableados que predisponen a los bebés a mirar caras y así aprender a reconocerlas. Farroni y cols. (2005) mostraron pares de estímulos a niños recién nacidos (de edades comprendidas entre 13 y 168 horas) y observaron que preferían mirar las que se parecían más a caras vistas en su posición normal, iluminadas desde arriba, como ocurre normalmente. La Figura 3.42 ilustra los estímulos que utilizaron Farroni y sus colegas. Un asterisco sobre el estímulo indica que los bebés lo miraron durante más tiempo que al otro componente de la pareja. Si ninguno de los estímulos está marcado con un asterisco, significa que el bebé no indicó preferencia —y como se puede ver, esos pares de estímulos son los que tienen menor parecido con una cara iluminada desde arriba— (véase la **Figura 3.42**).

Una revisión de la bibliografía, realizada por Johnson (2005), sugiere que la preferencia de los bebés por las caras está mediada por una vía subcortical, rápida y de baja frecuencia espacial, que existe en los niños recién nacidos. Este circuito se conserva en muchos adultos con prosopagnosia causada por una lesión cortical, que pueden darse cuenta de que están mirando una cara aunque no puedan reconocerla e incluso pueden reconocer expresiones faciales tales como alegría, miedo o ira. (Este fenómeno se examinará con mayor detalle en el Capítulo 6, que trata de la emoción). La vía subcortical asegura que los bebés mirarán las caras, lo cual aumenta los vínculos sociales con otros seres humanos al igual que facilita el desarrollo de los circuitos de la corteza cerebral sensibles a las caras.

**Figura 3.42** ▶ Preferencia del bebé recién nacido por ver estímulos que se parecen a caras

El asterisco encima de un estímulo indica que los bebés pasaron más tiempo mirándolo que al otro integrante de la pareja. Si no se marca ningún estímulo con un asterisco, el bebé no indicó preferencia.

(Modificado de Farroni, T., Johnson, M. H., Menon, E., Zulian, L., Farraguna, D. y Csibra, G. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2005, 102, 17.245-17.250.)



Un estudio de Le Grand y cols. (2001) descubrió que la experiencia de ver caras en una época temprana de la vida juega un papel decisivo en el desarrollo de las capacidades necesarias para reconocerlas en lo sucesivo. Los investigadores examinaron la capacidad de sujetos (con edades comprendidas entre 9 y 21 años) que habían nacido con cataratas congénitas para reconocer pequeñas diferencias entre pares de caras. Estos sujetos no habían podido ver más que luz y oscuridad hasta que se les intervino quirúrgicamente a los 62-187 días de edad, lo que hizo posible que tuvieran una visión normal. La privación visual temprana tuvo como consecuencia una deficiencia grave, en comparación con los sujetos de control, de la capacidad de reconocer diferencias de rasgos faciales.

Un estudio de seguimiento, efectuado por Le Grand y cols. (2003), examinó a personas que habían nacido con cataratas en un solo ojo. Debido a la inmadurez del cerebro del recién nacido, la información visual recibida por un único ojo se transmite solamente a la corteza visual contralateral (recuérdese que antes en este capítulo se indicó que no es correcto decir que cada hemisferio recibe información visual solo del ojo contralateral; sin embargo, esto no se aplica a bebés recién nacidos), lo que significa que el hemisferio derecho de una persona que ha nacido con una catarata en el ojo izquierdo no recibe información visual normalizada hasta que se le extirpa la catarata. Le Grand y sus colegas plantearon la siguiente hipótesis: puesto que la circunvolución fusiforme derecha juega un papel decisivo en el reconocimiento facial, las personas con cataratas congénitas en el ojo izquierdo tendrían un reconocimiento de rostros deficiente, pero las que hubieran nacido con cataratas en el ojo derecho tendrían una discriminación normal. Y eso es exactamente lo que encontraron.

Dicho sea de paso, hay tres modos básicos por los cuales podemos reconocer una cara individual: diferencias de rasgos (por ejemplo, el tamaño y forma de los ojos, la nariz y la boca), diferencias de su contorno (forma general de la cara) y diferencias en la configuración de las características (por ejemplo, la distancia entre los ojos o entre la nariz y la boca). En la Figura 3.43 se ilustran dichas diferencias en una serie de caras compuestas, obtenidas del estudio de Le Grand y cols. (2003). (Se puede ver que la cara situada en el extremo izquierdo es la misma en cada fila). Así, las caras de la fila superior tienen diferentes rasgos: ojos y bocas de fotografías de diferentes personas (la nariz es siempre la misma); las caras de la fila del medio son todas de la misma persona, pero el contorno de las caras tiene una forma diferente, y en la fila inferior hay diferentes configuraciones de rasgos de un individuo. En estas últimas caras, la distancia entre los ojos y entre los ojos y la boca se ha modificado, por lo que las diferencias de configuración son las más difíciles de detectar, de modo que a las personas con

**Figura 3.43** ▶ Caras compuestas

Las caras de la fila de arriba contienen diferentes características: ojos y bocas de fotos de diferentes personas. En la fila del medio, todas las caras son de la misma persona pero el contorno de las caras tiene formas diferentes. Las caras de la fila de abajo contienen diferentes configuraciones de características de una individual: se ha alterado la distancia entre los ojos y entre los ojos y la boca.

(De Le Grand, R., Mondloch, C. J., Maurer, D. y Brent, H. P. *Nature Neuroscience*, 2003, 6, 1.108-1.112. Reproducido con autorización.)



privación visual temprana les costaba el reconocimiento de esta configuración (véase la **Figura 3.43**).

Como se verá en el Capítulo 12, las personas con un trastorno autista no logran un desarrollo normal de las relaciones sociales con los demás. De hecho, en los casos graves no dan señales de reconocer que existen otras personas. Grelotti, Dauthier y Schultz (2002) encontraron que pacientes con trastorno autista tenían una deficiente capacidad de reconocer rostros y que al ver rostros no se activaba en ellos la circunvolución fusiforme. Los autores especulan con que la falta de interés por otras personas, debido a las anomalías cerebrales que causan el autismo, lleva a una falta de la motivación que normalmente promueve la adquisición de experiencia en reconocer rostros cuando el niño está creciendo. En el Capítulo 12 se revisa el autismo más detenidamente.

## Percepción del movimiento

No solo necesitamos saber qué son las cosas, sino también dónde están y adónde se dirigen. Sin la capacidad de percibir la dirección y velocidad del movimiento de los objetos, no podríamos predecir dónde se encontrarán ni podríamos alcanzar los objetos (o evitar que ellos

nos alcancen). En este apartado se estudia la percepción del movimiento y en el apartado final, la percepción de la localización.

## Estudios con animales de laboratorio

Una de las regiones de la corteza extraestriada —el área V5, también conocida como área TM (*temporal medial*)— incluye neuronas que responden al movimiento. Así, las lesiones de esta región alteran marcadamente la capacidad de los monos para percibir los estímulos en movimiento (Siegel y Andersen, 1986). El área V5 recibe información directamente de la corteza estriada y varias regiones de esta, así como del tubérculo cuadrigémino superior, que participa en el control de los reflejos visuales incluyendo el control reflejo de los movimientos oculares.

Poder determinar con exactitud la dirección y velocidad del movimiento de un objeto es una capacidad importante: el objeto en movimiento puede ser una presa intentando escapar, un depredador que intenta atraparnos o un objeto que nos han lanzado e intentamos coger (o evitar que nos golpee). Si queremos seguir con precisión la pista de un objeto en movimiento, la información recibida por V5 debe mantenerse actualizada. De hecho, los axones que transmiten información desde el sistema magnocelular son gruesos y muy mielinizados, lo que aumenta la velocidad de conducción de los potenciales de acción. Petersen, Miezin y Allman (1988) registraron la respuesta de neuronas del área V4 y V5 y, como puede verse en la Figura 3.44, la información visual llegó a las neuronas de V5 antes que a las de V4, cuyas neuronas están implicadas en el análisis de la forma y el color (véase la **Figura 3.44**).

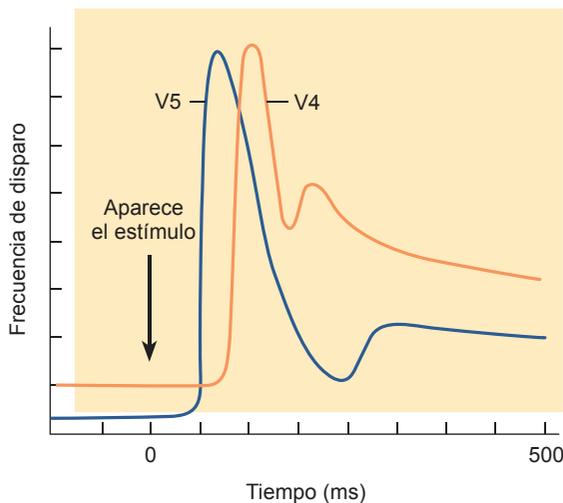
El *input* procedente del tubérculo cuadrigémino superior contribuye de algún modo a la sensibilidad al movimiento de las neuronas del área V5. Rodman, Gross y Albright (1989, 1990) encontraron que las lesiones que se restringen a la corteza estriada o al tubérculo cuadrigémino superior no suprimen la sensibilidad al movimiento de las neuronas de V5, pero la lesión de ambas regiones sí lo produce. Aún no se sabe cuál es el papel que desempeñan estas dos fuentes de *input*, pero está claro que ambas proporcionan información útil: Seagraves y cols. (1987) hallaron que los monos podían seguir detectando el movimiento después de lesiones en la corteza estriada, pero tenían dificultades para estimar la velocidad de dicho movimiento.

Una región contigua al área V5, el área TSM o *temporal superior medial*, recibe información sobre el movimiento desde V5 y analiza más esta información. Las neuronas del área TSM 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

**Figura 3.44** ▶ Respuestas de las neuronas de las áreas V4 y V5

Obsérvese que las neuronas sensibles al movimiento del área V5 respondieron antes a los estímulos presentados en su campo receptor, y dejaron de responder antes, que las neuronas sensibles a la forma y el color del área V4. Esta respuesta más rápida y más breve es lo que cabría esperar de neuronas implicadas en percibir la velocidad de un objeto en movimiento y la dirección del movimiento.

(Modificado 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.)



la región dorsolateral de TSM o TSMd— parece ser el análisis del **flujo óptico**. Cuando nos movemos en nuestro entorno, o cuando los objetos de nuestro entorno cambian de posición respecto a nosotros, se modifican el tamaño, la forma y la localización de las particularidades del entorno en nuestra retina. Imaginemos la imagen que se ve en una cámara de vídeo a medida que avanzamos por una calle enfocando la lente de la cámara delante de nosotros. Supongamos que nuestro recorrido pasa por la derecha de un buzón de correos: la imagen del buzón se irá haciendo poco a poco más grande; por último, cuando pasemos junto a él, su imagen girará a la izquierda y desaparecerá, puntos de la acera se desplazarán hacia atrás y las ramas de los árboles bajo los que caminamos se desplazarán hacia arriba. Así pues, el análisis del movimiento relativo de los elementos visuales del entorno —el flujo óptico— nos indicará hacia dónde nos dirigimos, la rapidez con la que nos aproximamos a diferentes lugares que están delante de nosotros y si pasamos por la izquierda o la derecha (o por encima o por debajo) de ellos. El punto hacia el cual nos dirigimos no se mueve, pero el resto de los puntos de la escena visual se desplazan, alejándose de él. Por ello, ese punto es llamado *centro de expansión*. Si seguimos

moviéndonos en la misma dirección, acabaremos chocando con un objeto que se sitúe en el centro de expansión. También podemos valernos del flujo óptico para determinar si un objeto que se aproxima hacia nosotros nos golpeará o pasará de largo.

Bradley y cols. (1996) registraron la actividad de neuronas individuales del área TSMd en monos y encontraron que neuronas determinadas respondían selectivamente a la ampliación de los focos de expansión localizados en regiones determinadas del campo visual. Estas neuronas compensaban los movimientos oculares, lo que significa que su activación identificaba el lugar del entorno hacia el que se estaba moviendo el animal. (La capacidad del sistema visual de compensar los movimientos oculares se discute en el próximo subapartado de este capítulo). Por su parte, Britten y Van Wezel (1998) descubrieron que la estimulación eléctrica del TSMd alteraba la capacidad del mono para percibir la dirección en la que evidentemente se estaban orientando. Así pues, parece ser que, en efecto, estas neuronas son decisivas para juzgar la dirección de avance a partir del flujo óptico.

## Estudios con sujetos humanos

**Percepción del movimiento.** Estudios de neuroimagen funcional sugieren que dentro del surco temporal inferior del cerebro humano se encuentra un área V5 (llamada habitualmente TM/TSM) sensible al movimiento (Dukelow y cols., 2001). Sin embargo, un estudio más reciente indica que dicha región se localiza en la corteza occipital lateral, entre los surcos occipitales lateral e inferior (Annese, Gazzaniga y Toga, 2004). En este sentido, Annese y sus colaboradores examinaron secciones de cerebros de individuos fallecidos, teñidas para detectar la presencia de mielina. Como acabamos de ver, el área V5 recibe una densa proyección de gruesos axones muy mielinizados, por lo que la tinción de mielina puso de manifiesto la localización de esta región (véase la *Figura 3.45*).

Las lesiones bilaterales del cerebro humano que incluyen al área V5 producen dificultades para percibir el movimiento —**acinetopsia**—. Por ejemplo, Zihl y cols. (1991) refirieron el caso de una mujer con una lesión bilateral de la corteza occipital lateral y el área TM/TSM.

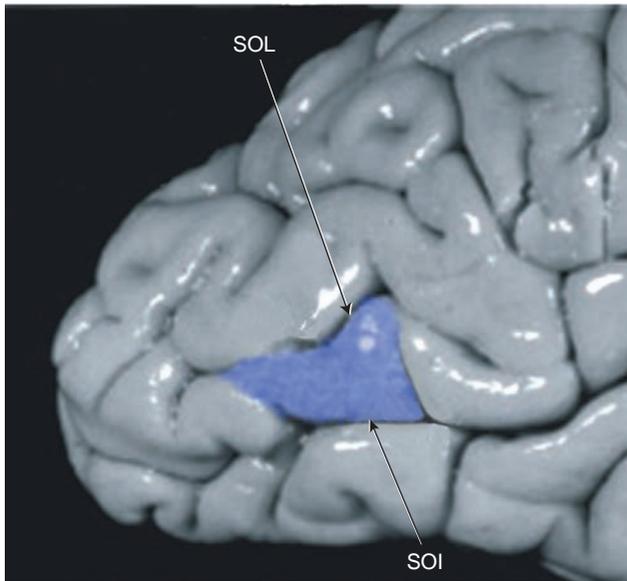
**flujo óptico** Movimiento complejo de puntos del campo visual provocado por los movimientos del observador en su entorno. Aporta información sobre la distancia relativa de los objetos respecto al observador y la dirección relativa del movimiento.

**acinetopsia** Incapacidad de percibir el movimiento, debida a una lesión del área V5 (también llamada TSM) de la corteza visual de asociación.

**Figura 3.45** ▶ Localización del área visual V5

La localización del área V5 (también llamada TM/TSM o TSM+) en un cerebro humano se identificó mediante una tinción que reveló la existencia de una densa proyección de gruesos axones, muy mielinizados (SOL = surco occipital lateral, SOI = surco occipital inferior).

(De Annese, J., Gazzaniga, M. S. y Toga, A. W. *Cerebral Cortex*, 2005, 15, 1.044-1.053. Reproducido con autorización.)



La paciente L. M. presentaba una pérdida casi total de la percepción del movimiento. No podía cruzar una calle sin semáforos ya que no podía estimar la velocidad a la que se movían los coches. Aunque podía percibir los movimientos, decía que le resultaba muy desagradable mirar los objetos que se movían. Por ejemplo, cuando hablaba con otra persona evitaba mirarle a la boca porque sus movimientos la alteraban. Cuando los investigadores le pidieron que intentara detectar en el laboratorio los movimientos de un estímulo visual, ella dijo: «primero el objeto está completamente quieto. Luego, de repente, salta hacia arriba y hacia abajo». (Zihl y cols., 1991, p. 2.244). Podía ver que el estímulo cambiaba constantemente de posición, pero no tenía una sensación de movimiento.

Walsh y cols. (1998) emplearon estimulación magnética transcraneal (EMT) para inactivar temporalmente el área TM/TSM en sujetos humanos normales. 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, pero cuando se interrumpía la corriente eléctrica los sujetos no tenían dificultad para detectar el movimiento. Por tanto, la corriente no influía en la capacidad de los sujetos para detectar los estímulos

**mypsychkit**  
Where learning comes to life!

**Animación 3.3****Posefectos del movimiento**

que cambiaban de forma. (En *MyPsychKit 3.3: Posefectos del movimiento*, se ilustra un interesante fenómeno relacionado con el movimiento).

**Flujo óptico.** Como hemos visto en el subapartado previo, las neuronas del área TSMd del cerebro del mono responden al flujo óptico, una fuente importante de información sobre la dirección que está siguiendo el animal. En un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Peuskens y cols. (2001), se observó que el área TM/TSM se activaba cuando las personas juzgaban la dirección en la que iban mientras veían una presentación mostrando flujo óptico.

**Forma a partir del movimiento.** La percepción del movimiento puede incluso ayudarnos a percibir las formas tridimensionales —un fenómeno conocido como *forma a partir del movimiento*—. Johansson (1973) demostró cuánta información se puede obtener del movimiento. Para ello, vistió a varios actores de negro y les colocó pequeñas luces en distintos puntos del cuerpo: muñecas, codos, hombros, caderas y pies; luego los grabó en una habitación oscura mientras realizaban diversas actividades, tales como andar, correr, saltar, cojear, hacer flexiones o bailar con otro actor que también llevaba luces. Aunque los espectadores que vieron las grabaciones solo pudieron ver una configuración de luces en movimiento sobre un fondo oscuro, pudieron percibir fácilmente que se trataba de un ser humano en movimiento y pudieron identificar las actividades que el actor estaba ejecutando. Estudios posteriores (Kozlowski y Cutting, 1977; Barclay, Cutting y Kozlowski, 1978) demostraron que los sujetos podían incluso decir, con bastante precisión, el sexo del actor que llevaba las luces. Al parecer, las señales clave para este reconocimiento las proporcionaba la cantidad relativa de movi-

**mypsychkit**  
Where learning comes to life!

**Animación 3.4****Forma a partir del movimiento**

mientos de hombros y caderas de los actores al caminar. (Para una demostración de este fenómeno, véase *MyPsychKit 3.4: Forma a partir del movimiento*).

McCleod y cols. (1996) sugirieron que la capacidad de percibir una forma a partir del movimiento no implica al área V5, y señalaron que la paciente L. M. (estudiada por Zihl y cols. 1991) podía reconocer a las personas representadas solo por puntos de luz en movimiento *aunque no podía percibir los movimientos en sí mismos*. Vaina y sus colegas (citado por Vaina, 1998) observaron un paciente con una lesión en la zona medial del lóbulo occipital derecho que presentaba justo las alteraciones opuestas. Era el paciente R. A., quien podía percibir el movimiento —incluso un flujo óptico complejo, radial y circular— pero no podía percibir formas a partir del

movimiento. Así pues, la percepción de 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, de Grossman y cols. (2000), se encontró que cuando las personas veían un vídeo que mostraba formas a partir del movimiento, se activaba una pequeña región situada en el lado ventral del extremo posterior del surco temporal superior. Se observó también actividad en el hemisferio derecho, tanto si las imágenes se presentaban en el campo visual izquierdo o en el derecho. Grossman y Blake (2001) encontraron que esta región se activaba incluso cuando los sujetos *imaginaban* que estaban viendo puntos de luz representando formas a partir de movimiento (véase la **Figura 3.46**). Y Grossman, Battelli y Pascual-Leone (2005) descubrieron que la inactivación de dicha área mediante estimulación magnética transcraneal altera la percepción de la forma a partir del movimiento.

La percepción de la forma a partir del movimiento podría parecer un fenómeno sin importancia fuera del laboratorio. Sin embargo, este fenómeno ocurre en circunstancias naturales y parece implicar mecanismos cerebrales diferentes de los implicados en la percepción de objetos normal. Por ejemplo, como vimos en el prólogo de este capítulo, las personas con agnosia visual a menudo pueden seguir percibiendo *acciones* (como las 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.

#### Figura 3.46 ▶ Respuestas al ver formas a partir del movimiento

Vistas horizontal y lateral de la actividad neural mientras el sujeto estaba viendo vídeos de movimiento biológico, tales como los que se presentan en MyPsychkit 3.4. La máxima actividad se observa en una pequeña región del borde ventral del extremo posterior del surco temporal superior, principalmente en el hemisferio derecho.

(De Grossman, E. D. y Blake, R. *Vision Research*, 2001, 41, 1.475-1.482. Reproducido con autorización.)



Lê y cols. (2002) presentaron el caso del paciente S. B., un varón de 30 años, que había sufrido una extensa lesión bilateral en la vía ventral debido a 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 al imitar actividades cotidianas, como cortar algo con un cuchillo o cepillarse los dientes, y podía reconocer por su forma de andar a las personas que conocía.

**Movimiento biológico.** Como hemos visto antes en este capítulo, las neuronas del área corporal extraestriada (ACE) se activan cuando se ven partes del cuerpo humano. En un estudio de neuroimagen, realizado por Pelphrey y cols. (2005), se mostró a los sujetos imágenes generadas por ordenador de una persona que realizaba movimientos de manos, ojos y boca. (Repárese en que los sujetos estaban percibiendo el movimiento realizado por un ser humano, no forma a partir del movimiento de puntos aislados de luz, como se describió en el subapartado previo). Los investigadores encontraron que los movimientos de diferentes partes del cuerpo activaban diferentes lugares, localizados justo por delante del ACE.

**Compensación de los movimientos oculares.** Hasta aquí nos hemos ocupado únicamente del movimiento de objetos en el campo visual. Pero si una persona mueve los ojos, la cabeza o todo su cuerpo, la imagen en la retina se desplazará incluso si todo en su campo visual permanece estable. Por supuesto, a menudo *ambos* tipos de movimientos ocurrirán al mismo tiempo. Para el sistema visual, el problema consiste en determinar cuál de esas imágenes se debe al movimiento de los objetos en el entorno y cuál a los movimientos de los ojos, la cabeza o el cuerpo de la persona.

Para explicar este problema, pensemos en cómo se ve 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 que allí se proyecta está en constante movimiento a medida que los ojos hacen varios movimientos sacádicos a lo largo de una línea y luego pasan bruscamente al inicio de la línea siguiente. Sin embargo, la página nos parece totalmente inmóvil. Por otra parte, si miramos un elemento aislado de la página (digamos, un punto al final de una frase) y luego movemos la página mientras seguimos el punto con la mirada, tendremos la impresión de que el libro se mueve, aunque la imagen en la retina permanece relativamente estable. (Pruebe a hacerlo). Pensemos después en las imágenes que se producen en la retina mientras

conducimos entre un tráfico denso, moviendo constantemente los ojos en torno nuestro para mantener la pista de nuestra localización y la de otros coches que se mueven en varias direcciones, a diferente velocidad. En esta situación no solo estamos percibiendo el mero movimiento de objetos, sino también el flujo óptico, lo cual nos ayuda a seguir la trayectoria de unos objetos respecto a otros y respecto a nosotros mismos.

Haarmeier y cols. (1997) comunicaron el caso de un paciente con daño bilateral de la corteza extraestriada que no podía compensar el movimiento de la imagen producido por los movimientos de los ojos y de la cabeza: cuando movía los ojos, le parecía que el mundo se estaba moviendo en la dirección opuesta. Efectivamente, sin la capacidad de compensar los movimientos de los ojos y de la cabeza, cualquier movimiento de una imagen retiniana se percibe como un movimiento del entorno. A partir de datos obtenidos en estudios con sujetos humanos mediante EEG y MEG (magnetoencefalografía) y de registro de neuronas individuales en monos, Thier y cols. (2001) sugirieron que dicha compensación implica a la corteza extraestriada que se sitúa en la confluencia de los lóbulos temporal y parietal, cerca de una región que participa en el análisis de las señales procedentes del sistema vestibular. En efecto, los investigadores observaron que cuando los pacientes con lesiones en dicha región mueven los ojos, la falta de compensación de estos movimientos hace que se sientan muy mareados.

## Percepción de la localización espacial

El lóbulo parietal interviene en la percepción espacial y somatestésica, y para realizar esta tarea recibe información visual, auditiva, somatestésica y vestibular. El daño del lóbulo parietal afecta a la ejecución de una serie de tareas que requieren percibir y recordar la localización de objetos y controlar los movimientos oculares y de las extremidades. Y la vía dorsal de la corteza visual de asociación finaliza en la corteza parietal posterior.

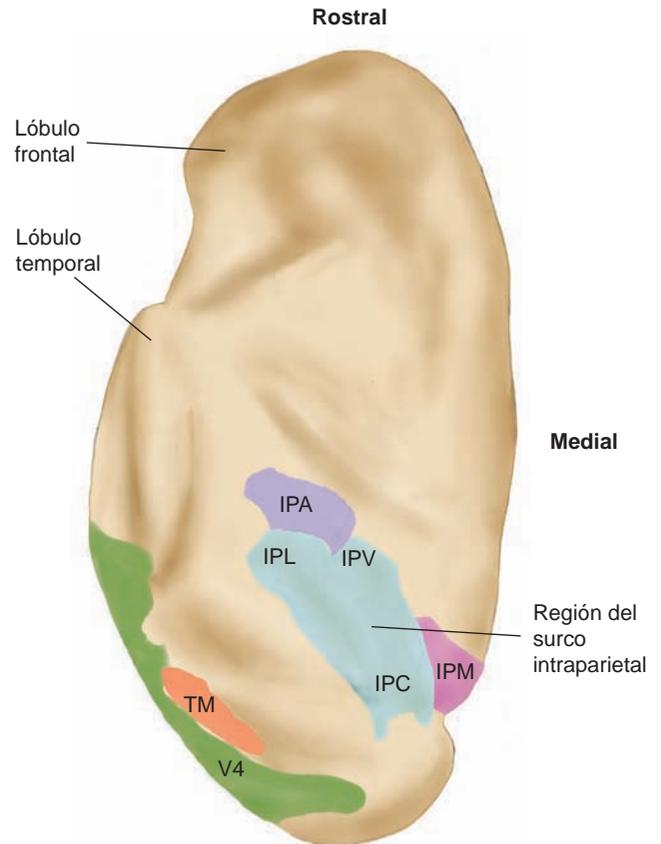
En la Figura 3.47 se representa la anatomía de la corteza parietal posterior. Podemos ver una vista dorsal «exagerada» del hemisferio izquierdo de un cerebro humano. Nos interesan en particular cinco regiones localizadas en el interior del **surco intraparietal (SIP)**: se delimitan las regiones IPA, IPL, VPV, IPC e IPM (regiones anterior, lateral, ventral, caudal y medial del SIP). (Véase la *Figura 3.47*).

Estudios de registro de neuronas individuales, realizados en monos, y de neuroimagen funcional, en seres humanos, indican que las neuronas del SIP participan

**Figura 3.47** ▶ Vista dorsal del hemisferio izquierdo

Vista «exagerada» de un cerebro humano en la que se precisa la anatomía de la corteza parietal posterior.

(Modificado de Astafiev, S. V., Shulman, G. L., Stanley, C. M., Snyder, A. Z., Van Essen, D. C. y Corbetta, M. *Journal of Neuroscience*, 2003, 23, 4.689-4.699.)



en la atención visual y el control de los movimientos oculares sacádicos (IPL e IPV), control visual de los movimientos de alcanzar y señalar objetos (IPV e IPM), control visual de los movimientos de las manos para asir y manipular objetos (IPA) y percepción de profundidad basada en la estereopsia (IPC). (Snyder, Batista y Andersen, 2000; Culham y Kanwisher, 2001; Astafiev y cols., 2003; Tsao y cols., 2003; Frey y cols., 2005). Goodale y colaboradores (Goodale y Milner, 1992; Goodale y cols., 1994; Goodale y Westwood, 2004) sugirieron que la función principal de la vía dorsal de la corteza visual es guiar acciones más que solo percibir la localización espacial. Como establecieron inicialmente Ungerleider y Mishkin (1982), la vía ventral y la dorsal nos indican «qué» es un

**surco intraparietal (SIP)** Final de la vía dorsal de la corteza visual de asociación. Participa en la percepción de la localización, en la atención visual y en el control de los movimientos de ojo y mano.

objeto y «dónde» se localiza, aunque Goodale y sus colegas propusieron que los términos más adecuados serían «qué» y «cómo». En primer lugar, señalaron que la corteza visual del lóbulo parietal posterior tiene abundantes conexiones con regiones del lóbulo central implicadas en el control de los movimientos oculares, los movimientos de alcance de las extremidades y los movimientos de prensión de manos y dedos. En segundo lugar, advirtieron que lesiones de la vía dorsal pueden producir alteraciones de los movimientos guiados visualmente. Mencionaron el caso de una mujer con lesión de la vía dorsal que no tenía dificultades para reconocer dibujos (es decir, tenía ilesa la vía ventral), pero sí para asir objetos (Jakobson y cols., 1991). La paciente podía percibir fácilmente la diferencia de tamaño de cubos de madera colocados delante de ella, pero no lograba ajustar la distancia entre el dedo pulgar y el índice al tamaño de la pieza que iba a agarrar. En contraposición, una paciente con una intensa agnosia visual provocada por lesión de la vía ventral no podía distinguir entre cubos de madera de diferentes tamaños, pero *podía* adecuar la distancia entre el dedo pulgar y el índice para asirlos. Realizaba este ajuste mediante la visión, antes de llegar a tocarlos (Milner y cols. 1991; Goodale y cols. 1994). En un estudio de neuroimagen funcional de esta paciente (James y cols., 2003) se encontró un grado de actividad normal en la vía dorsal mientras asía los objetos, especialmente en el surco intraparietal anterior (IPA), implicado en manipular y asir objetos.

La hipótesis del equipo de Goodale parece razonable. Ciertamente, la vía dorsal participa en la percepción de la localización de los objetos en el espacio —pero entonces, si su papel principal es dirigir los movimientos, *tiene que* estar implicada en la localización de esos objetos. ¿Cómo, si no, podría dirigir los movimientos hacia ellos?—. Además, tiene que tener información acerca del tamaño y la forma de los objetos, si no, ¿cómo podría controlar la distancia entre el pulgar y el índice?

Dos estudios de neuroimagen funcional aportan más pruebas de que la vía dorsal interviene en el control visual del movimiento. Valyear y cols. (2006) presentaron fotografías de pares de estímulos alargados, uno tras otro, y observaron qué regiones del cerebro respondían a la diferencia entre los dos estímulos. Así, encontraron que una región de la vía ventral respondía de forma diferente a pares de estímulos que se diferenciaban por su forma (por ejemplo, un tenedor y un clarinete), pero no distinguía entre el mismo objeto mostrado en diferentes orientaciones (por ejemplo, algo inclinado 45 grados a la derecha de la vertical y otro inclinado 45 grados a la izquierda). Por el contrario, una región de la vía dorsal distinguía diferentes orientaciones pero no cambios en la identidad de los dos objetos. En un estudio

de seguimiento publicado al año siguiente (Rice y cols., 2007) se presentó a los sujetos fotografías de dos tipos distintos de objetos: unos que se podían asir, tales como tenedores y martillos, y otros que no, como tractores y muebles. Los investigadores encontraron que, como en el caso anterior, la región de la vía dorsal no respondía a los cambios de identidad de los objetos pero distinguía entre orientaciones. No obstante, distinguía entre orientaciones solo de los estímulos que una persona puede asir, pero *no distinguía* entre las orientaciones de fotos de estímulos que no se pueden aprehender, como los tractores o los muebles.

Un fascinante (y delicioso) estudio con niños pequeños demuestra la importancia de la comunicación entre las vías dorsal y ventral del sistema visual (DeLoache, Uttal y Rosengren, 2004). Los investigadores dejaron jugar a los niños con juguetes grandes: un tobogán por el que podían trepar y deslizarse, una silla en la que se podían sentar y un coche de juguete en el que podían entrar. Después de que los niños hubieran jugado con y sobre los juguetes, se les sacó de la habitación, los grandes juguetes se reemplazaron por versiones idénticas en miniatura y se volvió a introducir a los niños en el cuarto de juegos. Cuando los niños jugaban con los juguetes en miniatura, actuaban como si estuvieran haciéndolo con las versiones grandes: intentaban trepar por el tobogán, sentarse en la silla o entrar en el coche. En MyPsychKit 3.5 se presenta un vídeo de un niño de dos años de edad que intenta meterse en el coche de juguete. Dice varias veces «¡Adentro!» y se vuelve hacia su madre, al parecer pidiéndole ayuda. Los autores sugieren que esta conducta refleja que las conexiones entre las vías dorsal y ventral aún no han madurado. La vía ventral reconoce la identidad de los objetos y



### Animación 3.5

#### Disociación entre percepción y acción

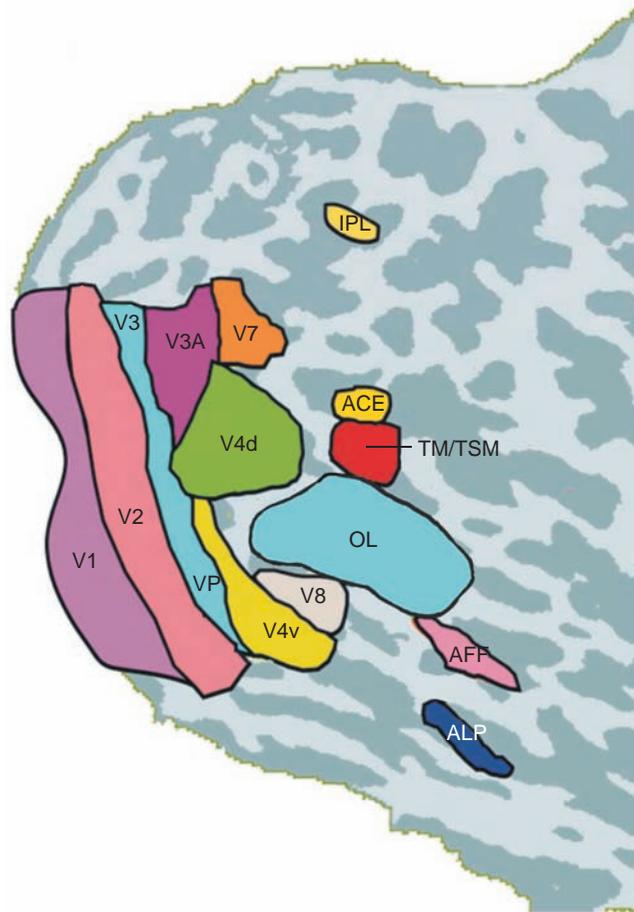
la vía dorsal su tamaño, pero estos dos sistemas no comparten suficientemente la información. (Véase *MyPsychKit 3.5: Disociación entre percepción y acción*).

Somos conscientes de que hemos presentado gran cantidad de información en este apartado —y estamos seguros de que el lector opina lo mismo—. Pruebas de la importancia del sistema visual son el hecho de que aproximadamente el 25 por ciento de nuestra corteza cerebral se dedica a esta modalidad sensitiva, así como los muchos descubrimientos que se están haciendo en los laboratorios que se ocupan en descubrir interesantes datos sobre la visión. En la **Figura 3.48** se muestra la localización de las regiones que componen la vía ventral y algunas de la vía dorsal (el resto de la vía dorsal se encuentra en el surco intraparietal, que se ilustra en la Figura 3.47). En la **Tabla 3.3** se enumeran dichas regiones y se resumen sus funciones principales.

**Figura 3.48** ▶ Vías ventral y dorsal de la corteza visual

Algunos de los componentes principales de la vía ventral y la vía dorsal de la corteza visual de asociación. Esta vista es similar a la de la Figura 3.32(E).

(Modificado de Tootell, R. B. H., Tsao, D. y Vanduffel, W. *Journal of Neuroscience*, 2003, 23, 3.981-3.989.)

**Tabla 3.3** ▶ Regiones de la corteza visual humana y sus funciones

REGIÓN DE LA CORTEZA VISUAL HUMANA	NOMBRE DE LA REGIÓN (si es diferente)	FUNCIÓN
V1	Corteza estriada	Pequeños módulos que analizan la orientación, el movimiento, la frecuencia espacial, la disparidad retiniana y el color
V2		Análisis más exhaustivo de la información procedente de V1
<b>Vía ventral</b>		
V3 + VP		Análisis más exhaustivo de la información procedente de V2
V3A		Procesamiento de la información visual en todo el campo visual del ojo contralateral

(Continúa)

Tabla 3.3 ► Regiones de la corteza visual humana y sus funciones (continuación)

REGIÓN DE LA CORTEZA VISUAL HUMANA	NOMBRE DE LA REGIÓN (si es diferente)	FUNCIÓN
V4d/V4v	V4 dorsal/ventral	Análisis de la forma Procesamiento de la constancia del color V4d = campo visual superior V4v = campo visual inferior
V8		Percepción del color
OL	Complejo occipital lateral	Reconocimiento de objetos
AFF	Área facial fusiforme	Reconocimiento de rostros, reconocimiento de objetos por expertos («área fusiforme flexible»)
ALP	Área de lugar parahipocámpica	Reconocimiento de lugares determinados
ACE	Área corporal extraestriada	Percepción de partes del cuerpo distintas del rostro
<b>Vía dorsal</b>		
V7		Atención visual Control de los movimientos oculares
TMT/TSM	Temporal medial/ Temporal superior medial (llamada así por su localización en el cerebro del mono)	Percepción del movimiento Percepción del movimiento biológico y del flujo óptico en subregiones específicas
IPL	Área intraparietal lateral	Atención visual Control de los movimientos sacádicos de los ojos
IPV	Área intraparietal ventral	Control de la atención visual a determinados emplazamientos Control de los movimientos oculares Control visual al señalar
IPA	Área intraparietal anterior	Control visual de los movimientos de las manos: asimiento, manipulación
IPM	Área intraparietal media Región parietal del alcance (en monos)	Control visual del alcance de objetos
IPC	Área intraparietal caudal Región de disparidad parietal caudal	Percepción de profundidad basada en la estereopsia

## Resumen intermedio

### Análisis de la información visual: función de la corteza visual de asociación

La corteza visual está compuesta por la corteza estriada y dos vías de la corteza visual de asociación. La vía ventral, que finaliza en la corteza temporal inferior, se relaciona con la percepción de los objetos, por lo tanto, las lesiones de esta región alteran la percepción visual de los

objetos. Además, neuronas individuales de la corteza temporal inferior responden mejor a estímulos complejos y continúan haciéndolo incluso si el objeto se desplaza a otra localización, cambia de tamaño, se coloca sobre un fondo diferente o queda parcialmente oculto. La vía dorsal, que acaba en la corteza parietal posterior, se relaciona con la percepción del movimiento, la localización, la atención visual y el control de los movimientos oculares y los

de las manos. En la corteza visual existen, al menos, dos docenas de subregiones diferentes, dispuestas jerárquicamente. Cada región analiza una característica particular de la información visual y transfiere los resultados de este análisis a otras regiones de la jerarquía. Sin embargo, cierta información procedente de la corteza de asociación se envía de vuelta a la corteza estriada. Las neuronas de las bandas finas de V2 reciben de los *blobs* de la corteza estriada (V1) información referente al color, mientras que de las bandas gruesas y las pálidas reciben información sobre la orientación, la frecuencia espacial, el movimiento y la disparidad retiniana, procedente de las regiones *interblob* de V1.

El daño del área V4 suprime la constancia del color (percepción exacta del color en diferentes condiciones de iluminación) mientras que el daño del área V8 causa acromatopsia cerebral, pérdida de la visión de color pero no de la percepción de la forma. También se ha descrito un trastorno opuesto a la acromatopsia: un paciente con una extensa lesión de la corteza extraestriada que era prácticamente ciego pero podía reconocer los colores. Según parece, las lesiones de su cerebro habían destruido las regiones de la corteza visual de asociación responsables de la percepción de la forma, pero no las de la percepción del color.

Los estudios de neuroimagen funcional indican que regiones específicas de la corteza participan en la percepción de la forma, el movimiento y el color, y nos permiten descubrir la correspondencia entre la anatomía del sistema visual humano y del de animales de laboratorio. Los seres humanos que han sufrido un daño en la vía ventral de la corteza visual de asociación tienen dificultades para reconocer los objetos mediante la vista, aunque a menudo pueden detectar pequeños detalles —trastorno que se denomina agnosia visual—. La prosopagnosia —dificultad para reconocer rostros— se debe a lesiones del área facial fusiforme (AFF), una región situada en la base del lóbulo temporal derecho. El desarrollo de esta región puede ser consecuencia de una amplia experiencia en ver caras. Asimismo, la experiencia con otros estímulos complejos, tales como criaturas artificiales (*greebles*), induce el desarrollo de circuitos neuronales dedicados a la percepción de dichos estímulos.

En el área corporal extraestriada (ACE), una región adyacente al AFF, hay neuronas que responden cuando se ven cuerpos o partes del cuerpo; a su vez, el área de lugar parahipocámpica (ALP) responde a escenas visuales que representan emplazamientos determinados. Los niños recién nacidos prefieren mirar estímulos parecidos a caras, preferencia que puede implicar mecanismos subcorticales. Los bebés privados de *input* visual durante los primeros meses debido a cataratas congénitas presentan en etapas posteriores de la vida dificultades para discriminar rostros. El área facial fusiforme no se desarrolla

en personas con autismo, posiblemente por una falta de motivación para adquirir experiencia en reconocer la cara de otras personas.

La lesión del área V5 (también llamada área TM) afecta a la capacidad del animal para percibir el movimiento, mientras que la lesión de la corteza parietal posterior altera la percepción de la localización espacial de los objetos. El daño de la corteza visual de asociación humana que corresponde a la región V5 dificulta la percepción del movimiento, produciendo un trastorno conocido como acinetopsia. Además, la estimulación magnética transcranial de V5 provoca una alteración temporal y los estudios de neuroimagen funcional demuestran que la percepción de estímulos en movimiento activa esta región. Tanto en monos como en seres humanos, el área TSMd, una región de la corteza extraestriada adyacente al área V5, al parecer está especializada en percibir el flujo óptico, una de las señales que utilizamos para percibir la dirección en la que avanzamos.

La capacidad de percibir formas a partir del movimiento —reconocimiento de movimientos complejos de personas indicados mediante luces situadas en diferentes partes de su cuerpo— probablemente se relacione con la capacidad de reconocer a las personas por su modo de andar. Según parece, esta capacidad depende de una región de la corteza cerebral situada en el margen ventral del extremo posterior del surco temporal superior. La corteza visual de asociación recibe información del sistema motor sobre los movimientos oculares e información de la corteza visual sobre el movimiento de la imagen retiniana, y determina qué movimientos se deben al movimiento de la cabeza y de los ojos y cuáles a movimientos producidos en el entorno.

Algunas personas con agnosia visual causada por lesiones en la vía ventral conservan la capacidad de percibir el significado de acciones mímicas o de reconocer a amigos por su forma de andar, lo que indica que la vía dorsal de la corteza visual de dichas personas está intacta en gran parte. La mayor parte de la corteza visual de asociación del final de la vía dorsal se localiza en el surco intraparietal: las regiones IPL e IPV participan en la atención visual y el control de los movimientos sacádicos de los ojos; las regiones IPV e IPM lo hacen en el control visual de los movimientos de alcance y señalamiento de objetos; la región IPA, en el control visual de asir y manipular objetos, y la región IPC, en la percepción de la profundidad de la estereopsia.

Goodale y su equipo sugieren que la principal función de la vía dorsal de la corteza visual de asociación se califica mejor por «cómo» que por «dónde». La función de la corteza parietal posterior en el control del alcance, aprehensión y manipulación de objetos requiere información, procedente de la visual, acerca del movimiento, la profundidad y la localización.

**Cuestión para reflexionar**

Algunos psicólogos están interesados en los procesos de «arriba abajo» que ocurren en la percepción visual —esto es, los efectos del contexto al percibir estímulos ambiguos—. Por ejemplo, si nos encontramos en una cocina

poco iluminada y vemos una forma que igual puede ser una rebanada de pan que una carta, es más probable que percibamos el objeto como una rebanada de pan. ¿En qué lugar del cerebro podría afectar la información contextual a la percepción?

**LECTURAS RECOMENDADAS**

- Gregory, R. L.: *Eye and brain: The psychology of seeing*, 5ª ed. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1997.
- Grill-Spector, K. y Malach, R.: «The human visual cortex». *Annual Review of Neuroscience*, 2002, 27, 649-677.
- Oyster, C. W.: *The human eye: Structure and function*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1999.
- Purves, D. y Lotto, R. B.: *Why we see what we do: An empirical theory of vision*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2003.

- Rodieck, R. W.: *The first steps in seeing*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1998.
- Solomon, S. G. y Lennie, P.: «The machinery of colour vision». *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, 8, 276-286.
- Wandell, B. A., Dumoulin, S. O. y Brewer, A. A.: «Visual field maps in human cortex». *Neuron*, 2007, 56, 366-383.

**OTROS RECURSOS**

Para ampliar la revisión y práctica del tema tratado en este capítulo, visite [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com). En *MyPsychKit* puede hacer tests de práctica y recibir un plan de estudio personalizado que le ayude en su revisión. También puede disponer de cantidad de animaciones, tutorías y

enlaces web. Incluso puede realizar la revisión utilizando la versión electrónica interactiva de este libro de texto. Para acceder a *MyPsychKit* ha de registrarse. Para más información, consulte en [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com).

Capítulo

# 4



## Sueño y ritmos biológicos

### Sumario

- **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 el sueño REM
  - Trastornos asociados al sueño de ondas lentas
  - Resumen intermedio*

- **¿Por qué dormimos?**
  - Funciones del sueño de ondas lentas
  - Funciones del sueño REM
  - Sueño y aprendizaje
  - Resumen intermedio*
- **Mecanismos fisiológicos del sueño y la vigilia**
  - Control químico del sueño
  - Control neural del arousal
  - 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: cambio de turno de trabajo y desfase horario
  - Resumen intermedio*

Últimamente, Michael casi tenía miedo de irse a la cama debido a las desagradables experiencias que estaba teniendo. Parecía que sus sueños 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 tan solo de que no intentaba moverse con la suficiente intensidad? Siempre se quedaba dormido antes de poder responderse. 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 era así? ¿Se estaba volviendo loco?

Una 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 Michael 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 una promoción 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 arrojó, le miró a la cara y le preguntó: «¿Michael, está usted bien?». Michael 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?». Michael asintió con la cabeza. «Solo 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. «Volví a sentirme bien». 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 usted 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 solo nos proporciona unos cuantos recuerdos fugaces? Intentaremos responder 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, como la narcolepsia, el sonambulismo y otros. En la tercera parte se revisarán las investigaciones referentes a las funciones del sueño. En el cuarto apartado del capítulo se describirán los estudios sobre las sustancias químicas y los circuitos neurales que controlan el sueño y la vigilia. En el apartado final del capítulo se estudiará el reloj biológico del cerebro: el mecanismo que controla el ritmo diario de vigilia y sueño.

## 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, y salvo por los movimientos oculares rápidos que se asocian con una determinada fase, el sueño no se caracteriza por el movimiento. Lo que caracteriza al sueño es una necesidad imperiosa de dormir que nos obliga a buscar un lugar tranquilo, cálido y confortable, acostarnos y permanecer allí durante varias horas. Puesto que recordamos muy poco de lo que sucede

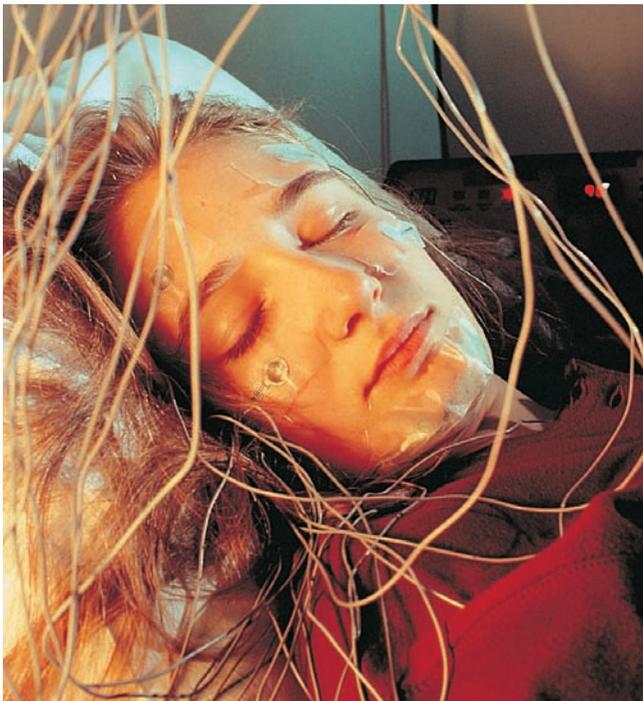
mientras dormimos, tendemos a considerar el sueño como un estado de consciencia más que como una conducta. El cambio en la consciencia es indudable, pero no debería impedirnos darnos cuenta de los cambios comportamentales.

## 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 investigador prepara a la persona que va a dormir para obtener los parámetros electrofisiológicos, 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 borde 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 (véase la **Figura 4.1**).

**Figura 4.1** ▶ Sujeto preparado para dormir una noche en un 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** está formada por ondas regulares de frecuencia media, de 8 a 12 Hz. Esta actividad ocurre en el cerebro 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 pueden registrarse ondas alfa cuando una persona tiene los ojos abiertos, son mucho más frecuentes cuando los tiene 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. La actividad beta es *asincrónica* —refleja el hecho de que muchos circuitos neurales cerebrales diferentes están procesando activamente información— y ocurre cuando la persona está alerta y atenta a lo que sucede en el entorno o cuando está pensando con concentración (véase la **Figura 4.2**).

Consideremos el sueño nocturno de una estudiante universitaria durante 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 investigador 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 cantidad de **actividad theta** (3,5-7,5 Hz), lo que indica que la descarga de las neuronas del neocórtex se va haciendo más sincronizada. 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 que sus ojos se mueven arriba y abajo (véase la **Figura 4.2**). 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 sueño y *complejos K*. Los *spindles* del sueño 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. Los complejos K son ondas agudas y repentinas que, a diferencia de los *spindles*, solo suelen

**electromiograma (EMG)** Potencial eléctrico que se registra con un electrodo colocado sobre o dentro de un músculo.

**electroculograma (EOG)** Potencial eléctrico procedente de los ojos que se registra mediante electrodos situados en la piel del canto de estos. Detecta los movimientos oculares.

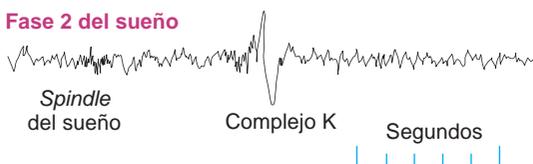
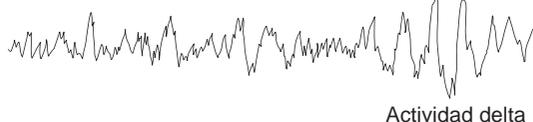
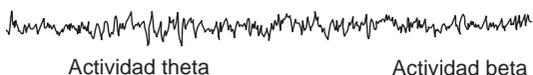
**actividad alfa** Actividad eléctrica de frecuencia moderada, entre 8 y 12 Hz, que se registra en el cerebro. Por lo general se asocia con un estado de relajación.

**actividad beta** Actividad eléctrica irregular de 13 a 30 Hz que se registra en el cerebro. Por lo general se asocia con un estado de *arousal* o activación cortical.

**actividad theta** Actividad EEG de 3,5 a 7,5 Hz que ocurre intermitentemente durante las primeras fases del sueño de ondas lentas y en el sueño REM.

**Figura 4.2** ▶ Registro EEG de las fases del sueño

(De Horne, J. A.: *Why we sleep: The Functions of Sleep in Humans and Other Mammals*. Oxford, Inglaterra: Oxford University Press, 1988. Reproducido con autorización.)

**Vigilia****Fase 1 del sueño****Fase 2 del sueño****Fase 3 del sueño****Fase 4 del sueño****Fase REM del sueño**

observarse durante la fase 2 del sueño. Ocurren espontáneamente, con una frecuencia aproximada de uno por minuto, pero a menudo pueden provocarse con un ruido —especialmente, un ruido inesperado—. Un estudio de RM funcional, realizado por Czisch y cols. (2004), señaló que los complejos K, desencadenados por un estímulo auditivo, representan un mecanismo de inhibición que, según parece, protege del despertar al durmiente. Como veremos, al parecer los complejos K son los precursores de las ondas delta, las cuales se registran en las fases más profundas del sueño (véase la **Figura 4.2**).

El sujeto está ahora profundamente dormido. Pero si se le despierta podría decir que no estaba durmiendo. Las enfermeras cuentan a menudo esto: cuando despiertan en la primera parte de la noche a un paciente que está roncando ruidosamente (quizá para darle una píldora para dormir) se encuentran con que el paciente insiste en que había estado despierto todo el tiempo. Unos 15 minutos más tarde el sujeto entra en la fase 3

del sueño, como lo señala la aparición de **actividad delta** (frecuencia menor a 3,5 Hz) de alta amplitud (véase la **figura 4.2**). Las fases 3 y 4 no están bien delimitadas: en la fase 3 hay entre un 20 y un 50 por ciento de actividad delta, mientras que en la fase 4 hay más de un 50 por ciento. Debido a que la actividad EEG de ondas lentas predomina durante las fases 3 y 4 del sueño, estas fases se conocen en conjunto como **sueño de ondas lentas** (véase la **figura 4.2**).

En los últimos años, los investigadores han comenzado a estudiar los pormenores de la actividad EEG que ocurre durante el sueño de ondas lentas y los mecanismos cerebrales responsables de dicha actividad (Steriade, 2003, 2006). Resulta que la particularidad más importante de la actividad de ondas lentas durante el sueño son las oscilaciones lentas de menos de 1 Hz. Cada oscilación consta de una sola onda bifásica (descendente y ascendente) de alta amplitud y con una frecuencia ligeramente inferior a 1 Hz. La primera parte de la onda indica un **estado de descenso**, un período de inhibición durante el que las neuronas de la neocórtex no responden en absoluto, y parece ser que es durante este estado de descenso cuando las neuronas neocorticales pueden reponerse. La segunda parte de dicha onda indica un **estado de ascenso**, un período de activación durante el que estas neuronas descargan brevemente con una frecuencia alta. Otros componentes del sueño de ondas lentas, entre ellos los complejos K, los *spindles* del sueño y las ondas delta, están sincronizados con dichas oscilaciones lentas. En la Figura 4.3 se muestran el registro EEG y el registro de la actividad de una neurona individual del neocórtex de un gato dormido. En la parte derecha de la figura pueden verse tres oscilaciones lentas. Cada oscilación está compuesta por una fase «silenciosa», inhibidora hiperpolarizante (estado de descenso), seguida por una fase excitadora despolarizante durante la cual la neurona descarga con una alta frecuencia (estado de ascenso) (véase la **Figura 4.3**). Como veremos en el Capítulo 8, las oscilaciones lentas que ocurren durante el sueño juegan un importante papel en el aprendizaje y la memoria.

Aproximadamente 90 minutos después del comienzo del sueño (y unos 45 minutos después de que haya

**actividad delta** Actividad eléctrica sincronizada, regular, de menos de 4 Hz, que se registra en el cerebro. Ocurre durante las fases más profundas del sueño de ondas lentas.

**sueño de ondas lentas** Sueño No REM, caracterizado por actividad EEG sincronizada durante sus fases más profundas.

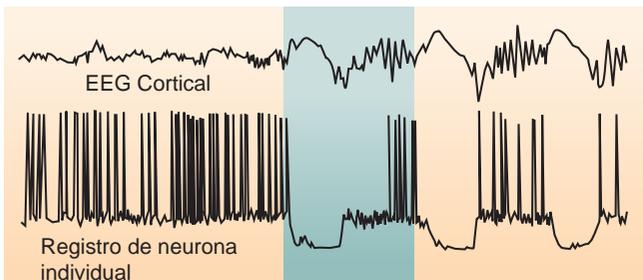
**estado de descenso** Período de inhibición durante una oscilación lenta en el sueño de ondas lentas: las neuronas de la corteza están en reposo y no responden.

**estado de ascenso** Período de activación durante una oscilación lenta en el sueño de ondas lentas: las neuronas de la corteza descargan brevemente con una frecuencia alta.

### Figura 4.3 ▶ Actividad EEG y actividad de neuronas individuales

Se registraron la actividad EEG neocortical y la actividad de neuronas individuales durante el sueño de ondas lentas en un gato. La parte derecha de la figura muestra tres oscilaciones lentas, y en cada una de ellas se observa un *spindle* del sueño. Durante la fase descendente de la oscilación lenta (estado de descenso), la neurona está hiperpolarizada y no responde. Durante la fase ascendente, la neurona sí responde.

(De Contreras, D. y Steriade, M., en *Journal of Neuroscience*, 1995, 15, 604-632. Reproducido con autorización.)



empezado la fase 4) se produce un repentino cambio en una serie de medidas fisiológicas del sujeto que estamos registrando. El EEG, súbitamente, se vuelve desincronizado en su mayor parte, con algunas ondas theta diseminadas, muy parecidas a las que se registran durante la fase 1 (véase la *Figura 4.2*). Observamos también que sus ojos se mueven rápidamente de un lado a otro bajo 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 ver directamente los movimientos oculares ya que 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 sacudidas musculares ocasionales (*twitching*), durante el sueño REM los sujetos están prácticamente paralizados. Esta peculiar fase del sueño es bastante diferente del sueño tranquilo, que describimos antes. Se le suele llamar **sueño REM** (que se refiere a las siglas inglesas de *rapid eye movements*, «movimientos oculares rápidos», que lo caracterizan).

Según la mayoría de los criterios, la fase 4 es la más profunda del sueño: solo los sonidos fuertes harán que una persona se despierte, y al despertarse se muestra aturdida y confusa. Durante el sueño REM, puede que una persona no reaccione a los ruidos, pero puede alertarse fácilmente ante un estímulo significativo, como por ejemplo oír su nombre. Además, cuando el despertar se da durante el sueño REM, el individuo parece estar alerta y atento.

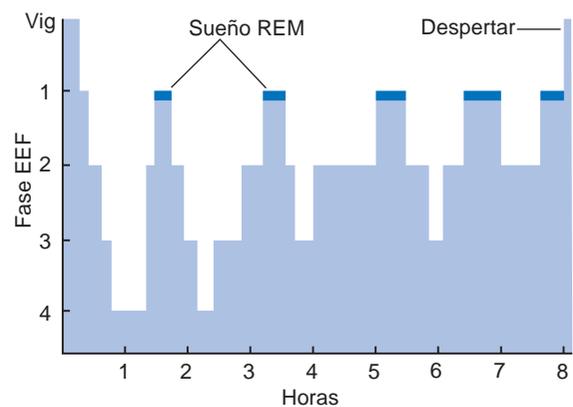
Si despertamos durante el sueño REM a nuestra voluntaria y le preguntamos qué estaba pasando, con bastante probabilidad nos dirá que había estado soñando. Los sueños (*dreams*) que tienen lugar durante el sueño REM suelen tener una estructura narrativa: los acontecimientos se desarrollan de modo parecido 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 preguntamos más detenidamente puede que relate 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 ocho horas se darán cuatro o cinco períodos de sueño REM. La *Figura 4.4* muestra una gráfica del sueño nocturno habitual. En el eje vertical se 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 ocurren 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 (marcados con barras horizontales) se van haciendo más prolongados (véase la *Figura 4.4*).

### Figura 4.4 ▶ Fases del sueño nocturno

Hipnograma que representa la estructura habitual de las fases del sueño nocturno.

El sombreado azul oscuro indica las fases de sueño REM.



**sueño REM** Período de actividad EEG desincronizada durante el sueño, en el que se dan ensueños, movimientos oculares rápidos y parálisis muscular. También se denomina *sueño paradójico*.

**sueño No REM** Todas las fases del sueño excepto el sueño REM.

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, de modo que, en condiciones normales, un período de sueño No REM ha de preceder al sueño REM. Además, parece haber un período mínimo de tiempo después de cada episodio de sueño REM durante el cual este no puede volver a ocurrir. 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.

Como se ha visto, durante el sueño REM nos quedamos paralizados: la mayoría de las neuronas motoras raquídeas y craneales están considerablemente inhibidas. (Claro está que las que controlan la respiración y los movimientos de los ojos se salvaguardan). Al mismo tiempo, el cerebro está muy activo: el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno se incrementan y, además, se produce una erección, al menos parcial, del pene en el hombre y un aumento de las secreciones vaginales en la mujer. No obstante, Fisher, Gross y Zuch (1965) encontraron que en los varones los cambios en la activación genital no significan que estén teniendo un sueño 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).

Puesto que durante el sueño REM ocurren erecciones del pene, independientemente de la excitación sexual, en el campo clínico se aplica como criterio para evaluar las causas de la impotencia (Karacan, Salis y Williams, 1978; Singer y Weiner, 1996). El sujeto duerme en el laboratorio de sueño 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).

En la **Tabla 4.1** se enumeran las diferencias más importantes entre el sueño REM y el sueño de ondas lentas (o sueño No REM).

## Actividad mental durante el sueño

Aunque el sueño es un estado durante el cual disminuye la respuesta a los estímulos ambientales, no es exacto referirse a él como un estado de inconsciencia.

**Tabla 4.1. » Principales características del sueño REM y del sueño No REM**

SUEÑO REM	SUEÑO NO REM
EEG desincronizado (ondas rápidas e irregulares)	EEG sincronizado (ondas lentas)
Ausencia de tono muscular	Tono muscular moderado
Movimientos oculares rápidos	Movimientos oculares lentos o ausentes
Erección del pene o secreción vaginal	Ausencia de activación genital
Ensueños	

Sin duda, la consciencia durante el sueño es diferente a la consciencia durante la vigilia, pero en el sueño se *conserva* la consciencia. A la mañana siguiente, por lo general nos hemos olvidado de lo experimentado mientras dormíamos, así que retrospectivamente concluimos que no éramos conscientes. Sin embargo, cuando los investigadores despiertan a sujetos que duermen, los relatos que estos hacen dejan claro que tenían consciencia.

Los investigadores han observado que el índice de flujo sanguíneo cerebral en el cerebro humano durante el sueño REM es alto en la corteza visual de asociación, pero bajo en la corteza visual primaria y en la corteza prefrontal (Madsen y cols., 1991; Braun y cols., 1998). La ausencia de actividad en la corteza visual primaria refleja el hecho de que los ojos no están recibiendo aferencias visuales, mientras que el alto nivel de actividad en la corteza visual de asociación refleja indudablemente las alucinaciones visuales que están ocurriendo durante el sueño. En cuanto a la corteza prefrontal, como se expondrá en el Capítulo 8, participa en planificar la conducta, mantenerse al tanto de cómo se organiza la secuencia temporal de acontecimientos y distinguir entre realidad e ilusión. Como señalaron Madsen y sus colaboradores, los sueños se caracterizan por una buena imaginación visual pero poco organizada en lo referente al tiempo: por ejemplo, pasado, presente y futuro a menudo están entremezclados (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 describir la vida cotidiana de una persona con lesión en la corteza prefrontal.

Varios autores han sugerido que los movimientos oculares durante el sueño REM se relacionan con

las imágenes visuales que suceden mientras se sueña. Roffwarg y cols. (1962) registraron los movimientos oculares de sujetos durante el sueño REM, momento en el que los despertaron y les pidieron que describieran lo que estaba ocurriendo en sus sueños, y hallaron que los movimientos de ojos eran similares a lo que cabría esperar si los sujetos hubieran estado en realidad observando tales acontecimientos. Además, los datos indican que determinados mecanismos cerebrales que se activan durante un sueño son los mismos que se activarían si los acontecimientos del sueño 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). Asimismo, si el sueño implica hablar y escuchar, se activan, sobre todo, las regiones cerebrales del durmiente que están implicadas en el habla y la escucha (Hong y cols., 1996). (Los mecanismos cerebrales de la comunicación verbal se examinarán en el Capítulo 9).

Aunque durante el sueño REM tienen lugar preferentemente sueños narrativos, similares a historias, durante el sueño de ondas lentas (o sueño No REM) también puede haber actividad mental. Algunos de los sueños 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 4.5 se ve una persona que está sufriendo una

Figura 4.5 ▶ *La pesadilla*, 1781, por Henry Fuseli, Suiza, 1741-1825

(Donación de Bert L. Smokler y Lawrence A. Fleischman. Cortesía del Detroit Institute of Arts.)



pesadilla<sup>1</sup> (posiblemente, durante la fase 4 del sueño de ondas lentas) a la que está oprimiendo un *íncubo* (del latín *incubare*, «yacer encima») (véase la Figura 4.5).

<sup>1</sup> Conviene diferenciar entre las *pesadillas*, que ocurren en sueño REM, y los *terrores nocturnos*, que ocurren durante la fase 4 del sueño de ondas lentas. La sensación de opresión en el pecho se atribuye a las dificultades respiratorias que acompañan al terror nocturno (N. de la T.).

## Resumen intermedio

### Descripción fisiológica y comportamental del sueño

Por lo general el sueño se considera un estado, y 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. En estado de alerta se observa actividad beta (13-30 Hz) desincronizada; en estado de relajación y en el adormecimiento, actividad alfa (8-12 Hz). La fase 1 del sueño contiene 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; en la fase 3 hay un 20-50 por ciento de actividad delta (de menos de 3,5 Hz); y en la fase 4, más del 50 por ciento de actividad delta. Esta actividad delta aparece mezclada con pronunciadas ondas lentas de menos de 1 Hz, comenzando por

un estado de disminución de actividad al que sigue un estado de aumento de la misma. Unos 90 minutos después de haber empezado el sueño, la persona entra 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 está compuesto por movimientos oculares rápidos, un EEG desincronizado, reactividad a los estímulos externos, atonía muscular, activación del aparato genital y sueños. La actividad mental puede, asimismo, acompañar al sueño de ondas lentas, pero la mayoría de los sueños de carácter narrativo ocurren durante el sueño REM.

### Cuestiones para reflexionar

1. ¿Le ha ocurrido alguna vez encontrarse descansando tranquilamente y escuchar de pronto que alguien decía que obviamente usted estaba dormido ya que estaba roncando? ¿Le creyó o estaba seguro de que realmente

- estaba despierto? ¿Piensa que era probable que en verdad hubiera entrado en la fase 1 del sueño?
2. ¿De qué sirve soñar? Algunos investigadores opinan que el contenido del sueño *no* tiene importancia: es el sueño REM en sí mismo lo que importa. Otros creen que el contenido del sueño *sí* importa. Unos autores sostienen que si recordamos un sueño, este no logra cumplir todas sus funciones; otros dicen que recordar los sueños es útil porque puede ayudarnos a comprender

nuestros problemas. ¿Cuál es su opinión sobre estas controversias?

3. Hay personas que dicen que «controlan» algunos de sus sueños, que tienen la sensación de decidir lo que va a suceder y no de dejarse llevar pasivamente. ¿Ha tenido el lector alguna vez esta experiencia? ¿Ha tenido alguna vez un sueño *lúcido* en el cual fuera consciente de que estaba soñando?

## 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, e igualmente 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 habitual al 9 por ciento (Ancoli-Israel y Roth, 1999). Pero hemos de definir con precisión qué es el insomnio. En primer lugar, no hay una única definición que pueda aplicarse en todos los casos ya que la cantidad de sueño que requiere cada individuo es bastante variable. Un *corto* durmiente puede sentirse bien durmiendo cinco horas, mientras que un *largo* durmiente puede seguir sintiéndose cansado tras diez horas de sueño. Por tanto, el insomnio ha de definirse en relación a la necesidad de sueño de cada persona.

Lo segundo que hay que considerar al definir el insomnio es la falta de fiabilidad de los autoinformes. En la mayoría de los casos, la prescripción de medicación para dormir a un paciente se basa en su propia descripción de los síntomas. Esto es, el paciente dice a su médico que duerme muy poco durante la noche, y se le prescribe el fármaco basándose en su testimonio. A muy pocos pacientes se les hace un estudio del sueño nocturno en un laboratorio de sueño. Así pues, el insomnio es uno de los pocos problemas clínicos que el médico trata sin tener una prueba clínica objetiva de su existencia. Pero los estudios sobre el sueño de los sujetos que se quejan de insomnio demuestran que la mayoría de estos subestiman considerablemente la cantidad de tiempo que duermen en realidad. Rosa y Bonnet (2000) evaluaron en laboratorio el sueño de personas que se quejaban de insomnio y el de personas sin este problema, sin encontrar diferencias entre los dos grupos. Sin embargo, *encontraron* diferencias de personalidad, las cuales podrían justificar dichas quejas.

Durante muchos años, la finalidad de los fármacos para dormir ha sido ayudar a las personas a conciliar el sueño, y cuando los laboratorios farmacéuticos valoraban posibles medicamentos se centraban en esta utilidad. No obstante, si pensamos en su objetivo final, es hacer que la persona se sienta más despejada al día siguiente. Si un fármaco hace que la persona duerma bien pero produce como resaca, confusión 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 valoración realista de los fármacos para dormir ha de hacerse durante la vigilia del día siguiente y por fin se están elaborando fármacos que no producen resaca (Hajak y cols., 1995; Ramakrishnan y Scheid, 2007).

Un tipo específico de insomnio se debe a la dificultad de dormir y de respirar al mismo tiempo. A los pacientes con este trastorno, llamado **apnea del sueño**, les cuesta respirar cuando se duermen. (Casi todas las personas, especialmente las que roncan, tienen episodios esporádicos de apneas durante el sueño, pero no hasta el punto de interferir en el sueño). Durante un período de apnea del sueño, el nivel de dióxido de carbono en sangre estimula a quimiorreceptores (neuronas que detectan la presencia de determinadas sustancias químicas), provocando que la persona se despierte, 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. Debido a esta alteración del sueño, quienes padecen dicha enfermedad suelen sentirse somnolientas y aturcidas durante el día. 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 el durmiente en la cara y le proporciona aire a presión que mantiene abiertas las vías respiratorias (Sher, 1990; Piccirillo, Duntley y Schotland, 2000).

**apnea del sueño** Cese de la respiración durante el sueño.

La investigación sobre los efectos del síndrome de apnea del sueño grave sugiere que el diagnóstico y tratamiento de este trastorno debe comenzar tan pronto sea posible. Aunque los pacientes tratados con éxito de apnea obstructiva del sueño habitualmente se sienten menos somnolientos durante el día, muchos dicen que siguen sintiendo cierto grado de somnolencia. Los resultados de un estudio realizado por Zhu y cols. (2007) sugirieron que los períodos de anoxia que ocurren durante la apnea del sueño pueden dañar neuronas que juegan un papel importante en mantener la vigilia y el estado de alerta. Así, Zhu y sus colegas hallaron que ratones sometidos a períodos breves e intermitentes de baja concentración de oxígeno atmosférico presentaban una degeneración de neuronas noradrenérgicas y dopaminérgicas del mesencéfalo y la protuberancia.

## Narcolepsia

La **narcolepsia** (*narke* significa «parálisis» y *lepsis*, «crisis») es un trastorno neurológico caracterizado por episodios de sueño (o alguno de sus componentes) en momentos inapropiados (Nishino, 2007). Los síntomas pueden describirse en relación 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. Este episodio de sueño (que parece ser del todo normal) suele durar entre 2 y 5 minutos. Por lo general, la persona se despierta sintiéndose despejada.

Otro síntoma de narcolepsia —de hecho, el más sorprendente— es la **cataplejía** (de *kata*, «caída», y *plexis*, «pasmarse»). Durante una crisis de cataplejía, la persona sufre un grado variable de debilidad muscular y, en algunos casos, queda completamente paralizada y se desploma en el suelo. 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 se debe a una intensa inhibición de las neuronas motoras de la médula espinal. Cuando esto sucede durante la vigilia, quien sufre una crisis de cataplejía pierde el control de sus músculos (y al igual que en el sueño REM, la persona continúa respirando y puede controlar los movimientos oculares).

La cataplejía es bastante diferente de una crisis de sueño narcoléptica. Por lo general, es desencadenada por una reacción emocional fuerte o un esfuerzo físico brusco, en especial si sorprende al paciente desprevenido. Así, la risa, la ira o un intento de atrapar un objeto lanzado repentinamente pueden desencadenar una

crisis de cataplejía. De hecho, como señalaron Guilleminault, Wilson y Dement (1974), incluso las personas que no padecen cataplejía a veces pierden la fuerza muscular después de un episodio de risa vehemente. (Quizás por eso se dice que una persona se «debilita con la risa»). Situaciones corrientes que desembocan en cataplejía son intentar conseguir que un niño obedezca o el hacer el amor (¡un momento poco propicio para quedarse paralizado!). Michael, el hombre cuyo caso se describió al principio de este capítulo, tuvo su primera crisis de cataplejía cuando estaba presentando su proyecto al equipo directivo de la compañía para la que trabajaba. Wise (2004) señala que los pacientes con narcolepsia a menudo intentan evitar pensamientos y situaciones que probablemente les evoquen emociones fuertes, dado que saben que estas emociones les pueden desencadenar una crisis de cataplejía.

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 de 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 le toca o escucha a alguien llamándole por su nombre. En ocasiones, la actividad mental propia del sueño REM irrumpe durante la parálisis del sueño, es decir, la persona tiene sueños 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 *hipnos*, «sueño», y *agogos*, «conducir»). Recordemos que Michael, durante una alucinación hipnagógica, creyó que su antiguo compañero de habitación estaba intentando atacarle con un martillo.

La narcolepsia se debe a una anomalía cerebral que altera los mecanismos neurales que controlan diversos aspectos del sueño y del *arousal* (nivel de activación). Como hemos visto, los pacientes con narcolepsia tienen

**narcolepsia** Trastorno del sueño caracterizado por períodos de sueño irresistible, crisis de cataplejía, 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.

**cataplejía** 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.

**Figura 4.6** ▶ Crisis de cataplejía en un perro

Crisis desencadenada por la excitación del perro al encontrar algo de comida en el suelo. (a) El perro huele 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.)



(a)



(b)



(c)

dificultades para permanecer despiertos, de modo que ciertos fenómenos del sueño REM irrumpen en su estado de vigilia. Además, a menudo su sueño carece del sueño de ondas lentas por el que normalmente comienza el de una noche, y pasa directamente de vigilia a sueño REM. Por último, su sueño suele estar fragmentado, es decir, interrumpido por períodos de vigilia.

Por fortuna, la narcolepsia humana es relativamente poco frecuente: su incidencia aproximada es de 1/2.000 personas. Este trastorno hereditario al parecer se relaciona con un gen que se encuentra en el cromosoma 6, pero está muy influido por factores ambientales desconocidos (Mignot, 1998; Mahowald y Schenck, 2005; Nishino, 2007). Hace años, los investigadores iniciaron un programa para criar camadas de perros afectados de narcolepsia con la esperanza de que el descubrimiento de las causas de la narcolepsia canina haría progresar el de las causas de la narcolepsia humana (véase la **Figura 4.6**). Finalmente, estas investigaciones han dado fruto. Lin y cols. (1999) descubrieron que la narcolepsia canina se debe a la mutación de un gen específico, el resultado del cual es un receptor de un neurotransmisor peptídico descubierto recientemente, llamado *hipocretina* por unos investigadores y *orexina* por otros. La denominación de hipocretina se debe a que el *hipotálamo lateral* contiene los somas celulares de todas las neuronas que *segregan* dicho péptido. La de orexina, a la función que este péptido desempeña en el control de la ingesta de alimentos y el metabolismo, tema que se estudiará en el Capítulo 7. (*Orexis*, en griego, significa «apetito»). Al parecer, la mayoría de los investigadores se ha decantado por la palabra **orexina**, así que aquí también usaremos dicho término. Existen dos receptores de orexina, y Lin y colaboradores descubrieron que la mutación responsable de la narcolepsia canina implica al receptor B de la orexina.

Chemelli y cols. (1999) realizaron en ratones una mutación dirigida que afectaba al gen de la orexina y encontraron que los animales manifestaban síntomas de narcolepsia. Al igual que los pacientes humanos con narcolepsia, pasaban directamente

**mypsyhkit**  
Where learning comes to life!

#### Animación 4.1 Narcolepsia

de la vigilia al sueño REM y presentaban períodos de cataplejía mientras estaban despiertos. (En *MyPsyhkit 4.1: Narcolepsia* se presentan vídeos de perros,

ratones y personas con narcolepsia). Gerashchenko y cols. (2001, 2003) elaboraron una toxina que afectaba tan solo a las neuronas orexinérgicas y se la administraron a ratas: la destrucción del sistema orexinérgico produjo los síntomas de la narcolepsia.

Esta pérdida de neuronas orexinérgicas es asimismo en los seres humanos la causa de la narcolepsia. Nishino y cols. (2000) analizaron el líquido cefalorraquídeo de sujetos normales y de pacientes con narcolepsia y hallaron una ausencia total de orexina en siete de nueve pacientes con narcolepsia. Ante ello, plantearon la hipótesis de que la causa de la narcolepsia en estos siete pacientes era un trastorno hereditario que hacía que el sistema inmunitario atacara y destruyera las neuronas que segregan orexina. Así, la mayoría de los pacientes con narcolepsia han nacido con neuronas orexinérgicas, pero durante la adolescencia el sistema inmunitario afecta a dichas neuronas y comienzan a manifestarse los síntomas de narcolepsia. En cuanto a la narcolepsia observada en los otros dos pacientes con niveles altos de orexina, puede deberse a la mutación de

**orexina** Péptido, también llamado *hipocretina*, que producen las neuronas cuyo soma celular se localiza en el hipotálamo. Su deficiencia causa narcolepsia.

un gen responsable de la producción del receptor B de la orexina —la misma mutación que causa la narcolepsia canina—. Peyron y cols. (2000) informaron del caso de un paciente con una manifestación temprana de narcolepsia (antes de los dos años de edad) que presentaba una alteración genética diferente: mutación del gen responsable de la producción de orexina (véase *MyPsychkit 4.1: Narcolepsia*). Scammell y cols. (2001) relataron el caso de otro paciente que manifestó narcolepsia después de un accidente cerebrovascular que le afectó al hipotálamo; el análisis de su líquido cefalorraquídeo reveló un nivel muy bajo de orexina: al parecer, la apoplejía le había dañado las neuronas orexinérgicas.

Los síntomas de la narcolepsia pueden tratarse satisfactoriamente con fármacos. Las crisis de sueño pueden disminuir con estimulantes como el metilfenidato (Ritalin), un agonista de las catecolaminas (Vgontzas y Kales, 1999). Los fenómenos relacionados con el sueño REM (cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas) pueden aliviarse mediante fármacos antidepresivos, que favorecen tanto la actividad serotoninérgica como la noradrenérgica (Mitler, 1994; Hublin, 1996). Como se verá en el Capítulo 11, en individuos que padecen depresión se observan alteraciones del patrón de sueño REM, por lo que el hecho de que los fármacos que mejoran la depresión supriman asimismo los fenómenos del sueño REM probablemente no sea una mera coincidencia.

Más recientemente se viene utilizando como tratamiento de la narcolepsia el modafinilo, un fármaco estimulante cuyo lugar de acción exacto aún no se conoce (Fry, 1998; Nishino, 2007). (Michael, el hombre del que se habló al comienzo de este capítulo, está tomando actualmente este fármaco). Un estudio de Scammell y cols. (2000) sugirió que el modafinilo actúa, directa o indirectamente, sobre neuronas orexinérgicas, y los investigadores han encontrado que la administración de modafinilo aumenta la expresión de la proteína Fos en neuronas hipocretinérgicas, lo cual indica que las neuronas se han activado.

Más adelante en este capítulo se examinarán las conexiones entre las neuronas orexinérgicas y otras regiones del cerebro.

## Trastorno de conducta durante el sueño REM

Hace algunos años, Schenck y cols. (1986) informaron de la existencia de un interesante trastorno: el **trastorno de conducta durante el sueño REM**. Como el lector sabe ahora, el sueño REM se acompaña de parálisis, y 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 que, si no fuera por la parálisis, representaríamos nuestros sueños. Y de hecho así sería. Así pues, la conducta de los sujetos que manifiestan el trastorno de conducta durante el sueño REM corresponde al contenido de sus sueños. 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 125 kilos, esperándome; así que, siguiendo las reglas del juego, le golpeé con el hombro y le quité de en 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 el sueño REM parece ser un trastorno neurodegenerativo con, al menos, cierto componente genético (Schenck y cols., 1993). A menudo se asocia con otros trastornos neurodegenerativos mejor conocidos, tales como la enfermedad de Parkinson y la atrofia multiorgánica (Boeve y cols., 2007). Estos trastornos se denominan *α-sinucleinopatías*, ya que implican la inclusión de una proteína *α-sinucleína* en las neuronas en degeneración. Además, el trastorno de conducta durante el sueño REM puede deberse a 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 el sueño REM son opuestos a los de la cataplejía; es decir, en lugar de manifestar parálisis fuera del sueño REM, los pacientes con trastorno de conducta durante el sueño REM *dejan* de presentar parálisis *durante* este tipo de sueño. Como es de suponer, los fármacos utilizados para tratar los síntomas de la cataplejía agravarán los síntomas del trastorno de conducta durante el sueño REM (Schenck y Mahowald, 1992). Dicho trastorno suele tratarse con clonacepam, una benzodiacepina (Schenck, Hurwitz y Mahowald, 1993).

**trastorno de conducta durante el sueño REM** Trastorno neurológico en el que el paciente no tiene atonía muscular durante el sueño REM y por lo tanto puede representar sus ensueños.

## Trastornos asociados al sueño de ondas lentas

Durante el sueño de ondas lentas, especialmente en su fase más profunda, la fase 4, ocurren ciertas conductas de inadaptación: mojar la cama (*enuresis nocturna*), andar dormido (*sonambulismo*) y los *terrores nocturnos*, tres tipos de episodios que 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 a un flujo más profuso). Los terrores nocturnos se manifiestan por gritos angustiosos, temblores, pulso acelerado y, por lo general, ningún recuerdo acerca de lo que ha provocado el terror. Los terrores nocturnos y el sonambulismo suelen remitir espontáneamente a medida que el niño madura. Ninguno de estos fenómenos se relaciona con el sueño REM: una persona sonámbula *no* está representando un sueño. Especialmente cuando ocurre en la vida adulta, el sonambulismo parece tener un componente genético (Hublin y cols., 1997).

En ocasiones, las personas pueden desplegar conductas complejas durante el sonambulismo. Consideremos los siguientes casos:

Una tarde, Ed Weber se levantó de una siesta en el sofá, engulló dos litros de helado de chocolate y volvió a adormecerse. Despertó una hora más tarde y fue a buscar helado, llamando a su esposa a la cocina e insistiendo, ante la sorpresa de ella, que alguien se debía haber comido el helado.

El presentador de tertulias televisivas Montel Williams (...) dijo a los espectadores que había suprimido la comida cruda de su nevera porque «al levantarme por la mañana veo un trozo de pollo al que le falta un bocado... Puedo comerme medio kilo de jamón o de mortadela... y después levantarme por la mañana y no darme cuenta de que me lo he comido y preguntar: ¿Quién se ha comido la carne de mi almuerzo?» (Boodman, 2004, p. HE01).

Schenck y cols. (1991) informaron de 19 casos de personas con un historial de ingesta nocturna mientras estaban dormidos, a lo que llamaron **trastorno de ingesta asociado al sueño**. Casi la mitad de los pacientes habían ganado peso debido a sus comidas nocturnas. Una vez que los pacientes se dan cuenta de que comen dormidos, utilizan con frecuencia estratagemas tales como mantener los alimentos bajo llave o colocar alarmas que los despiertan si intentan abrir la nevera.

Habitualmente, el trastorno de ingesta asociado al sueño responde bien a los agonistas dopaminérgicos, los fármacos ansiolíticos o para calmar la ansiedad. El hecho de que se dé un aumento de la incidencia de la ingesta nocturna en los miembros de las familias de personas con este trastorno sugiere que la herencia puede jugar un papel (De Ocampo y cols., 2002). Datos preliminares sugieren asimismo que la ingesta nocturna puede asociarse también con la toma de ciertos medicamentos utilizados para tratar el insomnio (Morgenthaler y Silber, 2002; Najjar, 2007).

**trastorno de ingesta asociado al sueño** Trastorno en el que la persona se levanta de la cama y busca e ingiere alimentos mientras está sonámbula. Por lo general no recuerda el episodio a la mañana siguiente.

## Resumen intermedio

### Trastornos del sueño

Aunque muchas personas creen que tienen insomnio —que no logran dormir tanto como quisieran—, el insomnio (en sí mismo) no es una enfermedad y puede deberse a depresión, dolor, enfermedad o incluso a ansiedad anticipatoria frente a un acontecimiento agradable. No ha sido hasta hace poco que se han elaborado medicamentos para dormir que no provocan una resaca de aturdimiento y dificultades de concentración al día siguiente. En ocasiones, la causa del insomnio es el síndrome de apnea del sueño, el cual por lo general puede subsanarse quirúrgicamente o tratarse mediante una mascarilla que suministra al paciente aire a presión.

La narcolepsia se caracteriza por cuatro síntomas. Las *crisis de sueño* consisten en una irresistible necesidad de dormir, que dura unos cuantos minutos. La *cataplejía* es una parálisis repentina, y durante el episodio la persona permanece consciente. La *parálisis del sueño* es similar a la cataplejía, pero ocurre justo antes de dormirse o al despertar. Las *alucinaciones hipnagógicas* son sueños que tienen lugar durante períodos de parálisis del 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 realizados con perros y con seres humanos que padecen narcolepsia indican que este trastorno se debe a alteraciones de un sistema de neuronas que segrega un neuropéptido, conocido como

orexina (también llamado hipocretina). Otro trastorno asociado al sueño REM, el trastorno de conducta durante el sueño REM, es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a los mecanismos cerebrales que producen la parálisis (o atonía muscular) durante el sueño REM. En consecuencia, los pacientes representan sus sueños.

Durante el sueño de ondas lentas, especialmente durante la fase 4, algunas personas llegan a orinarse en la cama (enuresis nocturna), a andar dormidos (sonambulismo) o a padecer terrores nocturnos. Estos problemas son más frecuentes en niños, que generalmente los

superan cuando maduran. Las personas con trastorno de ingesta asociado al sueño buscan e ingieren comida mientras se encuentran en un estado de sonambulismo.

### Cuestión para reflexionar

Suponga que va a pasar la noche a casa de un amigo y, al oír un ruido extraño en el transcurso de la noche, se levanta de la cama y encuentra a su amigo andando mientras sigue dormido. ¿Cómo podría usted saber si su amigo padece sonambulismo o un trastorno de conducta durante el sueño REM?

## ¿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 por intentar permanecer despierta. Aunque la cuestión no se ha resuelto, la mayoría de los investigadores cree que la principal función del sueño de ondas lentas es permitirle descansar al cerebro. Además, el sueño de ondas lentas y el sueño REM favorecen diferentes tipos de aprendizaje y, al parecer, el REM favorece el desarrollo del cerebro.

### 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, solo los vertebrados de sangre caliente (mamíferos y aves) manifiestan un auténtico 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 en los músculos 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 en un apartado 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 Índico (*Platanista indi*), que vive en las turbias aguas del golfo del Índico, en Pakistán (Pilleri, 1979), a lo largo de los años se ha vuelto ciego, posiblemente porque la visión no le resulta útil en este entorno. (Tiene un excelente sistema de sonar que utiliza para orientarse al nadar y localizar sus presas). Sin embargo, pese a los riesgos que implica estar dormido, el sueño no ha desaparecido en esta especie. Además, el delfín del Índico nunca deja de nadar, lo que podría acarrearle lesiones debido a las peligrosas corrientes y a las grandes cantidades de detritos transportadas por el río durante la estación monzónica. Pilleri capturó dos delfines y estudió sus hábitos. Descubrió que dormían un total de siete horas al día, en breves siestas de 4-60 segundos cada una. Si el sueño fuera solo una respuesta adaptativa, ¿por qué no desapareció (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 mular o de morro de botella (*Tursiops truncatus*) y la marsopa (*Phocoena phocoena*) presentan este tipo de sueño (Mukhametow, 1984). La Figura 4.7 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 4.7**).

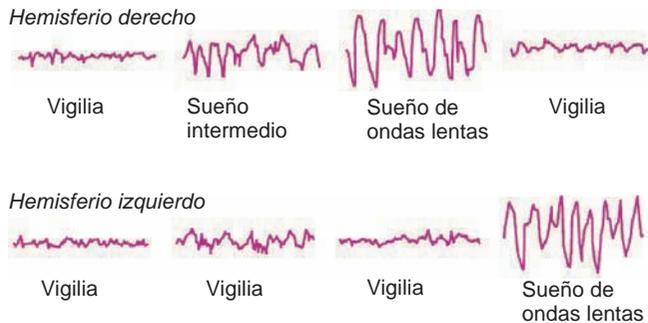
### Efectos de la privación de sueño

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 es necesario para vivir. Si es así, debería ser posible privar de sueño a personas o a animales de

### Figura 4.7 ▶ Sueño en el delfín

Cada hemisferio cerebral duerme por separado, probablemente el animal permanece conductualmente alerta.

(Modificado de Mukhametow. L. M., en *Sleep Mechanisms*, editado por A. A. Borbély y J. L. Valatx. Múnich: Springer-Verlag, 1984.)



laboratorio y observar 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.

**Estudios con seres humanos** Los estudios de privación de sueño en seres humanos no han obtenido pruebas convincentes de que este sea necesario para mantener el funcionamiento normal del cuerpo. Horne (1978) revisó más de cincuenta experimentos en los que se había privado de sueño a personas e informó que en la mayor parte de ellos se había encontrado que no interfería en 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 la oportunidad para que el cerebro descanse.

¿Qué les ocurre a los sujetos privados de sueño cuando se les permite volver a dormir? La mayoría de ellos duerme más durante la primera o las dos primeras noches, pero nunca recuperan la totalidad del 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 quedaron sin recuperarse. Sin embargo, el porcentaje de recuperación no fue equivalente para todas las fases de sueño: solo 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.

¿Qué sabemos acerca de las posibles funciones del sueño de ondas lentas? ¿Qué pasa durante él que sea tan importante? Tanto el metabolismo como el flujo sanguíneo cerebral 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 particular, las regiones que tienen el nivel más alto de actividad durante la vigilia presentan el nivel más alto de ondas delta —y el nivel más bajo de actividad metabólica— durante el sueño de ondas lentas. Así pues, la presencia de actividad delta en una determinada región del cerebro parece indicar que dicha 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 perder una sola noche de sueño afecta a la capacidad cognitiva de las personas, por lo que, 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.

Los datos disponibles en verdad sugieren que el cerebro necesita descansar de forma periódica para recuperarse de los efectos colaterales adversos de su actividad durante la vigilia. ¿Pero cuál es la naturaleza de estos efectos adversos? Siegel (2005) propone que uno de los productos de deshecho que origina la elevada tasa metabólica que se asocia con la actividad del cerebro durante la vigilia son los radicales libres, sustancias químicas que contienen al menos un electrón desparejado. Los radicales libres son sustancias muy oxidantes ya que pueden unirse con electrones de otras moléculas y dañar las células en las que se encuentran, proceso conocido como *estrés oxidativo*. Pues bien, durante el sueño de ondas lentas, la disminución de la tasa de metabolismo permite que los mecanismos de restauración de las células destruyan los radicales libres, impidiendo así sus efectos nocivos. En efecto, Ramanathan y cols. (2002) encontraron pruebas de que una privación prolongada del sueño causa un aumento de los radicales libres en el cerebro de las ratas y provoca estrés oxidativo.

Un trastorno neurológico hereditario, llamado **insomnio familiar letal**, ocasiona lesiones en regiones del tálamo (Sforza y cols., 1995; Gallassi y cols., 1996; Montagna y cols., 2003). Los síntomas de este trastorno, que se relaciona con la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y la encefalopatía espongiiforme bovina («enfermedad de las vacas locas»), incluyen problemas de atención y memoria, a los que sigue un estado de confusión semejante a un sueño, pérdida de control del sistema neurovegetativo y del sistema endocrino, aumento de la temperatura corporal 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 solo persisten breves episodios de sueño REM (sin la atonía muscular asociada). Como su nombre indica, el trastorno es mortal, aunque no se sabe si el insomnio, producido por el daño cerebral, contribuye a los demás síntomas y a la muerte del paciente. No obstante, como se verá en el próximo apartado, cuando se mantiene despierto indefinidamente a un animal de laboratorio, este también muere.

Schenkein y Montagna (2006a, 2006b) describieron el caso de un hombre diagnosticado de un tipo de insomnio familiar letal que habitualmente causa la muerte en un período de doce meses. Debido a que varios familiares habían fallecido por este trastorno, el hombre quería saber qué es lo que debía esperar y solicitó la ayuda de varios médicos para que le administraran medicinas y tratamientos destinados a hacerle dormir. Durante varios meses los tratamientos le ayudaron a dormir y el sujeto sobrevivió un año más de lo que se hubiera esperado. Se necesitarán estudios posteriores para determinar si el aumento del tiempo de supervivencia fue consecuencia directa del aumento del sueño. En cualquier caso, su calidad de vida durante la mayor parte del período de su enfermedad mejoró considerablemente.

**Estudios con animales de laboratorio** Rechtschaffen y su equipo (Rechtschaffen y cols., 1983, 1989; Rechtschaffen y Bergman 1995, 2002) idearon un procedimiento para impedir dormir a ratas sin forzarlas a hacer ejercicio físico continuamente. (Un grupo control de animales hizo la misma cantidad de ejercicio que el grupo experimental, pero pudo dormir el tiempo normal).

Los efectos de la privación de sueño fueron graves. Así, mientras que los animales de control se mantuvieron en perfecto estado de salud, 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 llegó a ser tan alto que siguieron perdiendo peso. Finalmente, las ratas murieron. La causa de la muerte no está aún clara. Los cerebros

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). Como veremos más adelante en este capítulo, el daño de determinadas partes del cerebro causa insomnio y si los animales no se recuperan de su falta de sueño, mueren.

Como acabamos de ver, los síntomas del trastorno neurodegenerativo llamado insomnio familiar letal son similares a los efectos de la privación de sueño forzada en ratas. Budka y cols. (1998) informaron de otra semejanza. Estos investigadores estudiaron a cinco pacientes con insomnio familiar letal que, junto con insomnio, pérdida de memoria y disfunción del sistema neurovegetativo, presentaban una importante 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. 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, cabría esperar que el sueño y el ejercicio estuvieran relacionados. Esto es, deberíamos dormir más después de un día de intenso ejercicio físico que después de un día pasado tranquilamente ante una mesa de oficina.

Sin embargo, los datos sobre la relación existente entre sueño y 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 solo 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.

---

**insomnio familiar letal** Trastorno heredado, letal, que se caracteriza por insomnio progresivo.

## Efectos de la actividad mental sobre el sueño

Si la principal función del sueño de ondas lentas es permitir que el cerebro descanse y se recupere de la actividad diaria, entonces cabría esperar que una persona pase más tiempo en sueño de ondas lentas después de un día de intensa actividad cerebral. Las tareas que requieren un estado de alerta y actividad mental *aumentan* el metabolismo de glucosa en el cerebro (Roland, 1984), y el aumento más significativo se produce en los lóbulos frontales, donde la actividad de ondas lentas es más intensa durante el sueño No REM. En un experimento que apoya esta interpretación, Huber y cols. (2004) hicieron que los sujetos realizaran una tarea de aprendizaje motor justo antes de dormir. La tarea requería que realizaran con la mano movimientos cuya dirección se indicaba en un panel. Durante el sueño, los sujetos mostraron una actividad de ondas lentas incrementada en la región del neocórtex que se activó mientras estaban realizando la tarea. Probablemente, el aumento de actividad de estas neuronas corticales requirió más descanso durante el sueño de la siguiente noche. En un estudio de seguimiento, realizado por Huber y cols. (2006), se encontró que inmovilizar el brazo de un sujeto durante doce horas producía el efecto opuesto: durante el sueño la persona presentaba *menos* actividad de ondas lentas en las regiones del neocórtex que reciben información somatosensitiva de dicho brazo y controlan sus movimientos.

En un ingenioso estudio, Horne y Minard (1985) hallaron un modo de aumentar la actividad mental que no afecta a la actividad física ni provoca estrés. Estos investigadores pidieron a sujetos que se presentarían a un experimento en el que se suponía que debían pasar unas pruebas destinadas a evaluar capacidades de lectura. Pero cuando se presentaron, se les dijo que los planes habían cambiado y se les invitó a pasar un día fuera a cargo de los investigadores. (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 descansados. Sin embargo, su sueño de ondas lentas —en particular, la fase 4— 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. Por tanto, no sería razonable esperar que 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, había que despertar a los sujetos desde 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 presentaban un **fenómeno de rebote** cuando se les permitía dormir normalmente: presentaban 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—. Por tanto, 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 sorprendido que la proporción mayor de sueño REM se produzca durante la fase más activa del desarrollo cerebral. Pudiera ser, por lo tanto, que el sueño REM intervenga en este proceso (Siegel, 2005). De hecho, las crías de animales que han nacido con un cerebro bien desarrollado pasan menos tiempo en sueño REM que los animales que han nacido con un cerebro inmaduro. Por ejemplo, los cerdos de Guinea, que nacen con dientes, garras y pelaje y que pueden andar a la hora de su nacimiento, pasan alrededor de una hora diaria en sueño REM (Jouvet-Mounier, Astic y Lacote, 1970). Por lo contrario, los hurones, que nacen con un cerebro menos desarrollado, pasan unas seis horas diarias en sueño REM (Jha, Coleman y Frank, 2006). Los seres humanos también nacen con un cerebro inmaduro. 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

**fenómeno de rebote** Aumento de la frecuencia o la 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 del mismo.

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. Está claro que existe una relación entre el desarrollo del cerebro y el sueño REM.

Pero si la función del sueño REM es favorecer el desarrollo del cerebro, ¿por qué los adultos tienen sueño REM? Una posibilidad es que el sueño REM facilite los grandes cambios cerebrales que ocurren durante el desarrollo, pero también facilita algunos cambios más sencillos responsables del aprendizaje que se producen en etapas posteriores de la vida. Como veremos en el siguiente apartado, los datos existentes sugieren que el sueño REM facilita el aprendizaje (aunque también lo hace el sueño de ondas lentas).

## Sueño y aprendizaje

Las investigaciones realizadas tanto con seres humanos como con animales de laboratorio indican que el sueño hace algo más que permitir que el cerebro descanse: también ayuda a la consolidación de la memoria a largo plazo (Marshall y Born, 2007). De hecho, el sueño de ondas lentas y el sueño REM juegan papeles diferentes en la consolidación de la memoria.

Como veremos en el Capítulo 8, existen dos categorías principales de memoria a largo plazo: la *memoria declarativa* (también llamada *memoria explícita*) y la *memoria no declarativa* (también llamada *memoria implícita*). La memoria declarativa incluye aquellos recuerdos de los cuales puede hablar la gente, tales como los de episodios pasados de su vida. También incluye recuerdos de las relaciones entre estímulos o acontecimientos, como relaciones espaciales entre demarcaciones o zonas que nos permiten navegar u orientarnos en nuestro entorno. La memoria no declarativa incluye los recuerdos que se han adquirido mediante experiencia y práctica que no implican necesariamente un intento de «memorizar» la información, tales como aprender a conducir un automóvil, lanzar y coger una pelota o reconocer la cara de una persona. Los estudios han encontrado que el sueño de ondas lentas y el sueño REM juegan papeles diferentes en la consolidación de la memoria declarativa y la no declarativa.

Antes de exponer los resultados de estos estudios, analicemos el nivel de consciencia de una persona sumida en cada una de estas fases del sueño. Durante el sueño REM, la persona suele tener un alto nivel de consciencia. Así, si despertamos a alguien durante el sueño REM estará alerta y despejado y casi siempre podrá describir los detalles del sueño que está teniendo. Sin embargo, si le despertamos durante el sueño de ondas lentas se encontrará aturdido y confuso y por lo general no podrá decirnos nada de lo que estaba ocurriendo en su mente. Así pues, ¿cuáles son, en su opinión, las fases del sueño

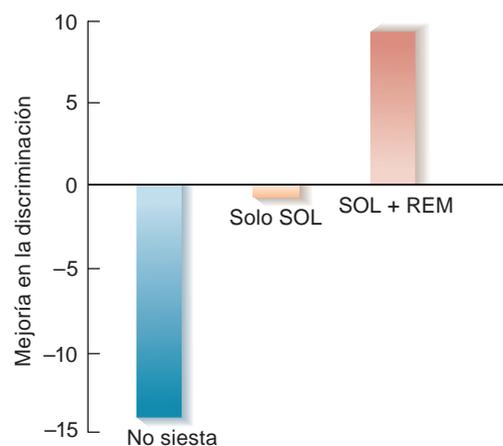
que contribuyen a la consolidación de la memoria declarativa y de la no declarativa?

Podríamos haber pensado que el sueño REM estaría asociado con la memoria declarativa y el sueño de ondas lentas con la no declarativa. Sin embargo, ocurre justo lo contrario. Revisemos los datos de dos estudios que examinaron los efectos de una breve siesta diurna en la consolidación de la memoria. Mednick, Nakayama y Stickgold (2003) hicieron que los sujetos aprendieran una tarea de discriminación visual no declarativa a las 9 a. m. La capacidad de los sujetos para realizar dicha tarea se examinó 10 horas después, a las 7 p. m. Algunos, pero no todos, de los sujetos durmieron una siesta de 90 minutos durante el día entre el entrenamiento en la tarea y la prueba de evaluación del rendimiento. Los investigadores registraron el EEG de los sujetos mientras dormían para determinar cuáles de ellos habían tenido sueño REM y cuáles no (obviamente, todos habían tenido sueño de ondas lentas, ya que esta fase del sueño siempre ocurre antes del sueño REM en individuos sanos). Y encontraron que el rendimiento de los sujetos que no habían dormido esa siesta fue peor cuando se les examinó a las 7 p. m. de lo que había sido al final del entrenamiento. Los sujetos que solo habían tenido sueño de ondas lentas rindieron aproximadamente lo mismo en la prueba que lo que habían rendido al final del entrenamiento. Sin embargo, el rendimiento de los sujetos que habían tenido sueño REM fue significativamente mejor. Así pues, el sueño REM facilitó marcadamente la consolidación de la memoria de un recuerdo no declarativa (véase la **Figura 4.8**).

**Figura 4.8** ▶ Sueño REM y aprendizaje

El rendimiento del sujeto en una tarea de discriminación visual no declarativa únicamente mejoró después de una siesta de 90 minutos en la que hubo tanto sueño de ondas lentas (SOL) como sueño REM.

(Modificado de Mednick, S., Nakayama, K. y Stickgold, R., en *Nature Neuroscience*, 2003, 6, 697-698.)

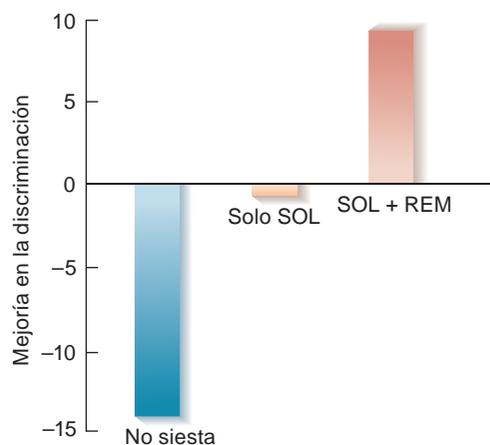


En el segundo estudio, Tucker y cols. (2006) entrenaron a sujetos en dos tareas: una tarea declarativa (aprender una lista de pares de palabras) y una tarea no declarativa (aprender a trazar el contorno de un dibujo mirando este en un espejo —dibujo en espejo—). Después de ello, se les permitió a algunos sujetos dormir una siesta de aproximadamente una hora, se registró su EEG y se les despertó antes de que entraran en sueño REM. Seis horas después del entrenamiento, se examinó el rendimiento de los sujetos en las dos tareas. Los investigadores hallaron que, en comparación con los sujetos que habían permanecido despiertos, una siesta compuesta tan solo por sueño de ondas lentas aumentaba el rendimiento de los sujetos en la tarea declarativa, pero no tenía efectos en la no declarativa (véase la **Figura 4.9**). De modo que estos dos experimentos (y otros muchos que no se describen aquí) indican que el sueño REM facilita la consolidación de la memoria no declarativa y que el sueño de ondas lentas facilita la consolidación de la memoria declarativa. Un último experimento sobre este tema: Peigneux y cols. (2004) hicieron que sujetos humanos aprendieran un trayecto en una ciudad de realidad virtual, tarea muy parecida a la que lleva a cabo una persona cuando aprende un trayecto en una ciudad real. Así, ha de aprender localizaciones relativas de zonas y calles que las conectan de manera que pueda encontrar un lugar determinado cuando el experimentador le sitúa en diversos puntos de partida. Como veremos en el Capítulo 8, el hipocampo juega un papel clave en aprendizajes de este tipo. Peigneux y sus colegas utilizaron pruebas de neuroimagen funcional del cerebro para determinar el grado de actividad cerebral regional, encontrando que se activaban las mismas regiones del hipocampo durante el aprendizaje de la ruta que durante el sueño de ondas lentas de la noche siguiente al aprendizaje. Esta pauta *no* se encontró durante el sueño REM. De esto se desprende que, aunque las personas a las que se despierta durante el sueño de ondas lentas rara vez dicen que han estado soñando, durante

**Figura 4.9** ▶ Papel del sueño de ondas lentas en el aprendizaje

Los sujetos aprendieron una tarea de aprendizaje declarativo (lista de pares de palabras) y una tarea de aprendizaje no declarativo (dibujo en espejo). Después de una siesta en la que únicamente hubo sueño de ondas lentas, solo demostraron un mejor rendimiento los sujetos que habían aprendido la tarea de aprendizaje declarativo, en comparación con los sujetos que habían permanecido despiertos.

(Modificado de Tucker, M. A., Hirota, Y., Wamsley, E. J., Lau, H., Chaklader, A. y Fishbein, W., en *Neurobiology of Learning and Memory*, 2006, 86, 241-247.)



el sueño el cerebro repasa la información que ha adquirido durante la vigilia precedente.

Muchos estudios con animales de laboratorio han registrado directamente la actividad de neuronas individuales del cerebro de un animal. También estos estudios indican que al parecer el cerebro repasa durante el sueño de ondas lentas la información aprendida recientemente. En el Capítulo 8 se revisan estos datos y se describen las investigaciones sobre los principales mecanismos cerebrales.

## Resumen intermedio

### ¿Por qué dormimos?

Las dos principales explicaciones de la función 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. Las fases profundas del sueño de ondas lentas parecen ser las más importantes y quizá su función sea permitirle al cerebro que se recupere. El insomnio familiar letal es un trastorno hereditario que provoca degeneración de zonas del tálamo, dificultades de atención y memoria, un estado similar al sueño, pérdida de control del sistema neurovegetativo y del sistema endocrino, insomnio y muerte. Los animales a los que se priva de sueño

acaban por morir. Sus síntomas incluyen un aumento de la temperatura corporal y del metabolismo, ingesta voraz y pérdida de peso, pero no signos claros de una respuesta de estrés.

La principal función del sueño no parece ser dar 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 esta necesita en la noche siguiente. En lugar de ello, la función más importante del sueño de ondas lentas parece ser disminuir el metabolismo del cerebro y permitirle que descanse. A favor de esta hipótesis, hay investigaciones que han demostrado que, en efecto, el sueño de ondas lentas reduce el metabolismo cerebral 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. Tanto el sueño REM como el sueño de ondas lentas favorecen el aprendizaje: el sueño REM facilita el aprendizaje no declarativo y el

sueño de ondas lentas facilita el aprendizaje declarativo.

### Cuestión para reflexionar

Los datos expuestos en este apartado sugieren que la principal función del sueño es permitir que el cerebro descanse. Pero ¿podría tener el sueño otras funciones?, ¿podría servir, por ejemplo, como una respuesta adaptativa, al mantener a los animales fuera de peligro *al tiempo que* proporciona cierto reposo cerebral? El investigador del sueño William Dement señaló que una de las funciones de los pulmones es la comunicación. Obviamente, la *función primordial* de nuestros pulmones es proporcionar oxígeno y eliminar el dióxido de carbono, y esta función explica la evolución del sistema respiratorio. Pero podemos utilizar asimismo nuestros pulmones para hacer vibrar nuestras cuerdas vocales y generar los sonidos que utilizamos para hablar, de modo que también juegan un papel en la comunicación. Otras funciones de nuestros pulmones son calentar nuestras manos frías (soplando en ellas), avivar fuegos al soplar sobre carbones encendidos o apagar velas. Bajo esta perspectiva, ¿podría pensar el lector en algunas otras funciones útiles del sueño?

## 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 experimentadores sobre los mecanismos fisiológicos responsables de la conducta de dormir y de su contrapartida, la vigilia con alerta.

### 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 tiene 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 existe un mecanismo fisiológico que controla la cantidad de sueño que necesita un organismo —en otras palabras, lleva la cuenta de la cantidad de falta o «deuda» de sueño que adquirimos

durante las horas de vigilia—. ¿Cuál podría ser este mecanismo?

La explicación más sencilla sería que el organismo durante la vigilia produce una sustancia que induce el sueño, que se va acumulando y que se elimina durante el sueño. Cuanto más tiempo permanezca alguien despierto, más tiempo deberá dormir para que se degrade esa sustancia. Y dado que la privación de sueño REM produce una deuda de sueño independiente, ha de haber dos sustancias, una para cada tipo de sueño (REM o No REM).

¿Dónde podrían producirse estas sustancias? No parecen encontrarse en la circulación general del organismo. Como se vio anteriormente, los hemisferios cerebrales del delfín morro de botella duermen en momentos diferentes (Mukhametov, 1984); por lo tanto, si el sueño estuviera controlado por sustancias químicas existentes en la sangre, ambos hemisferios dormirían al mismo tiempo. Esta observación sugiere que si el sueño está controlado por sustancias químicas, estas 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. Para ello, impidieron el sueño de un delfín morro de botella solo en un hemisferio y cuando dejaron que el animal durmiera normalmente observaron un rebote de sueño de ondas lentas solo en el hemisferio que había sido privado de sueño.

Benington, Kodali y Heller (1995) sugirieron que un neurotransmisor nucleósido, la **adenosina**, podría desempeñar una importante función en el control del sueño, y los estudios posteriores han apoyado su hipótesis. 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—, que en períodos de aumento de la actividad cerebral se convierte en combustible para las neuronas. Así, una vigilia prolongada causa una disminución del nivel de glucógeno en el cerebro (Kong y cols., 2002), lo que a su vez provoca un incremento del nivel de adenosina extracelular, lo cual ejerce un efecto inhibitorio sobre la actividad neural. Esta acumulación de adenosina actúa como una sustancia que induce el sueño. Durante el sueño de ondas lentas, las neuronas del cerebro descansan y los astrocitos renuevan su almacén de glucógeno (Basheer y cols., 2004; Wigren y cols., 2007). Si la vigilia se prolonga, se acumula aún más adenosina, lo cual inhibe la actividad neural y produce los efectos cognitivos y emocionales que se observan durante la privación del sueño. (La cafeína bloquea los receptores de adenosina. No hace falta explicar los efectos de la cafeína sobre la falta de sueño).

La función de la adenosina en tanto que factor promotor del sueño se expondrá más adelante en este capítulo, en el apartado dedicado al control neural del sueño.

## Control neural del arousal

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 descontento, la somnolencia afecta a la vigilia: si estamos tratando de mantenernos despiertos, el esfuerzo puede disminuir nuestra capacidad para concentrarnos 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 *arousal* (o nivel de activación)—: acetilcolina, noradrenalina, serotonina, histamina y orexina.

## 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 se estimulan (Jones, 1990; Steriade, 1996), mientras que un tercer grupo, situado en el *septum* medial, controla la actividad del hipocampo.

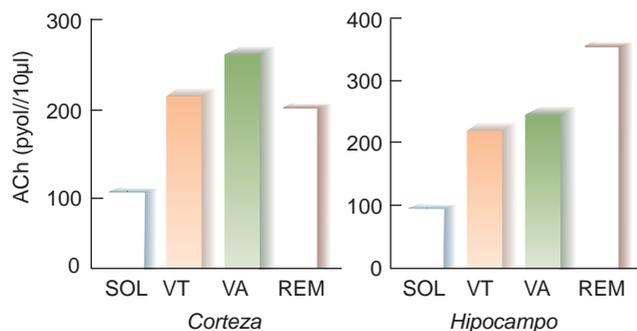
Desde hace tiempo los investigadores saben que los agonistas colinérgicos disminuyen los signos EEG de activación cortical y que los antagonistas colinérgicos los aumentan (Vanderwolf, 1992). Marrosu y cols. (1995) utilizaron sondas de microdiálisis para cuantificar la liberación de acetilcolina en el hipocampo y el neocórtex, dos regiones cuya actividad se relaciona estrechamente con el nivel de alerta y activación comportamental de un animal. Encontraron que los niveles de ACh en estas regiones eran altos tanto durante la vigilia como durante el sueño REM —períodos durante los cuales el EEG presentaba actividad desincronizada—, pero bajos durante el sueño de ondas lentas (véase la **Figura 4.10**).

Rasmusson, Clow y Szerb (1994) estimularon eléctricamente una región de la 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

**Figura 4.10** ▶ Acetilcolina y ciclo vigilia-sueño

El gráfico muestra la liberación de acetilcolina en la corteza y el hipocampo durante el ciclo vigilia-sueño. SOL: sueño de ondas lentas; VT: vigilia tranquila; VA: vigilia activa, y REM: sueño REM.

(Modificado de Marrosu, F., Portas, C., Mascia, M. S., Casu, M. A. *et al.*, en *Brain Research*, 1995, 671, 329-332.)



**adenosina** Neuromodulador que liberan las neuronas relacionadas con niveles elevados de actividad metabólica. Puede desempeñar un papel importante en el inicio del sueño.

proscéfalos basal constituye una parte esencial de la vía responsable de este efecto. Si esas neuronas se desactivaban mediante la infusión de un anestésico local o de fármacos que bloquean la transmisión sináptica, los efectos activadores de la estimulación pontina se abolían. Lee y cols. (2004) encontraron que la mayoría de las neuronas del prosencéfalo basal mostraban una alta frecuencia de descarga, tanto durante la vigilia como durante el sueño REM, y una baja frecuencia durante el sueño de ondas lentas.

## Noradrenalina

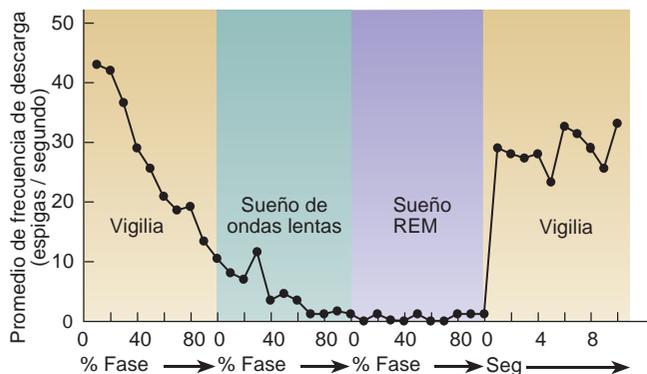
Ya hace años que los científicos saben que agonistas catecolaminérgicos tales como la amfetamina producen *arousal* y falta de sueño, efectos que al parecer están mediados principalmente por el sistema noradrenérgico del **locus coeruleus (LC)**, localizado en la protuberancia dorsal. De las neuronas del *locus coeruleus* surgen axones con abundantes ramificaciones que liberan noradrenalina (desde los engrosamientos axónicos) por todo el neocórtex, 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 cerebro.

Aston-Jones y Bloom (1981) registraron la actividad de las neuronas noradrenérgicas del LC a lo largo del ciclo de vigilia-sueño en ratas no inmovilizadas y encontraron que esta actividad estaba estrechamente relacionada con la activación comportamental. Así, la frecuencia de descarga de estas neuronas, que era alta durante la vigilia, baja durante el sueño de ondas lentas y casi nula durante el sueño REM, aumentó espectacularmente pocos segundos después del despertar (véase la **Figura 4.11**).

**Figura 4.11** ▶ Actividad de las neuronas noradrenérgicas

Esta figura muestra la actividad de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* durante vigilia y diversas fases del sueño en ratas con libertad de movimientos.

(De Aston-Jones, G. y Bloom, F. E., en *The Journal of Neuroscience*, 1981, 1, 876-886. Copyright 1981, The Society for Neuroscience.)



La mayoría de los investigadores opinan que la actividad de las neuronas noradrenérgicas del LC refuerza la vigilia 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 estos 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, pero después de que los monos hubieran practicado largo tiempo la tarea, la frecuencia de descarga de las neuronas disminuyó, e igual sucedió 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) refuerza la vigilia.

## Serotonina

Un tercer neurotransmisor, la serotonina (5-HT), al parecer interviene asimismo en la activación de la conducta. Casi todas las neuronas serotoninérgicas del cerebro se localizan en los **núcleos del rafe**, que se sitúan en la región bulbar y pontina de la formación reticular. Los axones de estas neuronas proyectan a muchas zonas del cerebro, entre ellas el tálamo, el hipotálamo, los núcleos basales, el hipocampo y el neocórtex. La estimulación de los núcleos del rafe produce actividad locomotora y *arousal* cortical (registrado mediante EEG), mientras que la PCPA, una sustancia química que impide la síntesis de serotonina, reduce el *arousal* cortical (Peck y Vanderwolf, 1991).

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 un animal está dando respuestas de orientación a un estímulo nuevo, la actividad de las neuronas serotoninérgicas se reduce. Quizás las neuronas serotoninérgicas jueguen un papel en facilitar la actividad que se está llevando a cabo y suprimir el procesamiento de información sensitiva, impidiendo reacciones que podrían interrumpir la actividad que se está realizando.

La Figura 4.12 muestra la actividad de neuronas serotoninérgicas, registrada por Trulson y Jacobs (1979).

**locus coeruleus (LC)** Grupo de somas celulares noradrenérgicos de coloración oscura localizado en la protuberancia, cerca del extremo rostral del suelo del cuarto ventrículo. Participa en el control del estado de *arousal* y la vigilia.

**núcleos del rafe** Grupo de núcleos que se localizan, a lo largo de la línea media, en la formación reticular del bulbo raquídeo, protuberancia y mesencéfalo. Contienen neuronas serotoninérgicas.

Como puede verse, estas neuronas, al igual que las neuronas noradrenérgicas estudiadas por Aston-Jones y Bloom (1981), alcanzaron su máxima actividad 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 4.12**).

## Histamina

El cuarto neurotransmisor implicado en el control de la vigilia y el *arousal* es la histamina, sustancia química que se sintetiza a partir de la L-histidina, un aminoácido. Sin duda, el lector sabrá que los antihistamínicos que se emplean para tratar alergias pueden causar somnolencia, y lo hacen bloqueando los receptores cerebrales de histamina  $H_1$ . Sin embargo, los antihistamínicos más recientes no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que no causan somnolencia.

Los somas celulares de las neuronas histaminérgicas se localizan en el **núcleo tuberomamilar (NTM)** del hipotálamo, situado en la base del cerebro justo en la zona rostral a los cuerpos mamilares. Los axones de estas neuronas proyectan principalmente a la corteza cerebral, el tálamo, los núcleos basales, el prosencéfalo basal y el hipotálamo. Las proyecciones a la corteza cerebral aumentan directamente la activación cortical y el *arousal*, mientras que 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). La actividad de las neuronas histaminérgicas es alta durante la vigilia, pero baja durante el sueño de ondas lentas y durante el sueño REM (Steiniger y cols., 1996). Además, la inyección de fármacos que impiden la síntesis de histamina o bloquean los receptores de histamina  $H_1$  disminuye la vigilia y reduce el sueño (Lin, Sakai y Jouvet, 1998). Asimismo, la infusión de histamina en la región del prosencéfalo basal de ratas causa un incremento de la vigilia y una disminución del sueño No REM (Ramesh y cols., 2004).

Aun cuando la histamina juega claramente un importante papel en la vigilia y el *arousal*, los datos existentes sugieren que comparte el control de la vigilia con otros neurotransmisores, revisados en este apartado. Por ejemplo, Parmentier y cols. (2002) encontraron que ratones con una mutación dirigida que bloquea la síntesis de la histamina mostraban una cantidad normal de vigilia espontánea. Sin embargo, los animales mostraron menor grado de *arousal* en respuesta a estímulos ambientales. Por ejemplo, cuando se sitúa a ratones normales en un ambiente novedoso permanecen despiertos entre dos y tres horas, pero los ratones privados de histamina caen dormidos en pocos minutos. En la misma línea, Takahashi, Lin y Sakai (2006) hallaron que las neuronas histaminérgicas no respondían a estímulos ambientales a menos que los estímulos indujeran un estado de atención evidente. Gerashchenko y cols. (2004) han sugerido que los sistemas cerebrales de *arousal* favorecen la vigilia en momentos diferentes o en situaciones distintas y que ninguno de estos sistemas juega un papel crítico en todas las situaciones.

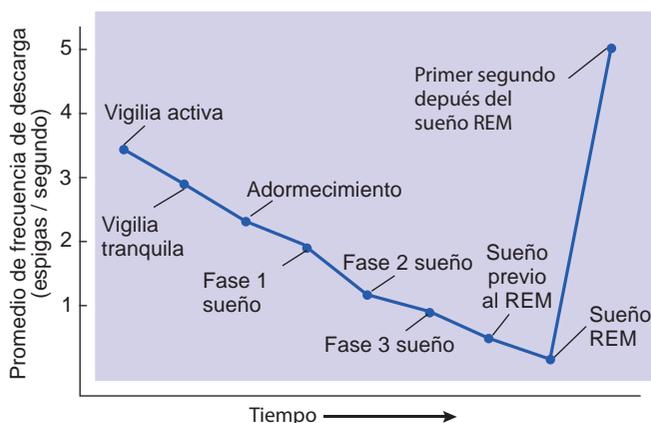
## Orexina

Como se expuso en el apartado sobre los trastornos del sueño, la causa de la narcolepsia es la degeneración de neuronas orexinérgicas en los seres humanos y la carencia, hereditaria, de receptores de orexina B en los perros. Los somas celulares de las neuronas que segregan orexina (también llamada hipocretina, como hemos visto) se localizan en el hipotálamo lateral. Aunque solo hay unas 7.000 neuronas orexinérgicas en el cerebro humano, los axones de esas neuronas proyectan a casi todo el cerebro, incluida la corteza cerebral y todas las regiones implicadas en el *arousal* y la vigilia, entre ellas

**Figura 4.12** ▶ Actividad de las neuronas serotoninérgicas

En esta figura se representa la actividad de las neuronas serotoninérgicas (que segregan 5-HT) de los núcleos del rafe dorsal durante vigilia y diversas fases del sueño en gatos con libertad de movimientos.

(Modificado de Trulson, M. E. y Jacobs, B. L., en *Brain Research*, 1979, 163, 135-150. Reproducido con autorización.)



**núcleo tuberomamilar (NTM)** Núcleo de la región ventral posterior del hipotálamo que se sitúa por delante de los cuerpos mamilares. Contiene neuronas histaminérgicas implicadas en la activación cortical y comportamental.

el *locus coeruleus*, los núcleos del rafe, el núcleo tuberomamilar y las neuronas colinérgicas de la protuberancia dorsal y el prosencéfalo basal (Sakurai, 2007). Por tanto, la orexina ejerce un efecto excitador en todas estas regiones.

Mileykovskiy, Kiyashchenko y Siegel (2005) registraron la actividad de neuronas orexinérgicas individuales en ratas no anestesiadas, encontrando que las neuronas descargaban con una frecuencia alta durante el estado de alerta o vigilia activa, y con una frecuencia baja durante los estados de vigilia tranquila, sueño de ondas lentas y sueño REM. La frecuencia de descarga más alta se dio cuando las ratas realizaban una actividad de exploración (véase la **Figura 4.13**).

## Control neural del sueño de ondas lentas

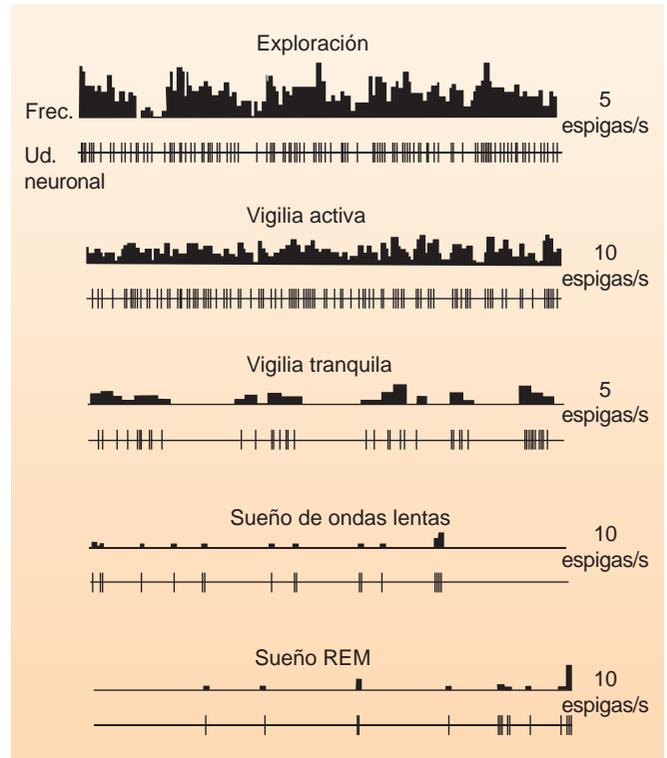
Cuando estamos despiertos y alerta, la mayor parte de las neuronas de nuestro cerebro —especialmente las del prosencéfalo— están activas, lo que nos permite prestar atención a la información sensitiva y procesar dicha información, pensar en lo que estamos percibiendo, recuperar y pensar en nuestros recuerdos y dedicarnos a una serie de conductas que tenemos que llevar a cabo durante el día. El nivel de actividad cerebral está controlado en gran medida por cinco grupos de neuronas de *arousal*, descritos en el apartado previo. Un alto nivel de actividad de estas neuronas nos mantiene despiertos y un nivel bajo nos lleva al sueño.

¿Pero qué controla la actividad de las neuronas de *arousal*?, ¿qué hace que esta actividad decaiga, conduciéndonos por lo tanto al sueño? El primer intento de responder a dicha pregunta lo representan las meticolosas observaciones de un neurólogo vienés, Constantin von Economo, a comienzos del siglo xx. Este se percató de que los pacientes afectados por un nuevo tipo de encefalitis que estaba arrasando Europa y Norteamérica presentaban una grave alteración del sueño y la vigilia (Triarhou, 2006): la mayoría dormían excesivamente, despertándose tan solo para comer y beber. Según Von Economo, estos pacientes tenían una lesión cerebral en la confluencia del tronco del encéfalo y el prosencéfalo, en un lugar que podría destruir los axones de las neuronas de *arousal* que ingresan al prosencéfalo. Algunos pacientes, sin embargo, mostraban los síntomas opuestos: dormían tan solo unas cuantas horas al día. Aunque se sentían cansados, les costaba dormirse y solían despertarse poco después. Von Economo informó que estos pacientes con insomnio tenían una lesión en la región anterior del hipotálamo. Ahora sabemos que dicha región, generalmente llamada *área preóptica*, es la más implicada en el control

**Figura 4.13** ▶ Actividad de neuronas hipocretinérgicas individuales

En esta figura se representa la actividad de una neurona hipocretinérgica durante fases de vigilia y de sueño.

(De Mileykovskiy, B. Y., Kiyashchenko, L. I. y Siegel, J. M., en *Neuron*, 2005, 46, 787-798. Reproducido con autorización.)



del sueño. En el área preóptica hay neuronas cuyos axones establecen sinapsis inhibitorias con las neuronas cerebrales de *arousal*. Cuando nuestras neuronas preópticas (llamémoslas *neuronas del sueño*) se activan, suprimen la actividad de nuestras neuronas de *arousal* y nos quedamos dormidos (Saper, Scammell y Lu, 2005).

Nauta (1946) encontró que la destrucción de área preóptica producía insomnio total en ratas; posteriormente, los animales caían en coma y morían: el tiempo medio de supervivencia era solo de tres días. Las consecuencias de la estimulación eléctrica del área preóptica son justo las contrarias. Serman y Clemente (1962a, 1962b) hallaron que la estimulación eléctrica de esta región provocaba signos comportamentales y electroencefalográficos de somnolencia en gatos no anestesiados, con libertad de movimientos. El período de latencia medio entre la estimulación y los cambios en el EEG era de unos 30 segundos, pero en ocasiones el efecto era inmediato. A menudo los animales se quedaban dormidos después.

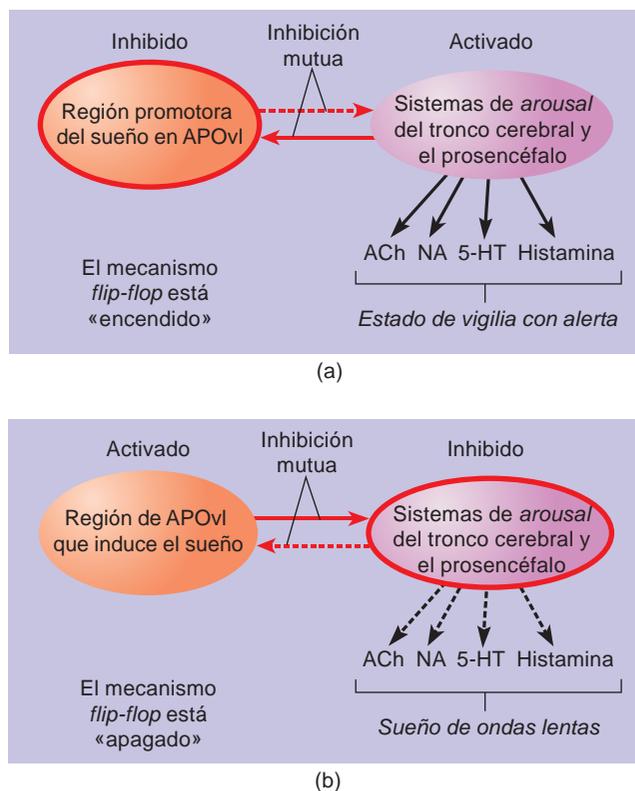
La mayoría de las neuronas del sueño se localizan en el **área preóptica ventrolateral (APOvl)**. Además, algunas se localizan en el *núcleo preóptico mediano (NPOm)*. La lesión de las neuronas del APOvl suprime el sueño (Lu y cols., 2000), mientras que la actividad de esas neuronas, reflejada en su nivel de proteína Fos, aumenta durante el sueño. Estudios anatómicos e histoquímicos indican que las neuronas del sueño segregan el neurotransmisor inhibitorio GABA y que envían axones a neuronas orexinérgicas, histaminérgicas, colinérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas del hipotálamo lateral, el núcleo tuberomamilar, la protuberancia dorsal, los núcleos del rafe y el *locus coeruleus* (Sherin y cols., 1998; Gvilia y cols., 2006; Suntsova y cols., 2007). Como vimos en el apartado previo, la actividad de las neuronas de estas cinco regiones induce activación cortical y *arousal* comportamental. Por lo tanto, la inhibición de estas regiones es algo necesario para que ocurra el sueño.

Las neuronas del sueño del área preóptica reciben aferencias inhibitorias de las mismas regiones que ellas inhiben, entre las que se incluyen el núcleo tuberomamilar, los núcleos del rafe y el *locus coeruleus* (Chou y cols., 2002); así pues, la histamina, la serotonina y la noradrenalina las inhiben. Como Saper y cols. (2001) sugirieron, esta inhibición mutua puede aportar la base para que se establezcan los períodos de sueño y de vigilia. Estos autores señalan que la inhibición recíproca también caracteriza a un circuito electrónico conocido como un mecanismo oscilador *flip-flop*. Dicho tipo de mecanismo puede estar en uno de dos estados, el que habitualmente se denomina «encendido» (ON) o el de «apagado» (OFF) —o, lo que es lo mismo, 0 o 1 en los programas de ordenador—. Así pues, o bien las neuronas del sueño están activas e inhiben a las neuronas de la vigilia, o bien las neuronas de la vigilia están activas e inhiben a las neuronas del sueño. Dado que estas regiones se inhiben mutuamente, es imposible que las neuronas de ambas regiones estén activas al mismo tiempo (véase la **Figura 4.14**).

Un mecanismo oscilador *flip-flop* ofrece una ventaja importante: 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 algunas características del sueño y otras de la vigilia no sería adaptativo. Sin embargo, hay un problema con estos osciladores: pueden ser inestables. De hecho, en las personas que padecen narcolepsia y en los animales con lesión del sistema de neuronas orexinérgicas se observa precisamente esto. Tienen graves problemas para permanecer despiertas cuando no está sucediendo algo interesante y les cuesta permanecer dormidas durante un período prolongado de tiempo. (También presentan signos del sueño REM en momentos inapropiados —intromisión del mismo en períodos de vigilia—. Estudiaremos este fenómeno en el siguiente apartado).

**Figura 4.14** ▶ Mecanismo oscilador (*flip-flop*) de vigilia-sueño

Según Saper y cols. (2001), la principal región que induce el sueño (la región APOvl) y las principales regiones que inducen la vigilia (el prosencéfalo basal y las regiones pontinas que incluyen 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 de histamina) están conectadas entre sí por neuronas gabérgicas inhibitorias. (a) Cuando el mecanismo *flip-flop* se halla en estado de «vigilia», los sistemas de *arousal* están activados, la APOvl está inhibida y el animal está despierto. (b) Cuando este mecanismo se halla en estado de «sueño», la APOvl está activada, los sistemas de *arousal* están inhibidos y el animal está despierto.



Saper y cols. (2001) han sugerido que una función importante de las neuronas orexinérgicas es contribuir a la estabilización del oscilador *flip-flop* vigilia-sueño mediante sus conexiones excitadoras con las neuronas de la vigilia, de modo que la actividad de este sistema de neuronas inclina la actividad del *flip-flop* hacia el estado de vigilia. Tal vez el hecho de que el lector

**área preóptica ventrolateral (APOvl)** Grupo de neuronas gabérgicas localizadas en el área preóptica cuya actividad suprime el estado de alerta y la activación comportamental e induce el sueño.

consiga permanecer despierto en una aburrida conferencia depende de que sostenga una alta frecuencia de descarga de sus neuronas orexinérgicas, lo que mantendría al oscilador en el estado de vigilia (véase la **Figura 4.15**).

Mochizuki y cols. (2004) encontraron que los ratones con una mutación dirigida contra el gen de la orexina manifestaban una cantidad normal de sueño y de vigilia, lo que indica que la orexina no participa directamente en la regulación de la cantidad total de tiempo que se pasa en estos estados comportamentales. No obstante, los episodios de vigilia y de sueño de ondas lentas de los animales eran muy breves, con muchas más transiciones entre sueño y vigilia. (El lector se dará cuenta de que estos síntomas son característicos de las personas con narcolepsia, la cual se debe a una pérdida de neuronas orexinérgicas). Brisbare-Roch y cols. (2007) elaboraron un fármaco que bloquea los receptores de orexina. El fármaco, con el que se han realizado ensayos en ratas, perros y seres humanos, provoca el sueño, lo que aporta una prueba más de que la orexina favorece la vigilia.

Los datos revisados hasta aquí en este apartado se refieren a los mecanismos cerebrales que favorecen la vigilia y el sueño. Como sabemos, hay dos factores que controlan la somnolencia: el momento del día y la cantidad de tiempo que nuestro cerebro ha estado despierto y activo. En el apartado final de este capítulo se describe

el reloj biológico interno, localizado en el hipotálamo, que controla el ritmo diario de vigilia-sueño. Pero ¿qué es lo que produce la somnolencia progresiva debida a una vigilia y una actividad mental prolongadas?

Como se vio antes en este capítulo, se libera adenosina cuando las neuronas están metabólicamente activas, y la acumulación de adenosina provoca somnolencia y sueño. Porkka-Heiskanen, Strecker y McCarley (2000) utilizaron microdiálisis para determinar los niveles de adenosina en varias regiones del cerebro y hallaron que el nivel de adenosina aumenta durante la vigilia y disminuye ligeramente durante el sueño, especialmente en el prosencéfalo basal (véase la **Figura 4.16**).

Todos sabemos que la cafeína, una sustancia que bloquea los receptores de adenosina, ayuda a que disminuya la somnolencia y favorece el estado de alerta. Huang y cols. (2005) encontraron que ratones con una mutación dirigida contra el gen responsable de la producción de receptores 2A de adenosina bloquea el efecto activador de la cafeína. Scammell y cols. (2001) observaron que la administración de un agonista de la adenosina en el APOvl activaba las neuronas allí localizadas, disminuía la actividad de las neuronas histaminérgicas del núcleo

**Figura 4.15** ▶ **Función de las neuronas orexinérgicas en el sueño**

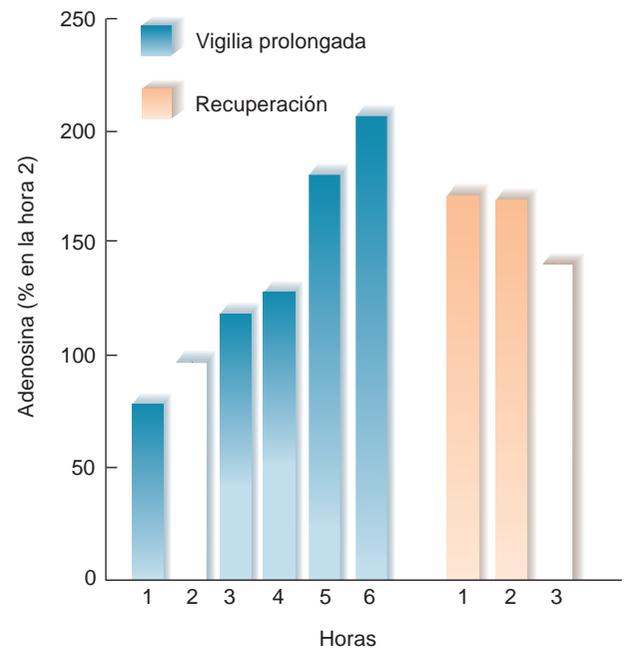
Este diagrama explica el efecto de la activación del sistema orexinérgico de neuronas del hipotálamo lateral sobre el mecanismo *flip-flop* de vigilia-sueño. La motivación para permanecer despierto o los acontecimientos que interrumpen el sueño activan a las neuronas orexinérgicas.



**Figura 4.16** ▶ **Adenosina y sueño**

Se determinó mediante microdiálisis el nivel de adenosina extracelular en la región del prosencéfalo basal de un gato durante seis horas de vigilia prolongada y tres horas de recuperación del sueño.

(De Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., Thakkar, M., Bjorkum, A. A., Greene, R. W. y McCarley, R. W., en *Science*, 1997, 276, 1.265-1.268.)



tuberomamilar e incrementaba el sueño de ondas lentas. No obstante, los receptores de adenosina se encuentran en neuronas de muchas regiones del cerebro, entre ellas las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral (Thakkar, Winston y McCarley, 2002). Por lo tanto, es poco probable que todos los efectos promotores del sueño que tiene la adenosina involucren a las neuronas del APOvl.

El envejecimiento ejerce un efecto perjudicial sobre la calidad del sueño: el sueño se interrumpe más, aumentan los despertares nocturnos y disminuye la cantidad de actividad delta (un índice de la profundidad del sueño de ondas lentas). Un estudio realizado por Murillo-Rodríguez y cols. (2004) indica una de las causas de este fenómeno. Los autores no observaron diferencias en la cantidad de neuronas existentes en el APOvl en ratas jóvenes o viejas, pero encontraron que la administración de adenosina o de un agonista de la adenosina tenía menor efecto en el sueño de los animales de más edad. Así pues, sugirieron que una cantidad reducida de receptores de adenosina en el APOvl podría ser la causa de esta reducción de la sensibilidad.

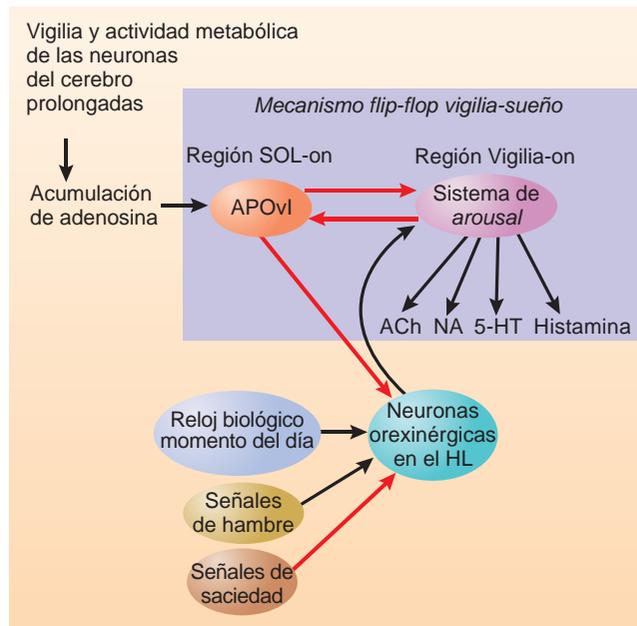
Considerando que las neuronas orexinérgicas ayudan a mantener el *flip-flop* vigilia-sueño en el estado de vigilia, la pregunta obvia es: ¿qué factores controlan la actividad de las neuronas orexinérgicas? Durante el período de vigilia del ciclo día-noche, las neuronas orexinérgicas reciben una señal excitadora del reloj biológico que controla los ritmos de vigilia y sueño. Estas neuronas reciben también señales procedentes de los mecanismos cerebrales que controlan el estado de nutrición del animal: las señales de hambre activan las neuronas orexinérgicas, mientras que las señales de saciedad las inhiben. De modo que las neuronas orexinérgicas mantienen el estado de *arousal* durante los momentos en los que el animal tendría que buscar comida. De hecho, si a ratones normales (no a ratones con una mutación dirigida contra los receptores de orexina) se les da menos comida de la que comerían habitualmente, permanecen despiertos más tiempo cada día (Yamanaka y cols., 2003; Sakurai, 2007). Por último, las neuronas orexinérgicas reciben *input* inhibitorio del APOvl, lo que significa que las señales de sueño derivadas de la acumulación de adenosina pueden, en última instancia, superar al *input* excitador que reciben las neuronas orexinérgicas y puede manifestarse el sueño (véase la **Figura 4.17**).

## Control neural del sueño REM

Como se vio anteriormente en este capítulo, el sueño REM se compone de una actividad EEG desincronizada, atonía muscular, movimientos oculares rápidos y aumento de la actividad genital. La actividad metabólica cerebral durante el sueño REM es tan alta como en

**Figura 4.17** ▶ Adenosina, momento del día y hambre

En esta figura se ilustra la influencia de las señales de la adenosina, del momento del día y de hambre y saciedad sobre el mecanismo oscilador *flip-flop* de vigilia-sueño.



vigilia (Maquet y cols., 1990) y, si no fuera por el estado de parálisis, el nivel de actividad *física* también sería elevado.

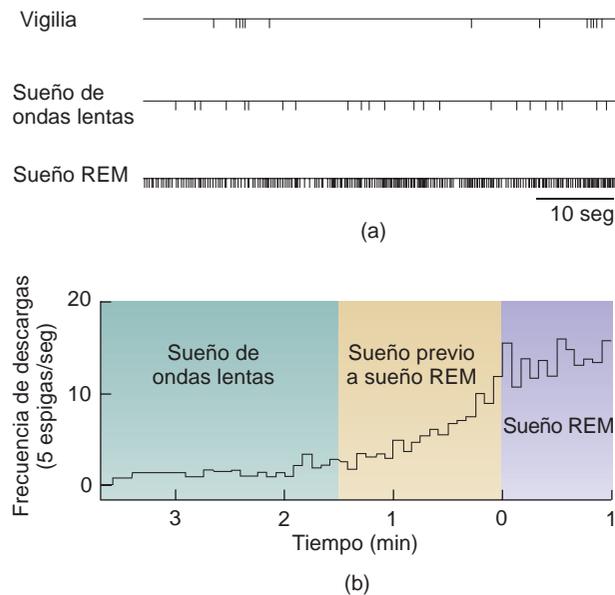
Como veremos, el sueño REM está controlado por un mecanismo *flip-flop* similar al que controla los ciclos de sueño y vigilia. El *flip-flop* de sueño-vigilia determina cuando despertamos y cuando dormimos, y una vez que estamos dormimos, el *flip-flop* de sueño REM controla nuestros ciclos de sueño REM y de sueño de ondas lentas.

Las neuronas colinérgicas juegan un importante papel en la activación cerebral durante la vigilia con alerta, aunque los investigadores también han encontrado que participan en la activación neocortical que acompaña al sueño REM. En varios estudios (entre ellos los de El Mansari, Sakai y Jouvet, 1989; Steriade y cols., 1990; Kayama, Ohta y Jodo, 1992) se ha demostrado que las neuronas ACh de la protuberancia dorsal descargan con alta frecuencia tanto durante el sueño REM como en vigilia activa o durante el sueño REM solo. En la Figura 4.18 se representa la actividad de una de las llamadas células *REM-ON*, las cuales presentan una elevada frecuencia de descarga exclusivamente durante sueño REM. Como puede verse, la actividad de esta neurona aumentó aproximadamente 80 segundos antes de que comenzara el sueño REM (véase la **Figura 4.18**). Hallazgos como estos sugirieron que las neuronas ACh de la protuberancia dorsal sirven como mecanismo de disparo

**Figura 4.18** ▶ Pauta de descarga de una célula REM-ON

El mecanismo que activa a las células REM-ON colinérgicas se localiza en el área peribraquial de la protuberancia. En la figura se muestran: (a) los potenciales de acción durante intervalos de 60 minutos en vigilia, sueño de ondas lentas y sueño REM, y (b) la frecuencia de descarga inmediatamente antes y después de la transición del sueño de ondas lentas al sueño REM. El aumento de actividad comienza unos 80 segundos antes del comienzo del sueño REM.

(Modificado de El Mansari, M., Sakai, K. y Jouvet, M., en *Experimental Brain Research*, 1989, 76, 519-529.)



que inicia un período de sueño REM. Sin embargo, investigaciones más recientes sugieren que el sueño REM está regido por la actividad de un mecanismo *flip-flop* cuyos elementos no incluyen neuronas colinérgicas.

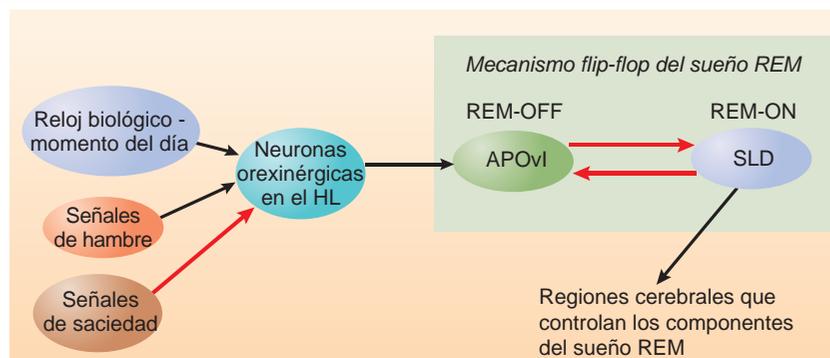
En las revisiones realizadas por Lu y cols. (2006), Fuller, Saper y Lu (2007) y Lupi y cols. (2007) se resumen los datos que apoyan la existencia de un mecanismo *flip-flop* que controla el sueño REM. Así, una región de la

protuberancia dorsal, ventral al *locus coeruleus*, contiene neuronas REM-ON. En ratas esta región se conoce como el **núcleo sublatera dorsal (SLD)**. Y una región del mesencéfalo dorsal, la **sustancia gris periacueductal ventrolateral (SGPAvl)**, contiene neuronas REM-OFF. Para simplificar, las denominaremos región REM-ON y región REM-OFF. Las regiones REM-ON y REM-OFF están interconectadas a través de neuronas gabérgicas inhibitorias. La estimulación de la región REM-ON mediante una infusión de agonistas del glutamato induce la mayoría de los fenómenos que componen el sueño REM, mientras que la inhibición de esta región con agonistas GABA altera el sueño REM. Por el contrario, la estimulación de la región REM-OFF suprime el sueño REM, mientras que el daño de dicha región o una infusión de agonistas GABA aumentan espectacularmente el sueño REM (véase la **Figura 4.19**).

El hecho de que estas dos regiones se inhiban mutuamente significa que funcionan como un *flip-flop*: tan solo una región puede estar activa en un momento dado. Durante la vigilia, la región REM-OFF recibe *input* excitador de las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral y esta activación inclina el *flip-flop* de REM al estado OFF. (La región REM-OFF recibe *input* excitador adicional procedente de dos grupos de neuronas de vigilia: las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* y las serotoninérgicas de los núcleos del rafe). Cuando el *flip-flop* de sueño-vigilia cambia a la fase de sueño, comienza el sueño de ondas lentas y la actividad de las aferencias orexinérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas excitadoras a la región REM-OFF comienza a disminuir. Finalmente, el *flip-flop* del sueño REM cambia al estado

**núcleo sublatera dorsal (SLD)** Región de la protuberancia dorsal, ventral al *locus coeruleus*, que contiene neuronas REM-ON. Forma parte del mecanismo oscilador *flip-flop* que controla el sueño REM.

**sustancia gris periacueductal ventrolateral (SGPAvl)** Región del mesencéfalo dorsal, que contiene neuronas REM-OFF. Forma parte del mecanismo oscilador *flip-flop* que controla el sueño REM.

**Figura 4.19** ▶ Mecanismo oscilador *flip-flop* del sueño REM

ON y comienza el sueño REM. En la Figura 4.20 se ilustra cómo el *flip-flop* del sueño REM es controlado por el *flip-flop* de sueño-vigilia (véase la **Figura 4.20**).

Una vez que comienza el sueño, la actividad de las neuronas orexinérgicas cesa, lo que elimina una de las fuentes del *input* excitador a la región REM-OFF. Como se vio en las Figuras 4.11 y 4.12, a medida que progresa el sueño, la actividad de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas va disminuyendo gradualmente. En consecuencia, se suprime la mayor parte del *input* excitador a la región REM-OFF, el *flip-flop* se inclina hacia la posición ON y comienza el sueño REM. Parece ser que un reloj interno —posiblemente situado en la protuberancia— controla la alternancia de los períodos de sueño REM y de sueño de ondas lentas sucesivos.

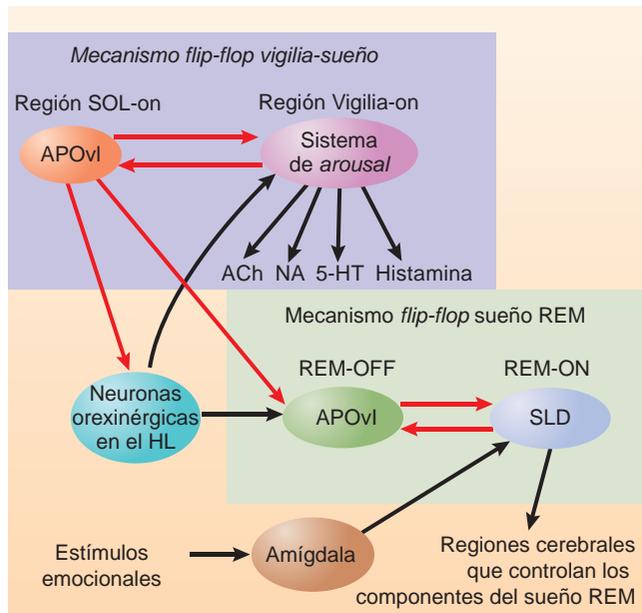
Podemos entender ahora por qué la degeneración de las neuronas orexinérgicas causa la narcolepsia. La somnolencia diurna y la fragmentación del sueño ocurren porque, sin la influencia de la orexina, el *flip-flop* sueño-vigilia se vuelve inestable. La liberación de orexina en la región REM-OFF mantiene normalmente el *flip-flop* REM en el estado OFF, pero debido a la pérdida de neuronas orexinérgicas, sucesos emocionales tales como la risa o la ira, que activan la amígdala, inclinan el *flip-flop* REM al estado ON y el resultado es una crisis de cataplejía (véase la **Figura 4.20**). De hecho, en un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Schwartz y cols. (2008), se encontró que cuando los pacientes

con cataplejía contemplaban secuencias de fotografías humorísticas, en ellos la activación del hipotálamo era menor y la de la amígdala mayor que en los sujetos control. Estos investigadores sugieren que la pérdida de neuronas orexinérgicas elimina una influencia inhibitoria del hipotálamo en la amígdala. El aumento de actividad de la amígdala podría explicar, al menos en parte, el aumento de actividad de las neuronas REM-OFF que tiene lugar incluso durante la vigilia en pacientes con cataplejía (véase la **Figura 4.21**).

Como vimos antes, el sueño REM presenta varios componentes comportamentales, entre ellos, movimientos oculares rápidos, activación genital y atonía muscular. El último de estos fenómenos, la atonía muscular, es particularmente interesante. También vimos que pacientes con trastorno de conducta durante el sueño REM no presentan esta parálisis y, por lo tanto, representan sus sueños. Lo mismo les ocurre a los gatos cuando se les lesiona una región determinada del mesencéfalo. Jouvet (1972) describió este fenómeno:

**Figura 4.20** ▶ Sueño REM

Este esquema ilustra la interacción entre el mecanismo oscilador *flip-flop* que controla el ciclo vigilia-sueño y el que controla el sueño REM.

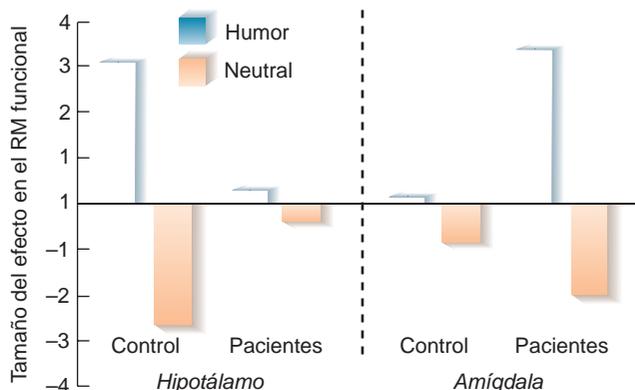


Para un observador sin experiencia e ingenuo, el gato, que está de pie, parece despierto, ya que puede atacar a enemigos desconocidos, jugar con un ratón que no está presente o manifestar una conducta de huida. Se producen movimientos de orientación de la cabeza y los ojos hacia estímulos imaginarios, aunque el animal no responde a los estímulos auditivos o visuales. Estos extraños episodios... son una buena prueba de que el gato tiene «sueños» durante el sueño REM. (Jouvet, 1972, pp. 236-237).

**Figura 4.21** ▶ Sentido del humor y narcolepsia

El gráfico representa la activación del hipotálamo y la amígdala en sujetos normales y en pacientes con narcolepsia que están mirando una serie de fotos indiferentes y graciosas.

(De Schwartz, S., Ponz, A., Poryazova, R., Werth, E., Boesiger, P., Khattami, R. y Bassetti, C. L., en *Brain*, 2008, 131, 514-522. Reproducido con autorización.)



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 área que ahora sabemos que forma parte de la región REM-ON. Algunos de los axones que salen de esta región llegan hasta la médula espinal, donde activan a interneuronas inhibitoras cuyos axones forman sinapsis con neuronas motoras. Esto significa que cuando el *flip-flop* se inclina hacia el estado ON, las neuronas motoras de la médula espinal se inhiben y no pueden responder a las señales procedentes de la corteza motora en el transcurso de un sueño. Las lesiones de la región REM-ON suprimen esta inhibición y la persona (o uno de los gatos de Jouvet) representa sus sueños (véase la **Figura 4.22**).

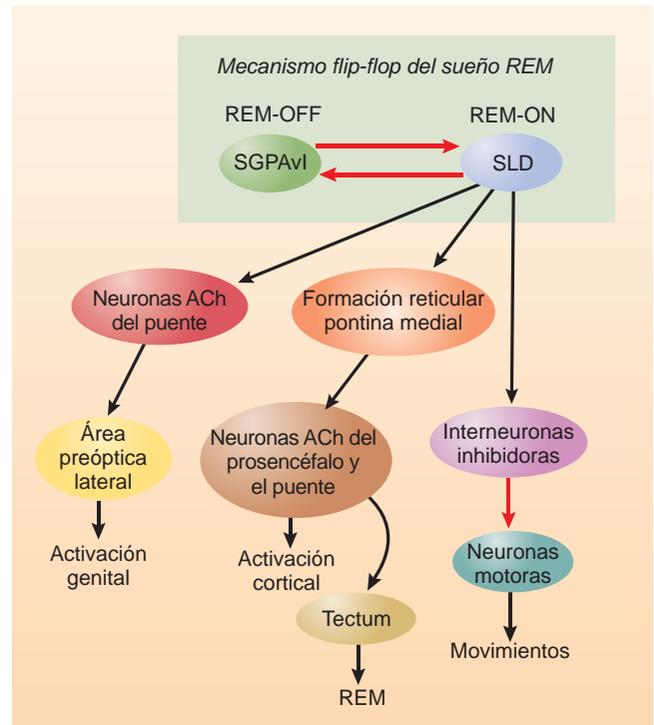
El hecho de que en nuestro cerebro haya un complejo mecanismo cuya única función es mantenernos paralizados mientras dormimos —esto es, impedir que representemos nuestros sueños— sugiere que los componentes motores de los sueños son tan importantes como los componentes sensitivos. Quizá la práctica que nuestro sistema motor adquiere durante el sueño REM nos ayuda a mejorar nuestra ejecución de conductas que hemos aprendido durante el día. La inhibición de las neuronas motoras de la médula espinal impide que los movimientos que se practican en el sueño ocurran realmente, con la excepción de unas cuantas sacudidas musculares (*twitches*) inofensivas de pies y manos.

Las neuronas de la región REM-ON también envían axones a las regiones del tálamo implicadas en el control del *arousal* cortical, lo cual puede explicar, al menos en parte, la activación EEG que se observa durante el sueño REM. Además, envían axones a neuronas glutamatérgicas de la formación reticular medial pontina, y esta a su vez envía axones a las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal. La activación de estas neuronas prosencefálicas origina *arousal* y desincronización cortical. El control de los movimientos oculares rápidos al parecer se consigue mediante proyecciones de neuronas colinérgicas de la región dorsal de la protuberancia al *tectum* (Webster y Jones, 1988).

Poco se sabe acerca de la función de la activación genital que ocurre durante el sueño REM o sobre los

**Figura 4.22** ▶ Control del sueño REM

Los fenómenos fisiológicos que suceden durante el sueño REM están controlados por la región REM-ON.



mecanismos neurales que la rigen. En un estudio realizado por Schmidt y cols. (2000) se halló que la lesión del área preóptica lateral en ratas suprimía las erecciones del pene durante el sueño REM, pero no tenía efecto en las erecciones durante vigilia. Salas y cols. (2007) encontraron que las erecciones del pene podían inducirse mediante estimulación eléctrica de las neuronas colinérgicas de la protuberancia que se activan durante el sueño REM. Los investigadores señalan que los datos sugieren que estas neuronas pontinas pueden estar conectadas directamente con neuronas del área preóptica lateral y, por lo tanto, ser la causa de las erecciones (véase la **Figura 4.22**).

## Resumen intermedio

### Mecanismos fisiológicos del sueño y la vigilia

El hecho de que la cantidad de sueño esté regulada sugiere que pueden existir sustancias inductoras de sueño (producidas durante la vigilia) o inductoras de vigilia (producidas durante el sueño). El patrón de

sueño del cerebro de los delfines sugiere que tales sustancias no se acumulan en sangre. Los datos indican que la adenosina, liberada cuando las neuronas se ven obligadas a utilizar la provisión de glucógeno almacenada 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 comportamental: 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 vigilia; 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 mantener el estado de vigilia, y el sistema orexinérgico del hipotálamo lateral, asimismo implicado en mantener la vigilia.

El sueño de ondas lentas tiene lugar cuando se activan las neuronas del área preóptica ventrolateral (APOvl). Estas neuronas inhiben los sistemas de neuronas que inducen la vigilia. A su vez, el APOvl es inhibida por esas mismas regiones cerebrales que inducen la vigilia, formando una especie de mecanismo oscilador *flip-flop* que nos mantiene, ya sea despiertos, ya sea dormidos. La acumulación de adenosina induce el sueño al inhibir a las regiones que favorecen la vigilia y activar a las neuronas del APOvl que inducen el sueño. La actividad de las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral mantiene al mecanismo oscilador que controla el sueño y la vigilia en el estado de «vigilia».

El sueño REM está controlado por otro mecanismo oscilador *flip-flop*. El núcleo sublatero dorsal (SLD) actúa

como la región REM-ON y la región de la sustancia gris periacueductal ventrolateral (SGPAvl) actúa como la región REM-OFF. Este *flip-flop* está regido por el *flip-flop* de sueño-vigilia: solo cuando el *flip-flop* de sueño-vigilia se encuentra en estado de «sueño» puede el *flip-flop* de REM cambiar al estado «REM». La parálisis muscular que impide que representemos los sueños está mediada por conexiones entre neuronas del SLD que activan a interneuronas inhibitorias de la médula espinal. Las lesiones del área preóptica lateral suprimen las erecciones del pene durante el sueño REM (pero no durante la vigilia). Los movimientos oculares rápidos se deben a conexiones indirectas entre el SLD y el *tectum*, a través de la formación reticular pontina medial y neuronas colinérgicas de la protuberancia.

### Cuestiones para reflexionar

¿Ha estado el lector alguna vez tumbado en la cama, casi dormido, cuando de pronto ha pensado en algo importante que ha olvidado hacer? ¿Pasó a estar entonces totalmente despierto y alerta? Si fue así, sin duda las neuronas de los sistemas de *arousal* de su cerebro se activaron, lo que activó su corteza cerebral. ¿Cuál piensa que fue el origen de esta activación?, ¿qué activó los sistemas de *arousal*?, ¿cómo podría responder a esta pregunta?

## RELOJES BIOLÓGICOS

Gran parte de nuestra conducta sigue un ritmo regular. 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. Y es evidente que nuestro patrón diario de sueño y vigilia sigue un ciclo de 24 horas. Por último, muchos animales manifiestan ritmos de épocas de celo 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

A través del mundo vegetal y animal pueden observarse ritmos diarios tanto en la conducta como en los procesos fisiológicos. Estos ciclos suelen denominarse **ritmos circadianos**. (*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. Sin embargo, otros están controlados

por mecanismos internos del organismo —los llamados «relojes internos»—. Por ejemplo, en la Figura 4.23 se 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 giratoria. 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 4.23**).

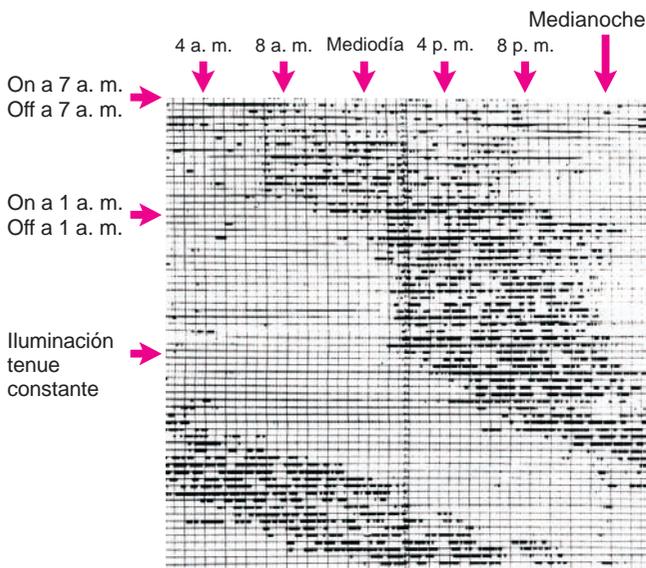
A continuación, el ciclo oscuridad-luz se adelantó seis horas: el ciclo de actividad del animal se adaptó rápidamente al cambio (véase la **Figura 4.23**). Por último, se mantuvo constante una iluminación débil: el patrón cíclico de actividad de la rata se mantuvo. Ya que en el entorno del animal no había ciclos de luz y oscuridad, el origen del ritmo debía estar en el propio animal, es decir, este debía de tener un reloj interno, biológico. 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

**ritmo circadiano** Cambio rítmico diario que se produce en la conducta o en un proceso fisiológico.

**Figura 4.23** ▶ Actividad de una rata en una rueda giratoria

Obsérvese que la actividad del animal tiene lugar por la «noche» (es decir, durante las 12 horas en que la luz está apagada) y que el período activo se reinicia cuando se cambia el período de luz. Cuando se mantiene al animal bajo una iluminación tenue constante, este manifiesta un ciclo de actividad de curso libre que dura aproximadamente 25 horas.

(De Goblewsky, T. A., Nunez, A. y Gold, R.M. Comunicación presentada en la reunión de la Eastern Psychological Association, abril de 1980. Reproducido con autorización.)



poco más despacio. El animal iniciaba su fase de actividad aproximadamente una hora más tarde cada día (véase la *Figura 4.23*).

El fenómeno que se ilustra en la *Figura 4.23* es característico de los ritmos circadianos observados en muchas especies. Un reloj de curso libre, con un ciclo aproximado de 24 horas, controla algunas funciones biológicas —en este caso, la actividad motora—. Las variaciones diarias regulares del nivel de iluminación (es decir, luz del sol y oscuridad) normalmente mantienen el reloj sintonizado con las 24 horas. La luz actúa como un **sincronizador** (o **zeitgeber**, término alemán que significa «marcador de tiempo») que sincroniza el ritmo endógeno. Los estudios realizados en muchas especies de animales han demostrado que, si se les mantiene en condiciones de oscuridad constante (o de 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 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. En condiciones de iluminación constante, nuestro reloj biológico funcionaría 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 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 o reinicia el reloj.

## El núcleo supraquiasmático

### Función en el control de 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, y encontraron que su lesión altera los ritmos circadianos de actividad desarrollada en la rueda giratoria, ingesta de líquidos y 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 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 una lesión del NSQ siguen durmiendo la misma cantidad de tiempo que los animales normales. Es decir, la

**sincronizador (zeitgeber)** Estímulo (habitualmente, la luz del amanecer) que reinicia el reloj biológico que rige los ritmos circadianos.

**núcleo supraquiasmático (NSQ)** Núcleo situado por encima del quiasma óptico. Contiene un reloj biológico cuya función es organizar muchos de los ritmos circadianos del organismo.

lesión altera la pauta circadiana, pero no afecta a la cantidad total de sueño.

La Figura 4.24 muestra los núcleos supraquiasmáticos en un corte transversal del hipotálamo de un ratón: aparecen como dos grupos de neuronas teñidas de oscuro en la base del cerebro, por encima del quiasma óptico (véase la **Figura 4.24**). Los núcleos supraquiasmáticos de la rata están formados por 8.600 pequeñas neuronas, densamente comprimidas en un espacio de  $0,036 \text{ mm}^3$  (Moore, Speh y Leak, 2002).

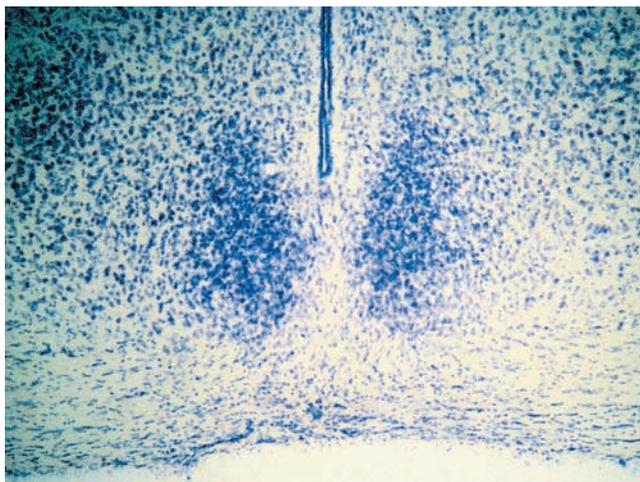
Puesto que la luz es el principal sincronizador de la mayoría de los ciclos de actividad de los mamíferos, cabría esperar que el NSQ recibiera fibras del sistema visual. Y efectivamente, los estudios anatómicos han puesto de manifiesto que hay fibras que se proyectan directamente desde la retina hasta el NSQ: la *vía retinohipotalámica* (Hendrickson, Wagoner y Cowan, 1972; Aronson y cols., 1993). Si se observa detenidamente la Figura 4.24, 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 sirven como axones que penetran en el NSQ, llevándole información desde la retina (véase la **Figura 4.24**).

Los fotorreceptores de la retina que aportan información luminosa al NSQ no son los bastones ni los conos —las células que nos proporcionan la información que utilizamos en la percepción visual—. 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

#### Figura 4.24 ▶ El núcleo supraquiasmático (NSQ)

Localización y aspecto de los núcleos supraquiasmáticos en una rata. Se utilizó violeta de cresilo para colorear los núcleos en este corte transversal de un cerebro de rata.

(Cortesía de Geert De Vries, Universidad de Massachusetts.)



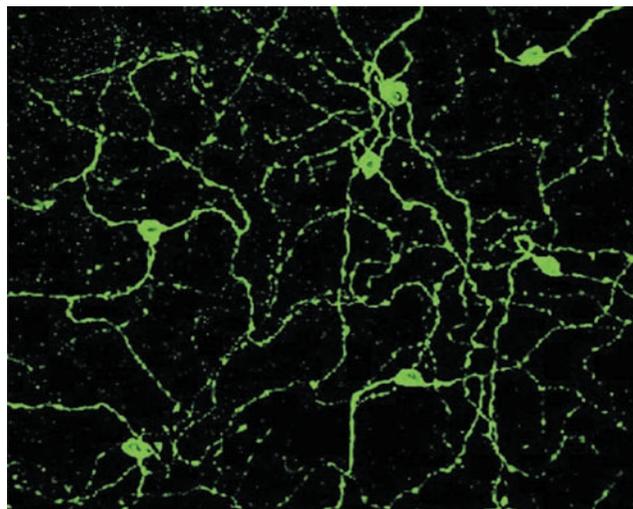
los ratones, dichos efectos sí *se alteraron*. Estos resultados sugieren que existe un fotorreceptor especial que aporta información sobre el nivel ambiental de luz y que sincroniza los ritmos diarios. Provencio y cols. (2000) descubrieron la sustancia fotoquímica responsable de estos efectos, a la que 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 cerebro—. Las células ganglionares que contienen melanopsina son sensibles a la luz, y sus axones terminan en el NSQ, el APOvl, el tálamo y los núcleos olivares pretecales (Berson, Dunn y Takao, 2002; Hattar y cols., 2002; Gooley y cols., 2003). Como vimos en el apartado anterior de este capítulo, el APOvl participa en el control del sueño de ondas lentas. Los núcleos pretecales intervienen en el control de la respuesta de la pupila a la luz. Como sabemos, nuestras pupilas se dilatan cuando la iluminación es tenue y se contraen cuando esta es intensa. Al parecer, las células ganglionares que contienen melanopsina, no así los bastones y los conos, intervienen en dicha respuesta (véase la **Figura 4.25**).

#### Figura 4.25 ▶ Células ganglionares de la retina que contienen melanopsina

Los axones de las células ganglionares forman el tracto retinohipotalámico. Estas neuronas detectan la luz del amanecer que reinicia el reloj biológico localizado en el NSQ.

(De Hattar, S., Liao, H.-W., Takao, M., Berson, D. M. y Yau, K.-W. *Science*, 2002, 295, 1.065-1.070. Copyright 2002 The American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)



**melanopsina** Fotopigmento que se encuentra en las células ganglionares de la retina cuyos axones transmiten información al SNC, el tálamo y los núcleos olivares pretecales.

¿Cómo controla el NSQ los ciclos de sueño y vigilia? Los axones eferentes del NSQ responsables de la organización de los ciclos de sueño y vigilia finalizan en la *zona subparaventricular* (ZSP), una región dorsal al NSQ (Deurveilher y Semba, 2005). Lu y cols. (2001) encontraron que las lesiones excitotóxicas en la parte ventral de la ZSP alteraban los ritmos circadianos de sueño y vigilia. La parte ventral de la ZSP proyecta al *núcleo dorsomedial del hipotálamo* (HDM), el cual a su vez proyecta a diversas regiones cerebrales entre las que se incluyen dos que juegan una función decisiva en el control del sueño y la vigilia: el APOvl y las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral. Las proyecciones al APOvl son inhibitorias y, por lo tanto, inhiben el sueño; mientras que las proyecciones a las neuronas orexinérgicas son excitadoras y, por lo tanto, favorecen la vigilia (Saper, Scammell y Lu, 2005). Por supuesto, la actividad de estas conexiones varía a lo largo del ciclo día-noche: en los animales diurnos (como el ser humano), la actividad de estas conexiones es alta durante el día y baja por la noche (véase la **Figura 4.26**).

Aunque las conexiones de las neuronas del NSQ con la ZSP parecen desempeñar una función esencial en el control circadiano del sueño y la vigilia, varios experimentos sugieren que el NSQ puede también controlar estos ritmos segregando sustancias químicas que se difunden a través del líquido extracelular del cerebro. 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 reestablecer 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 cerebro

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 el tejido del NSQ de los animales donantes y lo colocaron en pequeñas cápsulas semipermeables que implantaron en el tercer ventrículo de estos. Los nutrientes y otras sustancias químicas pudieron atravesar el envoltorio 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 reestablecieron los ritmos circadianos en los animales receptores. Aún no se sabe cuál es la señal química, pero se han propuesto dos candidatos: el *factor de crecimiento transformante- $\alpha$*  (FCT $\alpha$ ) y la *procinetina 2* (Cheng y cols., 2002; Kramer y cols., 2005). Posiblemente, las sustancias químicas segregadas por las células del NSQ afectan a los ritmos de sueño y vigilia al difundirse dentro de la ZSP y unirse con los receptores de las neuronas que allí se localizan.

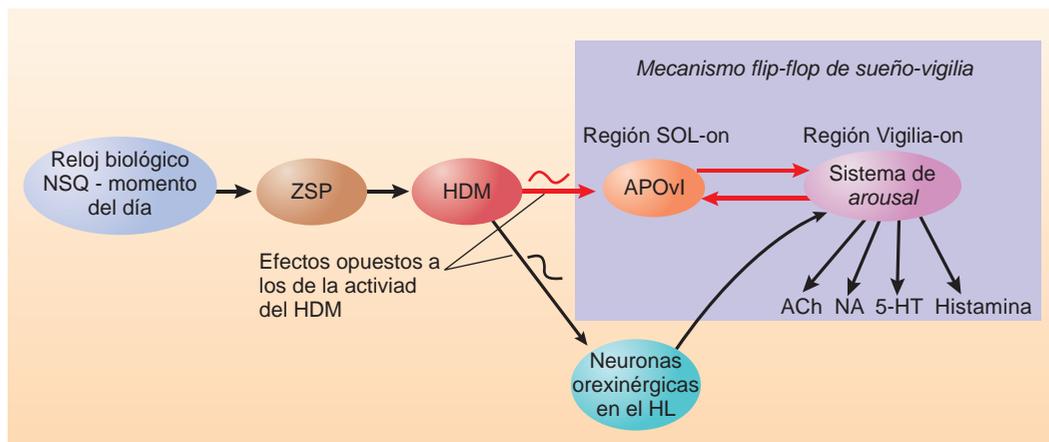
## La naturaleza del reloj

Todos los relojes han de basarse en el tiempo. Los relojes mecánicos usan engranajes o péndulos y 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, finalmente los investigadores están empezando a descubrir la naturaleza del reloj biológico del NSQ.

Varios estudios han demostrado que se dan ritmos diarios de actividad en el núcleo supraquiasmático, lo cual indica que, en efecto, el reloj circadiano se localiza allí. Un estudio de Schwartz y Gainer (1977) demostró

**Figura 4.26** ▶ Control de los ritmos circadianos

El NSQ controla los ritmos circadianos durante el sueño y la vigilia. Durante el ciclo de día, el DMH inhibe al APOvl y activa a los sistemas de *arousal* del tronco del encéfalo y el prosencéfalo, favoreciendo así la vigilia.



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 transversales del cerebro. (La autorradiografía con 2-DG se describió en el Capítulo 2). La Figura 4.27 muestra fotografías de dos de estas secciones transversales. Adviértase que la radioactividad (y por lo tanto una elevada actividad metabólica) es evidente en el NSQ del cerebro en el que la inyección se realizó durante el día (*izquierda*) (véase la *Figura 4.27*).

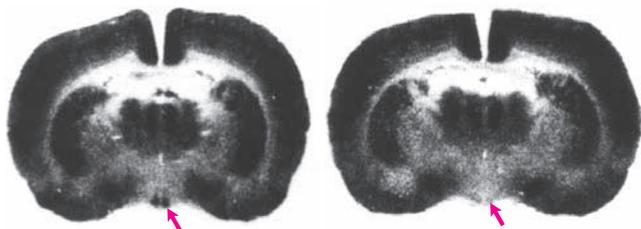
Schwartz y su equipo (Schwartz y cols., 1983) encontraron una pauta de actividad similar en el NSQ de monos ardilla, que son animales diurnos (están activos durante el día). Estos resultados sugieren que no existen diferencias en el NSQ que determinen que un animal sea nocturno o diurno, sino diferencias en otras partes del cerebro. El NSQ sigue la pista del día y la noche, pero determinar cuándo el animal ha de estar despierto o dormido en dichos períodos es labor de mecanismos localizados en otra parte del cerebro. Como vimos, el núcleo dorso-medial del tálamo transmite información procedente del NSQ a las regiones del cerebro implicadas en el control del sueño y la vigilia. Este núcleo parece ser el lugar más probable en el que el signo (excitador o inhibitor) de las señales circadianas se pueda invertir de modo que el mismo reloj pueda controlar los ritmos de sueño y vigilia tanto en los animales nocturnos como en los diurnos.

El mecanismo de tictac del reloj biológico en el interior del NSQ podría implicar interacciones entre circuitos neuronales o podría ser una propiedad intrínseca de las propias neuronas individuales. Los datos indican esto último: que cada neurona contiene un reloj.

#### Figura 4.27 ▶ Control de los ritmos circadianos por el NSQ

En la figura se muestran autorradiografías de cortes transversales del cerebro de ratas a las que se les ha inyectado 2-DG radioactiva, durante el día (*izquierda*) y durante la noche (*derecha*). La región oscura en la base del cerebro (*flechas*) indica un aumento de la actividad metabólica en los núcleos supraquiasmáticos.

(De Schwartz, W. J. y Gainer, H., en *Science*, 1977, 197, 1.089-1.091. Copyright 1977 The American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)

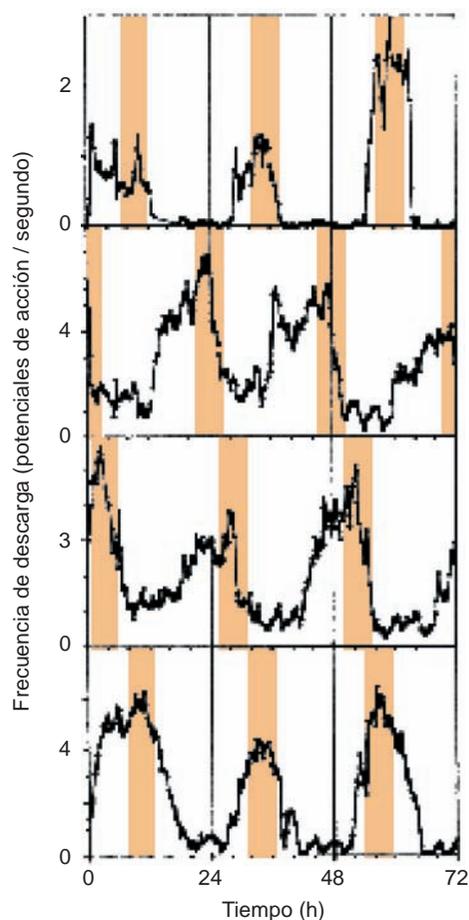


Varios estudios han logrado mantener vivas a neuronas individuales del NSQ en un medio de cultivo. Por ejemplo, Welsh y cols. (1995) extrajeron tejido del NSQ de la rata y destruyeron las conexiones entre las células con papaína, una enzima que a veces se utiliza para ablandar la carne. Las células se situaron en la parte superior de un conjunto de microelectrodos, de manera que pudiera determinarse su actividad eléctrica. Al contrario que las neuronas del NSQ intacto, cuyos ritmos estaban sincronizados, las neuronas del cultivo mostraron en su actividad ritmos circadianos individuales e independientes. En la Figura 4.28 se representan los ciclos

#### Figura 4.28 ▶ Frecuencia de descarga de las neuronas del NSQ

En esta figura se representa la frecuencia de descarga de neuronas individuales de un cultivo de tejido. Se han añadido barras coloreadas para resaltar los valores máximos diarios. Obsérvese que aunque cada neurona presenta un periodo de aproximadamente un día, los ciclos de actividad de las neuronas no están sincronizados.

(De Welsh, D. K., Logothetis, D. E., Meister, M. y Reppert, S. M., en *Neuron*, 1995, 14, 697-706. Copyright 1995 Cell Press. Reproducido con autorización.)



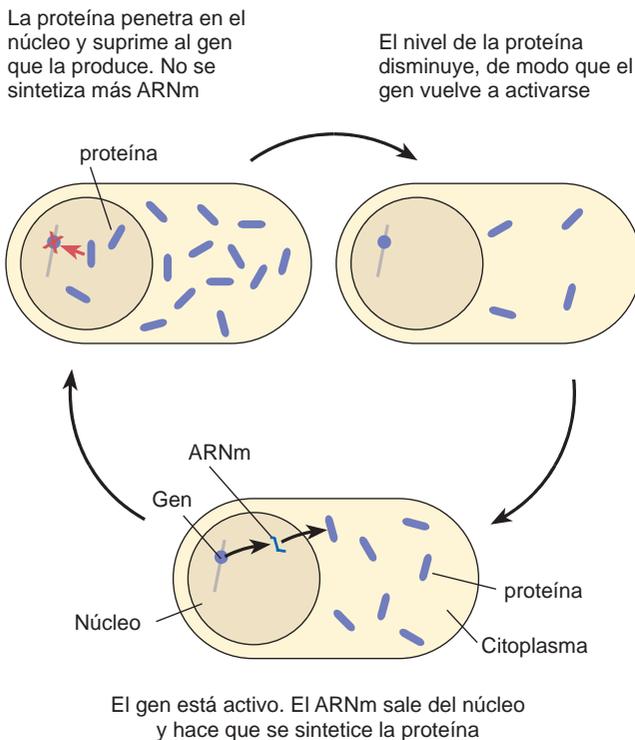
de actividad de cuatro neuronas. Como se puede observar, todas manifestaron ritmos circadianos, pero sus períodos de máxima actividad se dieron en diferentes momentos del día (véase la **Figura 4.28**).

¿Qué es lo que produce el mecanismo de tictac intracelular? Durante muchos años, los investigadores han pensado que los ritmos circadianos se debían a la acción de 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 4.29**).

Un mecanismo semejante se descubrió en *Drosophila melanogaster*, la mosca común de la fruta, e investigaciones posteriores realizadas en mamíferos descubrieron un sistema similar (Shearman y cols., 2000; Reppert y Weaver, 2001; Van Gelder y cols., 2003). El sistema implica al menos siete genes y sus proteínas, y dos bucles de retroalimentación ligados. 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. Yan y Silver (2004) encontraron

#### Figura 4.29 ▶ Control de los ritmos circadianos por el NSQ

Este esquema es una explicación simplificada del control molecular del mecanismo tictac de las neuronas del NSQ.



que si a animales que se han mantenido en la oscuridad se les expone a un breve período de luz intensa, los niveles de esas proteínas cambian. Además, pulsos de luz presentados durante diferentes fases del ritmo circadiano del animal tienen diferentes efectos en la producción de esas proteínas. Como vimos anteriormente, la exposición a la luz en diferentes momentos del día tiene un efecto diferente en la conducta de los animales, ajustando sus relojes biológicos, bien hacia delante, bien hacia atrás (Aschoff, 1979).

En un estudio llevado a cabo por Yamaguchi y cols. (2003) se elaboró un procedimiento para determinar los ciclos de producción de la proteína en neuronas individuales del NSQ. Insertaron un *gen indicador*<sup>2</sup> de la *luciferasa* en una cepa de ratones. Este gen, que produce la proteína responsable de la luz que emiten las luciérnagas, está ligado al gen responsable de la producción de *per1*, una de las proteínas involucradas en los bucles de retroalimentación, como se mencionó en el párrafo anterior. Yamaguchi y sus colegas conservaron una sección del NSQ en un medio de cultivo y se tomaron fotografías de dicha sección con una cámara digital de alta sensibilidad a través de un microscopio.

En MyPsychKit 4.2 pueden verse los resultados de este experimento. La producción de *per1* comienza en las neuronas de la región dorsomedial del cultivo del NSQ y después se expande en dirección ventrolateral. La animación muestra cuatro ciclos de 24 horas de producción de *per1* (véase **MyPsychKit 4.2: Síntesis de proteínas en el NSQ**).

Cuando se añadió al líquido circundante a la sección una sustancia química que impide la síntesis de la proteína, el ciclo se interrumpió, pero se reanudó en cuanto se eliminó dicha sustancia de la cámara de cultivo.

Los estudios genéticos han encontrado más pruebas de las semejanzas que existen entre el NSQ humano y el de los animales de laboratorio. En el estudio de Toh y cols. (2001) se observó que una mutación del cromosoma 2 de un gen de una de las proteínas implicadas en los bucles de retroalimentación mencionados antes en este subapartado (*per2*) es lo que causa el **síndrome de avance de fase del sueño**. Este síndrome provoca un avance de cuatro horas en los ritmos de sueño y de temperatura corporal. Las personas que padecen este

<sup>2</sup> Gen cuya expresión fenotípica es fácil de seguir y analizar. (N. de la T.)

**síndrome de avance de fase del sueño** Avance de cuatro horas de los ritmos de sueño y temperatura corporal, al parecer debido a la mutación de un gen (*per2*) implicado en controlar la actividad rítmica de las neuronas del NSQ.

síndrome se duermen alrededor de las 7.30 p. m. y se despiertan hacia las 4.30 a. m. Parece ser que la mutación cambia la relación entre el sincronizador (luz matutina) y la fase del reloj circadiano que opera en las células del NSQ. Ebisawa y cols. (2001) encontraron datos que indican que el trastorno opuesto, el **síndrome de retraso de fase del sueño**, puede deberse a una mutación del gen *per3*, localizado en el cromosoma 1. En este síndrome se da un retraso de cuatro horas en el ritmo de sueño-vigilia. Las personas que lo padecen por lo general no pueden quedarse dormidas antes de las 2.00 a. m. y tienen dificultades para despertarse antes de media mañana.

## 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 además de como un reloj biológico). Por ejemplo, el hámster macho manifiesta un ritmo anual de secreción de testosterona que parece basarse en la cantidad de luz que hay cada día: su época de celo empieza cuando aumenta la duración del día y termina cuando esta disminuye. Las lesiones del NSQ suprimen estos ciclos anuales de reproducción y los testículos del animal segregan entonces testosterona todo el año (Rusak y Morin, 1976). Es posible que las lesiones alteren 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. Esto es, si el período de luz es considerablemente más corto de 12 horas, es invierno; si es considerablemente más largo de 12 horas, es verano.

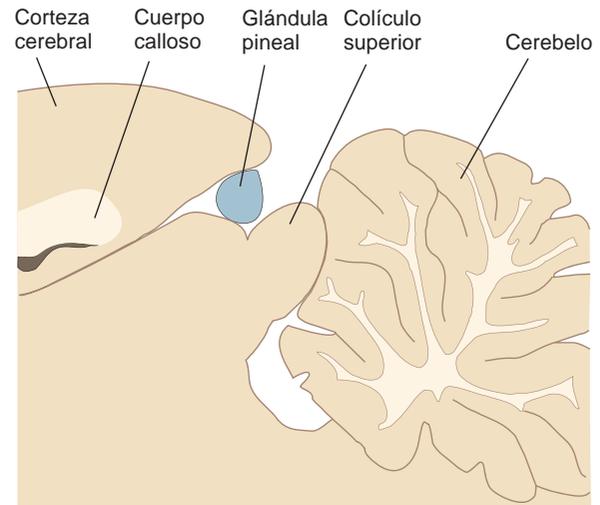
En el control de los ritmos estacionales participa otra parte del cerebro: la **glándula pineal** (Bartness y cols., 1993). Esta estructura se sitúa por encima del mesencéfalo, delante del cerebelo (véase la **Figura 4.30**). La glándula pineal segrega una hormona, llamada **melatonina** porque en algunos animales (principalmente peces, reptiles y anfibios) puede oscurecer transitoriamente 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), y los axones de estas neuronas recorren todo el trayecto 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.

En respuesta a las aferencias del NSQ, la glándula pineal segrega melatonina durante la noche. Esta melatonina actúa retroactivamente sobre varias estructuras

**Figura 4.30** ▶ La glándula pineal

La glándula pineal se localiza en la zona dorsal del mesencéfalo.

(Modificado de Paxinos, G. y Watson, C.: *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Sydney: Academic Press, 1982.)



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 prolongadas se segrega una gran cantidad de melatonina y el animal entra en la fase de invierno de su ciclo. Las lesiones que afectan al NSQ, el núcleo paraventricular (NPV) o la glándula pineal alteran los ritmos estacionales que están controlados por la duración del día —lo mismo que hace un corte hecho con un bisturí que interrumpe las conexiones neurales entre el NSQ y el NPV, lo cual indica que esta es una función del NSQ mediada por sus conexiones neurales con otra estructura—. Además, aunque los trasplantes de núcleos supraquiasmáticos fetales pueden restaurar los ritmos circadianos, no restauran los ritmos estacionales ya que el tejido trasplantado no establece conexiones neurales con el NPV (Ralph y Lehman, 1991).

**síndrome de retraso de fase del sueño** Retraso de cuatro horas de los ritmos de sueño y temperatura corporal, posiblemente debido a la mutación de un gen (*per3*) implicado en controlar la actividad rítmica de las neuronas del NSQ.

**glándula pineal** Glándula acoplada al *tectum* dorsal. Produce melatonina e interviene en el control de los ritmos circadianos y estacionales.

**melatonina** Hormona segregada durante la noche por la glándula pineal. Interviene en el control de los ritmos circadianos y estacionales.

## Cambios en los ritmos circadianos: cambio de turno de trabajo y desfase horario

Cuando la persona cambia bruscamente su ritmo diario de actividad, sus ritmos circadianos internos, controlados por el NSQ, se desincronizan de los de su medio ambiente. 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 varios husos horarios, su NSQ indicará al resto del cerebro durante el turno de noche (o en mitad del día, en el caso de un viaje en avión) que es hora de dormir. Esta discrepancia entre los ritmos internos y las señales ambientales provoca alteraciones del sueño y cambios del estado de ánimo y perjudica su capacidad de actuar adecuadamente durante las horas de vigilia. Problemas tales como las úlceras, la depresión y los accidentes relacionados con la somnolencia son más frecuentes en quienes tienen horarios laborales que cambian a menudo (Drake y cols., 2004).

El desfase horario (*jet-lag*) es un fenómeno transitorio: al cabo de varios días, a las personas que han cruzado varios husos horarios les resulta más fácil dormirse en el momento adecuado y su nivel de alerta durante el día mejora. Por el contrario, el cambio de turno de trabajo puede ser un problema persistente cuando la persona tiene que hacerlo con frecuencia. Obviamente, la solución al desfase horario y a los problemas que origina el trabajo a turnos rotatorios es conseguir que el reloj interno se sincronice con las señales ambientales lo más pronto posible. El modo más obvio de empezar a hacerlo es proporcionar fuertes sincronizadores en el momento adecuado. En efecto, si se expone a alguien 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; y si la exposición a la luz intensa tiene lugar 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). Asimismo, la gente se adapta más rápidamente a los cambios de turno si en el lugar de trabajo se mantiene la luz artificial en un nivel intenso y el dormitorio se mantiene lo más oscuro posible (Horowitz y cols., 2001).

Como se ha visto en el apartado anterior, la función de la melatonina en el control de los ritmos estacionales se conoce bien. Los estudios de los últimos años sugieren que la melatonina también puede participar en el control de los ritmos circadianos. Como se ha expuesto, 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 en nuestra especie no existen 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.

Hay estudios en los que se ha encontrado que la melatonina, al actuar sobre receptores del NSQ, puede afectar a la sensibilidad de 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 cuál es la función que desempeña la melatonina en el control de los ritmos circadianos, pero ya han descubierto aplicaciones prácticas. La secreción de melatonina suele alcanzar 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 a la hora de acostarse ayuda incluso a sincronizar los ritmos circadianos y mejora el sueño de las personas ciegas, a quienes la luz no puede servirles 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 en muchos otros cambios fisiológicos. Los ritmos circadianos—aquellos que tienen un período aproximado de un día—están controlados por relojes biológicos localizados en el cerebro. 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 se relaciona con el ciclo día-noche. La luz, que es detectada por células ganglionares retinianas especiales que contienen un fotopigmento llamado melanopsina, actúa como un sincronizador para la mayoría de los ritmos circadianos. El reloj biológico humano tiende a retrasarse un poco, adquiriendo un período de aproximadamente 25 horas. La estimulación que produce ver la luz del día por la mañana se transmite desde la retina hasta el centro del NSQ. La región periférica, que contiene

neuronas que muestran ritmos circadianos de actividad, recibe una señal de las neuronas en la región central que reinicia el reloj para comenzar un nuevo ciclo.

El mecanismo de tictac está controlado por neuronas individuales, más que por circuitos de neuronas. Cada tic, que dura aproximadamente 24 horas, se da la producción y degradación de una serie de proteínas en dos bucles interrelacionados que actúan retroactivamente sobre los genes encargados de su propia 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 al parecer también está implicada 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, a quienes la luz no les sirve como sincronizador.

### Cuestiones para reflexionar

Hasta hace poco tiempo (en términos de evolución de nuestra especie) nuestros ancestros tendían a irse a dormir cuando se ocultaba el sol y a levantarse cuando amanecía. Una vez que nuestros antepasados aprendieron a controlar el fuego, sin duda permanecieron despiertos algo más de tiempo, sentados frente al fuego. Cuando se inventó una iluminación barata y eficaz muchos miembros de nuestra especie adquirieron el hábito de permanecer despiertos hasta tarde y levantarse varias horas después del amanecer. Considerando que nuestro reloj biológico y los mecanismos neuronales que controla evolucionaron hace largo tiempo, ¿piensa el lector que los cambios en nuestros ritmos diarios perjudican alguna de nuestras capacidades físicas y cognitivas?

## LECTURAS RECOMENDADAS

Dang-Vu, T. T., Desseilles, M., Petit, D., Mazza, S., Montplaisir, J. y Maquet, P.: «Neuroimaging in sleep medicine». *Sleep Medicine*, 2007, 8, 350-373.

Hobson, J. A.: *Dreaming: An Introduction to the Science of Sleep*. Oxford, England: Oxford University Press, 2004.

Jouvet, M.: *The Paradox of Sleep: The Story of Dreaming*. Cambridge, MA: The MIT Press, 2001.

Kryger, M. H., Roth, T. y Dement, W. C.: *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2000.

Luppi, P. H.: *Sleep: Circuits and Function*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2005.

Pace-Schott, E. F., Solms, M., Blagrove, M. y Harnad, S.: *Sleep and Dreaming: Scientific Advances and Reconsiderations*. Cambridge, England: Cambridge University Press, 2003.

## OTROS RECURSOS

Para ampliar la revisión y práctica del tema tratado en este capítulo, visite [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com). En *MyPsychKit* puede hacer tests de práctica y recibir un plan de estudio personalizado que le ayude en su revisión. También puede disponer de cantidad de animaciones, tutorías y

enlaces web. Incluso puede realizar la revisión utilizando la versión electrónica interactiva de este libro de texto. Para acceder a *MyPsychKit* ha de registrarse. Para más información, consulte en [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com).

## Capítulo

# 5

# Conducta reproductora

## Sumario

### ■ **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

Formación de vínculos de pareja  
*Resumen intermedio*

### ■ **Conducta parental**

Conducta maternal de los roedores  
Control hormonal de la conducta  
maternal  
Control neural de la conducta  
maternal  
Control neural de la conducta  
paternal  
*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). Se crió a dos gemelos univitelinos normalmente hasta los siete meses, edad en la que el pene de uno de los niños se lesionó accidentalmente durante la circuncisión. El cauterio (un instrumento que corta tejido mediante corriente eléctrica) se había ajustado demasiado alto y, en vez de eliminar 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 al niño o la niña lo que determinaba su identidad sexual. Muchos autores vieron en este caso un triunfo de la socialización sobre la biología.

Por desgracia, 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, amenazaba con suicidarse, por lo que su familia y los médicos estuvieron de acuerdo en cambiarle nuevamente de sexo. Se interrumpió el tratamiento con estrógenos que había estado recibiendo, 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 la verdadera identidad 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 de 2002 —*Sexo: desconocido*, en canal Nova— se recogieron entrevistas con David, su madre, el doctor Diamond y otras personas implicadas en este desdichado caso. Lamentablemente, David perdió después su trabajo, el matrimonio se separó y en mayo de 2004, a los 38 años de edad, se suicidó.

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 dimorfas**, 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 importante en el desarrollo y control de las conductas sexualmente dimorfas.

En este capítulo se describe el desarrollo sexual masculino y femenino y luego se aborda el tema del control neural y hormonal de las dos conductas sexualmente dimorfas 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 hombre o una mujer. En este apartado se analizan las principales particularidades del desarrollo sexual.

## Producción de gametos y fertilización

Todas las células del cuerpo humano (excepto los espermatozoides y los óvulos) tienen veintitrés pares de cromosomas. El ADN que constituye estos cromosomas contiene la información genética que programa el desarrollo de un ser humano. Nos enorgullecemos de nuestra capacidad para crear circuitos computarizados en miniatura en *chips* de silicio, pero este logro resulta primitivo si consideramos que el anteproyecto de un ser humano es demasiado pequeño para poder percibirse a simple vista.

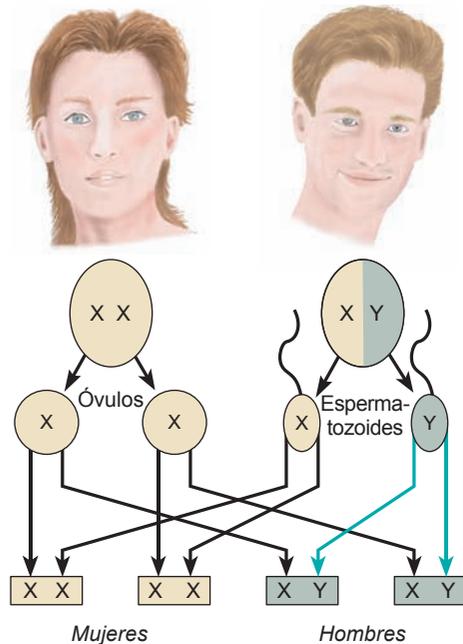
La producción de **gametos** (óvulos y espermatozoides; *gamein* significa «casarse») tiene lugar mediante una forma especial de división celular, un proceso que da lugar a células que contienen un miembro de cada uno de los veintitrés pares de cromosomas. El desarrollo del ser humano se inicia en el momento de la fertilización, cuando se unen un espermatozoide y un óvulo, que

**conducta sexualmente dimorfa** Conducta que presenta formas diferentes o que tiene diferentes probabilidades de producirse o que ocurre en circunstancias distintas en machos y en hembras.

**gameto** Célula reproductora madura: un espermatozoide o un óvulo.

**Figura 5.1** ▶ Determinación del sexo

El sexo de la descendencia depende de si el espermatozoide que fertiliza al óvulo es portador de un cromosoma X o un cromosoma Y.



pasan a compartir sus veintitrés cromosomas individuales para reconstituir los veintitrés pares de cromosomas.

El sexo genético de una persona se determina en el momento de la fertilización del óvulo 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 consta de dos **cromosomas sexuales**, y estos determinan si el descendiente será niño o niña.

Existen dos tipos de cromosomas sexuales: cromosomas X y cromosomas Y. Las hembras tienen dos cromosomas X (XX); por lo tanto, todos los óvulos de una mujer contienen un cromosoma X. Los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y (XY). Cuando los cromosomas sexuales de un hombre se dividen, la mitad de los espermatozoides contienen un cromosoma X y la otra mitad, un cromosoma Y. Un espermatozoide portador de un cromosoma Y da lugar a un óvulo fertilizado XY; por lo tanto, a un hombre. Un espermatozoide portador de un cromosoma X da lugar a un óvulo fertilizado XX; por consiguiente, a una hembra (véase la **Figura 5.1**).

## Desarrollo de los órganos sexuales

Los varones y las mujeres difieren en muchos aspectos: sus cuerpos son diferentes, partes de su cerebro son diferentes y sus conductas reproductoras son diferentes. ¿Todas estas diferencias están codificadas directamente

en el minúsculo cromosoma Y, el único componente de la dotación genética que distingue a los varones de las mujeres? 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 que se desarrolle el cuerpo de cada sexo. La exposición a hormonas sexuales, tanto antes como después del nacimiento, es la causa de nuestro dimorfismo sexual. Lo que controla el cromosoma Y es el desarrollo de las glándulas que producen las hormonas sexuales masculinas.

## Gónadas

Existen tres categorías generales de órganos sexuales: las gónadas, los órganos sexuales internos y los genitales externos. Lo que primero se desarrollan son las **gónadas** —testículos u ovarios—. Las gónadas (del término griego *gonos*, «procreación») tienen una doble función: producen óvulos o espermatozoides y segregan hormonas. En la sexta semana del desarrollo prenatal, los fetos de hombre y de mujer son idénticos: ambos sexos tienen un par de gónadas indiferenciadas idénticas, que pueden convertirse ya sea en testículos, ya sea en ovarios. El factor que controla su evolución parece ser un gen singular del cromosoma Y, denominado **Sry** (del inglés *Sex-determining region Y*). Este gen produce una proteína que se une al ADN de las células de las gónadas indiferenciadas y hace que se conviertan en testículos. (Se crea o no, las palabras «testículos» y «testificar» tienen la misma raíz, que significa «ser testigo». Cuenta la leyenda que los antiguos romanos colocaban su mano derecha sobre sus genitales mientras juraban que dirían la verdad ante el tribunal. Solo los hombres podían testificar). Sin el gen *Sry*, las gónadas indiferenciadas se convierten en ovarios (Sinclair y cols., 1990; Smith, 1994; Koopman, 2001). De hecho, se conocen pocos casos de varones XX, una anomalía que puede ocurrir cuando el gen *Sry* se transloca del cromosoma Y al cromosoma X durante la producción del esperma paterno (Warne y Zajac, 1998). (Para certificar que las aspirantes a participar en las pruebas olímpicas femeninas en Atlanta en 1996 no tenían el gen *Sry*, se utilizó una prueba basada en un sondeo molecular de este gen). Aunque el gen *Sry* inicia el proceso de diferenciación gonadal, se necesitan al menos otros dos genes para completar este proceso (Nikolova y Vilain, 2006).

**cromosoma sexual** Los cromosomas X e Y, que determinan el sexo de un organismo. Normalmente, los individuos XX son hembras y los XY son machos.

**gónada** Ovario o testículo.

**sry** Gen del cromosoma Y cuyo producto prepara a las gónadas no diferenciadas de un feto para desarrollarse como testículos.

Una vez que las gónadas se han desarrollado, se desencadena una serie de acontecimientos que determinan el sexo 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 influyen en el desarrollo de los órganos sexuales de una persona y de su cerebro. Estos efectos son permanentes: una vez que se sigue 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 ocurren en una etapa posterior de la vida, después de que los órganos sexuales se hayan desarrollado. Por ejemplo, las hormonas activan la producción de los espermatozoides, posibilitan la erección y la eyaculación e inducen la ovulación. Dado que los cuerpos de varones y mujeres adultos se han organizado de manera diferente, las hormonas sexuales tendrán efectos activadores distintos en los dos sexos.

## 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 hombre. Sin embargo, durante el tercer mes de gestación solo se desarrolla uno de estos precursores, y el otro desaparece. El precursor de los órganos sexuales femeninos internos, que da lugar a las *fimbrias* y las *trompas de Falopio*, el *útero* y los dos *tercios internos de la vagina*, se llama **sistema de Müller**. El precursor de los órganos sexuales internos masculinos, que da lugar al *epidídimo*, el *conducto deferente*, las *vesículas seminales* y la *próstata*, se denomina **sistema de Wolff**. Estos sistemas reciben el nombre de sus descubridores, Müller y Wolff (véase la **Figura 5.2**).

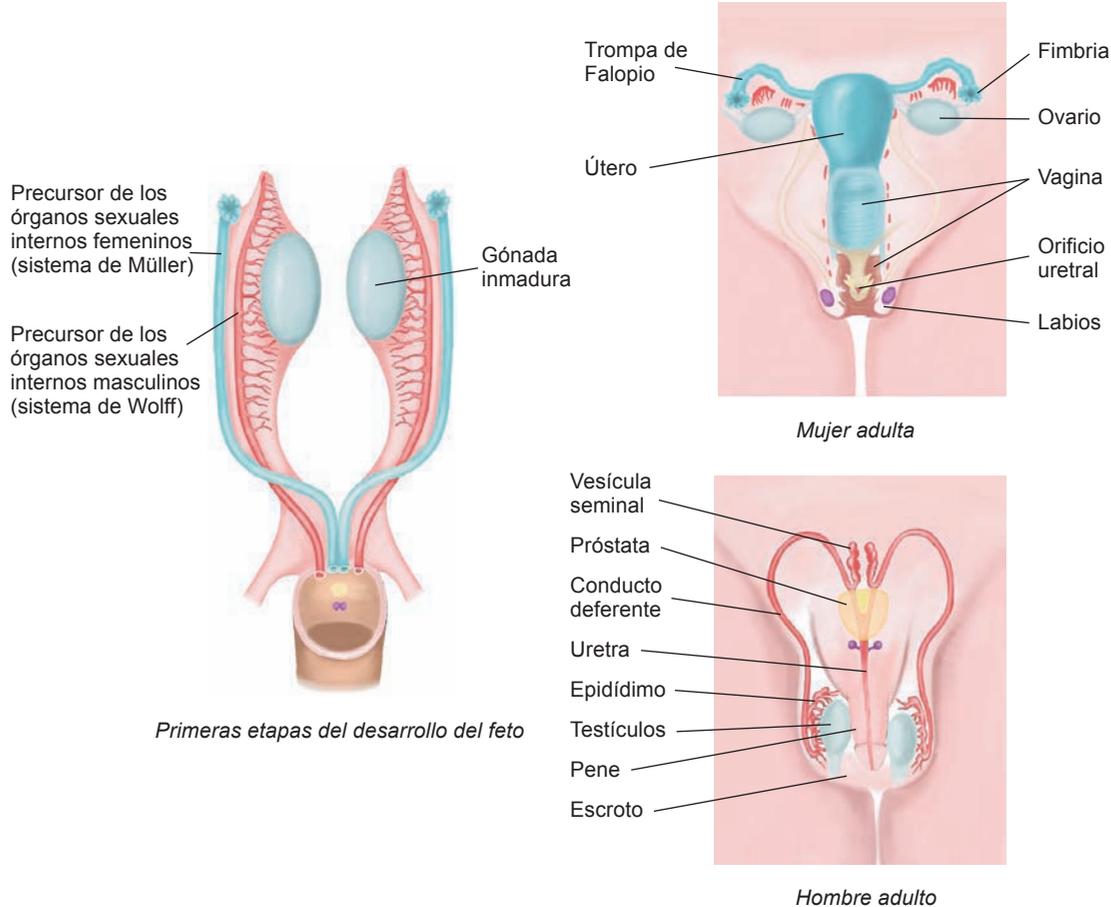
**efecto organizador** (de una hormona) Efecto de una hormona sobre la diferenciación y el desarrollo tisular.

**efecto activador** (de una hormona) Efecto de una hormona que ocurre 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 5.2 ▶ Desarrollo de los órganos sexuales internos



El sexo de los órganos sexuales internos de un feto depende de la presencia o ausencia de hormonas segregadas por los testículos: si dichas 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. (El síndrome de Turner, una alteración del desarrollo sexual que explicaremos más adelante, aporta pruebas de ello). Por el contrario, las células del sistema de Wolff (el sistema masculino) no se desarrollan a no ser que las estimule una hormona. Así pues, los testículos segregan dos tipos de hormonas. El primero, una hormona peptídica denominada **hormona inhibidora del sistema de Müller**, que hace exactamente lo que indica su nombre: impide el desarrollo del sistema de Müller (femenino); por consiguiente, tiene un **efecto desfeminizante**. El segundo, un grupo de hormonas esteroides llamadas **andrógenos**, que 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**.

La masculinización depende de dos andrógenos distintos. El primero, la **testosterona**, que es segregada por los testículos y recibe su nombre por su relación con estas glándulas. Una enzima denominada *5-alfa-reductasa* convierte parte de la testosterona en otro andrógeno, conocido como **dihidrotestosterona**.

Las hormonas ejercen sus efectos sobre sus células «diana» estimulando los receptores hormonales apropiados. Así pues, el precursor de los órganos sexuales internos masculinos —el sistema de Wolff— contiene receptores de andrógenos acoplados con mecanismos celulares que *impulsan* 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 de la hormona inhibidora del sistema de Müller que *impiden* el crecimiento y la división. De este modo, si está presente la hormona inhibidora del sistema de Müller se inhibe el desarrollo de los órganos sexuales internos femeninos.

El hecho de que los órganos sexuales internos del embrión humano sean bisexuales y tengan la posibilidad de desarrollarse, ya sea como hombre, ya sea como mujer, lo demuestran espectacularmente dos trastornos genéticos: el *síndrome de insensibilidad a los andrógenos* y el *síndrome del conducto mülleriano persistente*. Algunas personas son insensibles a los andrógenos, es decir, presentan el **síndrome de insensibilidad a los andrógenos**, uno de los trastornos más acertadamente denominados (Money y Ehrhardt, 1972; McLean, Warne y Zajac, 1995). La causa de este síndrome es una mutación genética que

impide la formación de receptores de andrógenos funcionales. (El gen para los receptores de andrógenos se localiza en el cromosoma X). Las gónadas primordiales de un feto genéticamente masculino con síndrome de insensibilidad a los andrógenos se convierten en testículos y segregan tanto la hormona inhibidora del sistema de Müller como andrógenos. La falta de receptores de andrógenos impide que los andrógenos ejerzan su efecto masculinizante y, por ello, el epidídimo, los conductos deferentes, las vesículas seminales y la próstata no pueden desarrollarse. Sin embargo, la hormona inhibidora del sistema de Müller sigue ejerciendo su efecto desfeminizante e impide que se desarrollen los órganos sexuales internos femeninos, de modo que el útero, la fimbria y las trompas de Falopio no se desarrollan y la vagina es poco profunda. Los genitales externos son femeninos y en la pubertad se desarrolla un cuerpo de mujer. Por supuesto, al carecer de útero y ovarios, estas personas no pueden tener hijos (véase la **Figura 5.3**).

El segundo trastorno genético, el **síndrome del conducto de Müller persistente**, puede deberse a dos causas: o bien a un fallo en la producción de la hormona inhibidora del sistema de Müller, o bien a la falta de receptores para esta hormona (Warne y Zajac, 1998). Cuando este síndrome se manifiesta en varones genéticos, los andrógenos ejercen su efecto masculinizante pero no se produce la desfeminización. Por lo tanto, la persona nace con los *dos* conjuntos de órganos sexuales

**hormona inhibidora del sistema de Müller** Péptido segregado por los testículos del feto, que inhibe el desarrollo del sistema de Müller, el cual, sin su efecto, se convertiría en los órganos sexuales internos femeninos.

**efecto desfeminizante** Efecto de una hormona que actúa en las primeras etapas del desarrollo, reduciendo o impidiendo el desarrollo posterior de características anatómicas o comportamentales características de las hembras.

**andrógeno** Hormona esteroide sexual masculina. La testosterona es el andrógeno más importante en los mamíferos.

**efecto masculinizante** Efecto de una hormona que actúa en las primeras etapas tempranas del desarrollo induciendo el desarrollo posterior de características anatómicas o comportamentales características de los machos.

**testosterona** El principal andrógeno que existe en los machos.

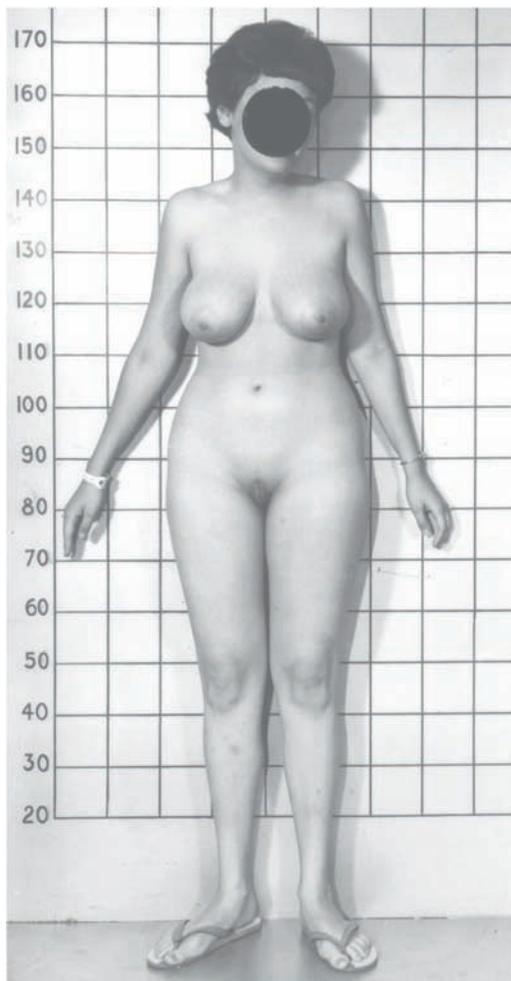
**dihidrotestosterona** Andrógeno que se produce a partir de la testosterona mediante la acción de la enzima 5-alfa-reductasa.

**síndrome de insensibilidad a los andrógenos** Cuadro clínico ocasionado por la carencia congénita de receptores funcionales de andrógenos. En una persona con cromosomas sexuales XY origina el desarrollo de una mujer con testículos pero sin órganos sexuales internos.

**síndrome del conducto de Müller persistente** Trastorno debido a la inexistencia congénita de la hormona inhibidora del sistema de Müller o de receptores para esta hormona. En el macho causa el desarrollo de órganos sexuales internos tanto masculinos como femeninos.

### Figura 5.3 ▶ Mujer XY que presenta el síndrome de insensibilidad a los andrógenos

(De Money, J. y Ehrhardt, A. A.: *Man and Woman, Boys and Girls*. Copyright © 1973 The Johns Hopkins University Press, Baltimore, Maryland. Reproducido con autorización.)



internos, el masculino y el femenino. La existencia de órganos sexuales femeninos adicionales por lo general interfiere en el funcionamiento normal de los órganos sexuales masculinos.

Hasta aquí hemos hablado solo de las hormonas sexuales masculinas. ¿Y lo que respecta al desarrollo sexual prenatal femenino? Una anomalía cromosómica indica que para que se desarrolle el sistema de Müller no son necesarias las hormonas producidas por los órganos sexuales femeninos. Esto ha dado lugar al dicho: «la tendencia de la Naturaleza es crear hembras». Las personas con **síndrome de Turner** solo tienen un cromosoma sexual: un cromosoma X (por lo 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 procede de la madre,

lo cual 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 que se produzcan los ovarios, tampoco se desarrollan estas glándulas. Sin embargo, aunque las personas con síndrome de Turner no tienen gónadas, se desarrollan como mujeres, con órganos sexuales internos femeninos y genitales externos normales —prueba de que los fetos no necesitan los ovarios o las hormonas que estos producen para desarrollarse como hembras—. Por supuesto, se les ha de administrar estrógenos para inducirles la pubertad y la maduración sexual. Tampoco pueden tener hijos, ya que sin ovarios no pueden producir óvulos.

## 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 en las mujeres (véase la *Figura 5.4*). Como acabamos de ver, los genitales externos no necesitan la estimulación de las hormonas sexuales femeninas para convertirse en femeninos: se desarrollan así de manera natural. Sin embargo, en presencia de la dihidrotestosterona, los genitales externos se convierten en masculinos. Así pues, el sexo 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 pese a carecer de ovarios. Las personas con síndrome de insensibilidad a los andrógenos también tienen genitales externos femeninos porque sin receptores de andrógenos sus células no pueden responder a los andrógenos producidos por sus testículos.

En la *Figura 5.5* se resumen los factores que controlan el desarrollo de las gónadas, los órganos sexuales internos y los genitales (véase la *Figura 5.5*).

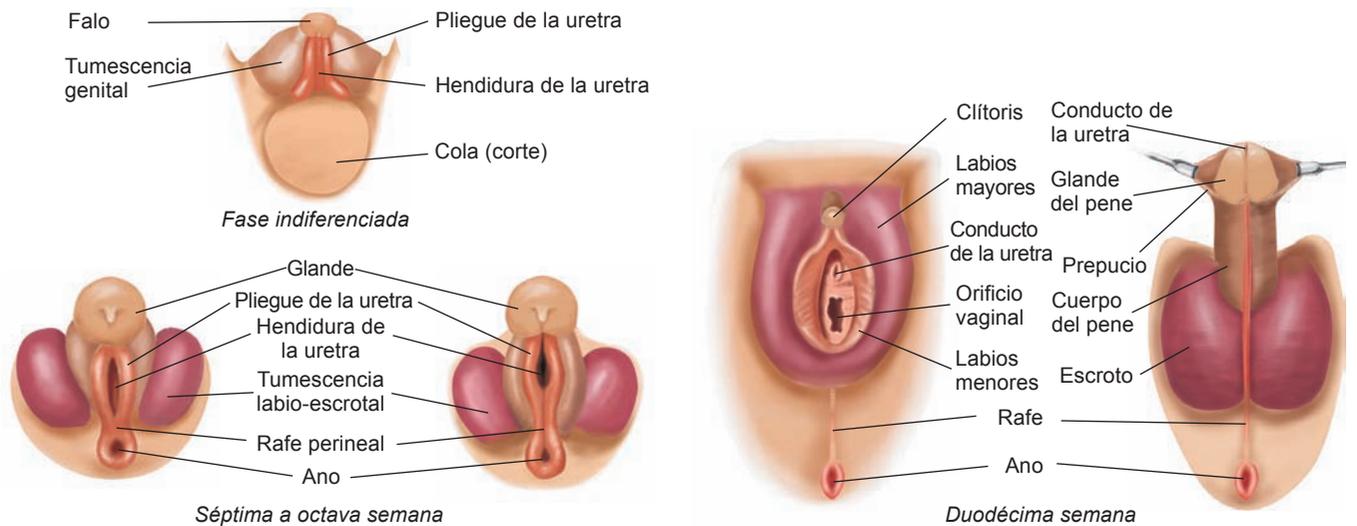
## Maduración sexual

Los caracteres sexuales *primarios* incluyen las gónadas, los órganos sexuales internos y los genitales externos. Estos órganos existen en el momento del nacimiento. Los caracteres sexuales *secundarios*, tales como el desarrollo de las mamas y el ensanchamiento de caderas, o la barba y la voz grave, no se manifiestan hasta la pubertad. Sin ver sus genitales, tenemos que descifrar el sexo de un preadolescente por su corte de pelo o su manera

**síndrome de Turner** Existencia de un único cromosoma sexual (un cromosoma X). Se caracteriza por la ausencia de ovarios, siendo, por lo demás, los órganos sexuales y los genitales femeninos normales.

**Figura 5.4 ▶ Desarrollo de los genitales externos**

(Modificado de Spaulding, M. H., en *Contributions to Embryology*, vol. 13. Washington, DC: Carnegie Institution of Washington, 1921.)



de vestir ya que los cuerpos de los chicos y las chicas son bastante similares. Sin embargo, en la pubertad las gónadas reciben estimulación para que produzcan sus hormonas, y estas hormonas hacen que la persona madure sexualmente. El inicio de la pubertad tiene lugar cuando células del hipotálamo segregan hormonas liberadoras de **gonadotropinas** (GnRH), las cuales estimulan la producción y liberación de dos hormonas gonadotropas en el lóbulo anterior de la hipófisis, la adenohipófisis. Las gonadotropinas, u hormonas gonadotropas («dirigidas hacia las gónadas») estimulan a las gónadas para que produzcan *sus* hormonas. De estas depende, en última instancia, la maduración sexual (véase la **Figura 5.6**).

Las dos hormonas gonadotropas son la **hormona folículoestimulante (HFE)** y la **hormona luteinizante (HL)**,

denominadas así por los efectos que producen en las hembras (la producción de un *folículo* y su posterior

**hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH)** Hormona hipotalámica que estimula a la adenohipófisis para que segregue gonadotropinas.

**gonadotropina** (u hormona gonadotropa) Hormona segregada por la adenohipófisis, que ejerce un efecto estimulador sobre las células de las gónadas.

**hormona folículoestimulante (HFE)** Hormona segregada por la adenohipófisis, que origina el desarrollo del folículo ovárico y la maduración del óvulo.

**hormona luteinizante (HL)** Hormona segregada por adenohipófisis, que causa la ovulación y hace que el folículo ovárico se transforme en el cuerpo lúteo.

**Figura 5.5 ▶ Control hormonal del desarrollo**

Diagrama esquemático del control hormonal del desarrollo de los órganos sexuales internos.

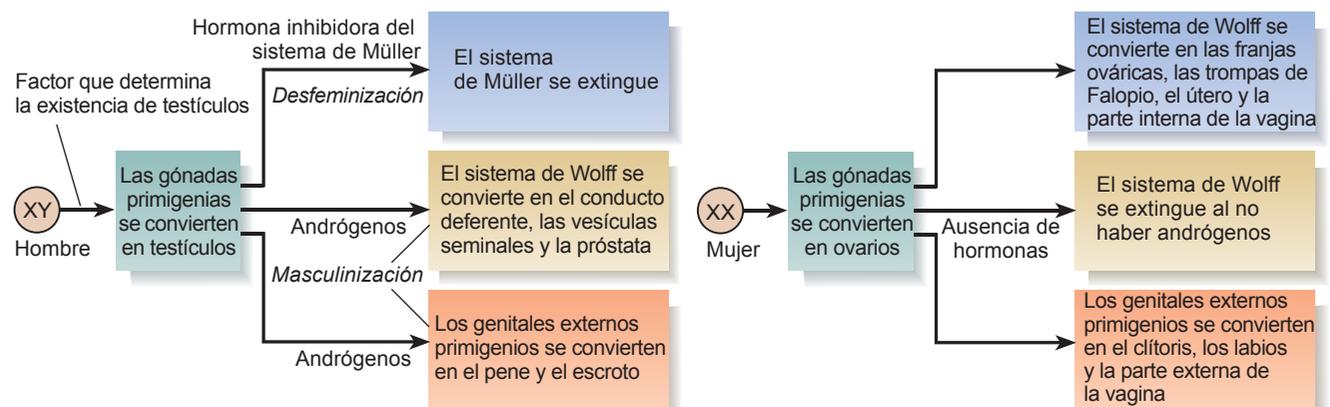
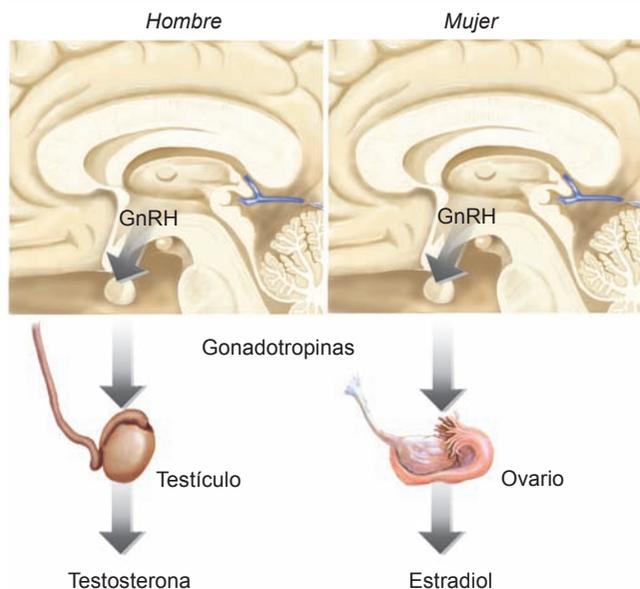


Figura 5.6 ▶ Maduración sexual

La pubertad sexual se inicia cuando el hipotálamo segrega hormonas liberadoras de gonadotropinas, las cuales activan la secreción de gonadotropinas en la adenohipófisis.



*luteinización*, que se describirán en el siguiente apartado 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 intercambia la hipófisis en ratas macho y hembra, los ovarios y los testículos responden perfectamente a las hormonas segregadas por la nueva hipófisis (Harris y Jacobsohn, 1951-1952).

A lo largo de más de un siglo, ha ido disminuyendo en los países desarrollados la edad a la que los niños (especialmente las niñas) alcanzan la pubertad, seguramente debido a una 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 (pensemos en una gimnasta olímpica), mientras que las chicas obesas suelen alcanzar la pubertad antes (Frisch, 1990). Como veremos en el Capítulo 7, la *leptina*, una hormona peptídica segregada por los adipocitos bien nutridos, proporciona al cerebro una importante señal relativa a la cantidad de tejido graso del cuerpo, de modo que si la grasa corporal aumenta, el nivel de leptina en sangre aumenta e indica al cerebro que suprima el apetito. Esta hormona también parece intervenir determinando el inicio de la pubertad en las hembras. Chehab y cols. (1997) inyectaron diariamente leptina a ratones hembra jóvenes, y aunque los efectos de reducción del apetito causados por las inyecciones provocaron la disminución del peso corporal del animal, estas ratas alcanzaron la pubertad antes que los ratones a los que se les había

administrado 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 gonadotropas (que suelen llamarse *gonadotropinas*), las gónadas segregan hormonas sexuales esteroideas. Así, los ovarios producen **estradiol**, un tipo de hormonas conocidas como **estrógenos**, y, como vimos, 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, deteniendo así el crecimiento esquelético. El estradiol provoca también el desarrollo de las mamas, el crecimiento de la mucosa uterina, cambios en los depósitos de grasa corporal y la maduración de los genitales femeninos. En los varones, los andrógenos estimulan el crecimiento del vello facial, el de las axilas y el púbico, agravan la voz, alteran la línea capilar de la cabeza (causando a menudo calvicie más tarde), estimulan el desarrollo muscular y provocan el desarrollo de los genitales. Esta descripción omite dos caracteres sexuales secundarios femeninos: el vello de las axilas y el púbico, ya que estos caracteres no se deben al estradiol sino a los andrógenos segregados por la corteza de las glándulas suprarrenales. Incluso un hombre 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 5.1 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 5.1**).

La doble posibilidad 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 un tumor dependiente de andrógenos) le crecerán pechos y su vello facial se volverá más fino y suave. Sin embargo, su voz seguirá siendo grave ya que el alargamiento de la laringe es permanente. Por el contrario, una mujer que reciba altos niveles de andrógenos (generalmente, debido a un tumor que segregue andrógenos) desarrollará barba y su voz se volverá más grave.

**estradiol** Principal estrógeno en muchos mamíferos, incluidos los seres humanos.

**estrógeno** Tipo de hormonas sexuales que dan lugar a la maduración de los genitales femeninos, la proliferación del tejido de las mamas y el desarrollo de otros rasgos físicos característicos de las hembras.

Tabla 5.1 ► Clasificación de las hormonas esteroides sexuales

CLASE	PRINCIPAL HORMONA EN SERES HUMANOS (LUGAR EN EL QUE SE PRODUCEN)	EJEMPLOS DE SUS EFECTOS
Andrógenos	Testosterona (testículos)	Desarrollo del sistema de Wolff; producción de espermatozoides; crecimiento del vello facial, púbico y axilar; desarrollo muscular; aumento de tamaño de la laringe; inhibición del crecimiento óseo; impulso sexual en varones (¿y en mujeres?)
	Dihidrotestosterona (producida a partir de la testosterona por acción de la 5-alfa-reductasa)	Maduración de los genitales externos masculinos
	Androstenedión (glándulas suprarrenales)	En mujeres, crecimiento de vello púbico y axilar, menos importante que la testosterona y la dihidrotestosterona en varones
Estrógenos	Estradiol (ovarios)	Maduración de los genitales femeninos; crecimiento de los senos; alteraciones de 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	Gonadolibarina (GnRH) (hipotálamo)	Secreción de gonadotropinas
Gonadotropinas	Folitropina (FSH) (adenohipófisis)	Desarrollo del folículo ovárico
	Lutropina (LH) (adenohipófisis)	Ovulación; desarrollo del cuerpo lúteo
Otras hormonas	Prolactina (adenohipófisis)	Producción de leche; período refractario del macho (?)
	Oxitocina (neurohipófisis)	Excreción de leche; orgasmo; vínculos de pareja (especialmente en mujeres); vínculos con los niños
	Vasopresina (neurohipófisis)	Vínculos de pareja (especialmente en varones)

## Resumen intermedio

### Desarrollo sexual

El sexo viene determinado por los cromosomas sexuales: el par XX produce una hembra y el par XY produce un varón. Los varones son resultado de la acción del gen *Sry* sobre el cromosoma Y, que contiene el código para la producción de una proteína que a su vez hace que las gónadas primitivas se conviertan en testículos. Los testículos segregan dos tipos de hormonas, las cuales provocan que se desarrolle un hombre. La testosterona y la dihidrotestosterona (andrógenos) estimulan el desarrollo del sistema de Wolff

(masculinización), mientras que la hormona inhibidora del sistema de Müller suprime el desarrollo del sistema de Müller (desfeminización). El síndrome de insensibilidad a los andrógenos se debe a una anomalía hereditaria que afecta a los receptores de andrógenos, mientras que el síndrome del conducto mülleriano persistente se debe a una anomalía hereditaria que afecta a los receptores de la hormona inhibidora del sistema de Müller.

Por defecto, el cuerpo es femenino («la tendencia de la Naturaleza es crear una hembra»), y solo mediante la actuación de hormonas segregadas por los testículos se

convierte en un hombre. La masculinización y la defeminización se denominan efectos *organizadores* de las hormonas; los efectos *activadores* ocurren cuando ha finalizado el desarrollo. En una persona con el síndrome de Turner (X0) no se desarrollan las gónadas, pero sí se desarrollan los órganos sexuales internos y los genitales externos femeninos. Los genitales externos se desarrollan a partir de precursores comunes. Cuando no existen hormonas gonadales, los precursores adquieren la forma femenina; cuando hay andrógenos (principalmente dihidrotestosterona, que proviene de la testosterona y la acción de la 5-alfa-reductasa), adquieren la forma masculina (masculinización).

La madurez sexual se produce cuando el hipotálamo comienza a segregar hormona liberadora de gonadotropinas, que estimula en la adenohipófisis la secreción de hormona foliculoestimulante y de hormona luteinizante. Estas hormonas estimulan a las gónadas para que segreguen sus hormonas, haciendo así que maduren los genitales y que se desarrollen en el cuerpo los caracteres sexuales

secundarios (efectos activadores). La leptina, una hormona segregada por el tejido graso bien nutrido, al parecer es una de las señales que estimula el inicio de la pubertad, al menos en las hembras.

### Cuestiones para reflexionar

1. Supongamos que los padres pudieran determinar el sexo de sus hijos, por ejemplo, tomando un fármaco uno de los dos futuros padres antes de concebir al hijo. ¿Cuáles podrían ser las consecuencias?
2. Con un tratamiento hormonal apropiado, el útero de una mujer posmenopáusica puede estar preparado para que se implante en él un óvulo de otra mujer, fertilizado *in vitro*, y convertirse en madre. De hecho, varias mujeres de 50 y 60 años ya lo han hecho. ¿Qué piensa el lector de este procedimiento? ¿Debe dejarse la decisión de utilizar este procedimiento a las parejas y a sus médicos o incumbe al resto de la sociedad (representada por sus legisladores)?

## 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 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 en la conducta. En este apartado se estudian algunos de estos efectos hormonales.

### Control hormonal de los ciclos reproductores femeninos

El ciclo reproductor de los primates hembra 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.

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, glándulas que interactúan de manera que las secreciones de una afectan a las de la otra. El ciclo comienza con la secreción de gonadotropinas por parte de la adenohipófisis. Estas hormonas (especialmente la HFE) estimulan el crecimiento de los **foliculos ováricos**,

**ciclo menstrual** Ciclo reproductor femenino de la mayoría de los primates, incluidos los seres 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 femenino de los mamíferos, aparte de los primates.

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 dicigóticos (bivitelinos). 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 un nivel creciente

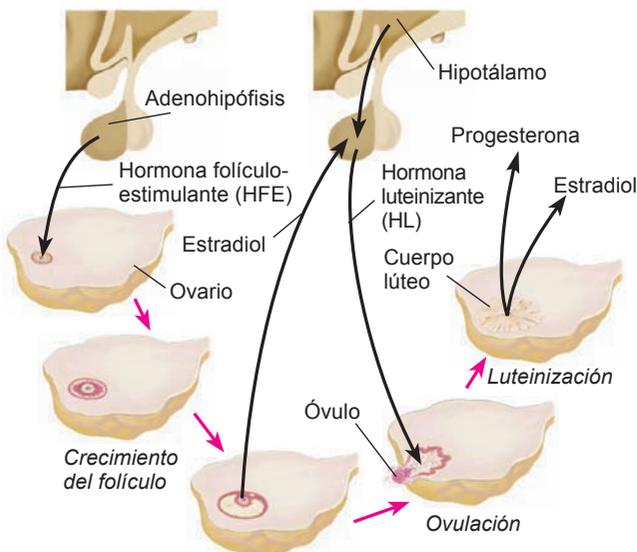
**mypsychkit**  
where learning comes to life!

### Animación 5.1 El ciclo menstrual

de estradiol acaba provocando en la adenohipófisis la liberación masiva de HL (véase la **Figura 5.7** y **MyPsychKit 5.1: 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 el **cuerpo lúteo** («cuerpo amarillo»), que produce estradiol y **progesterona** (véase la **Figura 5.7**). 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. 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.

**Figura 5.7** » Control neuroendocrino del ciclo menstrual



## Control hormonal de la conducta sexual de animales de laboratorio

Resulta difícil estudiar las interacciones entre las hormonas sexuales y el cerebro humano, y para ello tenemos que dirigir nuestra atención hacia dos fuentes de información: los experimentos con animales y varios trastornos del desarrollo en seres humanos, que nos sirven como «experimentos» de la propia naturaleza. Consideremos, en primer lugar, los datos obtenidos en investigaciones con animales de laboratorio.

### Machos

La conducta sexual de los machos es muy diversa, aunque las características esenciales de *penetración* (introducción del pene en la vagina de la hembra), *empuje de la pelvis* (movimientos rítmicos de los cuartos traseros, que causan la fricción de los genitales) y *eyaculación* (emisión de semen) son propias de todos los mamíferos machos. Los seres 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 se ha estudiado más que la de cualquier otro animal de laboratorio (Hull y Domínguez, 2007). Las ratas macho alcanzan la madurez sexual entre los 45 y los 75 días de edad. Cuando una rata macho encuentra una hembra receptiva, dedica cierto tiempo a acariciar con el hocico y olfatear su cara y sus genitales, luego la monta y realiza rápidos movimientos pélvicos poco profundos. Si encuentra su vagina, hace un movimiento con mayor profundidad, consigue penetrarla y luego desmonta. La monta varias veces, logrando la penetración en la mayoría de las ocasiones. Después de ocho a quince penetraciones, con un intervalo de un minuto aproximadamente (cada una dura solo alrededor de un cuarto de segundo), el macho eyacula.

Después de la eyaculación el macho refrena su actividad sexual durante un cierto período de tiempo (minutos en la rata). La mayoría de los mamíferos vuelven a

**folículo ovárico** Grupo de células epiteliales que rodean al ovocito, el cual se convierte en óvulo.

**cuerpo lúteo** Grupo de células que se desarrollan a partir del folículo ovárico después de la ovulación. Segrega estradiol y progesterona.

**progesterona** Hormona esteroide producida por los ovarios que mantiene el revestimiento endometrial del útero durante la última parte del ciclo menstrual y la gestación. Junto con el estradiol promueve la receptividad en los mamíferos hembra con ciclos de estro.

En un uno de los estudios más atípicos de la literatura sobre el tema, Beamer, Bermant y Clegg (1969) estudiaron la capacidad de un carnero 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 lo estamos inventando). Los disfraces no engañaron a los machos: al parecer, reconocen a sus anteriores parejas por su olor y dejan de interesarse por 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 (y si no es verdad, debería serlo). El que fuera 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», respondió.

copular varias veces y por último presentan una pausa más prolongada, denominada **período refractario**, después de eyacular. (El término procede del latín *refringere*: «interrumpir»). En algunos mamíferos se observa un fenómeno interesante: si a un macho «exhausto» de copular repetidas veces con la misma hembra se le presenta otra hembra, empieza a responder rápidamente —a menudo, tan rápido como hizo en su contacto inicial con la primera hembra—. Y si se le presentan sucesivamente nuevas hembras, se puede mantener alta su actividad sexual durante un período de tiempo prolongado. Es indudable que este fenómeno es importante en las especies en las que un único macho insemina a todas las hembras de su harén, si bien en las especies en las que existe aproximadamente el mismo número de machos que de hembras con actividad reproductora es menos probable que actúen así.

La conducta sexual de los roedores macho 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.

Hay otras hormonas que intervienen en el control de la conducta sexual masculina. La **oxitocina** es una hormona que produce la neurohipófisis (o hipófisis posterior) y que provoca la contracción de los conductos galactóforos (de leche) de las mamas, causando así la secreción de leche en las hembras en período de lactancia. Esta hormona también la producen los machos, en los que obviamente no interviene en la lactancia. La oxitocina se libera en el momento del orgasmo tanto en machos como en hembras y parece contribuir a las contracciones de la musculatura lisa del sistema de eyaculación masculino y de la vagina y el útero (Carmichael y cols., 1987; Carter, 1992). Los efectos de la liberación de esta hormona pueden observarse fácilmente en mujeres lactantes, quienes a menudo expulsan algo de leche en el momento del orgasmo. La oxitocina desempeña un papel en el establecimiento de los vínculos de pareja, fenómeno que examinaremos más adelante en este capítulo.

## Hembras

Describir a las hembras de los mamíferos como participantes pasivos en la cópula es algo habitual. Es cierto que en algunas especies el papel de la hembra durante la cópula es meramente el de asumir una postura de exposición de sus genitales al macho. Esta conducta se denomina **lordosis** (del griego *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 para iniciar la cópula es muy activa. En efecto, si un macho intenta copular con un roedor hembra que no esté en estro, este 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 despliega las conductas típicas de su especie. Por ejemplo, saltos rápidos y de corta duración, así

**efecto Coolidge** Efecto reconstituyente que produce presentar una nueva pareja sexual a un macho que, aparentemente, ha quedado «exhausto» debido a su actividad sexual.

**período refractario** Período de tiempo después de una determinada acción (por ejemplo, la eyaculación del macho) durante el que esta acción no puede ocurrir de nuevo.

**oxitocina** Hormona segregada por la neurohipófisis. Provoca la contracción de la musculatura lisa de los conductos lácteos de la mama, el útero y el sistema de eyaculación masculino. También actúa como neurotransmisor en el cerebro.

**lordosis** Reflejo medular sexual que se observa 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.

como movimientos rápidos de las orejas, que los machos encuentran irresistibles (McClintock y Adler, 1978).

La conducta sexual de los roedores hembra depende de las hormonas gonadales presentes durante el estro: el estradiol y la progesterona. En ratas, el estradiol aumenta unas 40 horas antes de que la hembra se vuelva receptiva, y justo antes del inicio de la receptividad, el cuerpo lúteo comienza a segregar grandes cantidades de progesterona (Feder, 1981). Las ratas ovariectomizadas (ratas a las que se les han extirpado los ovarios) no son sexualmente activas. Aunque la receptividad sexual puede producirse en roedores ovariectomizados mediante la administración de elevadas dosis de estradiol, el tratamiento más efectivo es el que reproduce la secuencia normal de hormonas: una pequeña cantidad de estradiol, seguido de progesterona. La progesterona por sí sola no resulta eficaz; por lo tanto el estradiol «prepara» (efecto de *priming*) su eficacia. Este efecto de preparación del estradiol lleva 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 describen más adelante en este capítulo.

Los estudios que han empleado mutaciones dirigidas confirman la importancia del estradiol y la progesterona en la conducta sexual de los 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; Lydon y cols. (1995) observaron efectos similares en ratones hembra sin receptores de progesterona.

La administración de estradiol seguido de progesterona tiene tres efectos en las ratas hembra: aumenta su receptividad, su proceptividad y la atracción que ejercen sobre el macho. La *receptividad* se refiere a la capacidad y disposición para copular (para aceptar los avances del macho, manteniéndose quieta y adoptando lordosis cuando este intenta montarla). La *proceptividad* se refiere al deseo de la hembra de copular, demostrado por el hecho de buscar al macho y realizar conductas que tienden a excitar el interés sexual de este. Y la *atracción* hace referencia a los cambios fisiológicos y comportamentales que afectan al macho. Las ratas macho (al igual que muchos otros mamíferos macho) responden más a las hembras que están en período de estro («en celo»). Los machos ignorarán a una hembra ovariectomizada (a la que se le han extirpado los ovarios), pero la inyección de estradiol y progesterona restituirá su atractivo (y también cambiará su conducta ante el macho). Los estímulos que incitan el interés sexual de las ratas macho incluyen el olor y la conducta de la hembra. En algunas especies también influyen en el atractivo sexual cambios visibles, tales como la turgencia de la piel de la región genital del mono hembra.

Aunque en las mujeres no se observan cambios físicos obvios durante el período fértil de su ciclo menstrual, estas presentan ciertos cambios sutiles. Roberts y cols. (2004) tomaron fotos de la cara de varias mujeres durante el período fértil y el no fértil de su ciclo menstrual y encontraron que tanto hombres como mujeres consideraban que eran más atractivas las fotografías tomadas durante el período fértil. (A las mujeres fotografiadas no se les dijo el objetivo del estudio hasta más tarde con el fin de prevenir que, sin darse cuenta, cambiaran su expresión facial de un modo tal que sesgara los resultados).

## 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 a 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 le administran estradiol y progesterona). Por suerte para los experimentadores, en las ratas y en varias otras especies de roedores, que nacen en un estado bastante inmaduro, este período crítico tiene lugar poco después del nacimiento. Así, si se castra a 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 comportamental y la masculinización comportamental. La *desfeminización comportamental* 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 más adelante, este efecto se consigue suprimiendo el desarrollo de los circuitos neurales que controlan la conducta sexual de la hembra. Por ejemplo, si se ovariectomiza 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 comportamental* alude al efecto organizador de los andrógenos, que permite a los animales mostrar de adultos una 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 se le administra en la edad adulta testosterona en vez de estradiol y progesterona, presentará la conducta de monta e intentará copular con hembras receptoras (Para referencias de estudios específicos, véase Breedlove, 1992, y Carter, 1992). (Véase la **Figura 5.8**).

## Efectos de las feromonas

Las hormonas transmiten mensajes de una parte del cuerpo (la glándula secretora) a otra (el tejido con receptores para la hormona). Otra clase de sustancias químicas, denominadas **feromonas**, transmiten 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 vocablo griego *pherien*, «transportar», y *horman*, «excitar». Así, 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 grupos de ratones hembra se establecen juntos, sus ciclos de estro se ralentizan 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 Vandenberg** (Vandenberg, 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 Whitten como el efecto Vandenberg están provocados por un conjunto de componentes que solo están presentes en la orina de machos adultos ilesos (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. Este efecto se debe asimismo a una sustancia segregada en la orina de un macho intacto —pero no en la de uno que ha sido castrado—. Por lo tanto, la presencia de un ratón macho ante una hembra preñada puede impedir el nacimiento de crías que llevan los genes de otro macho; posteriormente, él mismo fecundará a la hembra. Este fenómeno tiene ventajas incluso para la hembra pues el hecho de que el nuevo macho haya conseguido dominar el territorio del antiguo indica que, seguramente, está más sano y es más fuerte y que, en consecuencia, sus genes contribuirán a la formación de una camada con más posibilidades de sobrevivir.

La detección de los olores se logra mediante los bulbos olfativos, que constituyen el sistema olfativo principal. Sin embargo, alguno de los efectos que ejercen las feromonas sobre los ciclos de reproducción parecen estar mediados por otro órgano sensitivo, el **órgano vomeronasal (OVN)**, el cual está formado por un

**Figura 5.8** ▶ Efectos organizadores de la testosterona

En el período perinatal, la testosterona masculiniza y desfeminiza la conducta sexual de los roedores.

### Tratamiento hormonal

Inmediatamente después del nacimiento	Cuando la rata se ha desarrollado completamente	Conducta sexual resultante	
Ninguno	Estradiol y progesterona	Hembra: sí	Macho: no
Ninguno	Testosterona	Hembra: no	Macho: no
Efecto activador del estradiol y la progesterona en un animal no androgenizado			
Testosterona	Estradiol y progesterona	Hembra: no	Macho: no
Testosterona	Testosterona	Hembra: no	Macho: sí
Se evidencia <b>desfeminización</b> : el tratamiento con estradiol y progesterona no consigue inducir una conducta sexual femenina		Se evidencia <b>masculinización</b> : la testosterona induce una conducta sexual masculina	

**feromona** Sustancia química liberada por un animal, que afecta a la conducta o a las funciones fisiológicas de otro animal. Por lo general actúa a través del olfato o del gusto.

**efecto Lee-Boot** Retraso y finalmente desaparición del ciclo del estro en grupos de animales hembra que se alojan juntos. Lo provoca una feromona en la orina del animal. Se observó por primera vez en ratones.

**efecto Whitten** Sincronización del ciclo del estro en un grupo de hembras de ratón, lo cual solo ocurre en respuesta a una feromona en la orina del macho.

**efecto Vandenberg** Adelanto del comienzo de la pubertad que se observa en animales hembra alojadas con machos. Lo provoca una feromona que existe en la orina del macho. Se observó por primera vez 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 los efectos de ciertas feromonas.

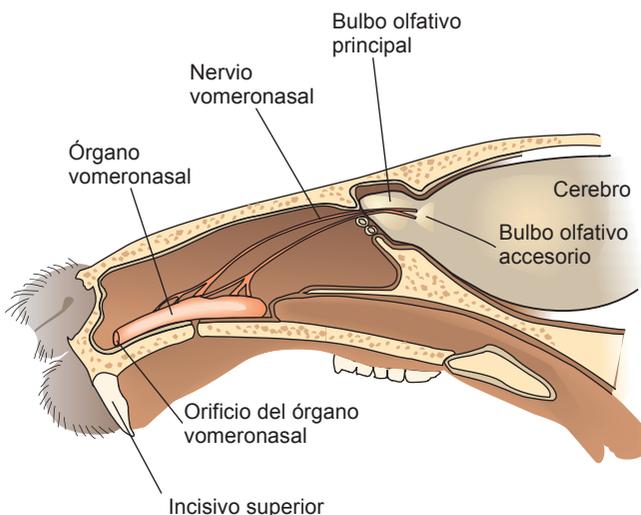
pequeño grupo de receptores sensitivos dispuestos alrededor de una bolsa conectada mediante un conducto con las fosas nasales. El órgano vomeronasal, que existe en todas las categorías de mamíferos excepto en los cetáceos (ballenas y delfines), proyecta al **bulbo olfativo accesorio**, situado detrás del bulbo olfativo (Wysocki, 1979) (véase la **Figura 5.9**). El OVN contiene unas 200 moléculas receptoras ligadas a proteínas G que detectan muchas de las sustancias químicas que actúan como feromonas (Dulac y Axel, 1995; Ryba y Tirindelli, 1997; Stowers y Marton, 2005). Estas moléculas receptoras están remotamente relacionadas con las que se encuentran en el epitelio olfativo.

La extirpación del bulbo olfativo accesorio altera los efectos Lee-Boot, Whitten, Vandenberg y Bruce; por lo tanto, el sistema vomeronasal es esencial para que se produzcan dichos fenómenos (Halpern, 1987). El bulbo olfativo accesorio envía axones al **núcleo medial de la amígdala**, que su vez proyecta al área preóptica y al hipotálamo anterior así como al núcleo ventromedial del hipotálamo (las mismas regiones a las que proyecta el bulbo olfativo principal). Por lo tanto, los circuitos neurales que median los efectos de estas feromonas parecen implicar a estas regiones. Como luego veremos, el área preóptica, la amígdala medial, el núcleo ventromedial del hipotálamo y el área preóptica medial juegan un papel importante en la conducta reproductora (véase la **Figura 5.10**).

Aunque el órgano vomeronasal puede responder a algunas moléculas que se transportan por el aire, responde sobre todo a sustancias no volátiles que se encuentran en la orina o en otras sustancias (Brennan

**Figura 5.9** ▶ Sistema olfativo accesorio de los roedores

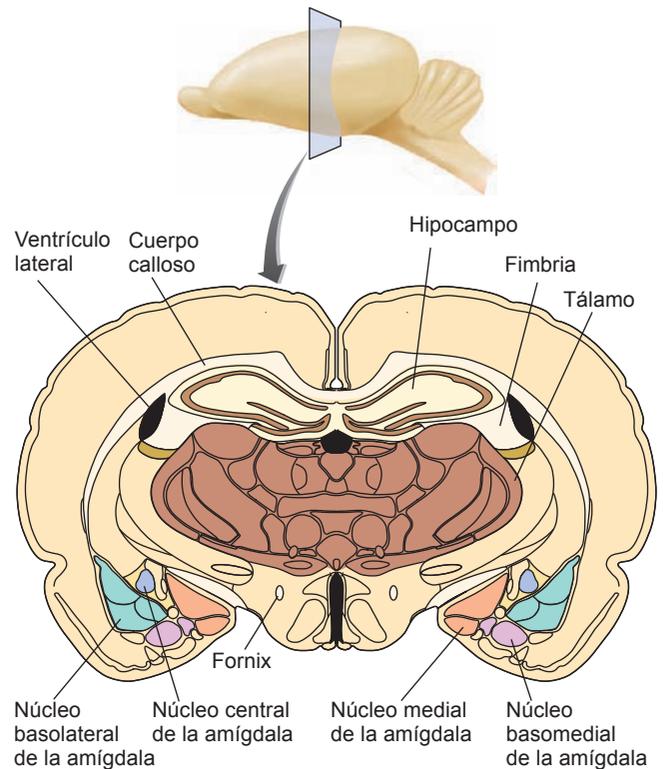
(Modificado de Wysocki, C. J., en *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1979, 3, 301-341.)



**Figura 5.10** ▶ La amígdala

Esquema de una sección transversal de un cerebro de rata en el que se muestra la localización de la amígdala.

(Modificado de Swanson, L. W.: *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*, New York: Elsevier, 1992.)



y Keverne, 2004). De hecho, la estimulación de un nervio que inerva la región nasal del hámster hace que el líquido se bombee al interior del órgano vomeronasal, lo que expone a los receptores a cualquier sustancia que pueda estar presente (Meredith y O'Connell, 1979). Esta bomba se activa cada vez que el animal encuentra un estímulo nuevo (Meredith, 1994).

Luo, Fee y Katz (2003) implantaron microelectrodos en el bulbo olfativo accesorio y registraron la actividad de neuronas individuales en ratones con libertad de movimientos mientras estos exploraban a ratones ligeramente anestesiados que los investigadores habían introducido en la jaula de experimentación. Encontraron que las neuronas del sistema vomeronasal solo

**bulbo olfativo accesorio** Estructura neural, localizada en el bulbo olfativo principal, que recibe información del órgano vomeronasal.

**núcleo medial de la amígdala** Núcleo que recibe información olfativa desde el bulbo olfativo y el bulbo olfativo accesorio. Implicado en mediar los efectos de los olores y las feromonas sobre la conducta reproductora.

respondían cuando los ratones estaban explorando activamente la boca o la región anogenital del otro animal. Además, las neuronas presentaban características de



### Animación 5.2

#### Respuestas del OVN

respuesta claramente sintonizadas, distinguiendo entre diferentes cepas de ratones y entre ratones macho y ratones hembra (véase *MyPsychKit 5.2: Respuestas del OVN*).

He y cols. (2008) utilizaron técnicas de genética molecular para obtener una cepa de ratones en los que se expresaba una tinción fluorescente en las neuronas del sistema olfativo principal y el accesorio, el cual brillaría en la oscuridad cuando se estimularan las neuronas. Luego colocaron secciones del OVN en un medio de cultivo y examinaron las células una vez que se había expuesto el tejido a orina de ratón diluida. Aunque la orina de ratón activó a muchas neuronas, solo dos o tres respondieron exclusivamente a la orina de macho y unas ocho respondieron tan solo a la orina de hembra. Parece pues que una pequeña cantidad de receptores están sintonizados específicamente con sustancias químicas segregadas por machos o por hembras. La orina de diferentes *individuos* produjo diferentes pautas de actividad de grandes cantidades de neuronas, lo que sin duda refleja la existencia de diferentes concentraciones de grandes cantidades de sustancias químicas en la orina de los animales. De hecho, como He y cols. señalan, la orina del ratón contiene varios cientos, quizá miles, de sustancias químicas diferentes.

El órgano vomeronasal juega un papel fundamental en la capacidad de un roedor para identificar el sexo de otro individuo. Si se impide la transducción de la información química en el órgano vomeronasal suprimiendo un gen (mediante la técnica *knockout*) que se precisa para este proceso (TRCP2), el ratón ya no puede distinguir los machos de las hembras (Stowers y cols., 2002). De hecho, los ratones macho con esta supresión genética intentarán aparearse tanto con machos como con hembras y no atacarán a un macho extraño que invada su territorio, como lo haría un ratón normal. Pero el hecho de que puedan tener una conducta sexual adecuada con ratones hembra —y que de hecho puedan preñarlas— indica que las señales del sistema vomeronasal no son imprescindibles para dicha conducta.

Normalmente, cuando un ratón macho huele a otro ratón, se aproxima y le olfatea la cara y la región anogenital. La orina contiene muchas sustancias no volátiles y las secreciones de las glándulas lagrimales (las lágrimas) contienen, al menos, una feromona no volátil que detecta el sistema vomeronasal (Kimoto y cols., 2005). Esta conducta de exploración permite al animal detectar sustancias químicas no volátiles segregadas por el otro animal: si este es una hembra en período de estro, el macho la corteja y se aparea con ella; si es un macho

extraño, le ataca, y si es un macho conocido (esto es, un miembro de su camada), por lo general tolerará su presencia. De modo que el sistema olfativo principal estimula la conducta de exploración cuando se detecta la presencia de otro ratón, y la información que proporciona el sistema vomeronasal determina el sexo, la condición del período de estro y la identidad del otro animal. Sin la información del OVN, la conducta sexual del animal es indiscriminada. Por el contrario, si se convierte a un animal en anósmico (incapaz de detectar olores) extirpándole los bulbos olfativos, mediante una supresión genética que impide la transducción de la información olfativa en el epitelio olfativo principal o aplicando una sustancia química que daña los receptores olfativos, no se aproximará ni olfateará a ningún otro animal y, en consecuencia, ni le atacará ni intentará aparearse con él (Mandiyani, Coats y Shah, 2005; Wang y cols., 2006).

Los machos de ciertas especies producen feromonas sexualmente atractivas que afectan a la conducta de las hembras. Por ejemplo, una feromona que se halla en la saliva de los verracos (cerdo macho) provoca la conducta sexual de las cerdas. Esta respuesta persiste incluso después de la lesión del OVN de las cerdas, lo que indica que el sistema olfativo principal puede detectar la feromona e inducir la conducta (Dorries, Adkins y Halpern, 1997). Asimismo, el sistema olfativo principal detecta algunas feromonas masculinas que atraen a las hembras. Por ejemplo, Mark y cols. (2007) encontraron que el olor del material empleado en el pesebre de un ratón macho tomado de su jaula activó a las neuronas del sistema olfativo principal y del hipocampo de las ratas hembra. El olor incluso estimuló la neurogénesis (producción de nuevas neuronas): Mark y sus colaboradores encontraron nuevas neuronas en el bulbo olfativo y el hipocampo. Por otra parte, los pesebres de las jaulas de los machos dominantes estimularon la neurogénesis más eficazmente que los pesebres de los machos subordinados.

Parece ser que al menos algunos de los fenómenos relacionados con las feromonas ocurren también en los seres humanos. McClintock (1971) estudió el ciclo menstrual de las mujeres que asistían a un colegio universitario femenino y encontró que aquellas que pasaban mucho tiempo juntas solían tener ciclos sincronizados: sus períodos menstruales se iniciaban con una diferencia de uno o dos días entre ellas. Además, las mujeres que pasaban regularmente cierto tiempo con varones solían tener ciclos más cortos que las que rara vez estaban con ellos (¿o les olían?).

Russell, Witz y Thompson (1980) obtuvieron pruebas directas de que las feromonas pueden sincronizar los ciclos menstruales de las mujeres. Los investigadores recogieron muestras diarias del sudor de las axilas de una mujer, disolvieron las muestras en alcohol y humedecieron con ellas el labio superior de un grupo de mujeres

tres veces por semana, en el orden en el que se obtuvieron las muestras. Los ciclos de las mujeres que recibieron el extracto (pero no los de sujetos control, a quienes se humedeció los labios con alcohol puro) empezaron a sincronizarse con el ciclo de la donante. Estos resultados se confirmaron en un estudio similar llevado a cabo por Stern y McClintock (1998), quienes encontraron que sustancias tomadas de la axila de mujeres cerca del momento de la ovulación alargaban los ciclos menstruales de otras mujeres, mientras que las sustancias tomadas en un momento posterior del ciclo los acortaban. Petri y cols. (2003) realizaron un experimento similar pero ellos expusieron a mujeres a extractos de sudor tomados de varones. Encontraron que el extracto (pero no así una sustancia placebo) adelantaba el comienzo del siguiente pulso de secreción de HL de las mujeres, reducía su tensión y aumentaba su relajación.

Varios estudios han encontrado que dos componentes del sudor humano tienen efectos diferentes en varones y mujeres. Singh y Bronstad (2001) dieron a oler a varones camisetas que habían sido usadas por mujeres durante varios días. Los hombres dijeron que las camisetas utilizadas por las mujeres durante la fase fértil de su ciclo menstrual olían de una forma más agradable y más *sexy* que las utilizadas durante la fase no fértil. Jacob y McClintock (2000) descubrieron que la sustancia química androgénica *androstenediona* (AND) aumenta el nivel de alerta y el estado de ánimo positivo en mujeres, pero disminuye este último en varones. Wyart y cols. (2007) encontraron que las mujeres que habían olido AND tenían un nivel más alto de cortisol (una hormona suprarrenal implicada en una serie de conductas emocionales) y decían tener un estado de ánimo más positivo y un aumento de activación sexual. En un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Savic y cols. (2001), se halló que la AND activaba el área preóptica y el hipotálamo ventromedial en mujeres, pero no en hombres; mientras que la sustancia estrogénica *estradiol* (EST) activaba el núcleo paraventricular y el hipotálamo dorsomedial en varones, pero no en mujeres.

Intervengan o no las feromonas en la atracción sexual en los seres humanos, el olor conocido de una pareja sexual ejerce probablemente un efecto positivo en la activación sexual, al igual que verla o escuchar su voz. Por lo general, no somos conscientes de ello, pero podemos identificar a otras personas basándonos en señales olfativas. Por ejemplo, en un estudio de Russell (1976) se encontró que las personas podían distinguir por el olor entre las camisetas que se habían puesto ellos y las que antes se habían puesto otras personas. Incluso podían decir si el propietario desconocido de una determinada camiseta era hombre o mujer. Así pues, es probable que los hombres y las mujeres puedan *aprender* a sentirse atraídos por el olor característico de su pareja, del mismo modo que pueden aprender

a sentirse atraídos por el sonido de su voz. En un caso como este, los olores actúan solo como claves sensitivas, no como feromonas.

¿Qué órgano de los sentidos detecta la presencia de feromonas humanas? Aunque los seres humanos tienen un pequeño órgano vomeronasal situado a lo largo del tabique nasal (cartílago que separa las fosas nasales) aproximadamente a dos centímetros del orificio de las fosas nasales (García Velasco y Mondragón, 1991), el OVN humano es un órgano residual, no funcional. La densidad de neuronas en el OVN es muy escasa, y los investigadores no han encontrado conexiones neurales entre este órgano y el cerebro (Doty, 2001). Los datos indican claramente que en la fisiología reproductora humana influyen las feromonas, pero es posible que estas señales químicas las detecte el sistema olfativo «estándar» —las células receptoras del epitelio olfativo—, no 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 sus efectos organizadores.

Si las hormonas tienen efectos organizadores sobre la conducta sexual humana, tienen que ejercer estos efectos alterando el desarrollo del cerebro. No obstante, a pesar de que hay datos claros 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 comportamentales que perduren a largo plazo. Los datos relativos a este tema se discuten posteriormente, en el apartado de orientación sexual.

## Efectos activadores de las hormonas sexuales en 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, solo es necesario el estradiol). Como indica Wallen (1990), las hormonas ováricas no solo controlan la *disposición* (o incluso, el entusiasmo) de una hembra en estro para copular, sino también su *capacidad* para ello. Es decir, una rata macho no puede copular con una hembra que no esté en estro. Incluso si pudiera dominarla y montarla, la hembra no mostraría la respuesta de lordosis y el macho no podría lograr la penetración. Por lo tanto, parece que el proceso evolutivo ha seleccionado animales que solo 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 capacidad 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 sexual, sin duda, puede ocurrir.

Aunque las hormonas ováricas *no controlan* la actividad sexual de las mujeres, sí pueden tener influencia sobre su interés sexual. Los estudios iniciales mostraron que las fluctuaciones en los niveles de hormonas ováricas solo 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 estas 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 aumento significativo del interés y la actividad sexual durante los días intermedios de los ciclos de las mujeres (Matteo y Rissman, 1984), lo que sugiere que las hormonas ováricas *influyen* en el interés sexual de las mujeres.

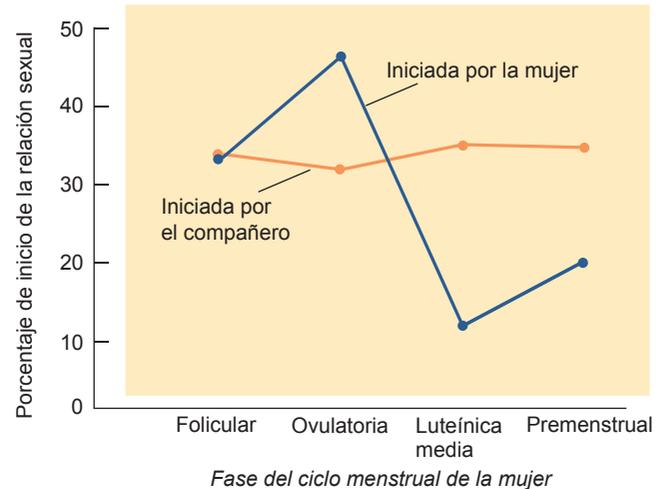
Un estudio realizado por Van Goozen y cols. (1997) apoya esta idea. Los investigadores encontraron que la actividad sexual iniciada por hombres y por mujeres tenía una relación muy diferente con el ciclo menstrual de la mujer (y por lo tanto, con su nivel de hormonas ováricas). La frecuencia con la que los hombres 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 mostraba un claro punto máximo en torno al tiempo de la ovulación, cuando los niveles de estradiol son más altos (véase la **Figura 5.11**). Bullivant y cols. (2004) encontraron que las mujeres eran más proclives a iniciar una relación sexual y a involucrarse en fantasías sexuales justo antes y durante la subida de la hormona luteinizante que estimula la ovulación.

Wallen (2001) señaló que aunque las hormonas ováricas pueden afectar al interés sexual de la mujer, su conducta también puede estar influenciada por otros

**Figura 5.11** ▶ Actividad sexual de parejas heterosexuales

Este gráfico muestra la distribución de relaciones sexuales iniciadas por el hombre y por la mujer.

(Modificado de Wallen, K., en *Hormones and Behavior*, 2001, 40, 339-357. Basado en datos de Van Goozen y cols., 1979.)



factores. Por ejemplo, si una mujer no quiere quedarse embarazada y no tiene una confianza absoluta en su método anticonceptivo, puede evitar las relaciones sexuales a mitad del ciclo, alrededor del momento de la ovulación, incluso si su posible interés sexual está en el nivel más alto. De hecho, Harvey (1987) halló que las mujeres tendían más a tener actividades de autoerotismo en esa fase. Por otra parte, es más probable que las mujeres que *quieren* quedarse embarazadas inicien la relación sexual cuando es más probable que puedan concebir.

Varios 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 principales esteroides sexuales ováricos son, por supuesto, el estradiol y la progesterona, pero estas glándulas también producen testosterona. Las glándulas suprarrenales producen otro andrógeno, la androstenediona, junto con otros esteroides corticosuprarrenales. Sin embargo, los datos existentes indican que los andrógenos por sí mismos (sin que haya estradiol) no estimulan directamente el interés sexual de las mujeres, pero sí parecen intensificar los efectos del estradiol. Por ejemplo, Shifren y cols. (2000) estudiaron a un grupo de mujeres ovariectomizadas de edad comprendida entre los 31 y 56 años que estaban recibiendo estrogenoterapia sustitutiva. Además de estrógenos, se les administró mediante un parche transcutáneo, o bien una sustancia placebo, o bien una de dos dosis diferentes de testosterona. El placebo

produjo un efecto positivo, pero la testosterona produjo un aumento incluso mayor de la actividad sexual y la frecuencia de orgasmos. Con la dosis más alta, el porcentaje de mujeres que tuvieron fantasías sexuales, se masturbaron y tuvieron relaciones sexuales aumentó el doble o el triple por encima de los valores iniciales. Estas mujeres dijeron tener un mayor grado de bienestar.

## 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 comportamental a la testosterona. Así, con niveles normales pueden ser potentes y fértiles, pero sin testosterona la producción de espermatozoides cesa y más pronto o más tarde también lo hace su potencia sexual. En un estudio a doble ciego (con doble anonimato), Bagatell y cols. (1994) administraron a varones jóvenes voluntarios, o bien un placebo, o bien 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 dijeron tener una disminución del interés sexual, las fantasías sexuales y los coitos, mientras que los hombres que recibieron dosis de testosterona sustitutivas 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 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 solo puede «perfeccionar», sino también impedir la disminución de la función. Aunque no existe evidencia directa de esta posibilidad en seres humanos, Wallen y sus colaboradores (Wallen y cols., 1991; Wallen, 2001) inyectaron un antagonista de la GnRH a siete macacos de la India (monos *rhesus*) macho adultos que formaban parte de un grupo más amplio. La inyección suprimió la secreción de testosterona y la conducta sexual declinó una semana después. Sin embargo, la disminución estaba relacionada con el rango social y la experiencia sexual del animal: los machos con más experiencia sexual, de más alto rango, continuaron copulando. De hecho, el macho con el rango más alto continuó copulando y eyaculando con la misma frecuencia que antes, aunque su secreción de testosterona se suprimió durante al menos ocho semanas. La conducta de monta de los monos de rango inferior cesó totalmente y no se reanudó hasta que la secreción de testosterona se recuperó del tratamiento supresor de GnRH.

La testosterona no solo 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 el vello recortado. Justo antes de dejar la isla para ir a tierra firme (y buscar compañía femenina), su barba comenzó a crecer más deprisa. Dado que el ritmo de crecimiento de la barba se relaciona con el nivel de andrógenos, este efecto indica que la anticipación de la actividad sexual estimula la producción de testosterona. Apoyando estos resultados, Hellhammer, Hubert y Schurmeyer (1985) encontraron que el hecho de ver una película erótica aumentaba el nivel de testosterona de los hombres.

## Orientación sexual

¿Qué controla la orientación sexual de una persona, esto es, el sexo de la pareja sexual preferida? Algunos investigadores creen que la orientación sexual 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, sino que 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 esta estuviera, al menos en parte, determinada biológicamente.

Si la homosexualidad tiene una causa fisiológica, esta 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 aumentar 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, que el cerebro de los homosexuales varones no esté ni masculinizado ni desfeminizado, que el de las mujeres homosexuales esté masculinizado y desfeminizado y que 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 de seres humanos, no son *conclusiones*. Deberían considerarse como sugerencias para futuras investigaciones.

## Androgenización prenatal de mujeres genéticas

Los datos sugieren 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 «desarrollo excesivo»). 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, y el exceso de andrógenos no parece tener efectos significativos. Sin embargo, una niña con HSC nacerá con un clítoris de gran tamaño y es probable que sus labios vaginales estén parcialmente fusionados. (Como se muestra en la Figura 5.4, 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.

Como grupo, las mujeres con HSC tienen una mayor probabilidad de sentirse sexualmente atraídas por otras mujeres: aproximadamente un tercio de ellas se describen a sí mismas como bisexuales u homosexuales (Cohen-Bendahan, Van de Beek y Berenbaum, 2005). Probablemente, la androgenización prenatal sea la causa del aumento de esta incidencia de una orientación sexual masculinizada.

Una posible explicación de la alta incidencia de orientación sexual masculina en mujeres con HSC es que los andrógenos afectan al desarrollo del cerebro. Hemos de recordar que los andrógenos también afectan a los genitales: quizá los cambios en los genitales influyeron en la determinación del desarrollo de la orientación sexual de la niña. Pero si las diferencias observadas en la orientación sexual *se deben* a los efectos de los andrógenos prenatales sobre el desarrollo del cerebro, sería razonable concluir que los andrógenos prenatales también influyen en que se establezca una orientación sexual hacia las mujeres. Es decir, estos resultados apoyan la hipótesis de que la orientación sexual masculina está determinada, al menos en parte, por los efectos masculinizantes

(y desfeminizantes) de los andrógenos sobre el cerebro humano.

En un estudio realizado por Iijima y cols. (2001) se encontró que la androgenización prenatal puede asimismo explicar otras conductas sexualmente dimorfas. Así, los investigadores pidieron a niños pequeños, entre los que había niñas con HSC, que hicieran dibujos. Por regla general, los chicos tienden a hacer dibujos con colores oscuros o fríos y a representar objetos móviles, tales como coches, camiones, trenes y aeroplanos; mientras que las chicas tienden a usar colores claros y cálidos y a incluir personas, flores y mariposas. Sin embargo, los investigadores hallaron que era mucho más probable encontrar estas características masculinas en los dibujos realizados por niñas con HSC (véase la *Figura 5.12*).

Los niños habitualmente muestran diferencias según su sexo en los juguetes que prefieren (Alexander, 2003). Por lo general, los niños varones prefieren juguetes que puedan usarse de forma activa, especialmente los que se mueven o puedan impulsar ellos mismos. Las niñas suelen preferir juguetes que proporcionan la oportunidad de prestar cuidados. Por supuesto, es un hecho innegable que tanto quienes les cuidan como los otros niños a menudo fomentan una elección de juguetes «típica de sexo». No obstante, los datos sugieren que los factores biológicos pueden influir en la naturaleza de estas elecciones. Por ejemplo, con tan solo un día de edad, los bebés varones prefieren mirar algo que se mueva, mientras que los bebés hembra prefieren mirar la cara de una mujer (Connellan y cols., 2000). Alexander y Hines (2002) observaron que las crías de mono verde mostraban las mismas preferencias sexualmente dimorfas en la elección de los juguetes: los machos elegían jugar con un coche y las hembras con una muñeca y un recipiente (véase la *Figura 5.13*).

Pasterski y cols. (2005) hallaron que era más probable que las niñas con HSC eligieran juguetes masculinos a que lo hicieran sus hermanas o primas sin HSC. Los padres de estas niñas refirieron que se habían esforzado por propiciar que su hija con HSC jugara con juguetes «para niñas», pero que al parecer estos esfuerzos habían sido infructuosos. Así pues, no parecía que la tendencia de estas niñas a elegir juguetes de chico se debiera a presiones paternas.

Debido a los efectos masculinizantes de la HSC, algunos clínicos han sugerido que los padres de niñas muy androgenizadas con un clítoris muy desarrollado las eduquen como chicos y no las sometan a procedimientos quirúrgicos que feminicen sus genitales. El fundamento de esta estrategia es que la conducta social y la

---

**hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)** Trastorno caracterizado por la hipersecreción de andrógenos en la corteza suprarrenal. En hembras provoca la masculinización de los genitales externos.

### Figura 5.12 ▶ Andrógenos prenatales y dibujos de niños

En esta serie de dibujos se muestran: (a) dibujo de una niña de 5 años, (b) dibujo de un niño de 5 años, y (c) dibujo de una niña de 5 años con hiperplasia suprarrenal congénita.

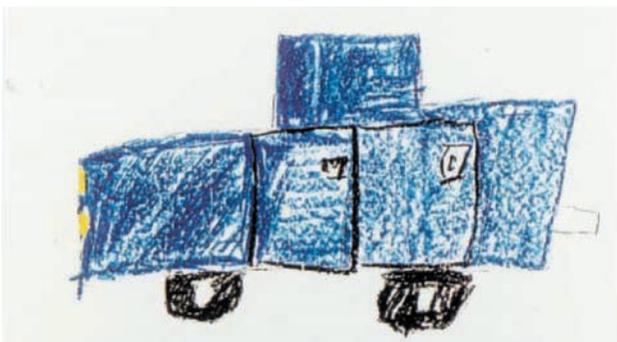
(De Iijima, M., Arisaka, O., Minamoto, F. y Arai, Y., en *Hormones and Behavior*, 2001, 20, 99-104. Reproducido con autorización.)



(a)



(b)



(c)

orientación sexual de las niñas muy androgenizadas va a ser probablemente masculina en todo caso y que un clítoris de gran tamaño podría servir para una relación

### Figura 5.13 ▶ Elección de juguetes característica de cada sexo

Las crías del mono verde (*vervet monkey*) manifiestan elecciones de juguetes características de su sexo: (a) hembra jugando con una muñeca, (b) macho jugando con un coche de juguete.

(Fotografía por cortesía de Gerianne M. Alexander, Texas A & M University.)



(a)



(b)

sexual con mujeres. Entre las desventajas se incluye el hecho de que tendrían que extirparse los ovarios de las niñas, lo que eliminaría la posibilidad de una maternidad natural. (La mayoría de las mujeres con HSC puede concebir y criar hijos). En la revisión de Mayer-Bahlburg (2001) de la literatura existente puede encontrarse una discusión sensata y razonada sobre esta cuestión.

### 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 trompas de Falopio—. Si a un individuo con este síndrome se le cría como niña, todo va bien. Normalmente, se le extirpan los testículos porque a menudo se vuelven cancerosos; pero si no se extirpan, en el momento de la pubertad el cuerpo se desarrollará como el de una mujer debido a la pequeña cantidad de estradiol producida por los testículos. (Si estos se extirpan, se le administra 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 dicen tener una motivación sexual normal, incluyendo una frecuencia normal de orgasmos en la relación sexual. La mayoría se casan y llevan una vida sexual normal.

No existen informes de bisexualidad u homosexualidad (orientación sexual hacia las mujeres) en mujeres XY con síndrome de insensibilidad a los andrógenos. Así, la falta de receptores de andrógenos al parecer impide tanto los efectos masculinizantes como los desfeminizantes de los andrógenos en el interés sexual de una persona. Por supuesto, también es posible que criar a un niño XY con síndrome de insensibilidad a los andrógenos como a una niña influya en su orientación sexual.

## Efectos de la crianza en la identidad y orientación sexuales de machos genéticos androgenizados prenatalmente

El caso presentado al inicio de este capítulo (Bruce/Brenda/David) sugiere que la identidad sexual de una persona y su orientación sexual están marcadamente influidas por factores biológicos y que no pueden cambiarse fácilmente por el modo en que se cría al niño. Posiblemente, la exposición prenatal y durante los primeros meses de vida del cerebro de Bruce a los andrógenos afectó a su desarrollo neural, favoreciendo que se manifestara una identidad sexual masculina y una orientación hacia las mujeres como parejas sexuales y sentimentales. Afortunadamente, los casos de ablación del pene son escasos. Sin embargo, el desarrollo de una anomalía conocida como *extrofia de cloaca* lleva al nacimiento de un niño con testículos normales pero con alteraciones urogenitales, que a menudo incluyen falta de pene. En el pasado, a muchos de los niños que nacían con esta anomalía se les criaba como mujeres, principalmente porque es relativamente fácil construir quirúrgicamente una vagina que sirva para mantener relaciones sexuales, y muy difícil construir un pene funcional. No obstante, ciertos estudios han puesto de manifiesto que aproximadamente el 50 por ciento de estas personas manifestaron más tarde no estar satisfechas con el sexo asignado y comenzaron a vivir como hombres; y muchos de ellos recurrieron a procedimientos de cambio de sexo (Meyer-Bahlburg, 2005; Reiner, 2005; Gooren, 2006). Estas personas casi siempre se inclinan sexualmente por las mujeres. Si tenemos en cuenta la presión social y parental que sufre quien ha sido criado como una niña y posteriormente adopta un papel sexual masculino, un porcentaje del 50 por ciento es una cifra impresionantemente alta. Meyer-Bahlburg (2005) presentó un informe del caso de un paciente con extrofia criado como mujer, que se sometió a un cambio de sexo a los 52 años de edad una vez que sus padres habían fallecido. Posiblemente, el temor a la desaprobación paterna había impedido que esta persona tomara esta decisión antes. En contraposición, parece no haber casos de niños con extrofia de cloaca criados como varones que posteriormente no se encuentren conformes con el sexo asignado. Por ello,

Reiner (2005) concluye rotundamente que «los varones genéticos con efectos andrógenos prenatales característicos del sexo masculino deberían ser criados como varones» (p. 549).

## Orientación sexual y cerebro

El cerebro humano es un órgano sexualmente dimorfo. Esto se sospechaba ya hace tiempo, incluso antes de que se confirmara mediante estudios anatómicos y estudios de metabolismo cerebral regional con TEP y con resonancia magnética funcional (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 un varón. Si un hombre sufre un accidente cerebrovascular que daña el hemisferio izquierdo de su cerebro, tiene más probabilidades de padecer alteraciones del lenguaje que una mujer con un daño similar. Probablemente, el hemisferio derecho de la mujer comparte funciones lingüísticas con el izquierdo, de manera que la lesión de un hemisferio tiene efectos menos devastadores que en los varones. El cerebro de los varones es, por término medio, algo mayor —al parecer, debido a que generalmente el cuerpo de los varones es más grande que el de las mujeres—. Además, el tamaño de determinadas regiones del telencéfalo y el diencéfalo es distinto en varones que en mujeres, y la forma del cuerpo calloso también puede ser sexualmente dimorfa. (Para referencias específicas, véanse Breedlove, 1994, Swaab, Gooren y Hofman, 1995 y Goldstein y cols., 2001).

La mayoría de los investigadores opinan que el dimorfismo sexual en el cerebro humano es consecuencia de diferencias en la exposición a los andrógenos en la etapa prenatal y el inicio de la posnatal. Por supuesto, también pueden ocurrir más cambios durante la pubertad, cuando se produce otra descarga de andrógenos. El dimorfismo sexual del cerebro humano podría incluso deberse al diferente contexto social de varones y mujeres. Pero puesto que no podemos manipular los niveles hormonales de los seres humanos antes y después del nacimiento, como en el caso de los animales de laboratorio, podría 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, esos estudios han encontrado diferencias en el tamaño de tres subregiones cerebrales diferentes: el núcleo supraquiasmático (NSQ), un núcleo sexualmente dimorfo del hipotálamo y la comisura anterior (Swaab y Hofman, 1990; LeVay 1991; Allen y Gorski, 1992). El núcleo supraquiasmático se estudió en el Capítulo 4, mientras que la comisura anterior es un haz de fibras que conecta zonas de los

lóbulos temporales izquierdo y derecho. Sin embargo, basándonos en lo que sabemos acerca de las funciones cerebrales, no hay razones para suponer que diferencias en el NSQ o en el cuerpo calloso puedan jugar un papel en la orientación sexual. Además, en un estudio de seguimiento se confirmó la existencia de un núcleo sexualmente dimorfo en el hipotálamo, pero no se pudo encontrar relación entre su tamaño y la orientación sexual en varones (Byne y cols., 2001). Por tanto, por el momento no existen pruebas sólidas de que diferencias en la estructura cerebral puedan ocasionar diferencias en la orientación sexual.

Aproximadamente un ocho por ciento de los carneros (oveja macho) muestran preferencia sexual por otros machos, aunque no tienen una conducta típica de las hembras: muestran una conducta de monta típica de los machos, pero encauzan esta conducta hacia otros machos antes que hacia hembras (Price y cols., 1988). En un estudio de Roselli y cols. (2004) se descubrió que un núcleo sexualmente dimorfo, localizado en el área preóptica medial del hipotálamo anterior, era significativamente mayor en machos que en hembras. Los autores también encontraron que este núcleo era dos veces mayor en los carneros orientados hacia las hembras (heterosexuales) que en los orientados hacia otros machos (homosexuales) (véase la **Figura 5.14**).

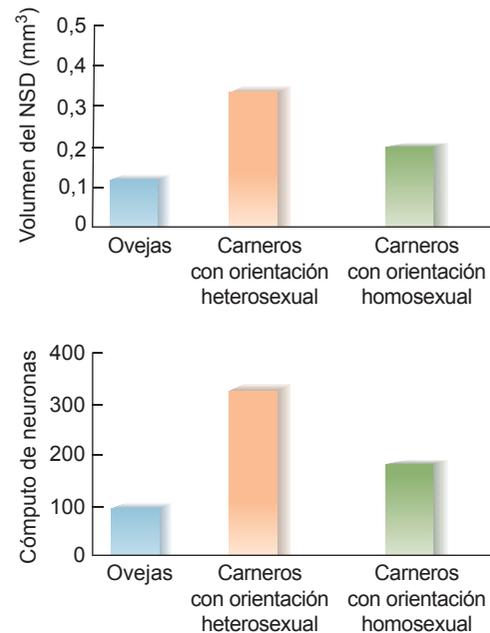
Como vimos antes, en el estudio de neuroimagen funcional realizado por Savic y cols. (2001) se encontró que el cerebro de hombres y mujeres heterosexuales reaccionaba de forma diferente a los olores de AND y de EST, dos sustancias químicas que pueden actuar como feromonas humanas. Savic, Berglund y Lindström (2005) investigaron las pautas de activación cerebral en respuesta al olor de estas sustancias en mujeres heterosexuales así como en hombres homosexuales y heterosexuales, y encontraron las mismas diferencias sexuales que se habían hallado en estudios anteriores en las respuestas de hombres y mujeres heterosexuales. También observaron que la respuesta de los hombres homosexuales era similar a la de las mujeres heterosexuales, lo que sugiere que en la pauta de respuesta influía la orientación sexual de la persona. En las personas orientadas hacia las mujeres (hombres heterosexuales) se registró activación cerebral en los núcleos paraventricular y dorsomedial del hipotálamo cuando olieron EST, mientras que en las personas orientadas hacia los hombres (mujeres heterosexuales y hombres homosexuales) se registró activación cerebral en el área preóptica y en el hipotálamo ventromedial cuando olieron AND.

Aunque en este apartado se ha estado examinando la orientación sexual —el sexo de la persona por la que un individuo se siente atraído sentimental y sexualmente—, hay otra característica sexual que se relaciona con diferencias estructurales del cerebro. Así, Zhou y cols. (1995) hallaron que el tamaño de una región

**Figura 5.14** ▶ Orientación sexual y núcleo sexualmente dimorfo (NSD)

Este gráfico muestra dimorfismo sexual y el papel de la orientación sexual en el volumen y la cantidad de neuronas del núcleo sexualmente dimorfo (NSD) de la oveja.

(Modificado de Roselli, C. E., Larkin, K., Resko, J. A., Stellflug, J. N. y Stromshak, F., en *Endocrinology*, 2004, 145, 478-483.)



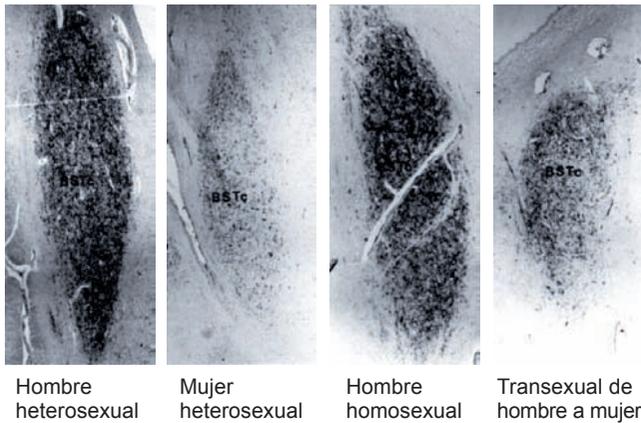
determinada del prosencéfalo, la subdivisión central del *núcleo del lecho de la estría terminal (NLET)*, es mayor en varones que en hembras. También encontraron que este núcleo es tan pequeño en varones transexuales de varón a mujer como lo es en mujeres normales y que su tamaño era igual de grande en varones homosexuales que en varones heterosexuales. Por lo tanto, su tamaño se relacionaba con la *identidad* sexual, no con la *orientación* sexual. Kruijver y cols. (2000) replicaron estos resultados, hallando que el tamaño de dicha región en transexuales de mujer a hombre estaba dentro del intervalo de tamaños observado en varones normales (véase la **Figura 5.15**).

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 e intervenciones quirúrgicas para cambiar de sexo. (En cambio, la mayoría de los varones homosexuales tienen una identidad sexual masculina: aunque se sienten atraídos sexual y sentimentalmente por otros varones, no se consideran a sí mismos como mujeres, ni tampoco desean serlo). En futuras investigaciones habrá de confirmarse si el NLET juega en realidad un papel en la identidad sexual de la persona.

**Figura 5.15** ▶ El núcleo del lecho de la estría terminal (NLET)

En estas microfotografías de secciones de un cerebro humano puede verse la subdivisión central del núcleo del lecho de la estría terminal (NLET).

(De Zhou, J.-N., Hofman, M. A., Goore, L. J. G. y Swaab, D. F., en *Nature*, 1995, 378, 68-70. Reproducido con autorización.)

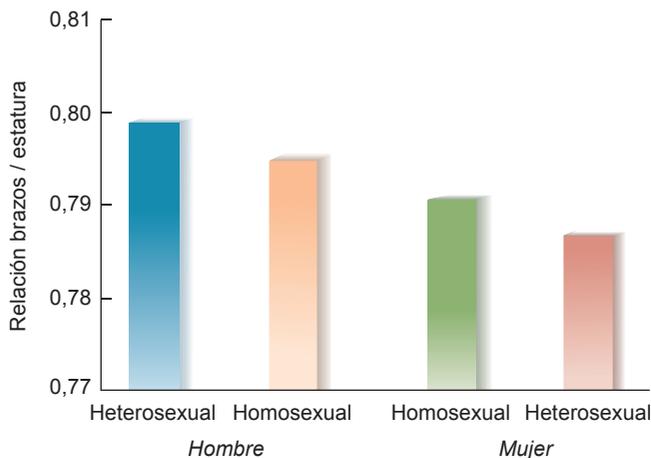


No se puede concluir definitivamente que cualquiera de las regiones cerebrales mencionadas en este apartado esté implicada directamente en la orientación sexual de las persona (o en su identidad sexual). Martin y Nguyen (2004) encontraron diferencias en la longitud relativa de los brazos y piernas de hombres y mujeres heterosexuales y homosexuales (véase la **Figura 5.16**). Por

**Figura 5.16** ▶ Longitud del brazo y orientación sexual

Este gráfico muestra dimorfismo sexual y el papel de la orientación sexual en la relación entre la longitud del brazo y la estatura.

(Modificado de Martin, J. T. y Nguyen, D. H., en *Hormones and Behavior*, 2004, 45, 31-39.)



supuesto, no se podría decir que las diferencias en la longitud relativa de los huesos sean la causa de las diferencias en la orientación sexual. En vez de ello, las diferencias óseas podrían reflejar simplemente diferencias en la exposición de las personas a hormonas sexuales durante el desarrollo prenatal o posnatal temprano. (El crecimiento óseo está marcadamente influenciado tanto por los andrógenos como por los estrógenos). Igualmente, se ha de ser precavido al concluir que las diferencias en la estructura cerebral que hemos revisado hasta aquí son la razón de las diferencias en la orientación sexual. Las diferencias *reales* —si realmente la orientación sexual está determinada por la exposición prenatal a los andrógenos— puede residir en cualquier parte del cerebro, en regiones todavía no exploradas por los investigadores. Aun así, la observación de que diferencias en la estructura corporal o cerebral se relacionan con la orientación sexual sugiere que la exposición a hormonas prenatales influye en la naturaleza de la sexualidad de una persona.

### Posibles causas de las diferencias en el desarrollo cerebral

Si la orientación sexual en realidad resulta 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 de provocar la disminución de los niveles de andrógenos prenatales a los que un hombre homosexual está expuesto y aumentar los niveles a los que están expuestas las mujeres homosexuales. Como hemos visto, la hiperplasia suprarrenal congénita expone al feto en desarrollo a niveles elevados de andrógenos, pero la mayoría de las mujeres homosexuales no tienen 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 señalan un hecho que posiblemente podría interferir en la 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 macho nacidas de madres sometidas a estrés presentaban, en comparación con los sujetos control, menos probabilidades de manifestar una conducta sexual masculina y más de manifestar una conducta sexual femenina en el caso de que se les administrara una inyección de estradiol y progesterona. En otro estudio (Ward y Stehm, 1991) se halló 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 conductas de juegos bruscos y peleas—. Por lo tanto, los efectos comportamentales provocados por el estrés prenatal no se restringen a cambios en la conducta sexual.

Otros estudios con animales de laboratorio han demostrado que, además de los efectos comportamentales, el estrés prenatal reduce el tamaño del núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica, que normalmente es mayor en machos que en hembras y que (como veremos posteriormente en este apartado) juega un papel importante en la conducta sexual del macho (Anderson y cols., 1986). Aunque no se puede suponer que el estrés prenatal tenga efectos similares sobre el cerebro y la conducta de los seres humanos y de los animales de laboratorio, los resultados de los trabajos mencionados coinciden con la hipótesis de que la homosexualidad masculina podría relacionarse con sucesos que reducen la exposición prenatal a los andrógenos.

Estudios llevados a cabo por el equipo de Blanchard (Blanchard, 2001) y por Bogaert (2006) indican 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 tampoco la edad de la madre o del padre o el intervalo entre los nacimientos. El hecho de tener hermanas mayores no influye en la orientación sexual de las mujeres. Los datos obtenidos por Blanchard y colaboradores sugieren que la probabilidad de que un chico pueda ser homosexual aumentaba aproximadamente un 3,3 por ciento por cada hermano mayor. Suponiendo un índice de homosexualidad de un dos por ciento en chicos sin hermanos mayores, el índice de homosexualidad pronosticado para un chico con dos hermanos mayores sería un 3,6 por ciento, y un 6,3 por ciento para uno que tuviera cuatro hermanos mayores. Así pues, las probabilidades siguen estando marcadamente en contra de los datos sobre la incidencia de la homosexualidad, incluso en una familia en la que haya varios chicos.

Los autores sugieren que cuando las madres están expuestas a varios fetos masculinos, su sistema inmunitario se sensibiliza a proteínas que solo poseen los varones. Como resultado, la respuesta del sistema inmunitario de la madre puede afectar al desarrollo cerebral prenatal de posteriores fetos masculinos. Está claro que la mayoría de los varones que tienen varios hermanos mayores son heterosexuales. Así pues, incluso si esta hipótesis es correcta, parece ser que solo algunas mujeres se sensibilizan a la proteína producida por sus 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 univitelinos (monocigóticos) tienen genes idénticos, mientras que la similitud genética entre gemelos bivitelinos (dicigóticos) 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 a sí mismo como homosexual. Si ambos gemelos son homosexuales, se dice que son *concordantes* en ese rasgo. Si solo 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 en homosexualidad debería ser más elevado que el de los gemelos dicigóticos. Esto es exactamente lo que encontraron Bailey y Pillard: la tasa de concordancia entre gemelos univitelinos era del 52 por ciento y tan solo del 22 por ciento en gemelos dicigóticos —una diferencia de 30 puntos porcentuales—. Otros estudios han encontrado diferencias mayores de un 60 por ciento (Gooren, 2006).

Los factores genéticos también parecen afectar a la homosexualidad femenina. Bailey y cols. (1993) hallaron que la concordancia en homosexualidad en mujeres gemelas monocigóticas era del 48 por ciento, mientras que en gemelas dicigóticas era del 16 por ciento. Otro estudio, llevado a cabo por Pattatucci y Hamer (1995), encontró un aumento de la incidencia de la homosexualidad y bisexualidad en hermanas, hijas, sobrinas y primas (de un tío paterno) de mujeres homosexuales.

Durante años los investigadores se han extrañado ante una aparente paradoja: por término medio, los varones homosexuales tienen aproximadamente un 80 por ciento menos de hijos que los varones heterosexuales (Bell y Weinberg, 1978). Este descenso de la fecundidad podría ejercer una fuerte presión selectiva contra cualquier gen que predispusiera a los varones a convertirse en homosexuales. Algunos investigadores han sugerido que los homosexuales pueden jugar un papel de apoyo en su familia, aumentando así la fecundidad de sus hermanos y hermanas heterosexuales, que comparten algunos de sus genes (Wilson, 1975). Sin embargo, en estudios más recientes (Bobrow y Bailey, 2001; Rahman y Hull, 2005) se ha hallado que los homosexuales no aportan a sus hermanos más apoyo económico o emocional que los heterosexuales. Un estudio realizado por Camperio-Ciani, Corna y Capiluppi (2004) sugiere una posible explicación. Hallaron que los parientes femeninos por línea materna (por ejemplo, tías y abuelas maternas) de varones homosexuales tenían una tasa de fecundidad más alta que los parientes femeninos por línea materna de los varones heterosexuales, pero no encontraron diferencias en los parientes femeninos

por línea paterna de homosexuales y heterosexuales. Debido a que es probable que los hombres compartan un cromosoma X con sus parientes femeninos por línea materna, pero no con sus parientes femeninos por línea paterna, los investigadores sugirieron que un gen o genes del cromosoma X que aumentan la probabilidad de que un hombre se convierta en homosexual también aumentan la fecundidad de las mujeres.

En resumen, los datos sugieren que dos factores biológicos—la exposición prenatal a hormonas y la herencia—pueden influir en la orientación sexual de una persona. Estos hallazgos empíricos sin duda contradicen la idea de que la orientación sexual de una persona es una cuestión moral. Por tanto, parece ser que los homosexuales no son más responsables de su orientación sexual de lo que lo son los heterosexuales. Morris y cols. (2004) señalaron que es poco probable que la orientación sexual de

una persona sea una simple cuestión de elección. Es difícil imaginar a alguien diciéndose a sí mismo: «Veamos, hoy tengo gimnasia en la escuela, así que llevaré calcetines blancos y zapatillas de tenis. ¡Vaya por Dios, ya que estoy tomando decisiones supongo que también debiera tomar la de sentirme atraído por las chicas el resto de mi vida!» (Morris y cols., 2004, p. 475). 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 a ser homosexual?» podrá contestarse probablemente cuando descubramos por qué una persona llega a ser *heterosexual*.

## Resumen intermedio

### Control hormonal de la conducta sexual

Toda conducta sexual está controlada 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 hace que se desarrolle la mucosa uterina. Cuando el estradiol alcanza un nivel crítico, la hipófisis libera una descarga 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 se extingue y deja de producir hormonas, iniciándose la menstruación. La conducta sexual de los machos de todas las especies de mamíferos al parecer depende de la presencia de andrógenos. La oxitocina tiene un efecto facilitador de la erección y la eyaculación. La proceptividad, la receptividad y la atracción que ejercen las hembras de mamíferos diferentes de los primates dependen fundamentalmente del estradiol y la progesterona. En particular, el estradiol ejerce un efecto de preparación de la subsiguiente llegada de la progesterona.

En la mayoría de los mamíferos, la conducta sexual femenina es la norma, del mismo modo 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 comportamental se refiere al desarrollo, estimulado por andrógenos, de circuitos neurales que responden a la testosterona en la vida

adulta, causando la conducta sexual masculina. La desfeminización comportamental alude a los efectos inhibidores de los andrógenos sobre el desarrollo de circuitos neurales que responden al estradiol y a la progesterona en la vida adulta, originando la conducta sexual femenina.

Las feromonas pueden influir en la fisiología y la conducta sexual. Así, sustancias olorosas presentes en la orina de los ratones hembra afectan a sus ciclos de estro, alargándolos y llegando a detenerlos (efecto Lee-Boot); y sustancias olorosas que se hallan en la orina de los ratones macho suprimen estos efectos y provocan la sincronización de los ciclos de las hembras (efecto Whitten). (En las mujeres también se producen algunos fenómenos similares al efecto Lee-Boot y al efecto Whitten). Ciertos olores pueden acelerar asimismo el inicio de la pubertad en las hembras (efecto Vandenbergh). Además, el olor de la orina de un macho distinto al que haya fecundado a una hembra de ratón puede hacer que esta aborte (efecto Bruce). Al parecer, las conexiones entre el sistema olfativo y la amígdala juegan un papel importante en la estimulación de la conducta sexual masculina. El sistema olfativo principal detecta productos químicos volátiles que indican la presencia de otro animal, y el órgano vomeronasal determina su sexo, su estado de estro y su identidad.

Las feromonas que existen en el sudor axilar de hombres y de mujeres afectan al ciclo menstrual de las mujeres, así como las sustancias del sudor masculino mejoran el estado de ánimo femenino. Dado que el órgano vomeronasal humano al parecer no tiene funciones sensitivas, dichos efectos han de estar mediados por el bulbo olfativo principal. La búsqueda de feromonas que intervengan en la atracción sexual en los seres humanos ha sido

infructuosa hasta el momento, aunque podemos reconocer a nuestra pareja sexual por su olor.

La testosterona tiene un efecto activador de la conducta sexual de los varones, al igual que en el caso de otros mamíferos macho. Las mujeres no requieren estradiol ni progesterona para sentir interés sexual o dedicarse a una actividad sexual, aunque estas hormonas pueden afectar la calidad y la intensidad de su impulso sexual: los estudios en los que se ha comparado la conducta sexual de monos hembra que viven en grupos pequeños y la de las hembras que viven en grupos grandes y en jaulas grandes, sugieren que la proceptividad sexual puede estar relacionada con las hormonas ováricas, incluso en primates superiores. Estudios con mujeres sugieren que las variaciones de los niveles de hormonas ováricas durante el ciclo menstrual influyen en su interés sexual, pero que otros factores (tales como el inicio de una actividad sexual por su pareja o el deseo de evitar o de conseguir un embarazo) pueden afectar también a su conducta sexual. Además, la presencia de andrógenos puede facilitar el efecto del estradiol sobre el interés sexual de la mujer.

La orientación sexual (es decir, la heterosexualidad y la homosexualidad) podría estar influida por la exposición prenatal a los andrógenos. Estudios de niñas androgenizadas en la etapa prenatal sugieren que los efectos organizadores de los andrógenos influyen en el desarrollo de la orientación sexual. La androgenización parece mejorar el interés en las actividades y los juguetes que prefieren habitualmente los niños varones y aumentar la probabilidad de una inclinación sexual por las mujeres.

Si los andrógenos no pueden actuar (como sucede en el caso del síndrome de insensibilidad a los andrógenos), la anatomía de la persona y su conducta es femenina. Hasta el momento, los datos relativos a estructuras cerebrales y orientación sexual no son concluyentes. Se ha encontrado que el tamaño de una región del prosencéfalo se relaciona con la identidad sexual. El caso de uno de dos gemelos que sufrió accidentalmente la amputación del pene en la infancia sugiere que los efectos comportamentales de la androgenización prenatal son difíciles de anular por el modo en el que se educa a un niño. Los estudios de varones genéticos con extrofia de cloaca, que nacen sin pene, apoyan la conclusión de que la exposición prenatal a los andrógenos favorece la identidad sexual masculina y la orientación hacia las mujeres. El hecho de que los homosexuales varones suelen tener más hermanos mayores que los varones heterosexuales ha llevado a sugerir que el sistema inmunitario de la mujer puede sensibilizarse a una proteína que segregan tan solo los fetos masculinos. Por último, los estudios con gemelos indican que la herencia puede influir en la orientación sexual tanto de los varones como de las mujeres.

### Cuestión para reflexionar

Cualquiera que sea la contribución relativa de los factores biológicos y los ambientales, la mayoría de los investigadores opina que la orientación sexual de una persona no es una cuestión de elección. ¿Por qué cree el lector que tanta gente considera la orientación sexual como una cuestión moral?

## CONTROL NEURAL DE LA CONDUCTA SEXUAL

El control de la conducta sexual —al menos en animales de laboratorio— implica a mecanismos cerebrales diferentes en machos y en hembras. En este apartado se describen dichos mecanismos.

### Machos

#### Mecanismos medulares

Algunas respuestas sexuales están controladas por circuitos neurales de la médula espinal. Así, varones con una lesión que seccionó completamente la médula espinal han sido padres gracias a la inseminación artificial de su mujer con semen obtenido mediante estimulación mecánica (Hart, 1978). Brackett y cols. (1998) encontraron que la estimulación del pene mediante vibración

logró provocar la eyaculación en la mayoría de los varones con una sección medular completa por encima del décimo segmento torácico, lo que sugiere que los circuitos de la médula espinal que controlan la respuesta de eyaculación se localizan por debajo de esta región. Sin embargo, puesto que la lesión medular impide que la información sensitiva llegue al cerebro, estos hombres no pueden sentir la estimulación y no experimentan orgasmos.

La eyaculación ocurre después de que una estimulación táctil suficiente del pene erecto active el mecanismo medular que genera la eyaculación. El equipo de Coolen (Coolen y cols., 2004) localizó un grupo de neuronas en la región lumbar de la médula espinal de la rata que al parecer constituyen una parte crítica del generador medular de eyaculación. Estas neuronas proyectan a un núcleo en una zona específica del tálamo intralaminar posterior, por lo que los investigadores las llaman *células espinotalámicas lumbares (EtL)*. La eyaculación, pero no la conducta de monta o la penetración sin eyaculación, activan esas neuronas, como lo demuestra

el que se encuentre proteína Fos. La destrucción específica de dichas neuronas con una toxina suprime totalmente la eyaculación, pero no altera la capacidad del animal para montar a una hembra en período de estro y lograr penetrarla.

## Mecanismos cerebrales

Como acabamos de ver, la erección y la eyaculación están controladas por circuitos de neuronas que se localizan en la médula espinal. Sin embargo, los mecanismos cerebrales ejercen un control tanto excitador como inhibitorio sobre estos circuitos. Aunque la estimulación táctil de los genitales del hombre 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 hombre 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 tener una erección cuando ve a su pareja o cuando tiene pensamientos eróticos—incluso si no se toca su pene—. Por lo tanto, cabe esperar que existan mecanismos cerebrales que pueden activar o suprimir los mecanismos medulares que controlan los reflejos genitales.

Como vimos antes en este capítulo, los sistemas olfativos principal y accesorio juegan un papel importante en la conducta de reproducción, y ambos sistemas envían fibras al núcleo medial de la amígdala. Diversos estudios (por ejemplo, los de Lehman y Winans, 1982; Heeb y Yahr, 2000) han encontrado que lesiones de la amígdala medial suprimen la conducta sexual en los roedores macho. Por lo tanto, la amígdala forma parte del sistema que media en los efectos de las feromonas en la conducta sexual masculina.

El **área preóptica medial (APM)**, situada por delante del hipotálamo, es la región del prosencéfalo más importante para la conducta sexual masculina. (Como veremos más adelante, también juega un papel importante en otras conductas sexualmente dimorfas, incluida la maternal). Así, la estimulación eléctrica de esta región provoca la conducta de cópula en el macho (Malsbury, 1971), y la actividad sexual aumenta la frecuencia de descarga de neuronas individuales del APM (Shimura, Yamamoto y Shimokochi, 1994; Mas, 1995). Además, la cópula aumenta 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 índice de la actividad neural se describió en el Capítulo 2). Domínguez, Gil y Hull (2006) encontraron que el apareamiento aumenta la liberación de glutamato en el APM y que la infusión de glutamato en el APM aumenta la frecuencia de la eyaculación. Por último, la lesión del APM suprime la conducta sexual masculina (Heimer y Larsson, 1966, 1967).

Los efectos organizadores de los andrógenos son la causa 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 en las hembras. Dicha área se denomina (con bastante acierto) **núcleo sexualmente dimorfo (NSD)** del área preóptica, y su tamaño depende de la cantidad de andrógenos presentes durante el desarrollo fetal. Según Rhees, Shryne y Gorski (1990a, 1990b), el período crítico para la masculinización del NSD parece iniciarse el día 18 de la gestación y terminar cuando los animales tienen cinco días de edad. (Habitualmente, las ratas nacen el día 22 de la gestación). Por su parte, Jonge y cols. (1989) encontraron que las lesiones del NSD disminuyen la conducta sexual masculina (véase la **Figura 5.17**).

La amígdala medial, al igual que el área preóptica medial, es una estructura sexualmente dimorfa: 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 en ratas hembra (Hines, Allen y Gorski, 1992). Además, la destrucción de la amígdala medial altera la conducta sexual de las ratas macho. De Jonge y cols. (1992) hallaron que las ratas con este tipo de lesión 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 quimiosensitivas del órgano vomeronasal y el sistema olfativo principal a través de conexiones con la amígdala medial y el NLET. (Recuérdese que en los seres humanos el NLET es sexualmente dimorfo y que es más pequeño en los varones transexuales). El APM recibe asimismo información somatostésica de los genitales a través de conexiones con el área tegmental central del mesencéfalo y la amígdala medial. La cópula induce la producción de proteína Fos en ambas regiones (Greco y cols., 1998) (véase la **Figura 5.18**).

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, dicha conducta puede reestablecerse implantando una pequeña cantidad de testosterona directamente en el APM o en las regiones cuyos axones proyectan al APM: el área tegmental central y la

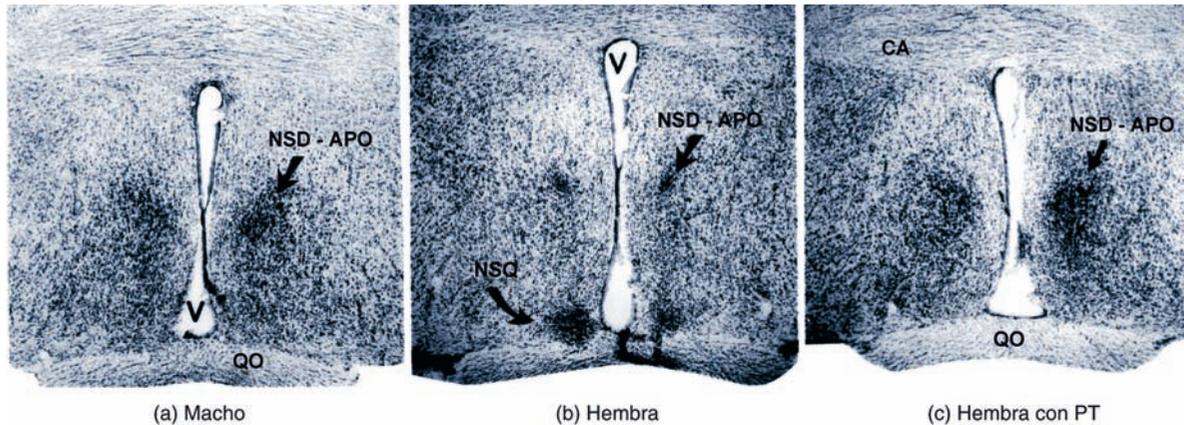
**área preóptica medial (APM)** Área de cuerpos celulares, localizados delante del hipotálamo. Desempeña un papel fundamental en la conducta sexual masculina.

**núcleo sexualmente dimórfico (NSD)** Núcleo del área preóptica que está mucho más desarrollado en el macho que en la hembra. Se observó por primera vez en ratas. Participa en el control de la conducta sexual masculina.

### Figura 5.17 ▶ Área preóptica del cerebro de rata

Estas microfotografías de secciones del área preóptica del cerebro de rata corresponden a: (a) macho normal, (b) hembra normal, y (c) hembra androgenizada. NSD-APO = núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica; QO = quiasma óptico; V = tercer ventrículo; NSQ = núcleo supraquiasmático; CA = comisura anterior.

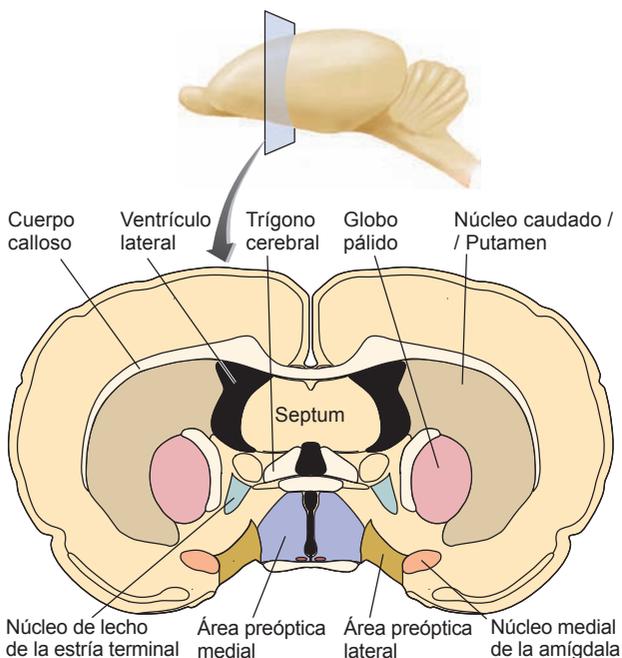
(De Gorski, R. A., en *Neuroendocrine Perspectives*, vol. 2, editado por E. E. Müller y R. M. MacLeod. Amsterdam: Elsevier-North Holland, 1983. Reproducido con autorización.)



### Figura 5.18 ▶ Regiones del cerebro que participan en el control de la conducta sexual

Secciones transversales del cerebro de rata que muestran la localización del área preóptica medial, la amígdala medial, el núcleo del lecho de la estría terminal y el campo tegmental central del mesencéfalo: regiones implicadas en el control de la conducta sexual.

(Modificado de Swanson, L. W.: *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. New York: Elsevier, 1992.)



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).

Como vimos en el subapartado anterior, en la región lumbar de la médula espinal hay un grupo de neuronas que juegan un papel decisivo en la eyaculación (Coolen y cols., 2004). Estudios de trazado anatómico sugieren que las conexiones más importantes entre el APM y el mecanismo medular generador de la eyaculación se realizan a través de la **sustancia gris periacueductal (SGPA)** del mesencéfalo y del **núcleo paragigantocelular (nPGi)** del bulbo raquídeo (Marson y McKenna, 1996; Normandin y Murphy, 2008). El nPGi ejerce un efecto inhibitorio 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. El APM suprime la acción del nPGi directamente a través de una vía inhibitoria e indirectamente mediante la inhibición de la actividad de la SPGA, la cual normalmente excita al nPGi.

**sustancia gris periacueductal (SGPA)** Región del mesencéfalo en torno al acueducto cerebral. Juega un papel importante en varias conductas típicas de la especie, incluida la conducta sexual femenina.

**núcleo paragigantocelular (nPGi)** Núcleo del bulbo raquídeo que recibe aferencias desde el área preóptica medial y contiene neuronas cuyos axones establecen sinapsis con neuronas motoras de la médula espinal que participan en el control de los reflejos sexuales en el macho.

Las conexiones inhibitorias entre las neuronas del nPGi y las neuronas espinotalámicas lumbares son serotoninérgicas. Como demostraron Marson y McKenna (1992), si se aplica serotonina (5-HT) en la médula espinal, se suprime la eyaculación. Dicha conexión puede explicar un conocido efecto colateral de los inhibidores específicos de recaptación de la serotonina (IRS): los hombres que toman IRS como tratamiento de la depresión a menudo refieren que no tienen problemas para lograr una erección pero sí para eyacular. Posiblemente, la acción del fármaco como agonista en las sinapsis serotoninérgicas de la médula espinal aumente la influencia inhibitoria del nPGi sobre el generador medular de la eyaculación.

La Figura 5.19 resume los datos presentados hasta aquí en este apartado (véase la *Figura 5.19*).

En un estudio de neuroimagen funcional realizado por Holstege y cols. (2003b), se examinó la pauta de activación cerebral en hombres durante la eyaculación provocada mediante estimulación manual por su pareja femenina. La eyaculación se acompañaba de actividad neural en muchas regiones cerebrales, incluyendo la confluencia del mesencéfalo y el diencefalo, lo que comprende al área tegmental ventral (probablemente implicada en los efectos reforzantes, placenteros, del orgasmo), a otras regiones del mesencéfalo, a varios núcleos talámicos, a la región lateral del putamen (parte de los núcleos basales) y al cerebelo. Asimismo,

se observó una *disminución* de actividad en la amígdala y en la corteza entorrinal adyacente. Como veremos en el Capítulo 6, la amígdala participa en el control de la conducta defensiva y en emociones negativas, tales como el miedo y la ansiedad. También se observa un descenso de activación de esta estructura cuando personas muy enamoradas ven fotos de sus seres queridos (Bartels y Zeki, 2000, 2004).

## Hembras

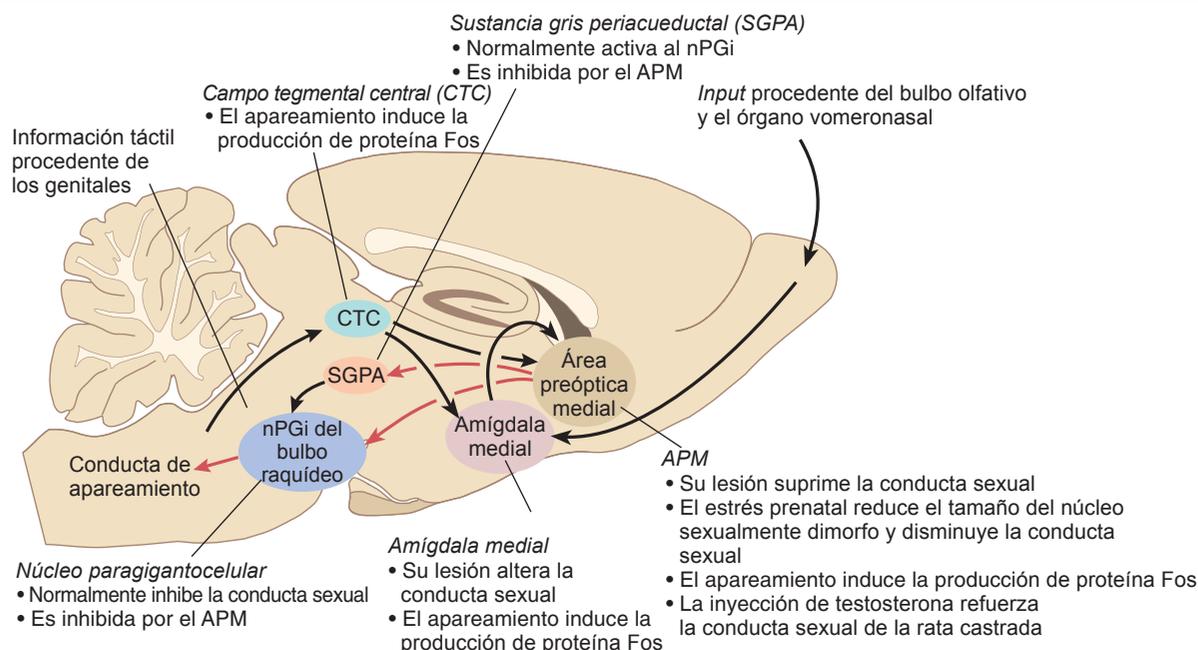
Así como el APM juega un papel fundamental en la conducta sexual del macho, otra región del prosencéfalo ventral juega un papel similar en la conducta sexual de la hembra: el **núcleo ventromedial del hipotálamo (HVM)**. Una rata hembra con lesiones bilaterales del núcleo ventromedial no presenta lordosis, incluso aunque se la 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 5.20*).

Como se expuso en el apartado previo, la amígdala medial de los machos recibe información quimiosensitiva

**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 5.19** ▶ Conducta sexual masculina

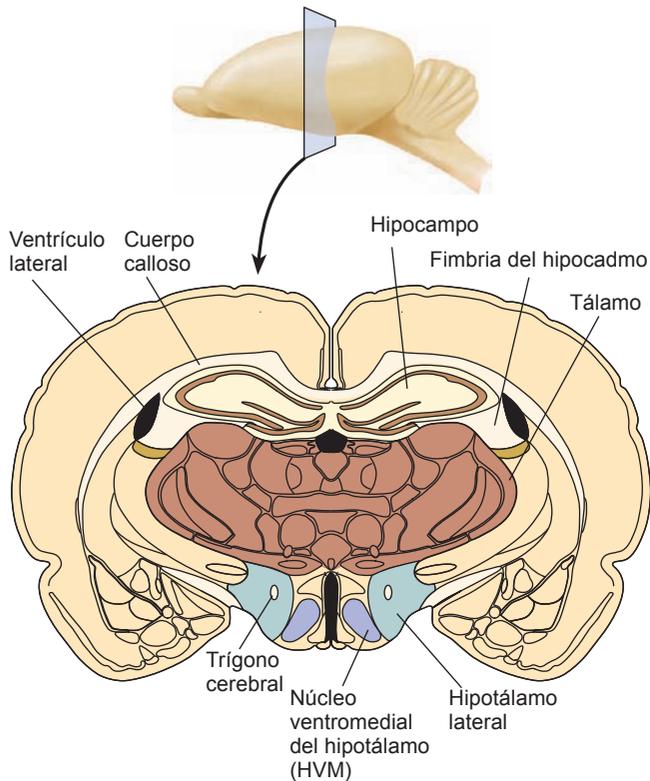
En este esquema se presenta una posible explicación de la interacción entre los efectos excitadores de las feromonas, la estimulación genital y la testosterona sobre la conducta sexual masculina.



**Figura 5.20** ▶ El núcleo ventromedial del hipotálamo

Sección transversal del cerebro de rata en la que puede verse la localización del núcleo ventromedial del hipotálamo.

(Modificado de Swanson, L. W.: *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. New York: Elsevier, 1992.)



desde el sistema vomeronasal e información somatosensitiva desde los genitales, y envía axones eferentes al área preóptica medial. Estas conexiones también se encuentran en las hembras, en las que, además, las neuronas de la amígdala medial envían asimismo axones eferentes al HVM. De hecho, la cópula o la estimulación mecánica de los genitales o los flancos de la hembra aumentan la producción de proteína Fos, tanto en la amígdala medial como en el HVM (Pfaus y cols., 1993; Tetel, Getzinger y Blaustein, 1993).

Como se ha visto previamente, la conducta sexual de las ratas hembra 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 HVM 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 la actividad de neuronas individuales del hipotálamo ventromedial del hámster hembra con libertad de movimientos y observó que las inyecciones de progesterona (después de un pretratamiento con estradiol) aumentaban su nivel de actividad, especialmente cuando los animales mostraban lordosis. En un estudio de doble trazado, Tetel, Celentano y Blaustein (1994) encontraron que tanto las neuronas del HVM como las de la amígdala medial que mostraban un aumento de la producción de proteína Fos cuando se estimulaba los genitales del animal contenían también receptores de estrógenos. Por lo tanto, los efectos estimulantes del estradiol y la estimulación genital convergen sobre las mismas neuronas.

El mecanismo por el que el estradiol favorece la sensibilidad de una hembra a la progesterona parece sencillo: el estradiol aumenta la producción de receptores de progesterona, lo cual aumenta considerablemente la efectividad de esta hormona. Blaustein y Feder (1979) administraron estradiol a cobayas ovariectomizadas y encontraron un aumento del 150 por ciento en la cantidad de receptores de progesterona en el hipotálamo. Probablemente, el estradiol activa mecanismos genéticos en este núcleo que originan la producción de receptores de progesterona.

En la Figura 5.21 se presentan dos secciones del hipotálamo de cobayas ovariectomizadas teñidas para la identificación de receptores de progesterona. A uno de los animales se le había administrado previamente una dosis inicial de estradiol, al otro no. Como puede verse en la figura, el estradiol aumentó espectacularmente la cantidad de células con receptores de progesterona (véase la *Figura 5.21*).

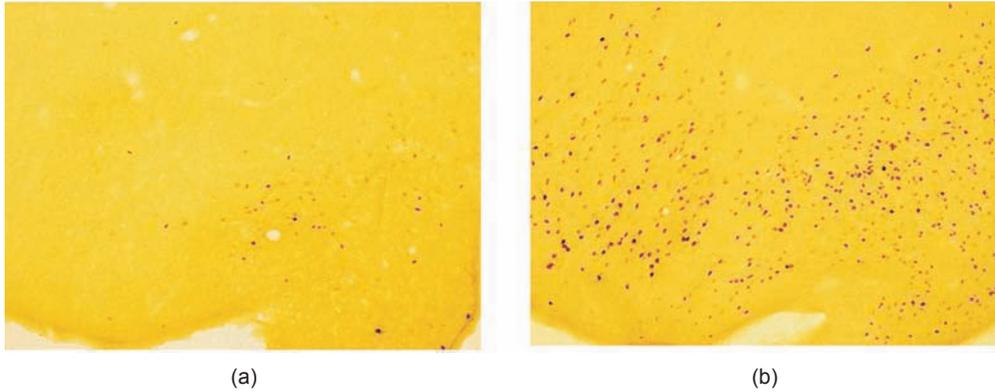
Las neuronas del núcleo ventromedial envían axones a la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, región que también se ha relacionado con la conducta sexual femenina. Así, Sakuma y Pfaff (1979a, 1979b) hallaron que la estimulación eléctrica de la SGPA facilita la lordosis en ratas hembra, mientras que su lesión la altera. Además, Hennessey y cols. (1990) encontraron que las lesiones que desconectan el HVM de la SGPA suprimen la conducta sexual femenina. Por último, Sakuma y Pfaff (1980a, 1980b) observaron que el tratamiento con estradiol o la estimulación eléctrica de los núcleos ventromediales aumentaban la frecuencia de descarga de las neuronas de la SGPA. (En la SGPA hay receptores de estrógenos y progesterona).

Daniels, Miselis y Flanagan-Cato (1999) inyectaron un marcador retrógrado transneuronal, el virus de la pseudorrabia, en los músculos que controlan la respuesta de lordosis en las ratas hembra. Encontraron que la vía

### Figura 5.21 ▶ Receptores de progesterona

Microfotografías de secciones del hipotálamo de cobayas ovariectomizadas teñidas para revelar los receptores de progesterona: (a) sin tratamiento previo, y (b) después de la administración de una dosis previa de estradiol.

(Cortesía de Joanne Turcotte y Jeffrey Blaustein, Universidad de Massachussets.)



que inerva estos músculos era la que se había propuesto en estudios previos: HVM → SGPA → nPGi → neuronas motoras del asta ventral de la región lumbar de la médula espinal.

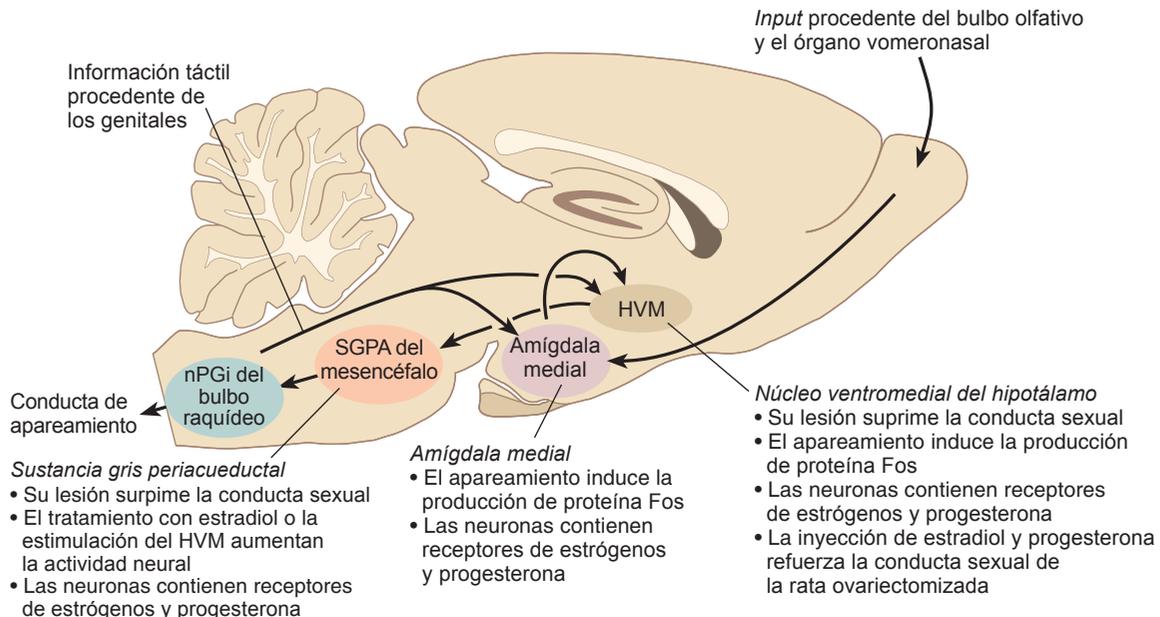
Como hemos visto en el subapartado previo, las regiones cerebrales que controlan los reflejos genitales masculinos incluyen al APM, la SGPA y el nPGi. En estudios de trazado anatómico (Marson, 1995; Marson y Murphy, 2006) se inyectó el virus de la seudorrabia en el clítoris y

la vagina de ratas hembra y se encontró un intenso marcado 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 de sorprender puesto que dichos órganos derivan del mismo tejido embrionario.

En la Figura 5.22 se resumen los datos presentados en este apartado (véase la **Figura 5.22**).

### Figura 5.22 ▶ Conducta sexual femenina

En este esquema se presenta una posible explicación de la interacción entre los efectos excitadores de las feromonas, la estimulación genital y el estradiol y la progesterona sobre la conducta sexual femenina.



En un estudio de neuroimagen funcional realizado por Holstege y cols. (2003a) se investigó la activación neural que acompaña al orgasmo femenino provocado por estimulación manual del clítoris realizado por su pareja masculina. Los autores observaron activación en la confluencia del mesencéfalo y el diencéfalo, la región lateral del putamen y el cerebelo, al igual que se había observado en hombres (Holstege y cols., 2003b). También encontraron activación en la SGPA, región que juega un papel fundamental en la conducta de cópula en los animales hembra de laboratorio.

## Formación de vínculos de pareja

En aproximadamente un cinco por ciento de las especies de mamíferos, las parejas heterosexuales establecen vínculos monógamos, de larga duración. En los seres humanos, esos vínculos se pueden crear asimismo entre miembros de parejas homosexuales. Como han señalado naturalistas y antropólogos, la monogamia no es siempre exclusiva: en muchas especies de animales, incluyendo a los seres humanos, los individuos engañan en ocasiones a su pareja. Además, algunas personas muestran monogamia en serie —relaciones intensas que duran un período de tiempo y que son reemplazadas por relaciones de similar intensidad con una nueva pareja—. Y, por supuesto, algunas culturas perdonan (o incluso fomentan) la poligamia. Pero no hay duda de que existen los vínculos de pareja en algunas especies, entre las que se incluye la nuestra.

Varios laboratorios han estudiado los vínculos de pareja en ciertas especies de ratones de campo (pequeños roedores que con frecuencia se confunden con los ratones) estrechamente relacionadas. Así, los ratones de campo de la pampa (*Microtus ochrogaster*) son monógamos: los machos y las hembras forman vínculos de pareja tras aparearse y los padres contribuyen al cuidado de las crías. En libertad, la mayoría de estos ratones cuya pareja muere nunca toman otra (Getz y Carter, 1996). Mientras que los ratones de campo de la pradera (*Microtus pennsylvanicus*) son promiscuos: después de aparearse, el macho parte y es la madre quien cuida de la prole.

Diversos estudios han puesto de manifiesto una relación entre la monogamia y los niveles cerebrales de dos péptidos: la vasopresina y la oxitocina, sustancias que son liberadas como hormonas por la neurohipófisis y como neurotransmisores por neuronas del cerebro. En los machos, la vasopresina parece jugar el papel más importante. Los ratones de campo monógamos tienen un nivel más alto de receptores de vasopresina V1a en el prosencéfalo ventral que los ratones de campo polígamos (Insel, Wang y Ferris, 1994). Esta diferencia parece ser la causa de que se dé o no monogamia. Lim y Young

(2004) encontraron que el apareamiento inducía la producción de proteína Fos en el prosencéfalo ventral de los ratones de campo de la pampa macho y que la inyección en esta zona de un fármaco que bloquea los receptores V1a alteraba el establecimiento de vínculos de pareja. Lim y cols. (2004) realizaron un experimento aún más convincente. Inyectaron un virus modificado genéticamente que contenía el gen del receptor V1a en el prosencéfalo ventral de ratones de campo de las praderas macho, normalmente polígamos. Dicha manipulación aumentó la síntesis del receptor V1a en esa región cerebral y convirtió a los animales polígamos en monógamos. A diferencia de los ratones de campo de la pampa, que dedican mucho tiempo al contacto físico con su pareja después del apareamiento, los ratones de campo de las praderas emplean poco. Lim y su equipo encontraron que los ratones de campo de las praderas macho con un nivel de receptores V1a artificialmente aumentado pasaban mucho más tiempo yaciendo al lado de su pareja.

En los ratones de campo hembra, la oxitocina parece jugar un papel de la mayor importancia en el establecimiento de vínculos de pareja. El apareamiento estimula la liberación de oxitocina, y la inyección periférica de oxitocina o la inyección de oxitocina en los ventrículos cerebrales favorecen los vínculos de pareja en los ratones de campo de la pampa hembra (Williams y cols., 1994). Por el contrario, un fármaco que bloquea el receptor de la oxitocina frena la formación de vínculos de pareja (Cho y cols., 1999)

Muchos investigadores opinan que la oxitocina y la vasopresina pueden intervenir en la formación de vínculos de pareja en los seres humanos. Por ejemplo, tras una relación sexual, momento en el que los niveles sanguíneos de oxitocina han aumentado, las personas dicen sentir calma y bienestar, sentimientos en verdad compatibles con el establecimiento de vínculos con la pareja. No obstante, es difícil imaginar cómo llevar a cabo una investigación definitiva sobre esto, ya que los científicos pueden investigar los efectos de estas hormonas o de sus antagonistas en la formación de vínculos de pareja en animales de laboratorio, pero no así en seres humanos. En cualquier caso, Heinrichs y cols. (2003) encontraron que la inyección de oxitocina producía relajación y disminuía la ansiedad en sujetos humanos. Además, Kosfeld y cols. (2005) encontraron que la oxitocina aumentaba la confianza. Estos investigadores pidieron a los sujetos del estudio que jugaran a un juego «de confianza» en el que se les daba dinero, parte del cual o todo se podía dar a otro jugador, la «persona de confianza», para que lo invirtiera. Si la persona de confianza ganaba dinero con dichas inversiones (todos los sujetos eran varones), podía compartir las ganancias con el primer jugador o ser egoísta y quedárselo todo. Unos 50 minutos antes del comienzo del juego, a los sujetos se les aplicó un

*spray* nasal que contenía o bien oxitocina, o bien placebo. Parece ser que la oxitocina aumentó la confianza en los demás: los sujetos a quienes se les administró oxitocina dieron un 18 por ciento más de dinero a sus «personas de confianza», siendo dos veces más probable que

dieran todo su dinero para invertir. En un segundo estudio se encontró que la oxitocina no solo hacía que los sujetos fueran más confiados sino que no era probable que arriesgaran su dinero en un juego de inversión que no implicara a otras personas.

## Resumen intermedio

### Control neural de la conducta sexual

Los reflejos sexuales tales como la postura sexual, la erección y la eyaculación se regulan en la médula espinal. La estimulación del pene mediante vibración puede provocar la eyaculación en varones con la médula espinal completamente seccionada, siempre que la lesión se sitúe por encima del décimo segmento torácico. Las células EtL, un grupo de neuronas localizadas en la región lumbar de la médula espinal de la rata, juegan un papel decisivo en el desencadenamiento de la eyaculación.

En animales de laboratorio, los mecanismos cerebrales que controlan la conducta sexual masculina y la femenina son diferentes. El área preóptica medial es la región del prosencéfalo más importante en el control de la conducta sexual masculina: su estimulación provoca la cópula y su destrucción suprime de manera permanente dicha conducta. El núcleo sexualmente dimorfo, localizado en el área preóptica medial, solo se desarrolla si se expone a un animal a los andrógenos en una etapa temprana de la vida. Este núcleo también se encuentra en seres humanos. La destrucción del NSD (parte del APM) en animales de laboratorio reduce la conducta de apareamiento.

Las neuronas del APM contienen receptores de testosterona. La actividad de cópula produce un aumento de la actividad de las neuronas en esta región. Si se introduce testosterona directamente en el APM se reinstaura la conducta de cópula previamente suprimida por la castración del animal en la vida adulta. Las neuronas del APM forman parte de un circuito que incluye la sustancia gris periacueductal, el núcleo paragigantocelular del bulbo raquídeo y las neuronas motoras de la médula espinal

que controlan los reflejos genitales. Las conexiones del nPGi con la médula espinal son inhibitorias.

En los varones, la eyaculación se acompaña de un aumento de actividad del sistema de refuerzo cerebral, de varios núcleos talámicos, de la región lateral del putamen y del cerebelo. La actividad de la amígdala disminuye.

La región del prosencéfalo que juega el papel principal en el control de la conducta sexual femenina es el núcleo ventromedial del hipotálamo (HVM). Su destrucción suprime la conducta de cópula, mientras que su estimulación la facilita. Tanto el estradiol como la progesterona ejercen sus efectos facilitadores de la conducta sexual femenina en esta región: se ha confirmado la existencia de receptores de progesterona y estrógenos en ella. El efecto de preparación del estradiol se debe a un aumento de los receptores de progesterona en el HVM. Las neuronas del HVM que responden a los esteroides envían axones a la sustancia gris periacueductal (SGPA) del mesencéfalo, y estas neuronas, a través de sus conexiones con la formación reticular del bulbo, controlan las respuestas específicas que constituyen la conducta sexual femenina. En las mujeres, el orgasmo se acompaña de un aumento de actividad en regiones similares a las que se activan durante la eyaculación en los varones y además en la sustancia gris periacueductal.

La vasopresina y la oxitocina, péptidos que actúan como hormonas y como neurotransmisores en el cerebro, al parecer facilitan que se establezcan vínculos de pareja. De hecho, la inserción del gen de receptores de vasopresina en el prosencéfalo basal de ratones de campo macho polígamos induce una conducta monógama. La vasopresina juega el papel principal en los machos; la oxitocina, en las hembras. En los seres humanos, parece ser que la oxitocina aumenta la confianza en otras personas.

## CONDUCTA PARENTAL

En la mayoría de las especies de mamíferos, la conducta reproductora se manifiesta después de que la descendencia haya nacido, así como en el momento de su concepción. En este apartado se examina el papel de las hormonas en el inicio y mantenimiento de la conducta maternal así como el de los circuitos neurales responsables de que esta se manifieste. La mayoría de las

investigaciones se han realizado con roedores ya que las bases neurales y endocrinas de la conducta maternal en primates se conocen menos.

Aunque la mayor parte de la investigación sobre la fisiología de la conducta parental se ha centrado en la conducta maternal, algunos investigadores están estudiando ahora la conducta paternal que presentan los machos de algunas especies de roedores. No hace falta 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 maternal de los roedores

La prueba definitiva de la idoneidad genética de un animal es la cantidad de descendientes que sobreviven tras una etapa de reproducción. Al igual que la selección natural favorece a los animales reproductivamente competentes, también favorece a los que cuidan de un modo adecuado a sus crías, si es que estas 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 parecen fetos. Los recién nacidos son ciegos (sus ojos todavía están cerrados) y solo pueden retorcerse indefensos. Son poiquilotermos (de «sangre fría») pues su cerebro no se ha desarrollado todavía lo suficiente para regular su temperatura corporal. Carecen incluso de la capacidad de liberar espontáneamente su orina y sus heces, por lo que su madre tiene que ayudarles a hacerlo. Como veremos a continuación, se trata de un fenómeno verdaderamente útil.

Durante la gestación, las ratas y los ratones hembra construyen nidos. La forma que dan a esta estructura depende del material del que dispongan para construirlo. En el laboratorio, normalmente se les proporciona a los animales tiras de papel o trozos de cuerda o de hilo. En la Figura 5.23 se muestra un buen *nido de cría*, como suele llamarse, que en este caso está construido con cuerda de cáñamo (debajo del nido se muestra un trozo). El ratón desmenuza laboriosamente la cuerda y luego teje un nido cerrado, con un pequeño agujero para acceder a su interior (véase la *Figura 5.23*).

En el momento del **parto** (alumbamiento 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 sacando a la cría con sus dientes. Luego se come la placenta y el cordón umbilical y limpia las membranas fetales —una operación bastante delicada—. (Una cría recién nacida parece recubierta de una fina membrana). Después de que todas las crías hayan nacido y estén limpias, la madre probablemente las amamantará. Las glándulas mamarias por lo general contienen leche cuando se acerca el 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, que contiene aproximadamente 35 mililitros (ml) de agua. Los experimentadores inyectaron en algunas de las crías agua tritiada (radioactiva) y posteriormente hallaron radioactividad 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 unos dos tercios del agua que ella

Figura 5.23 ▶ Nido de cría de un ratón

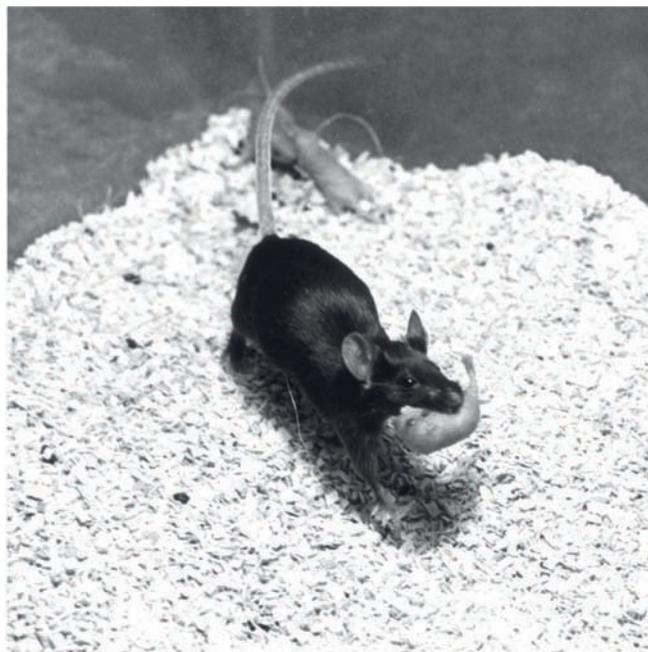
Junto al nido hay un cabo del tipo de cuerda que utilizó el ratón para construirlo.



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 pesase 75 kg sería alrededor de 10 litros), el reciclaje es extremadamente útil, sobre todo cuando la disponibilidad de agua es un problema.

Además de limpiar a las crías, alimentarlas y purgarlas, un roedor hembra las recuperará si estas abandonan el nido o si son sacadas de él. Incluso la madre construirá un nuevo nido en otro lugar y trasladará a él su camada si las condiciones del viejo se vuelven desfavorables (por ejemplo, cuando un investigador descuidado coloca una lámpara caliente sobre él). El modo en el que el roedor hembra coge a sus crías es bastante coherente: agarra al animal con precaución por el dorso, procurando no lesionarlo con sus afilados dientes. (Podemos dar fe de la agudeza de los dientes de una rata y de la fuerza de los músculos de sus mandíbulas). Posteriormente, transporta a la cría con un balanceo característico al andar, manteniendo la cabeza erguida (véase la *Figura 5.24*). Se la lleva al nido y la deja en él. Luego vuelve a dejar el nido para

Figura 5.24 ▶ Rata hembra transportando una cría



ir a buscar otra cría y continúa recuperando crías hasta que no encuentra ninguna más: no las cuenta y deja de recuperarlas cuando las tiene a todas. Por lo general, una rata o un ratón aceptan a todas las crías que se les ofrezcan, si son lo suficientemente jóvenes. Una vez observamos a dos hembras lactantes con nidos en las esquinas de la misma jaula, uno enfrente del otro. Desbaratamos sus nidos, lo que desencadenó una lucha por recuperar las crías durante la cual cada madre robaba crías del otro nido. Mantuvieron este intercambio durante mucho tiempo, cruzándose en medio de la jaula.

En condiciones normales, uno de los estímulos que induce a una rata hembra a comenzar a ocuparse de sus crías es el acto de parir. 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 de la vía del parto también estimula la conducta maternal: la dilatación artificial de la vía del parto en hembras no preñadas estimula la conducta maternal, mientras que la sección de los nervios sensitivos que inervan la vía del parto retrasa la manifestación de dicha conducta (Graber y Kristal, 1977; Yeo y Keverne, 1986).

## Control hormonal de la conducta maternal

Tal como hemos visto previamente en este capítulo, la mayoría de las conductas sexualmente dimorfas están controladas por los efectos organizadores y activadores de

las hormonas sexuales. La conducta maternal es algo diferente en este aspecto. En primer lugar, no hay pruebas de que intervengan los efectos organizadores de las hormonas; como veremos, en condiciones apropiadas incluso los machos cuidarán las crías. (Obviamente, no pueden proporcionarles leche). En segundo lugar, las hormonas afectan a la conducta maternal, pero no la *controlan*. La mayoría de las ratas hembra vírgenes comenzarán a recuperar a las crías y a cuidarlas después de que hayan estado en contacto con ellas durante varios días (Wiesner y Sheard, 1933). Y una vez que las ratas se han sensibilizado, comenzarán a hacerse cargo de las crías en cuanto se hallen con ellas: la sensibilización dura toda la vida.

Aunque las hormonas no son fundamentales para que se active la conducta maternal, muchos aspectos de esta conducta están facilitados por hormonas. Así, la progesterona, principal hormona de la gestación, facilita la conducta de construcción del nido (Lisk, Pretlow y Friedman, 1969), si bien, después del parto, las madres siguen manteniendo sus nidos e incluso construyen nidos nuevos si es necesario, pese a que su concentración sanguínea de progesterona es muy baja en ese momento.

Aunque las ratas hembra preñadas no se harán cargo inmediatamente de las crías que se les den durante la gestación, lo harán tan pronto como nazcan sus propias crías. Las hormonas que influyen en el interés de un roedor hembra por su camada son las que están presentes un poco antes del parto. En la Figura 5.25 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, en ese momento el nivel de progesterona desciende espectacularmente y, a continuación, se produce un marcado aumento de la prolactina, hormona producida por la adenohipófisis y que se encarga de la producción de la leche (véase la *Figura 5.25*). Si reproducimos dicha secuencia administrando progesterona, estradiol y prolactina a ratas hembra vírgenes ovariectomizadas, observaremos que se reduce considerablemente el tiempo necesario para sensibilizar su conducta maternal (Bridges 1985).

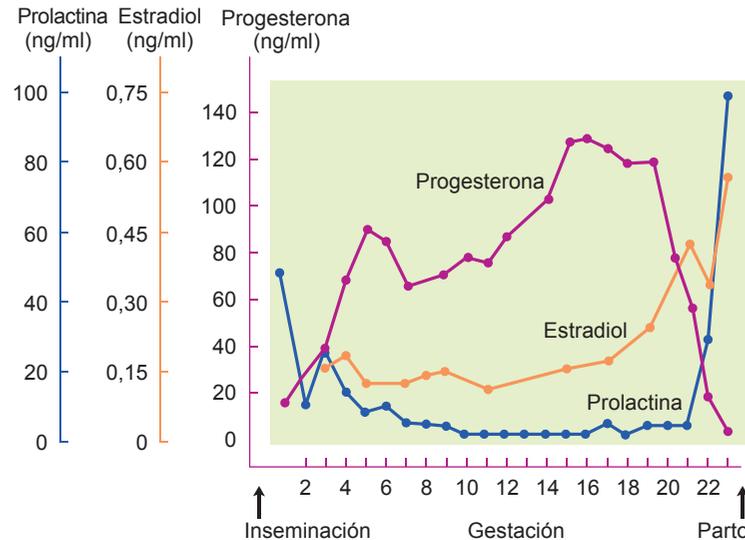
Como vimos en el apartado anterior, en la formación de vínculos de pareja participan la vasopresina y la oxitocina. Pero, al menos en algunas especies, la oxitocina también parece participar en la formación de vínculos entre la madre y su prole. En ratas, la administración de oxitocina facilita que se establezca la conducta maternal (Insel, 1997). Van Leengoed, Kerker y Swanson (1987) inyectaron un antagonista de la oxitocina en los ventrículos cerebrales de ratas en cuanto comenzaron a parir. Los investigadores sacaron a las crías de las jaulas en el

**prolactina** Hormona segregada por la adenohipófisis, necesaria para la producción de leche. También facilita la conducta maternal.

Figura 5.25 ▶ Hormonas en ratas gestantes

Niveles sanguíneos de progesterona, estradiol y prolactina en ratas gestantes.

(De Rosenblatt, J. S., Siegel, H. L. y Mayer, A. D., en *Advances in the Study of Behavior*, 1979, 10, 225-310. Reproducido con autorización.)



momento en que nacieron, y cuando se devolvieron las crías a sus madres 40 minutos más tarde, las madres las ignoraron. Ratas de un grupo control a quienes se les había dado un placebo comenzaron a cuidar a sus crías tan pronto se las devolvieron.

## Control neural de la conducta maternal

El área preóptica medial, la región del prosencéfalo que juega el papel más decisivo en la conducta sexual masculina, parece jugar un papel similar en la conducta maternal. Numan (1974) encontró que las lesiones del APM alteraban tanto la construcción del nido como el cuidado de las crías: las madres sencillamente ignoraban a su camada. Sin embargo, la conducta sexual femenina no resultaba afectada por estas lesiones. Del Cerro y cols. (1995) hallaron que la actividad metabólica del APM, estimada mediante autorradiografía con 2-DG, aumentaba inmediatamente después del parto. También observaron que las hembras vírgenes cuya conducta maternal se había sensibilizado por haber estado expuestas a las crías mostraban un aumento de actividad en el APM. Así pues, los estímulos que facilitan el cuidado de las crías activan el APM.

Al parecer, la prolactina ejerce su efecto estimulante de la conducta maternal actuando sobre receptores localizados en el área preóptica medial. Bridges y cols. (1997, 2001) hallaron que una infusión de prolactina en el APM de ratas hembra vírgenes que habían sido

sensibilizadas con estradiol y progesterona estimulaba la conducta maternal, mientras que una infusión en el APM de un antagonista de la prolactina retrasaba el inicio de dicha conducta.

El olfato juega un importante papel en la sensibilización de la conducta maternal en las ratas. Una rata hembra virgen normalmente no se aproxima a una cría de rata. De hecho, cuando se encuentra con una se retira de ella como si el olor de la cría le repeliera. Fleming y Rosenblatt (1974) confirmaron que esta conducta de evitación se basa, en efecto, en el olor. Rociaron la mucosa olfativa de ratas hembra vírgenes con sulfato de cinc, lo que eliminó temporalmente la sensibilidad olfativa. El tratamiento eliminó la aversión natural de los animales a las crías y empezaron a cuidarlas antes de que lo hicieran las ratas del grupo control. De modo que la sensibilización implica superar una aversión natural al olor de las crías.

Pero la sensibilización de la conducta maternal implica algo más que superar una aversión a las crías: implica un proceso fisiológico en la hembra que hace que las crías y su olor le atraigan. En el último día de su gestación, una rata hembra que porta su primera camada pasa más tiempo alrededor de un nido en el que ha habido crías de rata (Kinsley y Bridges, 1990). Por su parte, Lee, Clancy y Fleming (2000) hallaron que las ratas hembra en período de posparto, pero no las ratas en período de gestación, llegaban a aprender a presionar una palanca para conseguir crías.

Numan (2007) ha revisado las investigaciones de su laboratorio que han trazado las vías neurales que median

dos tipos de sensibilización a las crías: inhibición de los circuitos responsables de la aversión al olor de las crías y activación de los circuitos responsables de cuidarlas. El resultado fue que el APM interviene en ambos tipos de sensibilización. En primer lugar, consideremos la respuesta de aversión de las ratas hembra vírgenes ante el olor de las crías. Como vimos anteriormente en este capítulo, el sistema olfativo aporta *input* a la amígdala medial, la cual juega un papel importante en la conducta sexual. Las lesiones de la amígdala medial suprimen la aversión de las ratas hembra vírgenes a las crías, al igual que lo hace el tratamiento con sulfato de cinc, lo que indica que la amígdala medial participa mediando los efectos aversivos del olor de las crías. Algunas neuronas de la amígdala medial envían axones al hipotálamo anterior (HA), y este proyecta a la sustancia gris periacueductal (SGPA). Puesto que se ha demostrado que las conexiones entre el HA y la SGPA están implicadas en la conducta defensiva y en las respuestas de evitación, Numan (2007) sugiere que la función del APM en la habituación al olor de las crías puede ser inhibir la actividad del circuito HA-SGPA (véase la **Figura 10.26**).

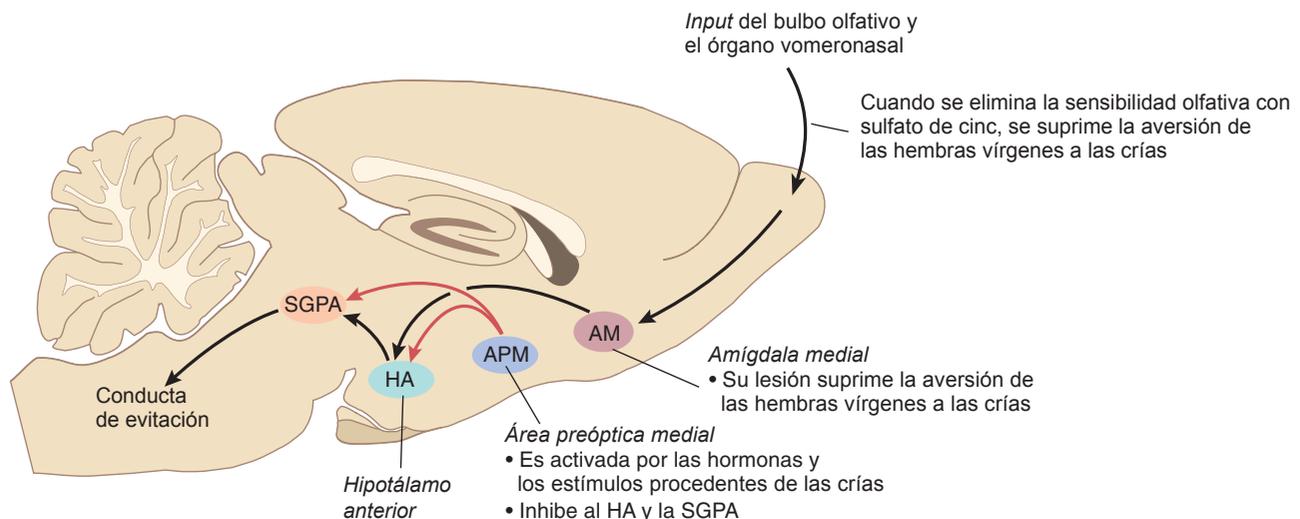
Los circuitos neurales del sistema responsable del cuidado de las crías son algo más complejos. Como hemos aprendido anteriormente cuando estudiamos la base neural de la conducta sexual masculina, el APM envía axones al mesencéfalo y a la región inferior del tronco encefálico. Numan y Numan (1997) hallaron que las neuronas del APM que se activan al realizar una conducta maternal (como lo indica la producción de proteína Fos) proyectan sus axones a dos regiones del mesencéfalo: el área tegmental ventral (AVT) y el campo retrorrubral. A su

vez, las neuronas dopaminérgicas del AVT envían axones al núcleo *accumbens* (NAC). Como veremos en los Capítulos 8 y 13, el sistema AVT → NAC está claramente implicado en la motivación y el refuerzo. Por ejemplo, este sistema se activa cuando se da comida a un animal hambriento, agua a un animal sediento o se le da a un animal la oportunidad de tener una actividad sexual —o cuando una hembra sensibilizada o lactante encuentra crías—. De hecho, en un estudio de RMf con ratas (sí, sus diminutas cabezas se colocaron en un aparato especial de RMf) se encontró que regiones del cerebro están implicadas en el refuerzo cuando se presentan las crías a su madre (Ferris y cols., 2005). Las mismas regiones son activadas por reforzadores artificiales, tales como la cocaína. Sin embargo, la cocaína activa estas regiones solo en hembras vírgenes; las hembras lactantes mostraron de hecho una *reducción* de la activación en esa región cuando se les inyectó la droga. Para una hembra lactante, la presencia de crías llega a ser extremadamente reforzante y la potencia de otros estímulos, que podrían distraerla de proporcionar cuidados maternos, parece hacerse más débil.

Numan y su equipo han demostrado que durante la conducta maternal se libera dopamina en el NAC y que lesiones del NAC o una inyección de un antagonista de la dopamina en el NAC alteran la conducta maternal (Numan, 2007). Por último, axones que surgen del NAC proyectan a la región ventral del *pallidum* (globo pálido), una región de los núcleos basales implicada en el control de la motivación, y las inyecciones de muscimol en el *pallidum* ventral suprimen la conducta maternal. (El muscimol, un agonista del GABA, inhibe la actividad neural). (Véase la **Figura 5.27**).

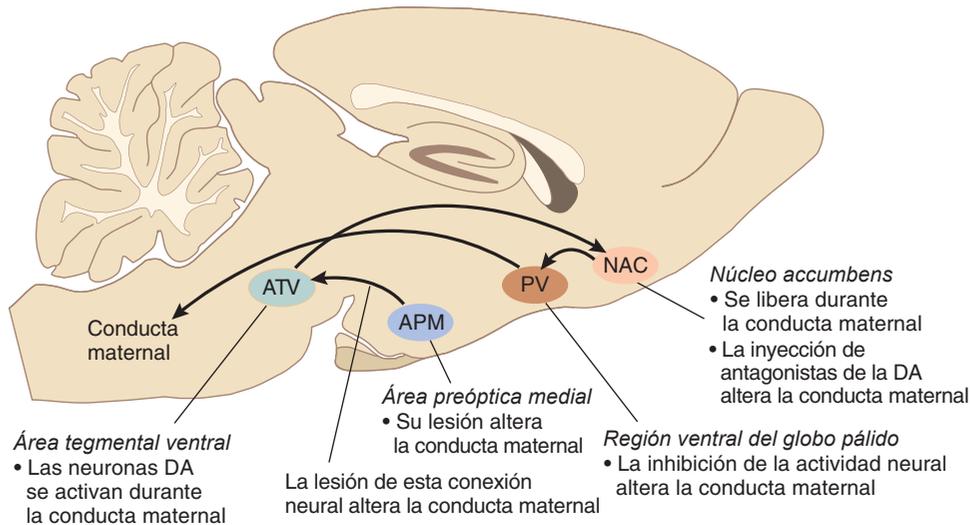
**Figura 5.26** ▶ Habitación al efecto aversivo del olor de las crías

Según Numan (2007), el estado hormonal de una hembra en período de lactancia o la exposición prolongada de una hembra virgen a las crías activan el área preóptica medial, la cual inhibe al hipotálamo anterior (HA) y la sustancia gris periacueductal (SGPA.)



**Figura 5.27** ▶ Circuitos neurales y conducta maternal

Circuitos neurales que, según Numan (2007), participan en el control de la conducta maternal de hembras en período de lactancia o de hembras vírgenes sensibilizadas a las crías. DA = dopamina.



En un estudio con RMf, esta vez realizado con seres humanos, se encontró un aumento de actividad en las regiones del cerebro implicadas en el refuerzo y en las que contienen receptores de oxitocina y de vasopresina cuando las madres miraban fotografías de sus hijos. Las regiones relacionadas con emociones negativas, por ejemplo la amígdala, mostraron un descenso de actividad (Bartels y Zeki, 2004). Sabemos que las madres (y, en esta cuestión, también los padres) establecen intensos vínculos con sus hijos, así que no debería sorprender que regiones implicadas en el refuerzo se activasen al ver sus caras.

## Control neural de la conducta paternal

En la mayoría de las especies de mamíferos es la madre quien cuida de los recién nacidos y, por supuesto, quien los alimenta. Sin embargo, en algunas cuantas especies de roedores el macho comparte con la madre la tarea del cuidado de las crías, y el cerebro de estos padres criadores muestra algunas diferencias interesantes respecto al de los padres no paternos de otras especies.

El lector recordará que los machos de los ratones de campo de la pampa, monógamos, forman vínculos de pareja con su hembra y ayudan a cuidar su camada, mientras que los machos de los ratones de campo de la pradera, polígamos, abandonan a la hembra tras el apareamiento. Como vimos, la liberación de vasopresina, inducida por el apareamiento, facilita este proceso. El tamaño del APM, que juega un papel primordial en la conducta maternal, muestra menor dimorfismo sexual en los ratones de campo monógamos que en los promiscuos (Shapiro y cols., 1991).

Kirkpatrick, Kim e Insel (1994) observaron que cuando se exponía a ratones de la pampa macho a una cría aumentaba la producción de proteína Fos en el APM (así como en otras varias regiones del prosencéfalo). Además, las lesiones del APM provocan graves alteraciones de la conducta paternal del macho de las ratas y de otras especies de ratones de campo monógamos (Rosenblatt, Hazelwood y Poole, 1996; Sturgis y Bridges, 1997; Lee y Brown, 2007). Así pues, parece ser que el AMP juega un papel similar en el control de la conducta parental tanto en machos como en hembras.

## Resumen intermedio

### Conducta parental

Muchas especies tienen que cuidar de su prole. En la mayoría de los roedores, esta obligación recae sobre la madre, que tiene que construir un nido, parir a sus crías,

limpiarlas, mantenerlas calientes, alimentarlas y recuperarlas si se las roba del nido. Tiene incluso que inducir la micción y la defecación de sus crías. Además, la ingesta materna de la orina recicla el agua, que con frecuencia es escasa.

Cuando se coloca a hembras vírgenes ante crías jóvenes se estimula su conducta maternal en pocos días. Los estímulos que habitualmente inducen la conducta maternal son los provocados por las hormonas presentes durante la gestación y en torno o al momento del nacimiento. La inyección de progesterona, estradiol y prolactina, que reproduce la secuencia que ocurre durante la gestación, facilita la conducta maternal. Al parecer, las hormonas actúan en el área preóptica medial (APM). Las conexiones entre el APM y la amígdala medial son responsables de la supresión de los efectos aversivos del olor de las crías. Un circuito diferente, que comienza en el APM, está implicado en establecer los efectos reforzantes de las crías y en acrecentar la motivación para cuidarlas: es el circuito AMP → AVT → NAC → *pallidum* ventral. La oxitocina, que facilita la formación de vínculos de pareja en los roedores hembra, también está implicada en la formación de vínculos entre una madre y sus crías. En un estudio de RMf realizado con ratas se halló que se activaban los mecanismos del sistema cerebral de recompensa cuando se les mostraba a las madres sus crías. En

mujeres que miran fotografías de sus niños se observa un aumento de la actividad cerebral en regiones cerebrales similares.

La conducta paternal es relativamente poco frecuente en las especies de mamíferos, pero las investigaciones indican que el dimorfismo sexual del APM es menos pronunciado en el macho de los ratones de campo de las especies monógamas que en las especies promiscuas. La lesión del APM suprime la conducta paternal de las ratas macho.

### Cuestión para reflexionar

Como el lector acaba de ver, la lesión del área preóptica medial altera tanto la conducta sexual masculina como la conducta maternal. Por lo tanto, el APM lleva a cabo algunas funciones necesarias para ambas conductas. ¿Piensa usted que las funciones son las mismas para los dos tipos de conducta o piensa que están implicadas diferentes funciones? Si piensa que la primera de las posibilidades es la cierta, ¿cuáles podrían ser esas funciones? ¿Podría decir algunas características comunes de la conducta sexual masculina y la conducta maternal?

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Becker, J. B., Breedlove, S. M. y Crews, D.: *Behavioral Endocrinology*, 2.<sup>a</sup> ed. Cambridge, MA: MIT Press, 2002.
- Brennan, P. A. y Keverne, E. B.: «Something in the air? New insights into mammalian pheromones». *Current Biology*, 2004, 14, R8-R89.
- Brunton, P. J. y Russell, J. A.: «The expectant brain: Adapting to motherhood». *Nature Reviews: Neuroscience*, 2008, 9, 11-25.
- Gooren, L.: «The biology of human psychosexual differentiation». *Hormones and Behavior*, 2006, 50, 589-601.
- Hull, E. M., Meisel, R. L. y Sachs, B. D.: «Male sexual behaviour», en *Hormones, Brain and Behavior, Vol. 1*, editado por D. W. Pfaff, A. P. Arnold, A. M. Etgen, S. E. Fahrbach y R. T. Rubin. San Diego: Academic Press, 2002.
- Kandeel, F. R., Koussa, V. K. T. y Swerdloff, R. S.: «Male sexual function and its disorders: Physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment». *Endocrine Reviews*, 2001, 22, 342-388.
- Nelson, R. J.: *An Introduction to Behavioral Endocrinology*, 3.<sup>a</sup> ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2005.
- Numan, M.: «Motivational systems and the neural circuitry of maternal behavior in the rat». *Developmental Psychobiology*, 2007, 49, 12-21.
- Vallender, E. J. y Lahn, B. T.: «How mammalian sex chromosomes acquired their peculiar gene content». *BioEssays*, 2004, 26, 159-169.

## OTROS RECURSOS

Para ampliar la revisión y práctica del tema tratado en este capítulo, visite [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com). En *MyPsychKit* puede hacer tests de práctica y recibir un plan de estudio personalizado que le ayude en su revisión. También puede disponer de cantidad de animaciones, tutorías y

enlaces web. Incluso puede realizar la revisión utilizando la versión electrónica interactiva de este libro de texto. Para acceder a *MyPsychKit* ha de registrarse. Para más información, consulte en [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com).

Capítulo

# 6



## Emoción

### Sumario

■ **Las emociones como pautas de respuesta**

Miedo

Ira, agresión y control de impulsos

Control hormonal de la conducta

agresiva

*Resumen intermedio*

■ **Comunicación de las emociones**

Expresión facial de las emociones:

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 disfrutaba de un período sabático, un colega se pasó por mi despacho y me preguntó si me gustaría ver a un paciente interesante. El paciente era un hombre de 72 años; había sufrido un extenso accidente cerebrovascular 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 repisa sobre la que descansaba su brazo derecho; su brazo izquierdo estaba inmovilizado en un cabestrillo, para mantenerlo apartado. Nos saludó cortésmente, incluso con cierto formalismo, articulando cuidadosamente las palabras con un acento un tanto europeo.

Parecía inteligente, y esta impresión se confirmó cuando le efectuamos algunas pruebas de la escala de inteligencia de Weschsler para adultos. Su cociente de inteligencia verbal estaba en el rango del cinco 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 apoplejía era la falta de reacción ante sus síntomas. Una vez que hubo terminado las pruebas de evaluación, 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 en unos seis meses habré recorrido todas las rutas que son lo suficientemente cortas como para hacerlas en un día».

«¿Va usted a terminar de recorrer las que le quedan en los próximos seis meses?», le preguntó el doctor W.

«¡Sí, y entonces volveré a hacerlo otra vez!», contestó.

«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 miró algo confundido.

«Bueno, ¿en qué 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, está claro», 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 tonas. «¡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 contaba con ellas 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, que nos traten injustamente hace que nos enfademos, ver sufrir a una persona nos entristece, estar cerca del ser querido nos hace sentirnos felices. Las emociones consisten en pautas de respuestas fisiológicas y conductas típicas de especie. En los seres humanos, estas respuestas se acompañan de sentimientos. De hecho, la mayoría 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 apartados principales. En el primero, se consideran las pautas de respuesta comportamentales y fisiológicas que constituyen las emociones negativas de miedo y de ira. En él se describe la naturaleza de estas pautas de respuesta, su control neural y hormonal, así como la función de las emociones en los juicios morales y en la conducta social. En el segundo

apartado se describe la comunicación de las emociones —su expresión y reconocimiento—. En el tercero se analiza la naturaleza de los sentimientos que acompañan a las emociones.

## LAS EMOCIONES COMO PAUTAS DE RESPUESTA

Una respuesta emocional incluye tres tipos de componentes: comportamentales, neurovegetativos (autónomos o del sistema nervioso autónomo —SNA—) y hormonales. El componente *comportamental* está integrado por los movimientos musculares apropiados a la situación que los provoca. Por ejemplo, un perro que está defendiendo su territorio frente a un intruso en primer lugar adopta una postura agresiva, 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 rápida movilización de la energía necesaria para realizar movimientos enérgicos. En este ejemplo, la actividad de la división simpática del SNA aumenta mientras que la de la división parasimpática

disminuye. Como consecuencia, la frecuencia cardíaca del perro aumenta y los cambios en el diámetro de los vasos sanguíneos desvían la circulación de la sangre de los órganos digestivos hacia los músculos. Las respuestas *hormonales* refuerzan las respuestas neurovegetativas. Las hormonas segregadas por la médula suprarrenal (adrenalina y noradrenalina) aumentan el flujo sanguíneo hacia los músculos y hacen que los nutrientes almacenados en los músculos se conviertan en glucosa. Además, la corteza suprarrenal segrega hormonas esteroideas, que también contribuyen a que los músculos puedan disponer de glucosa.

En este apartado se exponen las investigaciones sobre el control de las conductas emocionales manifiestas y de las respuestas neurovegetativas y hormonales que las acompañan. Las conductas específicas 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 seres humanos, se discuten en el segundo apartado del capítulo. Como se verá, se analizan más las emociones negativas que las positivas ya que la mayoría 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 emociones positivas —como las que tienen que ver con hacer el amor, cuidar a los hijos o disfrutar 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 12 se examinan las consecuencias de situaciones que provocan emociones negativas: el estrés.

## Miedo

Como hemos visto, las respuestas emocionales constan de componentes comportamentales, neurovegetativos y hormonales, componentes que están controlados por sistemas neurales independientes. Parece ser que la amígdala controla la *integración* de los componentes del miedo.

## Investigaciones con animales de laboratorio

La amígdala desempeña un papel destacado en las reacciones fisiológicas y comportamentales ante objetos y situaciones que tienen un significado biológico, tales como los que nos avisan de dolor u otras consecuencias desagradables, o nos indican la presencia de comida, agua, sal, posibles parejas o rivales, o niños necesitados

de atención. Investigadores de varios laboratorios distintos han demostrado que en varios núcleos de la amígdala hay neuronas que se activan cuando se presentan estímulos emocionalmente importantes. Por ejemplo, estas neuronas se activan ante estímulos como ver un dispositivo con el que se ha introducido en la boca de un animal o bien una solución dulce o bien una de sabor desagradable, las vocalizaciones de otro animal, el sonido de una puerta del 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 vimos en el Capítulo 5, la amígdala media los efectos de los estímulos olfativos en la fisiología y en la conducta reproductora (incluyendo la conducta maternal). En este apartado se describen las investigaciones sobre la función de la amígdala en la organización de respuestas emocionales producidas por estímulos aversivos.

La amígdala (o para ser más precisos, el *complejo amigdalino*) se localiza en los lóbulos temporales. Se compone de varios grupos de núcleos, cada uno de ellos con diferentes aferencias y eferencias y con diferentes funciones (Amaral y cols., 1992; Pitkänen y cols., 1997; Stefanacci y Amaral, 2000). Se ha subdividido a la amígdala en aproximadamente doce regiones, cada una de las cuales incluye varias subregiones. Sin embargo, solo nos ocuparemos de tres regiones principales: el *núcleo lateral*, el *basal* y el *central*.

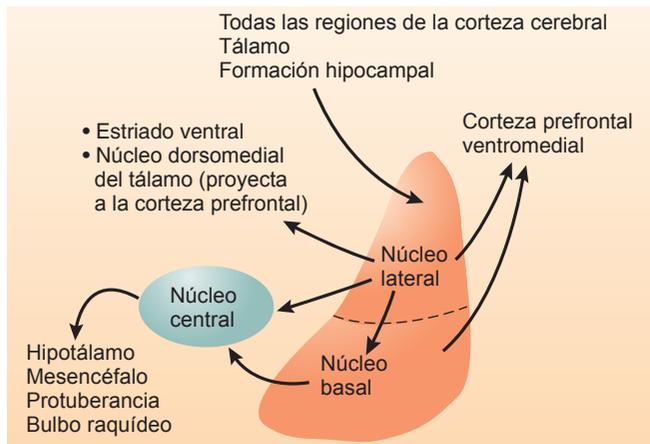
El **núcleo lateral (LA)** recibe información de todas las regiones de la neocorteza, incluyendo la corteza prefrontal ventromedial, el tálamo y la formación hipocámpica, y envía información al núcleo basal (B) y a otras partes del cerebro, incluyendo al estriado ventral (una región implicada en mediar los efectos de los estímulos reforzantes en el aprendizaje) y al núcleo dorsomedial del tálamo, que proyecta a la corteza prefrontal. Los núcleos LA y B envían información a la corteza prefrontal ventromedial y al **núcleo central (CE)**, que a su vez proyecta a las regiones del hipotálamo, mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo que se encargan de la expresión de los distintos componentes de la respuesta emocional. Como veremos, la activación del núcleo central induce una serie de respuestas emocionales: comportamentales, neurovegetativas y hormonales (véase la *Figura 6.1*).

**núcleo lateral (LA)** 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 (CE)** 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. Participa en las respuestas emocionales.

**Figura 6.1** ▶ La amígdala

Diagrama simplificado en el que pueden verse las principales divisiones y conexiones neurales de la amígdala que intervienen en la emoción.

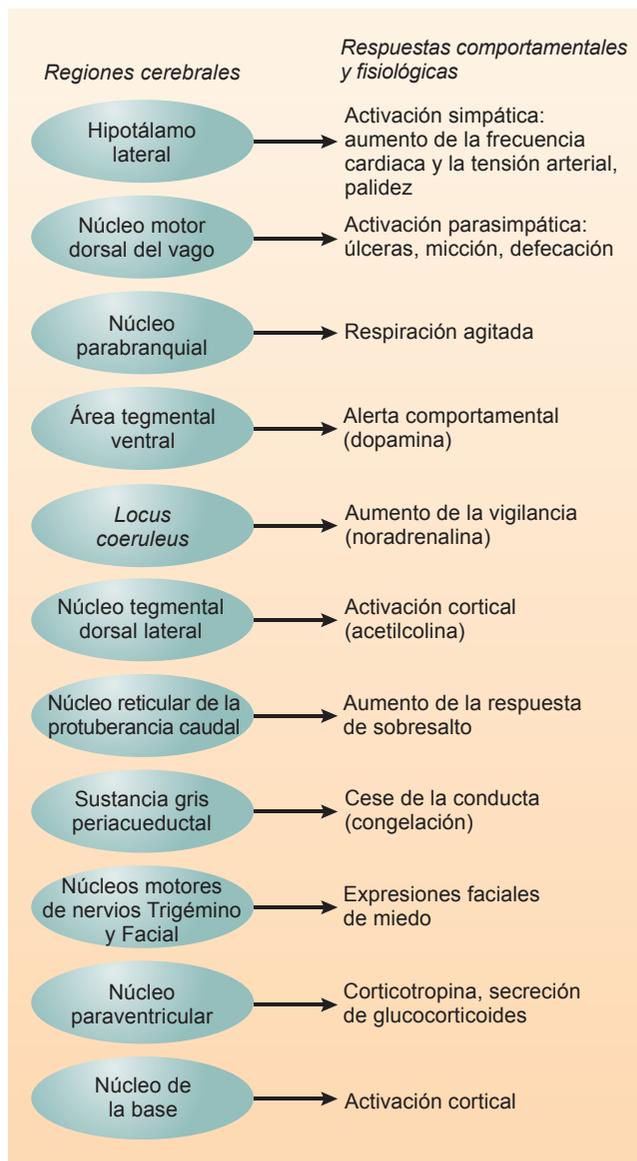


El núcleo central de la amígdala es la región más importante del cerebro para la expresión de respuestas emocionales provocadas por estímulos aversivos. Cuando se presentan estímulos amenazantes, aumentan tanto la actividad neural del núcleo central como la producción de proteína Fos (Pascoe y Kapp, 1985; Campeau y cols., 1991). La lesión del núcleo central (o de los núcleos que le proporcionan información sensitiva) reduce o suprime un amplio rango de conductas emocionales y respuestas fisiológicas: una vez destruido, los animales ya no manifiestan signos de miedo cuando se les sitúa ante estímulos que se habían emparejado con sucesos aversivos. También se muestran más dóciles cuando son manipulados por seres humanos, su nivel en sangre de hormonas relacionadas con el estrés es más bajo y son menos propensos a padecer úlceras u otros tipos de enfermedades provocadas por el estrés (Coover, Murison y Jellestad, 1992; Davis, 1992; Le Doux, 1992). Los monos normales muestran signos de miedo cuando ven una serpiente, no así los monos con lesión de la amígdala (Amaral, 2003). Por el contrario, cuando se activa la amígdala central mediante estimulación eléctrica o inyectando un aminoácido excitador, el animal presenta signos comportamentales y fisiológicos de miedo y agitación (Davis, 1992), 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 prolongado, que se analizan en el Capítulo 12. En vez de describir las regiones a las que proyecta la amígdala y las respuestas que controlan esas regiones, remitimos al lector a la Figura 6.2, donde se resume esta información (véase la **Figura 6.2**).

**Figura 6.2** ▶ Conexiones de la amígdala

Algunas de las regiones cerebrales importantes que reciben aferencias del núcleo central de la amígdala y las respuestas emocionales que controlan estas regiones.

(Modificado de Davis, M. *Trends in Pharmacological Sciences*, 1992, 13, 35-41.)



Unos cuantos estímulos activan automáticamente el núcleo central de la amígdala y provocan reacciones de miedo (por ejemplo, ruidos fuertes inesperados, la aproximación de un animal de gran tamaño, las alturas o —en algunas especies— determinados colores y sonidos). Sin embargo, lo más importante es la capacidad de *aprender* que una determinada situación es peligrosa o amenazante. Una vez que se ha producido el aprendizaje, el estímulo o la situación evocarán miedo:

la frecuencia cardíaca y la tensión arterial aumentarán, los músculos se tensarán, las glándulas suprarrenales segregarán adrenalina y el animal procederá con cautela, estando alerta y preparado para responder.

El tipo más básico de aprendizaje emocional es la **respuesta emocional condicionada**, la cual es desencadenada por un estímulo neutro que se ha emparejado con un estímulo que suscita una reacción emocional. El término *condicionado* se refiere al proceso de *condicionamiento clásico*, que se describe más detalladamente en el Capítulo 8. En pocas palabras, el condicionamiento clásico ocurre cuando a un estímulo neutro le sigue con regularidad otro estímulo que provoca de forma automática una respuesta. Por ejemplo, si un perro escucha regularmente un timbre justo antes de recibir algo de alimento que le haga salivar, comenzará a salivar tan pronto como escuche el timbre. (Probablemente ya sabrá que este fenómeno fue descubierto por Iván Pavlov).

Varios laboratorios han investigado la función de la amígdala en la instauración 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 (ver revisión en LeDoux, 2000). En sus estudios presentaban un tono de 800 Hz durante 10 segundos y luego aplicaban una breve descarga eléctrica (0,5 segundos) en el suelo sobre el que se hallaba el animal (véase la **Figura 6.3**). La descarga eléctrica produce por sí misma una respuesta emocional *incondicionada*: el animal salta, su frecuencia cardíaca y su tensión arterial aumentan, su respiración se hace más rápida y sus glándulas suprarrenales segregan catecolaminas y hormonas esteroideas relacionadas con el estrés. Los experimentadores presentaron varias veces los dos estímulos emparejados, estableciendo así un condicionamiento clásico.

Al día siguiente, los investigadores examinaron las respuestas emocionales condicionadas presentando varias veces el tono de 800 Hz, registrando 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 al recibir 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.

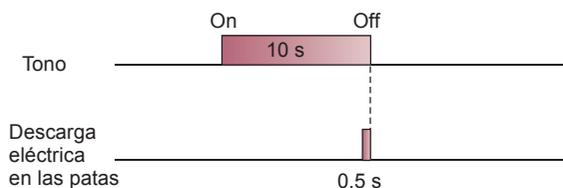
Las investigaciones indican que los cambios físicos responsables del condicionamiento clásico tienen lugar en el núcleo lateral de la amígdala (Paré, Quirk y LeDoux, 2004). Las neuronas del núcleo lateral se comunican con las del núcleo central, que a su vez lo hacen con las regiones del hipotálamo, mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo responsables de los componentes comportamentales, neurovegetativos y hormonales de una respuesta emocional condicionada. Estudios más recientes indican que el aprendizaje ocurre tanto en el núcleo central como en el núcleo lateral (Wilensky y cols., 2006). El estudio de los pormenores de los cambios físicos que producen el condicionamiento clásico ha proporcionado algunos conocimientos interesantes sobre la fisiología del aprendizaje y la memoria. Estas investigaciones se revisarán más detalladamente en el Capítulo 8.

La amígdala apareció en una etapa temprana de la evolución del encéfalo y está implicada en respuestas que son de vital importancia para la supervivencia. En ciertas condiciones, las respuestas emocionales son inadecuadas. Como veremos más adelante en este capítulo, la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) juega un importante papel en el control de la expresión de las respuestas emocionales: por ejemplo, participa en el proceso de *extinción*. Como vimos, cuando un estímulo neutro, por ejemplo un tono, se empareja con un estímulo aversivo, por ejemplo una descarga eléctrica dolorosa, el tono comienza a inducir la respuesta emocional. Es decir, el tono se convierte en un *estímulo condicionado* (EC) que induce una *respuesta condicionada* (RC). Pero si luego se presenta repetidamente el EC (tono) solo, la RC (la respuesta emocional) finalmente desaparece —se *extingue*—. Al fin y al cabo, el valor de una respuesta emocional condicionada reside en que prepara al animal para afrontar (y quizá, incluso para evitar) un estímulo aversivo. Si el estímulo condicionado (EC) tiene lugar repetidamente, pero el estímulo aversivo no le sigue, entonces es mejor que la respuesta emocional —que en sí misma es perjudicial y desagradable— desaparezca.

Los estudios comportamentales han demostrado que la extinción no es lo mismo que el olvido. En el primer caso, el animal aprende que al EC ya no le sigue un estímulo aversivo, y como resultado de este aprendizaje se

**Figura 6.3** ▶ Respuestas emocionales condicionadas

Procedimiento utilizado para provocar respuestas condicionadas emocionales.



**respuesta emocional condicionada** Respuesta condicionada mediante condicionamiento clásico que ocurre cuando un estímulo neutro se sigue de un estímulo aversivo. Normalmente incluye componentes neurovegetativos, comportamentales y endocrinos, tales como cambios de la frecuencia cardíaca, paralización y secreción de hormonas relacionadas con el estrés.

inhibe la expresión de la respuesta condicionada (RC). El recuerdo de la asociación entre el EC y el estímulo aversivo no se borra (Pavlov, 1927; Bouton y King, 1983; Quirk, 2002). Esta inhibición está mediada por la corteza prefrontal medial. Los datos a favor de dicha conclusión proceden de diversos estudios (Quirk, García y González-Lima, 2006). Por ejemplo, las lesiones de la corteza prefrontal medial perjudican la extinción, la estimulación de esta región inhibe las respuestas emocionales condicionadas y el ejercicio de la extinción activa a las neuronas de esa región.

## Investigaciones con seres humanos

Los seres humanos también adquirimos respuestas emocionales condicionadas. Veamos un ejemplo específico, si bien algo simulado. Supongamos que usted va a ayudar a un amigo a preparar una comida y busca una batidora para mezclar algo de masa para un pastel. Pero antes de que pueda conectar la batidora, el aparato hace un chisporroteo y le da un doloroso calambrazo. Su primera respuesta sería un reflejo defensivo: usted soltaría la batidora, lo que pondría fin al calambre. Esta respuesta es *específica*: su finalidad es eliminar el estímulo doloroso. Además, el estímulo doloroso induciría respuestas *no específicas* controladas por el sistema neurovegetativo: la pupila de sus ojos se dilataría, su frecuencia cardíaca y su tensión arterial aumentarían, respiraría más rápido, etcétera. El estímulo doloroso desencadenaría asimismo la secreción de ciertas hormonas relacionadas con el estrés, otra respuesta no específica.

Supongamos que poco después vuelve a visitar a su amigo y una vez más decide hacer un pastel. Su amigo le dice que la batidora es totalmente segura: se ha reparado. Solo con ver la batidora y pensar en asirla se pone un poco nervioso, pero confía en lo que le ha dicho su amigo y lo hace. Justo en ese momento, la batidora chisporrotea como cuando recibió la descarga eléctrica. ¿Cuál sería su respuesta? Casi con seguridad, volvería a soltar la batidora, incluso sin haber recibido una descarga. Y sus pupilas se dilatarían, su frecuencia cardíaca y su tensión arterial aumentarían y sus glándulas endocrinas segregaría ciertas hormonas relacionadas con el estrés. En otras palabras, el chisporroteo provocaría una respuesta emocional condicionada.

Los datos indican que la amígdala interviene en las respuestas emocionales de los seres humanos. En uno de los primeros estudios realizados se observaron las reacciones de personas a quienes se estaba evaluando para la extirpación quirúrgica de una parte del cerebro como tratamiento de un trastorno convulsivo epiléptico grave. Estos estudios encontraron que la estimulación de ciertas zonas del cerebro (por ejemplo, el hipotálamo) producía repuestas neurovegetativas que a menudo se

asocian con miedo y ansiedad, pero que solo cuando se estimulaba la amígdala las personas decían también que realmente *sentían* miedo (White, 1940; Halgren y cols., 1978; Gloor y cols., 1982).

Asimismo, muchos estudios han demostrado que las lesiones de la amígdala disminuyen las respuestas emocionales de las personas. Por ejemplo, Bechara y cols. (1995) y LaBar y cols. (1995) hallaron 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 aumentaba debido a una emoción desagradable. Habitualmente, la respuesta de sobresalto de una persona, provocada por un ruido repentino, es más intensa cuando se están mirando fotos desagradables que cuando se miran fotos de contenido neutro. Se supone que esta acentuación de la respuesta se debe a la emoción negativa provocada por la escena desagradable. Angrilli y sus colaboradores no observaron este efecto en su paciente: presentaba la misma respuesta de sobresalto independientemente del carácter de las fotografías.

La mayoría de los miedos de los seres humanos probablemente se adquieren por transmisión social, no por una experiencia directa con un estímulo doloroso. Por ejemplo, un niño no tiene que ser atacado por un perro para llegar a tener miedo de los perros: puede adquirir este miedo al ver que otra persona es atacada o (más frecuentemente) al observar en otra persona signos de temor cuando se encuentra con un perro. Un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Olsson, Nearing y Phelps (2007), demostró la adquisición social vicaria, o indirecta, de una respuesta de temor. Los investigadores presentaron a varios sujetos un vídeo en el que otra persona miraba la pantalla de un ordenador. El personaje del vídeo veía en la pantalla a veces un cuadrado azul, a veces uno amarillo. La aparición de uno de los colores (el estímulo de peligro) estaba emparejado con una dolorosa descarga eléctrica aplicada en la muñeca de esa persona, pero nada sucedía cuando en la pantalla aparecía el otro color (el estímulo de seguridad). Después de ver varios emparejamientos del cuadrado en color y la descarga, los sujetos empezaron a mostrar signos de miedo —cambios en la conductibilidad de la piel debidos a un aumento momentáneo de la sudoración— cuando se presentaba el estímulo de peligro. Además, la RMf indicaba que ver el estímulo de peligro aumentaba la activación de la amígdala.

También se puede adquirir una respuesta de miedo condicionada mediante instrucción. En un estudio de neuroimagen funcional, llevado a cabo por Phelps y cols. (2001), los investigadores colocaron electrodos en la muñeca de los sujetos y les dijeron que iban a ver

cuadrados azules y amarillos que aparecerían, uno a uno, en la pantalla de un ordenador. Uno de los colores era la señal de peligro y el otro, la de seguridad. Una serie de números sobreimpresos en los cuadrados irían contando hacia atrás de 18 a 1, momento en el que recibirían una descarga si el color del cuadrado indicaba peligro. (En realidad los sujetos no recibieron descarga alguna). Las instrucciones dadas por los investigadores fueron suficientes para provocar una respuesta de miedo —y una activación de la amígdala— cuando aparecía el color del peligro.

Hemos visto que los estudios con animales de laboratorio indican que la corteza prefrontal medial juega un papel decisivo en la extinción de una respuesta emocional condicionada. Esto sucede también en los seres humanos. Phelps y cols. (2004) establecieron directamente una respuesta emocional condicionada en seres humanos (el procedimiento de los cuadrados azules y amarillos) administrando descargas reales en la muñeca y extinguiendo después la respuesta al presentar los cuadrados solos, sin que se acompañaran de una descarga. Como puede verse en la Figura 6.4, el aumento de actividad en la amígdala se relacionó con la adquisición de una respuesta emocional condicionada, mientras que el aumento de actividad en la corteza prefrontal medial se relacionó con la extinción de la respuesta condicionada (véase la *Figura 6.4*).

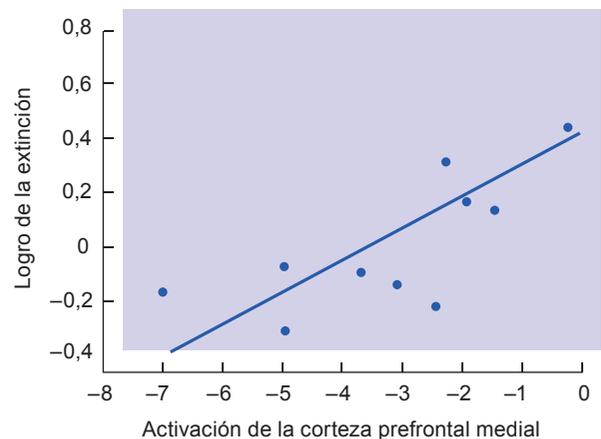
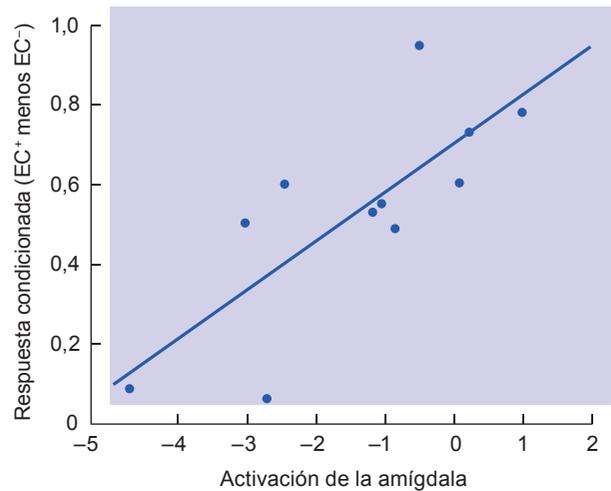
Las lesiones de la amígdala también interfieren en los efectos de las emociones sobre la memoria. Habitualmente, cuando las personas se enfrentan a un acontecimiento que produce una intensa respuesta emocional, es más probable que recuerden dichos acontecimientos. Cahill y cols. (1995) estudiaron a un paciente con degeneración bilateral de la amígdala. Los investigadores narraron una historia sobre un niño pequeño que iba con su madre a visitar al padre en su trabajo, y para ello mostraron una serie de diapositivas. En una parte de la historia, el niño resultaba herido en un accidente de tráfico y unas diapositivas horribles mostraban sus heridas. Cuando esta sesión de diapositivas se presentó a sujetos normales, estos recordaron más detalles de la parte de la historia cargada de emoción. Sin embargo, un paciente con lesión de la amígdala no presentó dicho aumento de recuerdos. En otro estudio (Mori y cols., 1992), los investigadores preguntaron a pacientes con enfermedad de Alzheimer quién habían sido testigos del devastador terremoto que asoló Kobe, en Japón, en 1995. Encontraron que los recuerdos de este acontecimiento estremecedor se relacionaba inversamente con el daño de la amígdala: cuanto más degenerada estaba la amígdala de un paciente, menor era la probabilidad de que este recordara el terremoto.

Los estudios de neuroimagen funcional indican asimismo que la amígdala humana participa en la formación

**Figura 6.4** ▶ Control de la extinción

Relación entre la activación de la amígdala y el establecimiento de una respuesta emocional condicionada, así como entre la activación de la corteza prefrontal medial y el establecimiento de la extinción.

(Datos de un estudio de neuroimagen funcional realizado por Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I. y LeDoux, J. E., en *Neuron*, 2004, 43, 897-905.)



de recuerdos emocionales. Por ejemplo, Cahill y cols. (1996) mostraron a los sujetos de su estudio películas de contenido emocional neutro y de contenido emocional activador (tales como escenas de crímenes violentos). Posteriormente, les pidieron que recordaran las películas. Los datos de neuroimagen revelaron un aumento de actividad en la amígdala derecha cuando los sujetos recordaban las películas con contenido emocional activador, pero no cuando recordaban las de contenido neutro. Además, tendían a recordar más las películas de contenido emocional activador que produjeron los mayores niveles de actividad en la amígdala derecha cuando las vieron por primera vez.

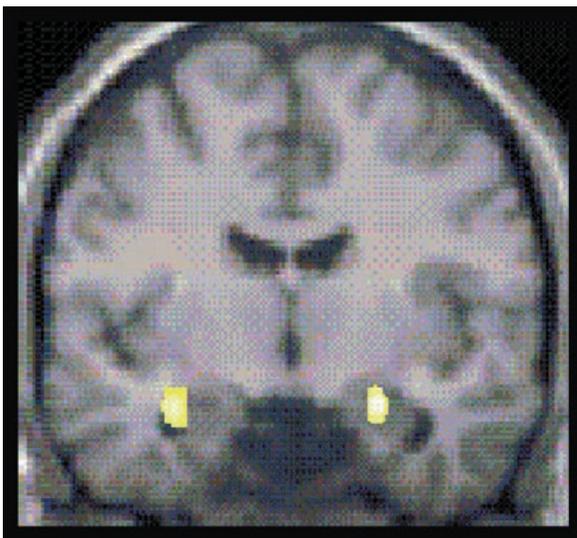
En otro estudio de neuroimagen funcional, Isenberg y cols. (1999) encontraron que ver palabras que entrañan situaciones amenazantes incrementa la actividad de la amígdala. Los investigadores pidieron a sus sujetos que miraran palabras presentadas en diversos colores en la pantalla de un ordenador. Algunas palabras eran neutras (por ejemplo, *lista, dial, rueda, librería, giro, copas, repetir*), mientras que otras eran amenazantes (*masacre, prisionero, demonio, violación, cursillo, sufrir, mutilar, peligro*). Se les pidió a los sujetos que no leyeran las palabras, sino que dijeran el color en que estaban impresas las letras. El hecho de ver las palabras amenazantes (pero no así las neutras) provocó un incremento bilateral de la actividad de la amígdala (véase la **Figura 6.5**).

La paciente I. R., una mujer que había sufrido una lesión en la corteza auditiva de asociación, no podía percibir ni producir los aspectos melódicos o rítmicos de la música (Peretz y cols., 2001). Ni siquiera podía indicar la diferencia entre música armónica (agradable) y música inarmónica (desagradable). No obstante, aún podía reconocer el estado de ánimo al que conduce la música. (En MyPsychLab 7.4 pueden encontrarse registros de música inarmónica y armónica que varía en su contenido emocional: alegre, triste, tranquila y atemorizante). Goswami y cols. (2005) hallaron que los pacientes con una lesión de la amígdala presentaban los síntomas opuestos: no tenían problemas con la percepción musical, pero no

#### Figura 6.5 ▶ Palabras amenazantes y amígdala

Imagen de TEP promediado de un grupo de personas viendo palabras amenazantes; se observa un aumento de actividad en la amígdala.

(De Isenberg, N., Silbersweig, D., Engelen, A., Emmerich, S., Malavade, K., Beattie, B., Leon, A. C. y Stern, E., en *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1999, 96, 10.456-10.459. Reproducido con autorización.)



podían reconocer la música atemorizante, aunque aún podían reconocer la música alegre y la triste. Así pues, las lesiones de la amígdala afectan al reconocimiento de un estilo musical que normalmente se asocia con miedo.

## Ira, agresión y control de impulsos

La mayoría de las especies animales manifiestan 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 (por ejemplo, posturas, mordiscos, golpes y siseos) están organizados por circuitos neurales cuyo desarrollo en gran parte viene programado por los genes del animal. Muchas conductas agresivas se relacionan con la reproducción: por ejemplo, las conductas agresivas que permiten conseguir pareja, defender el territorio necesario para atraer a la pareja o proporcionar un lugar donde construir el nido, o proteger a las crías de los intrusos, pueden considerarse todas ellas conductas reproductoras. Otras conductas agresivas se relacionan con la defensa propia, como las que presenta un animal amenazado por un depredador o por un intruso de su misma especie.

Las conductas agresivas pueden manifestarse por ataques reales o implicar solo **conductas de amenaza**, que se componen de posturas o gestos que advierten al adversario de que abandone o será 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 desafiará 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 reforzar la jerarquía social en grupos de animales organizados o para mantener a los intrusos alejados del territorio de un animal, y tienen 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, por lo general debido a que este último le sirve de alimento al primero. Cuando un animal ataca a un miembro de su misma especie o se defiende de un ataque se muestra extremadamente

**conducta de amenaza** Conducta típica de especie estereotipada que previene a otro animal de que puede ser atacado si no huye o muestra una conducta de sumisión.

**conducta defensiva** 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.

alertado y excitado, y la actividad de la división simpática de su sistema neurovegetativo es alta. En cambio, el ataque de un depredador es mucho más «a sangre fría»: en general, es eficaz y no se acompaña de una activación simpática elevada. Un depredador no está furioso con su presa, atacarla es simplemente el medio de conseguir un fin.

## Investigaciones con animales de laboratorio

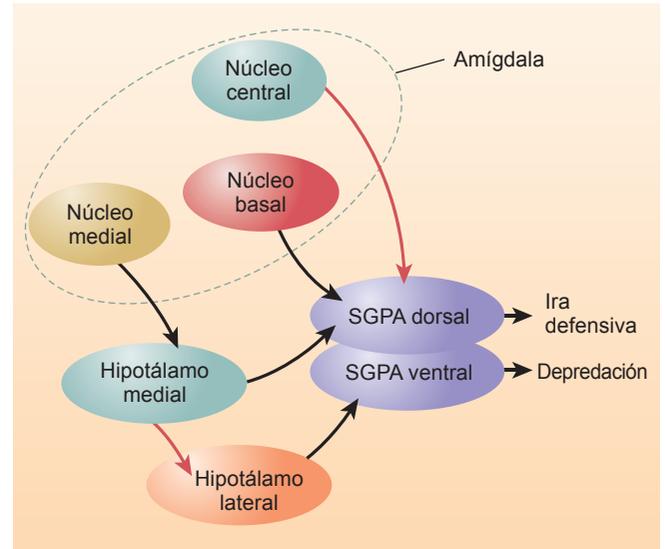
**Control neural de la conducta agresiva** El control neural de la conducta agresiva es jerárquico. Es decir, los movimientos musculares determinados que realiza un animal para el ataque o la defensa de sí mismo están programados por circuitos neurales del tronco del encéfalo. El que un animal ataque depende de muchos factores, incluyendo la naturaleza de los estímulos del medio ambiente que lo provocan y la experiencia previa del animal. Al parecer, la actividad de los circuitos del tronco del encéfalo está controlada por el hipotálamo y la amígdala, que también influyen en muchas 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.

Una serie de trabajos llevados a cabo por Shaikh, Siegel y colaboradores (revisados por Gregg y Siegel, 2001) investigaron los circuitos neurales implicados en la conducta defensiva y depredadora en gatos. Los investigadores colocaron electrodos en diversas regiones del cerebro y observaron los efectos de la estimulación eléctrica en esas regiones en 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. Encontraron que la conducta defensiva y la depredadora pueden provocarse estimulando distintas partes de la SGPA y que el hipotálamo y la amígdala influyen en estas conductas mediante conexiones excitadoras e inhibitoras con la SGPA. Hallaron que las tres regiones principales de la amígdala y dos regiones del hipotálamo influyen en la furia defensiva y la depredación, conductas que al parecer están organizadas por la SGPA. (Estudiaron la depredación presentando a los gatos ratas anestesiadas, de manera que estas no sufrieran). Todavía no se ha verificado la existencia de una posible conexión entre el hipotálamo lateral y la SGPA ventral. En vez de enumerar las conexiones y sus efectos, remitimos al lector a la **Figura 6.6**.

**Función de la serotonina** Una cantidad abrumadora de datos sugiere que la actividad de las sinapsis

**Figura 6.6** ▶ Circuitos neurales de la conducta defensiva

Diagrama basado en los estudios de Shaikh, Siegel y colaboradores que muestra las interconexiones de partes de la amígdala, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal (SGPA) y sus efectos en la furia defensiva y la depredación en gatos. Las flechas negras indican activación y las rojas, inhibición.



serotoninérgicas inhibe la agresión. Por el contrario, la destrucción de los axones serotoninérgicos del prosencéfalo facilita el ataque agresivo, presumiblemente porque suprime un efecto inhibitor (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 (véase revisión en Howell y cols., 2007). Determinaron la actividad serotoninérgica capturando a los monos, extra-yéndoles una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) y analizando la presencia en este 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 elimina 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 macho jóvenes con niveles más bajos de 5-HIAA mostraban una pauta de conducta de riesgo, incluyendo un alto nivel de agresión dirigida a animales que eran de más edad y mucho más grandes que ellos. Así, eran más proclives a dar saltos peligrosos entre árboles distantes a una altura de más de siete metros y también tendían más a involucrarse en peleas en las que no tenían ninguna posibilidad de ganar. De los 49 machos 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 niveles más altos de esta

sustancia sobrevivieron (véase la **Figura 6.7**). La mayoría de los monos que murieron fueron matados por otros monos. De hecho, el primer mono que mataron era el que presentaba el nivel de 5-HIAA más bajo y se le había visto atacando a los machos maduros la noche anterior a su muerte. Está claro que la serotonina no solo inhibe la agresión: más bien, controla las conductas arriesgadas, que incluyen la agresión.

Estudios genéticos realizados con otras especies confirman la conclusión de que la serotonina tiene una función inhibitoria de la agresión. Por ejemplo, la crianza selectiva de ratas y de zorros plateados ha dado como resultado animales que muestran respuestas dóciles y amistosas ante el contacto con seres humanos. Estos animales tenían un nivel elevado de serotonina y de 5-HIAA (Popova, 2005).

### Investigaciones con seres humanos

La violencia y la agresión humana constituyen un grave problema social. Consideremos los casos siguientes:

Nacido de una madre adolescente alcohólica que le crió junto con un padrastro alcohólico que cometía abusos, S. era hiperactivo, irritable y desobediente de pequeño... Después de que se le expulsara de la escuela a los 14 años, 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, S. 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, p. 580).

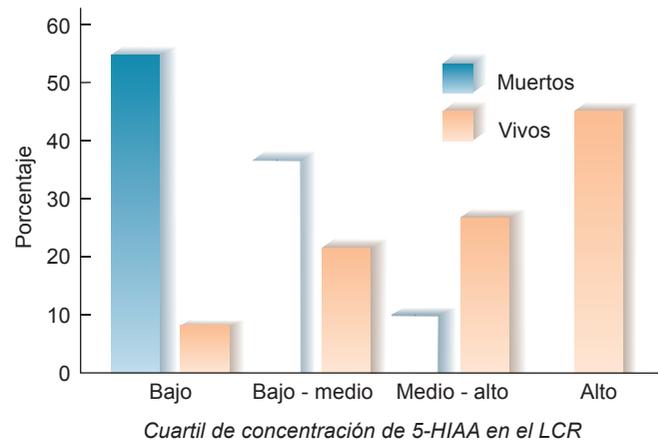
Cuando J. cumplió los dos años... propinaba patadas y cabezazos a sus familiares y amigos. Traspasó al hámster de la familia con un lápiz e intentó estrangularlo. Tenía unas rabietas tremendas y arrojaba los juguetes frenéticamente. Se autolesionaba —dándose cabezazos contra la pared, pellizcándose, por no hablar de sus saltos desde el frigorífico—... Tratar a J. con cariño... apenas producía cambio alguno: a los tres años fue expulsado de la guardería por su conducta. (Holden, 2000, p. 581).

**Función de la serotonina** Diversos estudios han demostrado que las neuronas serotoninérgicas juegan un papel inhibitorio 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, que incluyen 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 trastorno de personalidad (incluyendo una historia de agresión compulsiva) y encontraron que aquellos

**Figura 6.7** ▶ Serotonina y conducta arriesgada

Porcentaje de monos macho jóvenes vivos o muertos en función del nivel de 5-HIAA en el líquido cerebrospinal, medido cuatro años antes.

(Modificado de Higley, J. D., Mehlman, P. T., Higley, S. B., Fernald, B., Vickers, J., Lindell, S. G., Taub, D. W., Suomi, S. J. y Linnoila, M., en *Archives of General Psychiatry*, 1999, 53, 537-543.)



con los niveles más bajos de actividad serotoninérgica solían tener familiares cercanos con historial de problemas comportamentales 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, disminuía la irritabilidad y la agresividad, evaluada mediante pruebas psicológicas. J., el niño descrito en la introducción de este subapartado, recibió atención psiquiátrica: se le prescribieron agonistas monoaminérgicos y comenzó un tratamiento de terapia de conducta que consiguió detener sus estallidos temperamentales violentos y sus conductas arriesgadas.

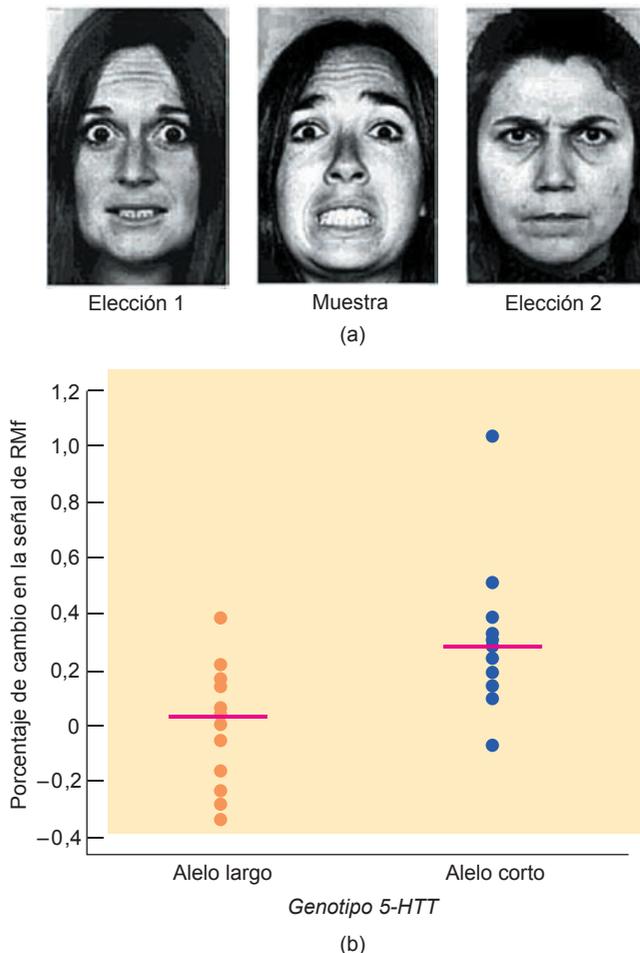
Un estudio de neuroimagen funcional, realizado por el equipo de Hariri (Hariri y cols., 2002, 2005), encontró una asociación entre las diferencias existentes en los genes responsables de la producción de los transportadores de serotonina y la reacción de la amígdala al ver expresiones faciales de emociones negativas. (Los transportadores de serotonina intervienen en la regulación de la cantidad de serotonina que queda en la hendidura sináptica después de que esta haya sido liberada por los botones terminales). El gen transportador de serotonina tiene dos alelos comunes, uno largo y otro corto. Las personas portadoras de al menos un alelo corto tienen una posibilidad algo mayor de presentar niveles altos de ansiedad o de padecer trastornos afectivos, tales como depresión (Lesch y Mossner, 1998). Hariri y sus

colaboradores hicieron que los sujetos de su estudio realizaran una tarea que requería mirar caras que expresaban miedo o ira (véase la **Figura 6.8a**) y encontraron que en la amígdala derecha de las personas portadoras de la forma corta del gen transportador de serotonina se daba una tasa de actividad más alta durante esta tarea (véase la **Figura 6.8b**). Rhodes y cols. (2007) utilizaron TEP para medir en seres humanos el nivel cerebral del transportador de serotonina y encontraron que las personas con niveles más altos del transportador en la amígdala mostraban menos activación (medida con

### Figura 6.8 ▶ Estudios de neuroimagen funcional

Procedimiento y resultados del estudio de Hariri y cols. (2002). (a) En la tarea de emparejamiento, los sujetos indicaron qué cara (elección 1 o elección 2) tenía la misma expresión (ira o miedo) que la de la muestra. (b) Actividad relativa de la amígdala derecha durante la ejecución de personas con el alelo largo y el corto del gen transportador de la serotonina, estimado con RMf.

(Modificado de Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M. F. y Weinberger, D. R., en *Science*, 2002, 297, 400-403.)



RMf) de la amígdala cuando miraban caras que denotaban emoción. En el Capítulo 11 se dará una posible explicación de la influencia de los alelos en la reactividad de la amígdala a los estímulos emocionales.

### Función de la corteza prefrontal ventromedial

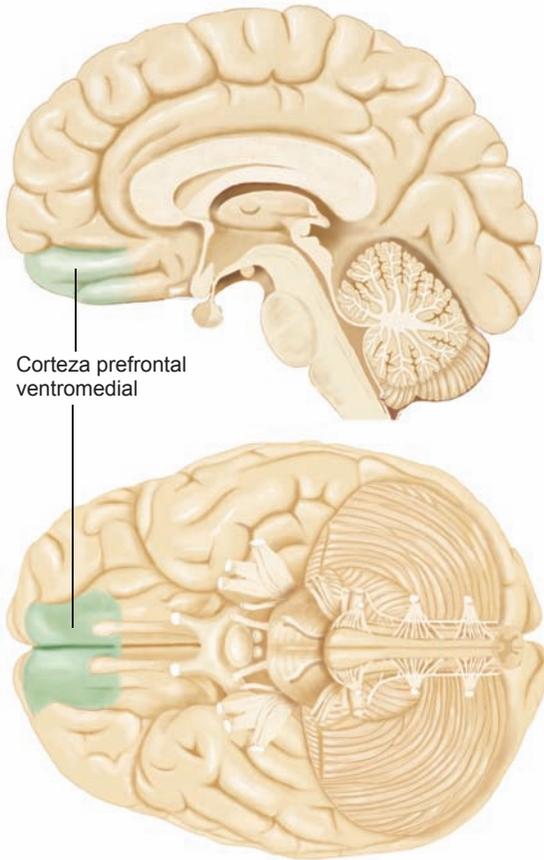
Muchos investigadores opinan que la violencia impulsiva es consecuencia de un deficiente control de las emociones. Así, en la mayoría de nosotros, la frustración puede provocar un impulso de responder emocionalmente, pero por lo general conseguimos mantener la calma y reprimir este impulso. Como veremos, la corteza prefrontal ventromedial juega un papel importante en el control de nuestras respuestas en tales situaciones. El análisis de las situaciones sociales implica mucho más que el análisis de la información sensitiva: implica experiencias y recuerdos, deducciones y juicios. De hecho, las capacidades involucradas incluyen algunas de las más complejas que tenemos. Estas capacidades no dependen de una parte concreta de la corteza cerebral, aunque las investigaciones sugieren que el hemisferio derecho juega un papel más importante que el izquierdo. Pero una región de la corteza prefrontal ventromedial —que incluye la *corteza orbitofrontal medial* y la *corteza cingulada anterior subgenual*— interviene decisivamente.

La **corteza prefrontal ventromedial (CPFvm)** se localiza donde su nombre indica (véase la **Figura 6.9**) y recibe aferencias directas del tálamo dorsomedial, la corteza temporal, el área tegmental ventral, el sistema olfativo y la amígdala. Sus eferencias se dirigen a varias regiones cerebrales, entre ellas, la corteza cingulada, la formación hipocámpica, la corteza temporal, el hipotálamo lateral y la amígdala. Por último, se comunica con otras regiones de la corteza frontal —la más importante, la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl)—. (Comentaremos más acerca de la CPFdl más adelante). Así pues, sus aferencias le aportan información sobre lo que está sucediendo en el entorno y de los planes que está haciendo el resto del lóbulo frontal; sus eferencias le permiten influir en diversas conductas y respuestas fisiológicas, incluyendo las respuestas emocionales, organizadas por la amígdala.

Como vimos antes en este capítulo, la CPFvm tiene conexiones inhibitorias con la amígdala que son responsables de la supresión de respuestas emocionales condicionadas aprendidas con anterioridad cuando el EC se presenta solo repetidamente, sin que se acompañe del estímulo aversivo —proceso conocido como extinción—. Estas conexiones inhibitorias al parecer también están involucradas en la supresión de respuestas emocionales en otras situaciones.

**corteza prefrontal ventromedial (CPFvm)** Región de la corteza prefrontal localizada en la base del lóbulo frontal anterior, al lado de la línea media.

**Figura 6.9** ▶ Situación de la corteza prefrontal ventromedial



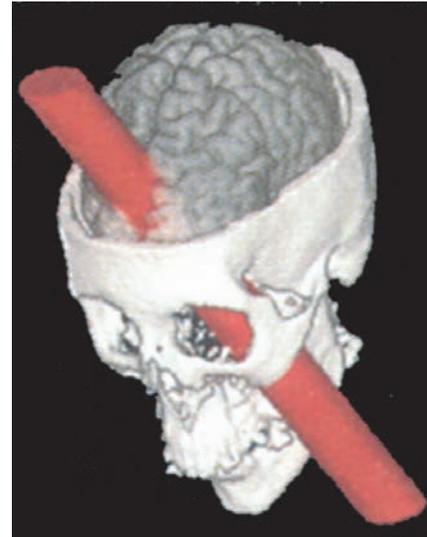
El hecho de que la CPFVm juegue un papel importante en el control de la conducta emocional se refleja en los efectos que ocasiona su lesión. El primer caso documentado (y el más famoso) se remonta a la mitad del siglo XIX. Phineas Gage, un capataz de una empresa constructora de ferrocarriles, estaba 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 6.10**). 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 provocado una amplia lesión bilateral en la corteza CPFVm (Damasio y cols., 1994).

Las personas cuya CPFVm ha sufrido un daño, bien por enfermedad, bien por accidente, conservan la capacidad de valorar con precisión el significado de situaciones

**Figura 6.10** ▶ El accidente de Phineas Gage

En el accidente, la barra de acero penetró por la mejilla izquierda y salió por la parte superior de la cabeza.

(De Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M. y Damasio, A. R., en *Science*, 1994, 264, 1.102-1.105. Copyright ©1994 American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)



concretas, pero solo *teóricamente*. Por ejemplo, Eslinger y Damasio (1985) hallaron que un paciente con lesión bilateral de la corteza orbitofrontal (producida por un tumor benigno que se le extirpó satisfactoriamente) tenía una excelente capacidad de juicio social. Cuando se le planteaban situaciones hipotéticas que requerían tomar decisiones sobre lo que deberían hacer las personas implicadas —situaciones que significaban un dilema moral, ético o práctico—, siempre daba respuestas razonables 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 tras otro a causa de su irresponsabilidad. Se volvió incapaz de distinguir entre las decisiones triviales y las importantes; pasaba horas intentando decidir dónde cenar, pero no lograba aplicar un juicio adecuado a situaciones que afectaban a su vida laboral y familiar. (Su mujer acabó dejándole y pidiéndole el divorcio). Como observaron los autores: «[El paciente] había aprendido y utilizado pautas normales de conducta social antes de su lesión cerebral, y aunque podía recordar tales pautas cuando se le preguntaba cómo aplicarlas, *las situaciones de la vida real no las provocaban*». (p. 1.737). Los datos existentes sugieren que la CPFVm actúa como conexión entre los mecanismos cerebrales implicados en las respuestas emocionales automáticas (tanto aprendidas como no aprendidas)

y los implicados en el control de conductas complejas. Esta función incluye utilizar las reacciones emocionales para guiar la conducta y controlar la manifestación de estas reacciones en diversas situaciones sociales.

El Sr. V., cuyo caso se describió en el principio de este capítulo, tenía una lesión cerebral que disminuía su capacidad de juicio sin que afectara a las medidas tradicionales de inteligencia verbal. Su lesión abarcaba el lóbulo parietal y el frontal del hemisferio derecho, por lo que no se pueden atribuir sus síntomas a una sola región.

La lesión de la CPFvm causa alteraciones graves, a menudo extenuantes, del control de la conducta y la capacidad de toma de decisiones. Estas alteraciones al parecer son consecuencia de una regulación emocional anómala. Anderson y cols. (2006) obtuvieron clasificaciones de conductas emocionales, tales como tolerancia a la frustración, inestabilidad emocional, ansiedad e irritabilidad, de pacientes con lesiones en la CPFvm a partir de la opinión de los parientes de dichos pacientes. También registraron calificaciones de la aptitud de los pacientes en cuestiones de la vida real, tales como capacidad de juicio, planificación, falta de adecuación social y posición laboral y financiera, en opinión tanto de familiares como de clínicos. Encontraron una relación significativa entre la disfunción emocional y la deficiencia de aptitudes en la vida real, pero no hallaron relación entre las capacidades cognitivas y las aptitudes en la vida real, lo que claramente indica que los problemas emocionales subyacen a las dificultades en la vida real que presentan las personas con daño de la CPFvm.

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 interviene en estos juicios. Hasta hace pocos años se consideraba que los juicios morales derivaban de una toma de decisiones consciente y racional. Sin embargo, investigaciones recientes sobre el papel de los mecanismos neurales de la emoción sugieren que las emociones juegan un papel importante —quizá el papel *más* importante— en la elaboración de los juicios morales.

Consideremos el siguiente dilema moral (Thompson, 1986): 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, está usted cerca de un conmutador que dirigirá el tranvía hacia otra vía en donde el vehículo se detendrá sin riesgo alguno. Pero hay un trabajador en la vía que morirá si usted acciona el conmutador para salvar a los cinco pasajeros en peligro. ¿Debería quedarse allí y mirar cómo el tranvía cae por el precipicio, o debería salvarlos —y matar al hombre que está 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. Esta decisión se basa en el empleo consciente y lógico de una regla que dice que es mejor matar a una persona que a cinco. Pero consideremos ahora una versión distinta 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 acerca el tranvía. Pero, de alguna manera, imaginarse a uno mismo empujando el cuerpo de otra 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 acabamos de describir y encontraron que pensar sobre estos activaba varias regiones cerebrales implicadas en las reacciones emocionales, incluida la corteza prefrontal ventromedial. (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 guiada por la reacción emocional que sentimos cuando contemplamos dicha acción.

Si la corteza prefrontal contribuye a mediar el papel de las emociones en los juicios morales, el daño de esta región debería menoscabar tales juicios. 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 tenían una capacidad deficiente de razonamiento social y moral, lo que por lo general no se observa en las personas que sufren una lesión prefrontal en un momento más tardío de su vida, quienes pueden realizar este tipo de juicios incluso si no actúan de acuerdo a ello. 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 ocurre en una fase temprana de la vida, la persona nunca aprenderá a incorporar sus reacciones emocionales a los procesos de toma de decisiones. Las lesiones que tienen lugar en una etapa más tardía de la vida pueden cambiar su conducta respecto a otras personas, pero no afectan a su capacidad de *razonamiento*.

Volvamos a considerar la diferencia entre la decisión de mover un conmutador para salvar cinco vidas y la de arrojar a alguien a la vía para conseguir el mismo objetivo. Considerar el primer dilema da lugar a una reacción emocional mucho menor que considerar el segundo, y considerar solo el segundo activa marcadamente la CPFvm. Se podría esperar que las personas con lesión de la CPFvm, quienes muestran una reacción emocional anómala, eligieran en el segundo dilema arrojar al hombre a la vía. De hecho, eso es exactamente lo que hacen: demuestran tener un juicio moral *utilitario*. Koenigs y cols. (2007) presentaron escenas sin sentido moral, de moral impersonal y de moral personal a pacientes con lesión de la CPFvm, a pacientes con una lesión cerebral que no afectaba a dicha región y a sujetos de control normales. Por ejemplo, la escena del conmutador que acabamos de describir es un dilema de moral impersonal y el de arrojar

a una persona a la vía es uno de moral personal. En la Tabla 6.1 se recogen ejemplos de las escenas que los autores del estudio presentaron a sus pacientes (véase la **Tabla 6.1**).

El equipo de Koenigs predijo que los pacientes con lesiones en la CPFvm tomarían las mismas decisiones que los sujetos de los otros dos grupos en los juicios sin sentido moral y en los de moral impersonal, ya que dichas decisiones se resuelven normalmente de forma racional y no tienen un fuerte componente emocional: tan solo se ha de considerar el resultado o la *utilidad* de la elección. Sin embargo, debería esperarse que las alteraciones emocionales de los pacientes con lesiones prefrontales les llevaran a un juicio utilitario incluso en el caso de juicios de moral personal —y esto es precisamente lo que sucedió—. La Figura 6.11 muestra la proporción de sujetos de cada uno de los tres grupos que aprobaron una decisión de actuar en dilemas de moral personal muy conflictivos, tales como la escena del bote salvavidas. Según puede verse, los pacientes con lesión de la CPFvm tendían mucho más a decir *sí* a la pregunta planteada al final de cada escena (véase la **Figura 6.11**).

Como acabamos de ver, cuando intentamos hacer un juicio de moral personal muy conflictivo se produce una reacción emocional y se activa la CPFvm. ¿Cuáles son las consecuencias de esta activación? Greene y cols. (2004) sugieren que el conflicto entre las influencias utilitarias

**Tabla 6.1** ▶ Ejemplos de escenas que implican juicios sin sentido moral, de moral impersonal y de moral personal en el estudio de Koenigs y cols. (2007)

#### BIZCOCHOS (escena sin sentido moral)

Ha decidido hacer una remesa de bizcochos. Abre su libro de recetas y encuentra una. La receta requiere una taza de trozos de nueces de Castilla. A usted no le gustan las nueces de Castilla pero sí las de macadamia. Resulta que tiene las dos clases de nueces.

¿Sustituiría unas nueces por otras para evitar comer las que no le gustan?

#### LANCHA MOTORA (escena de moral impersonal)

Está de vacaciones en una isla remota, pescando en el muelle. Observa como un grupo de turistas embarca en un velero en un pequeño bote, rumbo a una isla cercana. Poco después de su partida, escucha por la radio que se acerca una violenta tormenta, tormenta que está seguro que les va a alcanzar. La única manera de garantizar su seguridad es tomar prestada una lancha motora que hay ahí cerca. La lancha pertenece a un magnate mezquino que no aceptaría de buen grado prestársela.

¿Tomaría prestada la lancha para advertir a los turistas sobre la tormenta?

#### BOTE SALVAVIDAS (escena de moral personal)

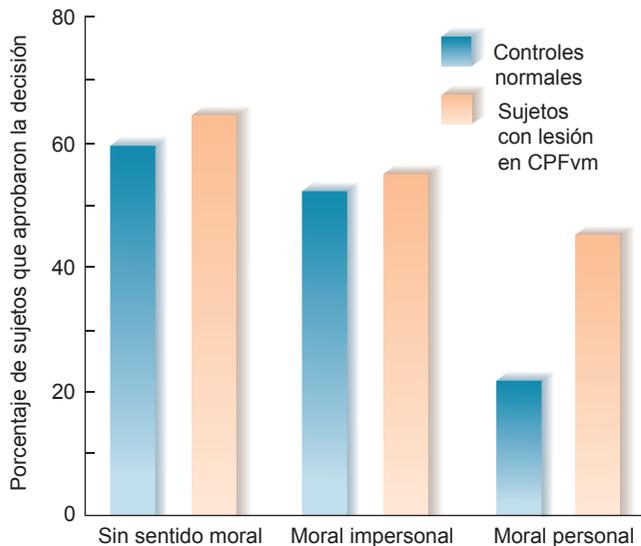
Se encuentra de crucero cuando se produce un incendio a bordo y hay que abandonar el buque. En los botes salvavidas hay más personas de las que pueden acoger. El bote en el que usted se encuentra se ha sumergido peligrosamente: unos pocos centímetros más y naufragará. La mar comienza a levantarse y el bote empieza a hacer agua. Si no se hace nada se hundirá antes de que los barcos de rescate lleguen y todos los que se encuentran a bordo morirán. Hay, sin embargo, una persona herida que en ningún caso sobrevivirá. Si usted arroja a esa persona al agua, el bote seguirá a flote y el resto de los pasajeros se salvará.

¿Arrojaría a esa persona al agua para salvar al resto de los pasajeros?

### Figura 6.11 ▶ Decisiones morales y corteza prefrontal ventromedial

Porcentaje de personas con lesión de la corteza prefrontal ventromedial y de controles normales que aprobaron decisiones tomadas en escenas sin sentido moral, de moral impersonal y de moral personal como las que se detallan en la Tabla 6.1.

(Datos de Koenigs, M., Young, L., Adolphs, R., Tranel, D., Curshman, F., Hauser, M. y Damasio, A., en *Nature*, 2007, 446, 908-911.)



y las cargadas de emoción en la toma de decisiones activa una región determinada de la corteza prefrontal ventromedial: la corteza cingulada anterior (CCA). La CCA tiene muchas conexiones con la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl), una región que participa en varias funciones cognitivas, tales como la memoria operativa (*working memory*), la selección de respuesta, la verificación de información recuperada de la memoria a largo plazo y la evaluación y ejecución de estrategias (Rammani y Owen, 2004). Greene y sus colegas plantearon la hipótesis de que cuando los conflictos morales activan la CCA, dicha región activa a su vez la CPFdl, la cual inicia un proceso que pondera los factores emocionales y los racionales y llega a una decisión sobre qué acción tomar. En apoyo de esta hipótesis, Greene y cols. (2004) encontraron que los dilemas de moral personal activaban tanto la CPFdl como la CCA.

Pudiera parecer que nos hemos apartado del tema de este apartado: la ira y la agresión. Sin embargo, recuérdese que muchos investigadores sostienen que la violencia impulsiva es consecuencia de una regulación emocional deficiente. La amígdala juega un importante papel en la manifestación de la ira y las reacciones emocionales violentas, mientras que la corteza prefrontal juega un importante papel en la supresión de dicha

conducta, haciéndonos ver sus consecuencias negativas. La amígdala madura en una etapa temprana del desarrollo; a su vez, la corteza prefrontal lo hace mucho más tarde, al final de la infancia y comienzo de la edad adulta. A medida que madura la corteza prefrontal, los adolescentes muestran un aumento de la velocidad de procesamiento cognitivo, de la capacidad de razonamiento abstracto, de la capacidad para cambiar la atención de un tema a otro y de la capacidad para inhibir respuestas inapropiadas (Yurgelun-Todd, 2007). De hecho, en un estudio de neuroimagen estructural, realizado por Whittle y cols. (2008), se encontró que la conducta agresiva en las interacciones entre padre e hijo durante la adolescencia se relacionaba positivamente con el volumen de la amígdala y negativamente con el volumen de la corteza prefrontal medial derecha.

Veamos algunos otros datos. Raine y cols. (1998) encontraron pruebas de una disminución de la actividad prefrontal y un aumento de la actividad subcortical (incluyendo la de la amígdala) en el cerebro de asesinos convictos. Estos cambios se observaron principalmente en asesinos impulsivos, emocionales, mientras que los asesinos a sangre fría, calculadores y depredadores —aquellos cuyos crímenes no se acompañaban de ira y furia— presentaban una actividad más normal. Pudiera ser que el aumento de activación de la amígdala reflejara un aumento de la tendencia a manifestar emociones negativas, y la disminución de la activación de la corteza prefrontal reflejara una disminución de la capacidad para inhibir la actividad de la amígdala y controlar así las emociones de la persona. Raine y cols. (2002) hallaron que personas con un trastorno de personalidad antisocial tenían un 11 por ciento de reducción del volumen de la sustancia gris de la corteza prefrontal.

Yang y cols. (2005) reclutaron sujetos procedentes de agencias de empleo temporal de Los Ángeles e identificaron a los varones con puntuaciones altas en pruebas psicológicas estandarizadas de psicopatía. Las características que definen a un psicópata incluyen: mentira patológica, astucia y manipulación, insensibilidad emocional y falta de empatía, deficiente control de la conducta, falta de objetivos realistas a largo plazo, irresponsabilidad y no aceptación de responsabilidad por las propias acciones. Los investigadores obtuvieron un certificado de confidencialidad de la Secretaría de Salud y Servicios Humanos de Norteamérica que les protegía de ser citados por cualquier tribunal de justicia federal, estatal o local, de los Estados Unidos para dar la información que habían recibido de los participantes en el estudio. Algunos de los psicópatas de la muestra seleccionada para la investigación habían sido capturados y condenados por crímenes, pero otros habían sido lo suficientemente listos como para que sus crímenes (que contaron a los investigadores) no se hubieran detectado y podían ejercer el control suficiente de su conducta pública para que no se les detuviera. Los investigadores

etiquetaron a los dos grupos de psicópatas como «psicópatas sin éxito» y «psicópatas con éxito», respectivamente.

Yang y cols. utilizaron RM estructural para medir el volumen de la corteza prefrontal de los sujetos y encontraron que los psicópatas sin éxito (pero no así los que habían tenido éxito) tenían una reducción del 22,3 por ciento del volumen de sustancia gris prefrontal (véase la **Figura 6.12**). Los investigadores concluyeron que «una estructura prefrontal relativamente intacta puede proporcionar a los psicópatas con éxito, tanto los recursos cognitivos para manipular y engañar satisfactoriamente a los demás, como una capacidad de toma de decisiones en situaciones de riesgo lo suficientemente buena para evitar una detención y captura legales» (p. 1.107). Como señalan los investigadores, estos resultados ayudan a comprender por qué una corteza prefrontal que funciona adecuadamente ayuda a algunos psicópatas a controlar su conducta lo suficiente para evitar que se les detenga, pero no explica por qué algunas personas se convierten en psicópatas.

Anteriormente vimos que la disminución de la actividad de las neuronas serotoninérgicas se asocia con agresión, violencia y conductas de riesgo; y como hemos visto en este subapartado, la disminución de la actividad de la corteza prefrontal también se asocia con una conducta antisocial. Por tanto, estos dos hechos parecen estar relacionados. La corteza prefrontal recibe una gran proyección de axones serotoninérgicos y los datos de investigación indican que el *input* serotoninérgico que llega a la

corteza prefrontal activa esta región. Por ejemplo, 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, aumenta la actividad de la corteza prefrontal, lo que posiblemente inhibe la actividad de la amígdala y suprime la conducta agresiva. Parece pues probable que un nivel anormalmente bajo de liberación de serotonina pueda ocasionar la disminución de actividad de la corteza prefrontal.

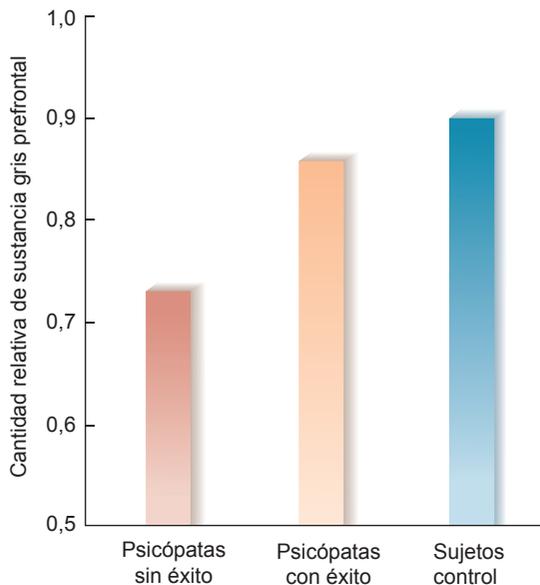
Varios estudios han encontrado evidencias de una deficiente inervación serotoninérgica de la corteza prefrontal ventromedial. New y cols. (2002) observaron que una sustancia que induce la liberación de serotonina aumentaba la actividad de la corteza orbitofrontal en sujetos normales, no violentos, pero no lo hacía en sujetos con un historial de agresión impulsiva. En un estudio de neuroimagen funcional se hallaron evidencias de bajos niveles de transportadores de serotonina en la corteza prefrontal medial de personas con agresión impulsiva (Frankle y cols., 2005). Puesto que los transportadores de serotonina se encuentran en la membrana de los botones terminales serotoninérgicos, este estudio sugiere que en la corteza prefrontal medial de dichos individuos hay una reducción del *input* serotoninérgico.

Como vimos anteriormente, la agresión impulsiva se ha tratado satisfactoriamente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tales como la fluoxetina («Prozac»). En un estudio de neuroimagen funcional, realizado por New y cols. (2004), se determinó el grado de actividad cerebral regional de personas con antecedentes de agresión impulsiva, antes y después de un tratamiento de 12 semanas con fluoxetina. Los autores encontraron que el fármaco aumentaba la actividad de la corteza prefrontal y reducía la agresividad.

**Figura 6.12** ▶ Psicopatía y sustancia gris prefrontal

Cantidad relativa de sustancia gris prefrontal de psicópatas sin éxito y psicópatas con éxito y sujetos control normales.

(Datos de Yang, Y., Raune, A., Lencz, T., Bihle, S., LaCasse, L. y Colletti, P., en *Biological Psychiatry*, 2005, 57, 1.103-1.108.)



## Control hormonal de la conducta agresiva

Como hemos visto, muchos tipos de conducta agresiva guardan alguna relación con la reproducción. Por ejemplo, los machos de ciertas especies establecen territorios que atraen a las hembras durante la época de celo, para lo cual tienen que defender esos territorios contra la intrusión de otros machos. Incluso en especies en las cuales el apareamiento no depende del establecimiento de un territorio, los machos pueden competir por conseguir a las hembras, lo que también comporta conductas agresivas. Las hembras, a su vez, compiten a menudo con otras hembras por el espacio para construir el nido o la madriguera donde criar a su prole y defienden a sus crías contra la invasión de otros animales. Como se expuso en el Capítulo 5, la mayoría de las conductas

reproductoras están controladas por los efectos organizadores y activadores de las hormonas; por ello, no es de sorprender que las hormonas afecten a muchas formas de conducta agresiva, al igual que afectan a las conductas reproductoras.

## Agresión entre machos

Los machos adultos de muchas especies luchan por el territorio o por conseguir a las hembras. En los roedores de laboratorio, la secreción de andrógenos se inicia en el período prenatal, después disminuye y luego aumenta de nuevo en el período de la pubertad. La agresión entre machos empieza también alrededor del inicio de la pubertad, lo que sugiere que esta conducta está controlada por circuitos neurales estimulados por andrógenos. En este sentido, hace ya muchos años que Beeman (1947) observó que la castración reducía la agresividad y que la inyección de testosterona la reestablecía.

En el Capítulo 5 se explicó que la androgenización temprana tiene un *efecto organizador*. La secreción de andrógenos en una fase temprana del desarrollo modifica el cerebro en vías de desarrollo, haciendo que los circuitos neurales que controlan la conducta sexual masculina sean más sensibles a la testosterona; asimismo, la androgenización temprana tiene un efecto organizador que estimula el desarrollo de los circuitos neurales sensibles a la testosterona que facilitan la agresión entre machos (véase la **Figura 6.13**).

Este efecto organizador de los andrógenos sobre la agresión entre machos (manifestaciones agresivas o luchas reales entre los machos de la misma especie) es importante, pero no es un fenómeno de tipo «todo o nada». La administración prolongada de testosterona acaba provocando agresión entre machos, incluso en roedores castrados inmediatamente después del nacimiento. Los datos revisados por Von Saal (1983) demuestran que

**Figura 6.13** ▶ Efectos organizadores y activadores de la testosterona sobre la agresión social

		Tratamiento		Conducta resultante
		Inmediatamente después del nacimiento	Cuando la rata se ha desarrollado	
		Placebo	Testosterona	Baja agresividad
Efecto organizador	Testosterona	Testosterona	Sin inyección	Baja agresividad
	Testosterona	Testosterona	Testosterona	Alta agresividad
				Efecto activador

la exposición a andrógenos en las etapas tempranas de la vida reduce el tiempo de exposición necesario para activar la conducta agresiva en una etapa posterior de la vida. Por lo tanto, la androgenización temprana *sensibiliza* los circuitos neurales: cuanto más temprana sea la androgenización, más eficaz será la sensibilización.

También vimos en el Capítulo 5 que los andrógenos estimulan la conducta sexual masculina interactuando con los receptores de los andrógenos de neuronas localizadas en el área preóptica medial (APM), una región que también parece jugar un papel importante mediando los efectos de los andrógenos en la agresión entre machos. Bean y Conner (1978) observaron que el implante de testosterona en el APM reinstauraba la agresión entre machos en machos de rata castrados; probablemente, la testosterona activaba directamente la conducta estimulando las neuronas de esta área sensibles a los andrógenos. El área preóptica medial parece, por lo tanto, participar en diversas conductas relacionadas con la reproducción: la conducta sexual masculina, la conducta maternal y la agresión entre machos.

Los machos atacan fácilmente a otros machos, pero no suelen atacar a las hembras. Esta capacidad para discriminar el sexo del intruso al parecer se basa en la acción de feromonas específicas. Bean (1982) demostró que se suprimía la conducta de agresión entre machos en ratones si se seccionaba el nervio vomeronasal, lo cual priva al cerebro de las aferencias procedentes del órgano vomeronasal. Si se impregna a un ratón macho con la orina de un ratón hembra, no se atacará a este macho si se le introduce en la jaula de otro macho (Dixon y Mackintosh, 1971; Dixon, 1973). Stowers y cols. (2002) hallaron que una mutación dirigida contra una proteína esencial para que el órgano vomeronasal detecte feromonas suprime la capacidad del ratón macho para discriminar entre machos y hembras, por lo que, dado que los machos intrusos no eran reconocidos

**mypsyckit**  
where learning comes to life

### Animación 6.1

Feromonas y reconocimiento sexual

como machos rivales, no se les atacaba. De hecho, los ratones con la mutación dirigida intentaron copular con los intrusos. (Véase **MyPsychKit 6.1: Feromonas y reconocimiento sexual**).

## Agresión entre hembras

Dos roedores hembra adultos que se encuentran en un territorio neutral tienen menos probabilidad de entablar una lucha que los machos. Pero la agresión entre hembras, al igual que la agresión entre machos, parece facilitada por la testosterona. Van de Poll y cols. (1988) extirparon los ovarios a ratas hembra y luego les administraron inyecciones diarias de testosterona, estradiol o placebo, durante catorce días. A continuación, colocaron a

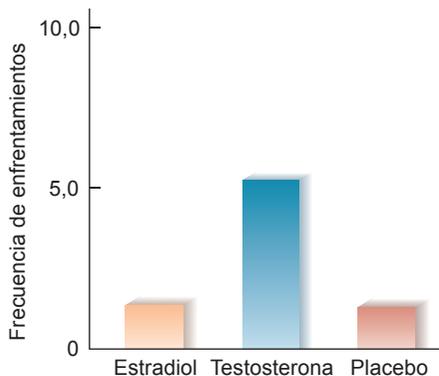
los animales en una jaula de prueba, en la que se introdujo una hembra no familiar. Tal como muestra la Figura 6.14, la testosterona aumentó la agresividad mientras que el estradiol no tuvo efecto alguno (véase la **Figura 6.14**).

Los andrógenos tienen un efecto organizador sobre la conducta agresiva de las hembras; de hecho, parece que se produce un cierto grado de androgenización prenatal en el desarrollo normal. La mayoría de los fetos de roedores comparten el útero de su madre con hermanos y hermanas dispuestos en fila como los guisantes en su vaina, de modo que un ratón hembra puede tener uno o dos hermanos a su lado, o no tener ninguno. Los investigadores se refieren a estas hembras como 0M, 1M o 2M (véase la **Figura 6.15**). El hecho de estar al lado de un feto macho afecta al nivel sanguíneo de andrógenos de los fetos hembra en la etapa prenatal. Así, Von Saal y Bronson (1980) observaron que las hembras situadas entre dos machos tenían niveles sanguíneos de testosterona significativamente más elevados que las que estaban entre dos hembras (o entre una hembra y el extremo del útero). Cuando se las examina en la vida adulta, las hembras 2M tienen mayor probabilidad de mostrar agresividad entre hembras.

Las hembras de algunas especies de primates (por ejemplo, los macacos de la India y los babuinos) son más propensas a pelear cuando están cerca del momento de la ovulación (Carpenter, 1942; Saayman, 1971). Este fenómeno se debe probablemente al aumento del impulso sexual y, en consecuencia, del acercamiento a los machos. Como observó Carpenter: «La hembra se aproxima activamente a los machos y tiene que superar su resistencia habitual a una estrecha relación, por lo tanto, se convierte en objeto de los ataques de estos». (p. 136). Otro período de enfrentamientos se produce justo antes de la menstruación (Sassenrath, Powell y Hendrickx, 1973; Mallow, 1979), durante el cual las hembras tienden a atacar a otras hembras.

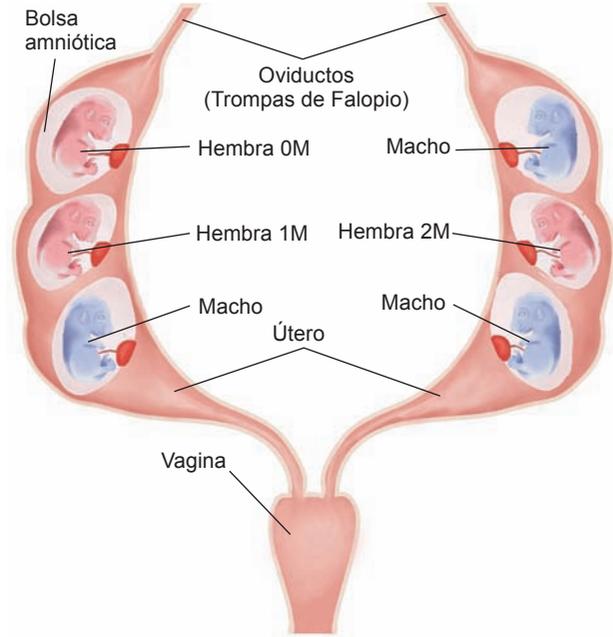
**Figura 6.14** ▶ Efectos del estradiol y la testosterona sobre la agresión entre ratas hembra

(Modificado de Van de Poll, N. E., Taminiu, M. S., Endert, E. y Louwerse, A. L., en *International Journal of Neuroscience*, 1988, 41, 271-286.)



**Figura 6.15** ▶ Fetos de rata femeninos con ninguno, uno o dos hermanos varones

(Modificado de Von Saal, F. S., en *Hormones and Aggressive Behavior*, editado por B. B. Svare. New York: Plenum Press, 1983.)



### Efectos de los andrógenos sobre la conducta agresiva humana

Por lo general, los niños son más agresivos que las niñas. Está claro que la mayoría de las sociedades toleran más las conductas asertivas y agresivas de los niños que las de 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 cuanto a agresividad en nuestra especie. Pero 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 también influyen.

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 seres humanos, nuestra especie sería excepcional. Después de la pubertad, los andrógenos empiezan a ejercer también efectos activadores. El nivel de testosterona en los niños comienza a aumentar en torno a la pubertad, período en que asimismo aumentan la conducta agresiva y la lucha entre varones (Mazur, 1983). Desde luego, la posición social de los niños cambia durante la pubertad, y la testosterona afecta tanto a sus músculos como a su cerebro, por lo que no se puede decir con certeza si este efecto se debe a las hormonas ni, de ser así, que esté mediado por el cerebro.

Como se acaba de exponer, la exposición prenatal a una pequeña cantidad de andrógenos que recibe una hembra 2M tiene un efecto organizador en la conducta agresiva, que se puede determinar. Cohen-Bendahan y cols. (2005) compararon la tendencia a la agresión en dos gemelas dicigóticas de trece años de edad que habían compartido el útero con un hermano (hembras 1M) con la tendencia de aquellas otras que lo habían compartido con una hermana (hembras 1F), y hallaron un ligero, pero estadísticamente significativo, aumento de la agresividad en las chicas 1M. Los niveles de testosterona de las niñas 1M y 1F no diferían, por lo que el incremento de agresividad probablemente se debía a un aumento de la exposición prenatal a los andrógenos. Por supuesto, no se puede descartar la posibilidad de que el hecho de crecer junto a un hermano de la misma edad pueda haber influido en la tendencia de una niña a la agresión.

Conforme a lo que se explicó en el Capítulo 5, las chicas con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) han estado expuestas a niveles anormalmente altos de andrógenos —producidos por sus propias glándulas suprarrenales— durante el desarrollo prenatal. Los efectos de esta exposición incluyen preferencia por los chicos como compañeros de juegos, interés por juegos y juguetes que habitualmente prefieren los chicos y, en la vida adulta, aumento de los casos de mujeres que se sienten atraídas sexualmente por otras mujeres. Berenbaum y Resnick (1997) encontraron que mujeres y chicas adolescentes con HSC mostraban un nivel elevado de agresión, evaluado mediante calificaciones dadas por los padres y pruebas de papel y lápiz.

Resulta difícil obtener pruebas científicas rigurosas respecto a los efectos activadores de los andrógenos en el aumento de la agresividad en seres humanos adultos, ya que, obviamente, no podemos castrar al azar a algunos varones con el fin de ver si su conducta agresiva disminuye. No obstante, en el pasado, las autoridades intentaron suprimir las agresiones sexuales castrando a varones convictos que habían cometido delitos de este tipo. Los informes de los investigadores indicaron que así se eliminaban los ataques agresivos tanto heterosexuales como homosexuales, junto con el impulso sexual del delincuente (Hawke, 1951; Sturup, 1961; Laschet, 1973). Sin embargo, estos estudios por lo general carecen de un grupo de referencia adecuado 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 seres humanos consiste en examinar los niveles de testosterona de personas que manifiestan diversos niveles de conducta agresiva. Sin embargo, aunque esta aproximación comporta menos problemas éticos, tiene problemas metodológicos. Veamos primero algunos datos. En una revisión, llevada a cabo por Archer (1994), se encontró en la mayoría de los estudios una relación positiva entre el nivel de testosterona de los varones y su nivel de agresividad. Por ejemplo, Dabbs y Morris (1990) estudiaron a 4.462 soldados veteranos estadounidenses, de los cuales, los varones con niveles altos de testosterona presentaban mayor número de actividades antisociales, incluidos ataques a otros adultos, y un historial de más problemas con sus padres, profesores y compañeros de clase durante la adolescencia. Los efectos más pronunciados se observaron en los varones de menor rango socioeconómico.

Mazur y Booth (1998) sugieren que el efecto social más importante de los andrógenos puede no manifestarse por agresión sino por dominancia. Así, si los andrógenos potencian la motivación por dominar a los demás, a veces esta motivación puede llevar a la agresión, aunque no en todas las situaciones. Por ejemplo, quizá una persona se esfuerce por derrotar a otras simbólicamente (en una competición deportiva o adquiriendo signos de posición social) más que mediante una agresión directa.

En cualquier caso, conviene recordar que *relación* no implica necesariamente *causalidad*. El entorno de una persona puede afectar a su nivel de testosterona: por ejemplo, perder un partido de tenis o una competición de lucha libre provoca un descenso del nivel sanguíneo de testosterona (Mazur y Lamb, 1980; Elias, 1981). Incluso ganar o perder en un simple juego de azar en un laboratorio de psicología puede afectar al nivel 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 un equipo de fútbol y de baloncesto mostraban un aumento del nivel de testosterona si su equipo ganaba y un descenso si perdía. Así pues, en ningún estudio correlacional se puede tener la certeza de que un nivel elevado de testosterona *provoque* que la persona se

convierta en dominante o agresiva, aunque tal vez su éxito en lograr una posición dominante incremente su nivel de testosterona en comparación con el de los individuos a los que domina.

Como todos sabemos, algunos atletas toman esteroides anabolizantes para aumentar su fuerza y masa muscular y, supuestamente, para aumentar su competitividad. Los esteroides anabolizantes incluyen andrógenos naturales y hormonas sintéticas con efectos androgénicos. Por ello, se podría esperar que estas hormonas aumentaran la agresividad. De hecho, varios estudios han encontrado justamente eso. Yates, Perry y Murray (1992) hallaron que los varones que levantaban pesas y tomaban esteroides anabolizantes eran más agresivos y hostiles que los que no los tomaban. Pero, tal como esos investigadores observaron, no se puede tener la seguridad de que los esteroides sean los responsables del aumento de agresividad; puede ser que los hombres que ya de por sí eran los más competitivos y agresivos fueran los que decidieran tomar esteroides.

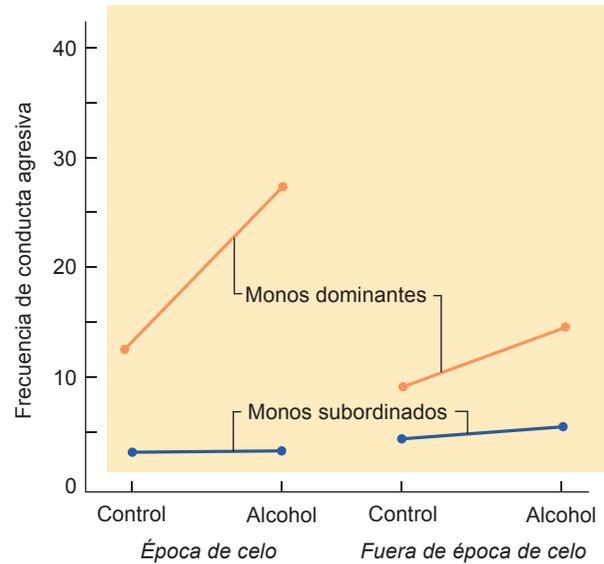
Un interesante conjunto de experimentos realizados con otras especies de primates podría ser importante para entender la agresividad humana. En este sentido, hay datos que sugieren que los efectos del alcohol pueden interactuar con el de los andrógenos. Winslow y Miczek (1985, 1988) encontraron que el alcohol aumenta la agresión entre machos en los monos ardilla macho dominantes, pero solo durante la época de celo, cuando su concentración sanguínea de testosterona es dos o tres veces mayor 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 6.16**). Dicha sugerencia se confirmó en el estudio de Winslow, Ellingoe y Miczek (1988), quienes hicieron pruebas en monos durante la época no

reproductora. Observaron que el alcohol solo aumentaba la conducta agresiva de los monos dominantes si además se les administraban inyecciones de testosterona. Sin embargo, este tratamiento no resultó eficaz en los monos subordinados, que presumiblemente habían aprendido a no ser agresivos. El próximo paso ha de ser averiguar los mecanismos neurales responsables de estas interacciones.

**Figura 6.16** ▶ Alcohol, apareamiento y conducta agresiva en monos

Efecto de la ingesta de alcohol en la frecuencia de conductas agresivas de monos ardilla macho dominantes y subordinados durante la época de celo y fuera de la época de celo.

(Basado en datos de Winslow, J. T. y Miczek, J. A., en *Psychopharmacologia*, 1988, 95, 92-98.)



## Resumen intermedio

### Las emociones como pautas de respuesta

El término emoción se refiere a conductas, respuestas fisiológicas y sentimientos. En este apartado se han examinado las pautas de respuesta emocionales, las cuales están formadas por conductas para afrontar situaciones concretas y por respuestas fisiológicas (tanto neurovegetativas como hormonales) que sustentan esas conductas. La amígdala organiza las respuestas comportamentales, 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. Recibe aferencias del sistema olfativo, la corteza asociativa del lóbulo temporal, la

corteza frontal y el resto del sistema límbico. Sus eferencias llegan a la corteza frontal, el hipotálamo, la formación hipocámpica y los núcleos del tronco del encéfalo que controlan funciones neurovegetativas y algunas conductas típicas de especie. El registro eléctrico de neuronas individuales de la amígdala indica que algunas de ellas responden cuando el animal percibe determinados estímulos con significado emocional. La estimulación de la amígdala provoca respuestas emocionales, mientras que su destrucción las suprime. Cuando se emparejan estímulos neutros con otros que provocan respuestas emocionales se producen respuestas emocionales condicionadas, por condicionamiento clásico. En el aprendizaje de estas respuestas interviene principalmente la amígdala. La extinción de las respuestas emocionales condicionadas implica un control

inhibidor de la actividad de la amígdala, realizado por la corteza prefrontal ventral.

Estudios realizados en personas con lesión de la amígdala, así como estudios de neuroimagen funcional en seres humanos, indican que la amígdala también interviene en las reacciones emocionales de nuestra especie. Sin embargo, muchas de nuestras respuestas emocionales condicionadas se adquieren observando las respuestas de otras personas o, incluso, mediante instrucciones verbales. Los estudios de personas con lesión de la amígdala y los estudios de neuroimagen funcional indican que la amígdala media los efectos de las emociones en el aprendizaje.

Las conductas agresivas son típicas de especie y en la mayoría de las ocasiones desempeñan una función útil. Además, los animales pueden manifestar una conducta de amenaza o una conducta de sumisión, lo cual puede evitar una lucha real. Al parecer, la sustancia gris periacueductal está 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 arriesgadas, incluida la agresión. La destrucción de axones serotoninérgicos del prosencéfalo intensifica la agresión, mientras que la administración de fármacos que facilitan la transmisión serotoninérgica la reduce. Los niveles bajos de 5-HIAA (un metabolito de la serotonina) en el LCR se relacionan con un aumento de las conductas de riesgo y de la conducta agresiva en monos y en seres humanos.

La corteza prefrontal ventromedial desempeña un papel importante en las reacciones emocionales. Esta región se comunica con el tálamo dorsomedial, la corteza temporal, el área tegmental ventral, el sistema olfativo, la amígdala, la corteza cingulada, el hipotálamo lateral y otras regiones de la corteza frontal, entre ellas la corteza prefrontal dorsolateral. Las personas con una lesión prefrontal ventromedial presentan conductas impulsivas y, a menudo, estallidos de ira inadecuados. Estos individuos pueden explicar las implicaciones de una situación social compleja, pero a menudo no pueden responder adecuadamente cuando estas situaciones les atañen a ellos.

Los datos existentes sugieren que la corteza prefrontal ventromedial está implicada en hacer juicios morales. Cuando se realiza un juicio que implica un conflicto entre un juicio utilitario (una persona muere pero cinco sobreviven) y un juicio moral personal (¿se quiere llevar a una persona a la muerte para salvar a otras?), se activa la corteza prefrontal ventromedial. La activación de una parte de esta región, la corteza cingulada anterior, activa la corteza prefrontal dorsolateral, que interviene sopesando los factores emocionales y los racionales

y tomando decisiones sobre qué acción realizar. Las personas con lesión de la CPFvm manifiestan juicios morales de tipo utilitario. Los psicópatas sin éxito y los criminales violentos presentan por lo general un bajo nivel de actividad en esta región; y se ha encontrado que el volumen de sustancia gris en ella es más bajo de lo normal en personas con un trastorno de la personalidad antisocial. La liberación de serotonina en la corteza prefrontal activa esta región, y algunos investigadores opinan que el *input* serotoninérgico a esta región es la razón de la capacidad de la serotonina para inhibir las conductas de riesgo y las agresivas. En la corteza prefrontal ventromedial de personas con agresividad impulsiva hay un *input* serotoninérgico menos denso.

Puesto que muchas conductas agresivas se relacionan con la reproducción, en estas conductas influyen las hormonas, especialmente las hormonas esteroideas sexuales. Los andrógenos afectan principalmente al ataque ofensivo: no son necesarios para las conductas defensivas que manifiestan tanto las hembras como los machos. En los machos, los andrógenos ejercen efectos organizadores y activadores del ataque ofensivo, del mismo modo que lo ejercen en la conducta sexual masculina. Según parece, los efectos de los andrógenos en la agresión entre machos están mediados por el área preóptica medial.

Los roedores hembra se pelearán cuando se encuentren en territorio neutral, pero con menos frecuencia que los machos. Los roedores hembra que han sido ligeramente androgenizados (hembras 2M) muestran una mayor tendencia a atacar a otras hembras. Los primates hembra son más proclives a luchar cuando se hallan cerca del momento de la ovulación, tal vez porque el aumento de su interés sexual les lleva a acercarse a los machos.

Parece ser que los andrógenos favorecen la conducta agresiva en seres humanos, pero esta cuestión es más difícil de estudiar en nuestra especie que en los animales de laboratorio. Los datos de estudios con niñas con hiperplasia suprarrenal congénita y con gemelas dicigóticas que han compartido el útero con un hermano varón sugieren que la exposición prenatal a los andrógenos favorece que se manifiesten conductas agresivas en una etapa posterior de la vida. Las investigaciones sugieren que el principal efecto de los andrógenos puede ser aumentar la motivación para conseguir dominar y que el aumento de la agresión puede derivar de este efecto. En cualquier caso, no se puede concluir con certeza que un nivel elevado de andrógenos favorece la dominancia o si la dominación eficaz aumenta el nivel de andrógenos. Los estudios con monos sugieren que la testosterona y el alcohol tienen efectos sinérgicos, especialmente en animales dominantes. (Sinergia, término griego que significa «trabajar juntos», se refiere a la combinación de

factores que resulta más eficaz que la suma de sus acciones individuales). Quizás estos efectos se relacionan con la observación de que algunos hombres con historial de conducta violenta se vuelven más agresivos cuando beben.

### Cuestiones a considerar

1. Las fobias se pueden considerar ejemplos exagerados de respuestas emocionales condicionadas. Estas respuestas pueden ser, incluso, contagiosas: se pueden adquirir sin experimentar directamente el estímulo aversivo. Por ejemplo, un niño que vea

a uno de sus padres mostrar síntomas de miedo ante un perro puede llegar a tener también una reacción de temor ante este. ¿Piensa el lector que algunos prejuicios pueden aprenderse también de este modo?

2. Desde el punto de vista de la evolución, la conducta agresiva y la tendencia a dominar desempeñan una función útil. En particular, aumentan la probabilidad de que tan solo los animales más sanos y vigorosos se reproduzcan. ¿Puede pensar en ejemplos de efectos buenos y malos de dichas tendencias en los miembros de nuestra propia especie?

## COMUNICACIÓN DE LAS EMOCIONES

En el apartado anterior se han descrito 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 anteriores a los mamíferos, 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 desempeñan una útil función social: 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 este apartado se analiza esta expresión y comunicación de las emociones.

### Expresión facial de las emociones: 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 sonreír 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 hijos y en 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 han de ser heredadas, 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 determinadas palabras 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 se sirve de un repertorio innato, típico de especie, de movimientos de los músculos faciales. 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. En la Figura 6.17 se presentan cuatro fotografías obtenidas a partir de grabaciones de vídeo de un hombre de esta tribu. En ellas se muestra su reacción ante historias destinadas a provocar expresiones faciales de felicidad, tristeza, ira y desagrado. Seguramente el lector no tendrá ninguna dificultad para reconocer cuál es cuál (véase la **Figura 6.17**).

Puesto que personas que no habían mantenido contacto previo entre ellas habían utilizado las mismas expresiones faciales, Ekman y Friesen concluyeron que estas expresiones constituían patrones de conductas no aprendidas. Por el contrario, diferentes culturas emplean diferentes palabras para expresar determinados conceptos, por tanto, la producción de estas palabras no implica respuestas innatas, sino que ha de 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 propias de nuestra especie y no requieren aprendizaje por imitación. (Los estudios con adultos ciegos no serían concluyentes,

#### Figura 6.17 ▶ Expresiones faciales de un miembro de una tribu de Nueva Guinea

Expresiones faciales de un miembro de una tribu al oír las siguientes historias: (a) “Ha venido tu amigo y estás contento”. (b) “Tu hijo ha muerto”. (c) “Estás enfadado y a punto de pelearte”. (d) “Estás viendo un cerdo muerto que yace aquí desde hace tiempo”.

(De Ekman, P.: *The face of Man: Expressions of Universal Emotions in a New Guinea Village*. New York: Garland STPM Press, 1980. Reproducido con autorización.)



(a)



(b)



(c)



(d)

ya que estos 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.

## 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 solo si otras personas son capaces de reconocerlos. De hecho, Kraut y Johnston (1979) observaron, sin interferir, a personas en circunstancias que probablemente les causarían alegría, y 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) solo producían signos sutiles de alegría cuando las personas se encontraban a solas. Sin embargo, cuando las personas estaban interactuando socialmente con otras, 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. (No, no estamos insinuando que se haya observado a los niños mientras jugaban a los bolos).

El reconocimiento de las expresiones faciales de las emociones de otra persona es generalmente automático, rápido y exacto. Tracy y Robbins (2008) encontraron que los observadores reconocen rápidamente breves expresiones de una variedad de emociones, y si a estos observadores se les daba más tiempo para pensar sobre la expresión que habían visto, mostraban muy poca mejora en su interpretación.

## Lateralización del reconocimiento de las emociones

Reconocemos los sentimientos de los demás mediante la vista y el oído (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, Bowers y cols. (1991) encontraron que pacientes con una lesión en el hemisferio derecho tenían dificultad para producir o describir imágenes mentales de expresiones faciales de emociones. Se pidió a los sujetos que imaginaran la cara de alguien que estaba muy contento (o muy triste,

enfadado o asustado). Después se les plantearon preguntas sobre la expresión facial —por ejemplo, *¿Parece que parpadea?, ¿tiene la frente fruncida?, ¿tiene las comisuras de los labios hacia arriba?*—. Las personas con una lesión en el hemisferio derecho tuvieron problemas para responder estas preguntas, pero podían responder con facilidad cuestiones sobre imágenes sin emoción, tales como: *¿Qué está más alejado del suelo, la rodilla de un caballo o la parte superior de su cola?* o bien: *¿A qué número del uno al nueve se parece un cacahueté?*

Varios estudios de neuroimagen funcional han confirmado estos resultados. Por ejemplo, George y cols. (1996) hicieron que los sujetos de su estudio escucharan unas frases e identificaran su contenido emocional. En una de las condiciones, los sujetos tenían que escuchar el significado de las palabras y decir si estas describían una situación en la que uno se sentiría contento, triste, enfadado o impasible. En otra condición, los sujetos tenían que juzgar el estado emocional a partir del tono de voz. Los investigadores hallaron que la comprensión de la emoción a partir del significado de la palabra aumentaba la actividad de ambos lóbulos frontales, aunque más del izquierdo que del derecho, mientras que la comprensión de la emoción a partir del tono de voz provocaba un aumento de la actividad solo en la corteza prefrontal derecha (véase la **Figura 6.18**).

Heilman, Watson y Bowers (1983) registraron el caso, particularmente interesante, de un varón con un trastorno denominado *sordera pura para palabras*, causado por una lesión en la corteza temporal izquierda. (Este síndrome se describe en el Capítulo 9). 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.

## Función de la amígdala

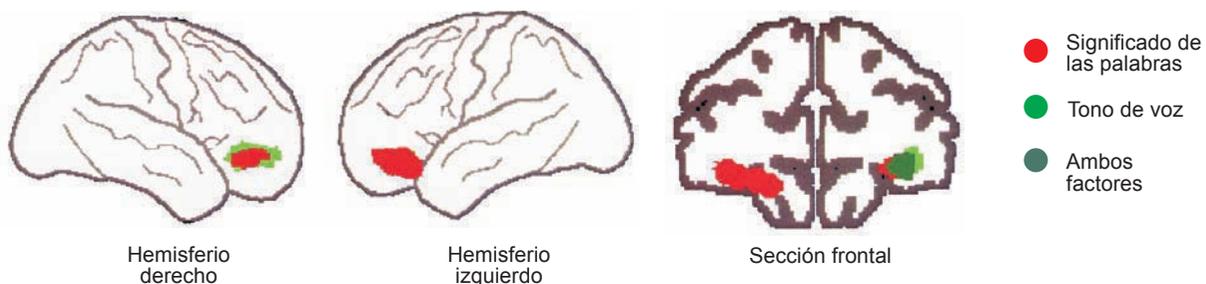
Como vimos en el apartado anterior, la amígdala desempeña un papel especial en las respuestas emocionales. También podría tener un papel en el reconocimiento de las emociones. Por ejemplo, varios estudios han encontrado que las lesiones de la amígdala (como consecuencia de enfermedades degenerativas 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 solo un pequeño aumento (o incluso disminución) cuando ven fotografías de caras felices. Sin embargo, aunque las lesiones de la amígdala afectan al reconocimiento visual de las expresiones faciales de emoción, varios estudios han demostrado que estas lesiones no parecen afectar la capacidad de reconocer emociones en el tono de voz (Anderson y Phelps, 1998; Adolphs y Tranel, 1999).

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. Al parecer, el *input* subcortical (desde los tubérculos cuadrigéminos superiores y el *pulvinar*, un núcleo de gran tamaño del tálamo posterior) proporciona la información más importante para esta tarea. De hecho, algunas personas con ceguera debida a lesión de la corteza visual pueden reconocer expresiones faciales de emoción, *aunque no son conscientes de estar mirando el rostro de la persona*,

**Figura 6.18** ▶ Percepción de las emociones

Imágenes de TEP que indican las regiones cerebrales que se activaron al escuchar la emoción que expresaba un tono de una voz (en verde claro y oscuro) o el significado de una palabra (en 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., en *Archives of Neurology*, 1996, 53, 665-670. Reproducido con autorización.)



un fenómeno conocido como **visión ciega afectiva** (De Gelder y cols., 1999; Anders y cols., 2004). Morris y cols. (2001) llevaron a cabo un estudio de neuroimagen funcional en un paciente con estas características y descubrieron que cuando veía rostros con expresiones de miedo (de lo que no tenía una percepción consciente) se activaban los tubérculos cuadrigéminos superiores, el tálamo posterior y la amígdala. Probablemente, esta vía subcortical aporta información visual a la amígdala y a otras regiones cerebrales implicadas en la percepción emocional.

Las personas pueden expresar emociones mediante lenguaje corporal al igual que mediante movimientos musculares de la cara (De Gelder, 2006). Por ejemplo, un puño cerrado podría acompañar a una expresión facial de enfado y una persona temerosa podría salir huyendo. Ver fotografías de cuerpos con posturas de temor activa la amígdala, al igual que ver caras asustadas (Hadjikhani y De Gelder, 2003). Meeren, Van Heijnsbergen y De Gelder (2005) confeccionaron fotografías modificadas por ordenador de personas que mostraban expresiones faciales de emociones que eran, o bien congruentes con la postura corporal de la persona (por ejemplo, una expresión facial de temor y una postura corporal de miedo), o bien incongruentes (por ejemplo, una expresión facial de ira y una postura corporal de miedo). Los investigadores pidieron a algunas personas que identificaran las expresiones faciales que se mostraban en las fotos y encontraron que las identificaciones eran más rápidas y más exactas cuando las expresiones faciales y corporales eran congruentes. En otras palabras, cuando miramos la cara de otra persona nuestra percepción de su estado emocional está afectada tanto por la postura corporal como por la expresión facial.

Como se expuso en el Capítulo 3, la corteza visual recibe información de dos sistemas neurales. El *sistema magnocelular* (llamado así debido a las capas de grandes células en el núcleo geniculado lateral del tálamo que transmiten información visual desde el ojo a la corteza visual) proporciona información sobre movimiento, profundidad y diferencias muy sutiles de luminosidad en la escena que tenemos ante nuestros ojos. Este sistema apareció en una etapa temprana de la evolución del cerebro de los mamíferos y proporciona a la mayoría de estos (perros y gatos, por ejemplo) una visión del mundo monocromática y algo borrosa. El sistema *parvoceular* (llamado así por las capas de pequeñas células que se encuentran en el núcleo geniculado lateral) se encuentra tan solo en algunos primates, incluido el ser humano, y nos permite la visión en color y la capacidad para detectar los pequeños detalles. Pues bien, la parte de la corteza visual de asociación responsable del reconocimiento de las caras, el *área facial fusiforme*, recibe información principalmente (pero no exclusivamente) del sistema parvoceular, mientras que la información que recibe la amígdala desde los tubérculos

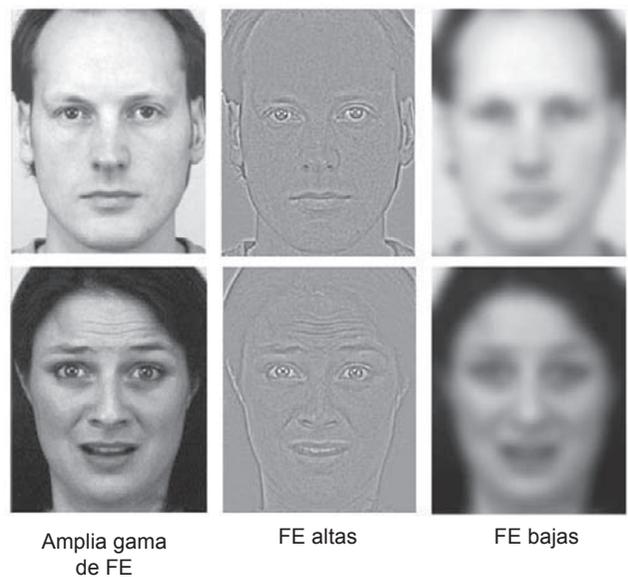
cuadrigéminos superiores y el núcleo pulvinar procede del sistema magnocelular, más primitivo.

En un ingenioso estudio de neuroimagen funcional, realizado por Vuilleumier, Armony y Dolan (2003), se presentaron a un grupo de sujetos fotografías de rostros que mostraban expresiones neutras o de temor. Algunas fotografías eran normales, otras se habían filtrado mediante un programa de ordenador de modo que tan solo mostraban frecuencias espaciales altas, y otras se habían filtrado para que mostraran solo frecuencias espaciales bajas. (En el capítulo 3 se definió el concepto de frecuencia espacial). Como muestra la Figura 6.19, las frecuencias espaciales altas muestran pequeños detalles de transiciones entre luz y oscuridad, mientras que las frecuencias espaciales bajas muestran imágenes borrosas. Como el lector habrá deducido, estas fotos estimulan principalmente al sistema parvoceular o al magnocelular, respectivamente (véase **Figura 6.19**).

**Figura 6.19** ▶ Estudio de neuroimagen funcional realizado por Vuilleumier y cols. (2003)

Estímulos que utilizaron Vuilleumier y cols. (2003). El sistema magnocelular, más primitivo, responde a frecuencias espaciales (FE) bajas, mientras que el sistema parvoceular, que evolucionó más recientemente, responde a frecuencias espaciales altas.

(De Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J. y Dolan, R. J., en *Nature Neuroscience*, 2003, 6, 624-631. Reproducido con autorización.)



**visión ciega afectiva** Capacidad de una persona que no puede ver objetos en su campo ciego para identificar acertadamente expresiones faciales de emoción, al tiempo que continúa no siendo consciente de percibirlos. Se debe a una lesión de la corteza visual.

El equipo de Vuilleumier halló que el área facial fusiforme era superior en el reconocimiento de caras individuales y usaba esencialmente la información de las frecuencias espaciales altas (del sistema parvocelular) para hacerlo. Por el contrario, la amígdala (así como los tubérculos cuadrigéminos superiores y el pulvinar, que le aportan información visual) podían reconocer una expresión de miedo basándose en la información de las frecuencias espaciales bajas (del sistema magnocelular), pero no en la de las frecuencias espaciales altas.

Krolak-Salmon y cols. (2004) registraron los potenciales eléctricos de la amígdala y de la corteza visual de asociación mediante electrodos implantados en personas a las que se estaba evaluando como candidatas a neurocirugía para subsanar un trastorno convulsivo epiléptico. Enseñaron a los sujetos fotografías de caras con una expresión neutra o una expresión de miedo, alegría o desagrado, y encontraron que las caras de temor producían la mayor respuesta y que la amígdala se activaba antes de que lo hiciera la corteza visual. Esta rápida respuesta apoya la conclusión de que la amígdala recibe información visual del sistema magnocelular (que transmite la información muy rápidamente), lo que le permite reconocer las expresiones faciales de miedo.

Hasta ahora, los datos sugieren que la amígdala juega un papel indispensable en el reconocimiento de las expresiones faciales de miedo. Sin embargo, un estudio realizado por Adolphs y cols. (2005) sugiere que, en las condiciones apropiadas, otras regiones del cerebro pueden realizar esta tarea. Adolphs y sus colegas descubrieron que S. M., una mujer con daño bilateral de la amígdala, no podía mirar a los ojos cuando examinaba fotografías de caras. Spezio y cols. llevaron a cabo un estudio similar, pero en su caso registraron los movimientos oculares de S. M. mientras conversaba con otra persona. Al igual que en el estudio realizado por Adolphs y cols., se encontró que S. M. no dirigía su mirada a los ojos de la otra persona sino que pasaba más tiempo de lo normal mirando la boca de esa persona (véase la **Figura 6.20**).

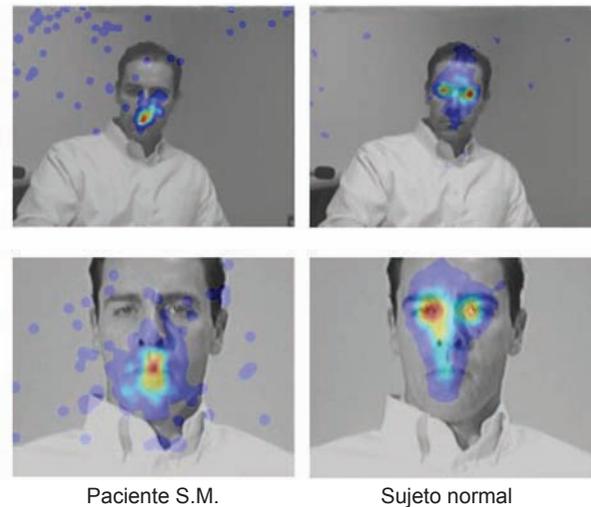
Por sí mismos, los ojos pueden transmitir una expresión de miedo (véase la **Figura 6.21**). Así, un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Whalen y cols. (2004), demostró que ver los ojos con expresión de miedo que se muestran en la **Figura 6.21** activaba la amígdala ventral, región que recibe la mayoría de las aferencias corticales y subcorticales a la amígdala. Así pues, el hecho de que S. M. no mirase a los ojos sugiere una causa de su dificultad para detectar solo esta emoción. De hecho, cuando Adolphs y cols. advirtieron a S. M. que mirase a los ojos de la cara que estaba examinando, esta pudo reconocer una expresión de miedo. No obstante, a no ser que se le recordara que lo hiciera, dejaba pronto de mirar a los ojos y volvía a perder la capacidad de reconocer una expresión de miedo. Sería interesante

saber si otras personas con lesión de la amígdala pueden también reconocer expresiones de miedo si se les dan instrucciones de mirar a los ojos.

**Figura 6.20** ▶ Fijación ocular tras lesión de la amígdala

Cantidad de fijaciones de la mirada en la cara de una persona que hicieron un paciente con lesión bilateral de la amígdala (paciente S. M.) y un sujeto normal. Los colores más cálidos indican mayor cantidad de fijaciones de la mirada. Obsérvese que el paciente S. M. no mira a los ojos de la otra persona.

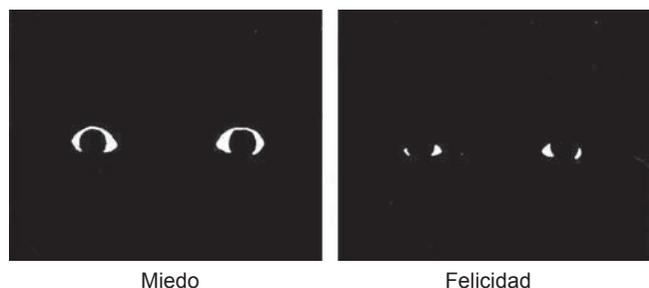
(De Spezio, M. L., Huang, P.-Y. S., Castelli, F. y Adolphs, R., en *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 3.994-3.997. Copyright © 2007, The Society for Neuroscience. Reproducido con autorización.)



**Figura 6.21** ▶ Estudio de neuroimagen funcional realizado por Whalen y cols. (2004)

Los estímulos que se utilizaron en este estudio demuestran que el blanco de los ojos por sí mismo puede transmitir la impresión de una expresión de miedo.

(De Whalen, P. J., Kagan, J., Cook, R. G., Davis, F. C., Kim, H., Polis, S., McLaren, D. G., Somerville, L. H., McLean, A. A., Maxwell, J. S. y Johnstone, T., en *Science*, 2004, 306, 2.061. Copyright © 2004, American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)



## Percepción de la dirección de la mirada

Perrett y su equipo (véase Perrett y cols., 1992) descubrieron 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 (STS) 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 solo si la mirada de la cara de la fotografía estaba orientada hacia una dirección determinada. Por ejemplo, la Figura 6.22 muestra el nivel de actividad de una neurona que respondía cuando el rostro humano miraba hacia arriba (véase la **Figura 6.22**).

¿Por qué es importante la mirada para reconocer 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 nos puede resultar una advertencia útil, pero solo si podemos intuir qué es lo que está mirando la otra persona. De hecho, Adams y Kleck (2005) encontraron que las personas reconocían más rápidamente la ira si los ojos de la otra persona se dirigían directamente al observador, y el miedo si se dirigían a cualquier otro lado. Como indica Blair (2008), una expresión de enfado

dirigida directamente al observador indica que la otra persona quiere que el observador deje de hacer lo que está haciendo.

Al parecer, la neocorteza que rodea al STS proporciona 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 el rostro de otros animales (Campbell y cols., 1990; Heywood y Cowey, 1992). Como se expuso en el Capítulo 3, la corteza parietal posterior (el destino final de la vía dorsal del análisis visual) se ocupa de percibir la localización de los objetos en el espacio. En un estudio de neuroimagen funcional, de Pelphrey y cols. (2003), se pidió a los sujetos que observaran un dibujo animado de una cara. Cuando la dirección de la mirada cambiaba, se observaba un aumento de actividad en el STS derecho y en la corteza parietal posterior. Posiblemente, las conexiones entre las neuronas del STS y la corteza parietal hacen posible que la orientación de la mirada de otra persona dirija la propia atención a una localización determinada del espacio.

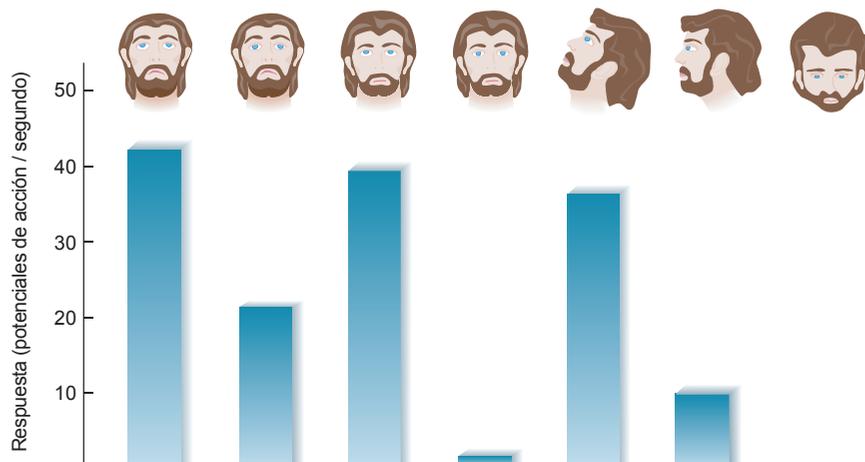
## Función de la imitación en el reconocimiento de las expresiones emocionales: el sistema de neuronas especulares

Adolphs y cols. (2000) descubrieron un posible nexo entre la somatestesia y el reconocimiento emocional.

**Figura 6.22** ▶ Célula que responde a la dirección de la mirada

Respuestas de una neurona individual de la corteza vecina al surco temporal superior del cerebro de un mono. La célula respondió más intensamente cuando se le presentó al mono una fotografía de una cara 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., en *International Journal of Comparative Psychology*, 1990, 4, 25-55. Reproducido con autorización.)



Recogieron información computarizada sobre la localización del daño cerebral en 108 pacientes con lesiones cerebrales localizadas y relacionaron dicha información con la capacidad del paciente para reconocer e identificar expresiones faciales de emoción. Encontraron que el deterioro más grave de esta capacidad se debía a lesiones en la corteza somatosensitiva del hemisferio derecho (véase la **Figura 6.23**), y sugirieron que al ver la expresión facial de una emoción, nos imaginamos inconscientemente a nosotros mismos haciendo esa expresión. Pero a menudo hacemos algo más que imaginarnos haciendo la misma expresión —en realidad, imitamos lo que vemos—. Adolphs y cols. sugieren que la representación somatosensitiva de lo que se siente es lo que hace que la expresión que se percibe proporcione las señales que utilizamos para reconocer la emoción que expresa la cara que estamos viendo. En apoyo de esta hipótesis, Adolphs y sus colegas sugieren que la capacidad de los pacientes con lesiones en el hemisferio derecho para reconocer expresiones faciales de miedo se relaciona con su capacidad para percibir estímulos somatosensitivos. Esto es, los pacientes con alteraciones somatosensitivas (causadas por una lesión del hemisferio derecho) también tenían dificultades para reconocer las emociones.

Estamos empezando a conocer los circuitos neurales que aportan este tipo de retroalimentación. Revisemos el papel de las *neuronas especulares* en el control del movimiento. Las neuronas especulares se activan cuando un animal realiza una conducta determinada o cuando ve a otro animal realizándola, y posiblemente participan en el aprendizaje imitativo. Dichas neuronas, que se

localizan en el área premotora ventral del lóbulo frontal, reciben aferencias del surco temporal superior y la corteza parietal posterior. Este circuito se activa cuando vemos a otra persona realizar una acción dirigida a conseguir un fin y la retroalimentación de dicha actividad nos ayuda a entender qué es lo que esa persona intenta conseguir. Carr y cols. (2003) sugirieron que el sistema de neuronas especulares, que se activa cuando observamos movimientos faciales de otras personas, nos proporciona la retroalimentación que nos ayuda a entender cómo se sienten los demás. Dicho de otro modo, el sistema neural especular puede estar implicado en nuestra capacidad para empatizar con las emociones de los otros. (Hablaemos más de la empatía en el último apartado de este capítulo).

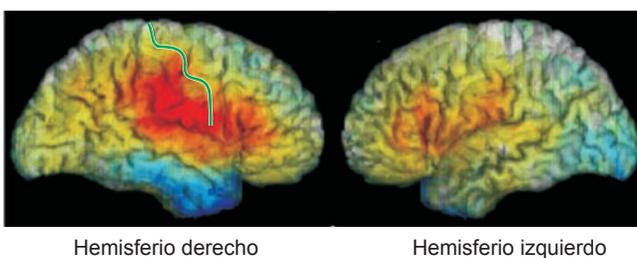
Una enfermedad neurológica conocida como síndrome de Moebius aporta más apoyo a esta hipótesis. Este síndrome es una patología congénita que implica un desarrollo anómalo de los nervios craneales sexto (*abducens*) y séptimo (facial) y que provoca parálisis facial e incapacidad de realizar movimientos oculares laterales. Debido a esta parálisis, las personas afectadas por el síndrome de Moebius no pueden representar las expresiones faciales de la emoción y, además, tienen dificultades para reconocer las expresiones emocionales de otras personas (Cole, 2001). Quizá su incapacidad para producir las expresiones faciales de las emociones les impide imitar las expresiones de otras personas, y la falta de retroalimentación interna desde el sistema motor a la corteza somatosensitiva haga mucho más difícil la tarea de reconocimiento.

Las *neuronas audiovisuales* son neuronas que responden ante los *sonidos* de determinadas acciones y ante la visión de dichas acciones. Warren y cols. (2006) obtuvieron datos de que las neuronas audiovisuales también juegan un papel en la comunicación de las emociones. Los investigadores pidieron a voluntarios que hicieran sonidos emocionales en respuesta a escenas escritas que presentaban situaciones que se esperaba evocarían triunfo, entretenimiento, miedo y desagrado. Se les pidió que no dieran respuestas verbales tales como «puaj» o «yupi», sino que se limitaran a dar respuestas vocales no verbales. Estos sonidos se presentaron a los sujetos mientras se les hacía una exploración con RMf, y esta mostró que al escuchar las vocalizaciones emocionales se activaban las mismas regiones del cerebro que se activaban ante las expresiones faciales de dichas emociones. En otras palabras, cuando escuchamos a otras personas hacer sonidos emocionales no verbales nuestro sistema de neuronas especulares se activa y la retroalimentación de dicha activación puede contribuir a que reconozcamos las emociones que expresan dichos sonidos.

#### Figura 6.23 ▶ Daño cerebral y reconocimiento de expresiones faciales de emoción

Representación mediante ordenador del rendimiento de sujetos con lesiones cerebrales localizadas que afectan al reconocimiento de la expresión facial de la emoción. Las áreas en color delimitan la sede de las lesiones. El sombreado azul indica buen rendimiento; el rojo y amarillo, mal rendimiento.

(De Adolphs, R., Damasio, H., Granel, D., Cooper, G. y Damasio, A. R., en *The Journal of Neuroscience*, 2000, 20, 2.683-2.690. Copyright © 2000, The Society for Neuroscience. Reproducido con autorización.)



## Desagrado

Y ahora algo completamente diferente. Diversos estudios han encontrado que el daño de la corteza de la ínsula y los núcleos basales perjudica la capacidad de las personas para reconocer las expresiones faciales de desagrado (Sprengelmeyer y cols., 1996, 1997; Calder y cols., 2000). Además, en un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Wicker y cols. (2003), se encontró que tanto percibir un olor desagradable como ver la cara de una persona con una expresión de desagrado activan la corteza de la ínsula. El desagrado (o disgusto, literalmente «mal gusto») es una emoción provocada por algo que sabe o que huele mal, o por una acción que consideramos de mal gusto (en sentido figurado, no literal). El desagrado produce una expresión facial muy característica: si quiere ver un buen ejemplo, mire la Figura 6.17d. En la ínsula se halla la corteza gustativa primaria, por lo que quizá no es una coincidencia que esta región esté también involucrada en el reconocimiento del «mal gusto».

En un estudio de neuroimagen funcional, de Thielscher y Pessoa (2007), se pidió a los sujetos que presionaran una de dos palancas para indicar si la expresión facial que veían era de desagrado o de miedo. Las expresiones variaban de intensidad y una de ellas era de carácter neutro, sin indicar ni miedo ni desagrado. No obstante, se les pidió a los sujetos que presionaran una de las dos palancas en cada ensayo, indicando desagrado o miedo. Cuando los sujetos veían caras que expresaban desagrado, se activaban la corteza de la ínsula y parte de los núcleos basales. Lo que resultó particularmente interesante era que incluso cuando los sujetos estaban viendo una expresión neutra, si presionaban la palanca de «desagrado» se activaban las regiones del «desagrado» en el cerebro.

Los resultados de una encuesta *online* presentada en la *web* de la British Broadcasting Corporation Science sugieren que la emoción de desagrado tiene sus orígenes en la prevención de enfermedades. En la encuesta se presentaron pares de fotografías, pidiendo a las personas que indicasen las fotos que les resultaban más desagradables. Los que respondieron dijeron que las que parecían tener un posible riesgo de enfermedad eran las que les resultaban más desagradables. Por ejemplo, un líquido amarillo con el que se ha empapado un tejido se parece más a un fluido corporal que un líquido azul (véase la *Figura 6.24*).

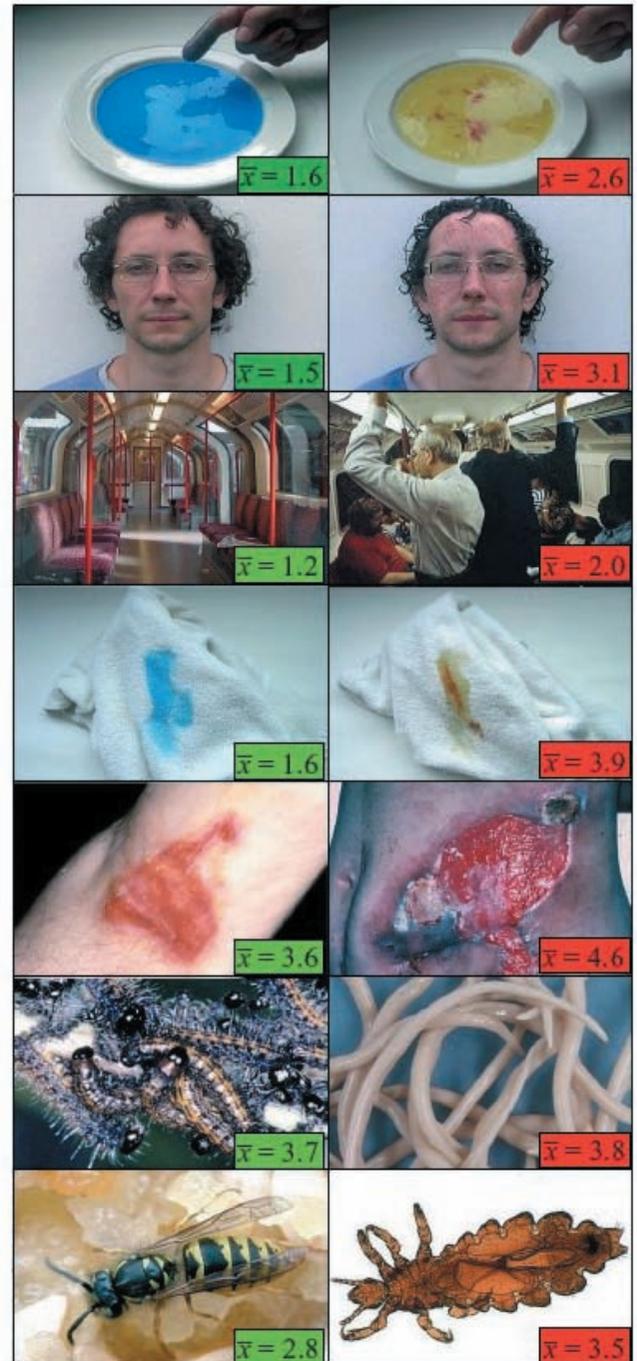
## Base neural de la comunicación de las emociones: expresión

Las expresiones faciales de las emociones son automáticas e involuntarias (aunque, como hemos visto, pueden modificarse por las normas sociales de manifestación).

Figura 6.24 ▶ Enfermedad y desagrado

Pares de fotografías con alta o baja relación con amenaza de enfermedad, utilizadas en el sondeo *online* de la página *web* de Ciencia de la BBC. Los números en rojo o verde indican la valoración media (intervalo = 1 a 5) que hicieron los sujetos que contestaron al sondeo.

(De Curtis, V., Aunger, R. y Rabie, T., en *Biology Letters*, 2004, 271, S131-S133. Reproducido con autorización.)



No relacionado con enfermedad

Relacionado con enfermedad

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 a 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*] solo interviene para manifestar las emociones agradables del alma; la... falsa alegría, la risa fingida, no pueden provocar la contracción de este último músculo». (Duchenne, 1862/1990, p. 72) (véase la **Figura 6.25**). 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 elaborar 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 (Stanislavsky, 1936).

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 **parálisis facial intencional**, se debe a lesión de la región de la corteza motora primaria correspondiente a la cara, o de las fibras que conectan esta región con el núcleo motor del nervio facial, que controla los movimientos de los músculos responsables de la expresión facial. (*Paresia*, del griego «dejar ir», se refiere a una parálisis parcial). Lo interesante de esta parálisis facial intencional consiste en que el paciente no puede mover voluntariamente los músculos faciales, pero sí puede expresar una emoción genuina con esos músculos. Por ejemplo, la Figura 6.26a muestra a una mujer que intenta separar los labios y mostrar los dientes, pero debido a la lesión de 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 6.26b), ambos lados de la cara se mueven con normalidad (véanse las **Figuras 6.26a** y **6.26b**). En cambio, la **parálisis facial emocional** se debe a lesión de la región de la ínsula 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 raquídeo o en la región caudal de la protuberancia. Las personas con este trastorno pueden mover los músculos faciales de manera voluntaria, pero no pueden expresar emociones con el lado afectado. La Figura 6.26c muestra a un hombre que separa los labios para mostrar los dientes, lo que no le supone ningún problema. En la Figura 6.19d aparece el mismo hombre sonriendo: como puede verse, solo levanta la parte izquierda de la boca. El paciente había sufrido un accidente cerebrovascular que le había lesionado la sustancia blanca del lóbulo frontal izquierdo (véanse las

#### Figura 6.25 ▶ Una sonrisa artificial

Fotografía del doctor Duchenne estimulando eléctricamente los músculos de la cara de un voluntario de modo que provocaba la contracción de los músculos que rodean la boca que se activan durante la sonrisa. Sin embargo, como descubrió Duchenne, una verdadera sonrisa implica también a los músculos que rodean los ojos.

(Foto: Corbis.)



**parálisis facial intencional** Dificultad para mover voluntariamente los músculos faciales. Se debe a una lesión en la región de la corteza motora primaria en la que se representa la cara o de sus conexiones subcorticales.

**parálisis facial emocional** Falta 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 de la ínsula, de la sustancia blanca subcortical del lóbulo frontal o de regiones del tálamo.

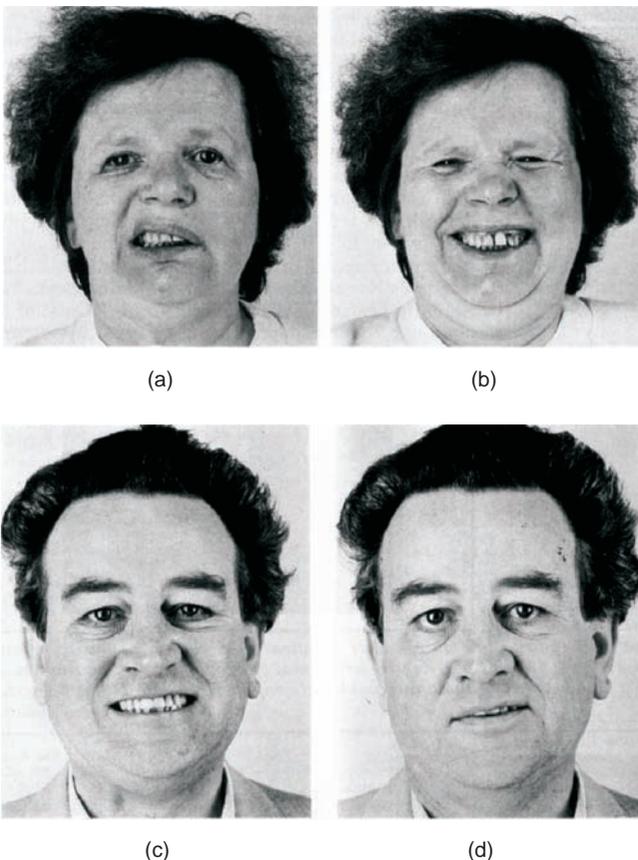
**Figuras 6.26c y 6.26d**). Estos dos síndromes indican claramente que los mecanismos cerebrales responsables de los movimientos voluntarios de los músculos faciales son diferentes de los mecanismos que controlan la expresión involuntaria y automática de las emociones mediante los mismos músculos.

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

#### Figura 6.26 ▶ Parálisis emocional e intencional

(a) Una mujer con parálisis facial intencional debida a una lesión del hemisferio derecho intenta separar los labios y mostrar los dientes. Solo responde el lado derecho de su cara. (b) La misma mujer muestra una auténtica sonrisa. (c) Un hombre con parálisis facial emocional causada por una lesión del hemisferio izquierdo muestra los dientes. (d) El mismo hombre sonriendo. Solo responde el lado izquierdo de su cara.

(De Hopf, H. C., Mueller-Forell, W. y Hopf, N. J., en *Neurology*, 1992, 42, 1.918-1.923. .Reproducido con autorización.)



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 S. se le acerca y le pregunta: «¿Vas a usar tu máquina cortacésped esta tarde?».

«Sí, voy a usarla», contesta el señor S.

¿Cuál de las siguientes alternativas completa el chiste?

- «¡Oops!», exclama mientras tropieza con un rastrillo que casi le da en la cara.
- «¡Estupendo!, entonces... no necesitarás tus palos de golf; me los llevaré prestados».
- «¡Ah, bien!, ¿puedes prestármela cuando hayas terminado?».
- «Los pájaros no dejan de comerse las semillas de mi césped».

La respuesta divertida, por supuesto, es la (b). Pero las personas con lesión en la corteza ventromedial prefrontal 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.

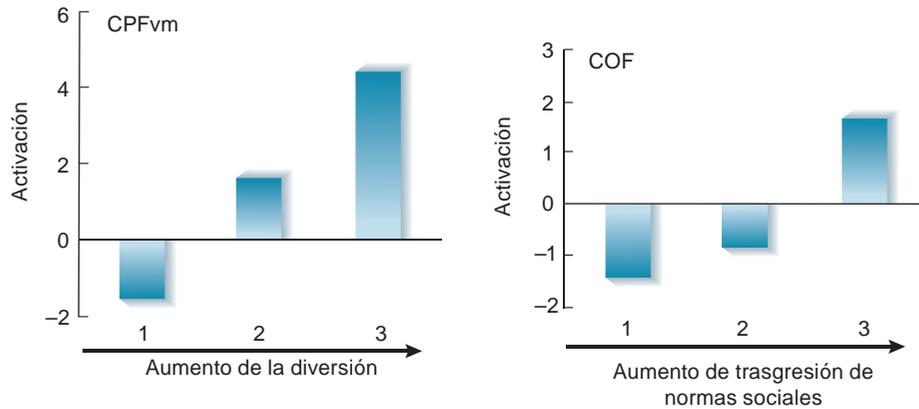
En un estudio de neuroimagen funcional, llevado a cabo por Goel y Dolan (2001), se encontró que diferentes tipos de chistes activaban diferentes regiones cerebrales, pero todos activaban una región: la corteza prefrontal ventromedial derecha. En otro estudio de neuroimagen funcional, de los mismos autores, se les presentaron a los sujetos chistes socialmente aceptables y socialmente inaceptables realizados con dibujos animados (los chistes inapropiados tenían un alto contenido sexual que algunos sujetos consideraron ofensivo). Los investigadores hallaron que cuanto más divertidos eran los chistes causaban una activación creciente de varias regiones, entre ellas el núcleo *accumbens* (una región implicada en el refuerzo y la recompensa) y la CPFvm derecha; mientras que los chistes cada vez más trasgresores de las normas sociales producían una activación creciente de varias regiones, incluyendo la amígdala derecha y la corteza orbitofrontal izquierda (véase la **Figura 6.27**).

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). Pues la misma especialización hemisférica parece ser válida para la expresión de las

### Figura 6.27 ▶ Humor y trasgresión de las normas sociales

Activación, medida con RMf, de la corteza prefrontal ventromedial derecha y de la corteza orbitofrontal izquierda al ver chistes con un grado creciente de diversión y un grado creciente de trasgresión de normas sociales.

(Datos de Goel, V. y Dolan, R. J., en *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2007, 19, 1.574-1.580.)



emociones. Cuando las personas demuestran 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 una emoción; prepararon imágenes en espejo de cada una de ellas y las unieron, produciendo las llamadas *caras híbridas* o 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 6.28*). 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 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 híbridas, Hauser (1993) observó que los macacos de la India, al igual que los seres humanos, expresan las emociones con más intensidad con el lado izquierdo del rostro. Los análisis de grabaciones de vídeo pusieron de manifiesto igualmente 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. En la *Figura 6.29* se presentan seis fotogramas

de las muecas de miedo de un mono, expresadas en el curso de una interacción con un mono más dominante (véase la *Figura 6.29*).

Las lesiones del hemisferio izquierdo no suelen afectar a las expresiones vocales de emoción. Por ejemplo, las personas con afasia de Wernicke (que se describirá en el Capítulo 9) 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.

Vimos en el apartado anterior que la amígdala está implicada en el reconocimiento de la expresión facial

### Figura 6.28 ▶ Caras híbridas

(a) Foto original. (b) Composición duplicando la parte derecha de la cara del hombre. (c) Composición duplicando la parte izquierda de la cara del hombre.

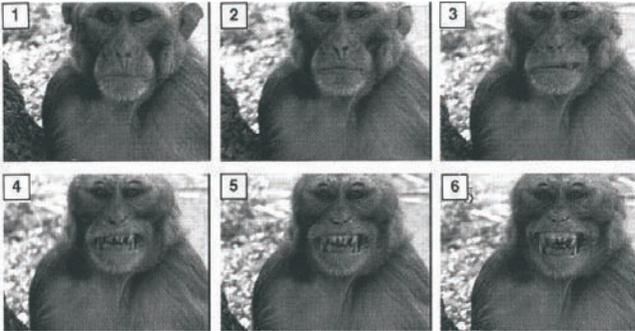
(Reproducido de H. A. Sackeim y R. C. Gur, «Lateral asymmetry in intensity of emotional expression», en *Neuropsychologia*, 1978, 16, con autorización de Pergamon Press, Ltd., Headington Hill Hall, Oxford OX3 0BW, UK.)



**Figura 6.29** ▶ Expresión emocional y hemisferio derecho

Secuencias sucesivas de una cinta de vídeo de un macaco de la India que muestran una mueca de miedo en respuesta a la interacción con un mono más dominante. El movimiento comienza en el lado izquierdo de la cara, controlado por el hemisferio derecho.

(De Hauser, M. D., en *Science*, 1993, 261, 475-477. Copyright © 1993, American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)



de la emoción. Sin embargo, 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 miedo, pero no tenía dificultad para reconocer las caras de los individuos y podía identificar con facilidad rostros de hombre o de mujer y calcular acertadamente su edad. Un aspecto especialmente interesante es que las lesiones de la amígdala no afectaban la capacidad de S. P. de producir sus propias expresiones faciales de miedo: no tenía dificultades para expresar con precisión miedo, ira, felicidad, tristeza, desagrado y sorpresa. Dicho sea de paso, cuando vio fotografías de sí misma mostrando miedo, no pudo decir qué emoción había expresado su rostro.

## Resumen intermedio

### Comunicación de las emociones

Los seres 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 comportamentales heredados—. Ekman y colaboradores llevaron a cabo estudios transculturales con miembros de una tribu de Nueva Guinea, y sus resultados apoyaron la hipótesis de Darwin.

El reconocimiento de la expresión emocional de otras personas implica más al hemisferio derecho que al izquierdo. 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 exploraciones con TEP realizadas cuando las personas juzgan la emoción transmitida mediante la voz muestran que el hemisferio derecho se activa más que el izquierdo. Los estudios de personas con lesiones cerebrales en uno de los dos hemisferios corroboran dichos hallazgos. Además, indican que el reconocimiento de un rostro en particular implica a circuitos neurales diferentes de los que se requieren para reconocer la expresión facial de la emoción. Por último, 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.

La amígdala recibe información visual magnocelular (sistema primitivo) de los tubérculos cuadrigéminos superiores y el núcleo pulvinar, y esta información se utiliza para hacer juicios sobre las expresiones de temor. Debido a este *input*, las personas con lesiones de la corteza visual que desembocan en ceguera en parte del campo visual pueden, sin embargo, reconocer expresiones faciales de emociones que se presenten en el campo ciego, fenómeno que se denomina *visión ciega afectiva*. También podemos reconocer las emociones que expresan las posturas corporales o el movimiento de una persona, y la amígdala recibe y procesa asimismo este *input*. Una de las razones por las que la lesión bilateral de la amígdala afecta al reconocimiento de las expresiones faciales de temor parece ser la incapacidad de mirar a los demás a los ojos.

La dirección de la mirada de una persona que expresa una emoción tiene valor informativo. Las neuronas del surco temporal superior responden a la dirección de la mirada y transmiten esta información a otras partes del cerebro, entre ellas, la amígdala. Las neuronas especulares de la corteza premotora ventral reciben información visual concerniente a la expresión facial de otras personas que activa los circuitos neurales responsables de dichas expresiones. La retroalimentación de esta actividad, que se puede transmitir a la corteza somatosensitiva, nos ayuda a comprender las intenciones emocionales de otras personas. Las lesiones de los núcleos basales y de la corteza de

la ínsula perjudican el reconocimiento de las expresiones faciales de desagrado, y los estudios de neuroimagen funcional muestran un aumento de actividad en la corteza de la ínsula (que contiene la corteza gustativa primaria) cuando las personas huelen olores desagradables o contemplan rostros que manifiestan desagrado.

Las expresiones faciales de las emociones (y otras conductas estereotipadas, tales como la risa y el llanto) son casi imposibles de simular. Por ejemplo, tan solo una sonrisa auténtica de placer causa la contracción de la parte lateral del *orbicularis oculi* (músculo de Duchenne). La circunvolución cingulada anterior al parecer participa en el control de los aspectos motores de la risa, mientras

que la apreciación del humor al parecer involucra a la corteza prefrontal ventromedial. Las expresiones genuinas de emoción están controladas por circuitos neurales especiales. La mejor prueba de esta afirmación la aportan los síndromes complementarios de parálisis facial intencional y parálisis emocional. Las personas con parálisis facial emocional pueden mover los músculos faciales de forma voluntaria, pero no en respuesta a una emoción; mientras que las personas con parálisis facial intencional muestran los síntomas opuestos. Además, la mitad izquierda del rostro de las personas —y del rostro de los monos— suele ser más expresiva que la mitad derecha.

## SENTIMIENTOS DE EMOCIÓN

Hasta aquí se han examinado dos aspectos de las emociones: la realización de las pautas de respuesta 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, a las que la mayoría de las personas se refieren como la **teoría de James-Lange** (James, 1884; Lange, 1887). Básicamente, la teoría postula que las situaciones generadoras de emociones provocan una serie de respuestas fisiológicas apropiadas, tales como temblores, sudor y aumento de la frecuencia cardíaca, y también provocan conductas, tales como cerrar los puños o luchar. El cerebro recibe retroalimentación lo que constituye nuestra vivencia de la emoción.

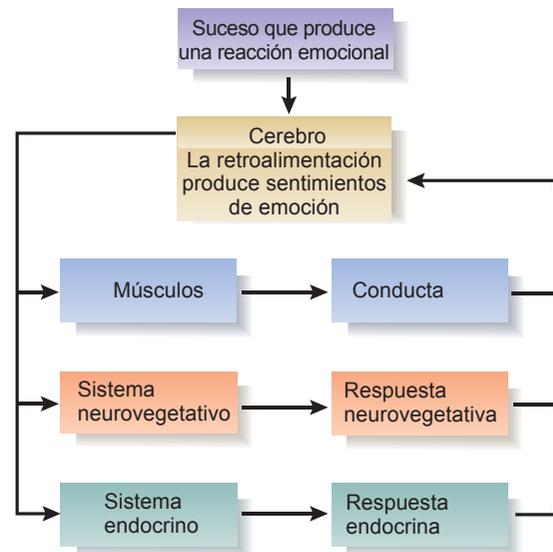
James sostiene que nuestras sensaciones o vivencias emocionales están basadas en lo que vemos que estamos haciendo y en la retroalimentación sensitiva que recibimos de la actividad de nuestros músculos y órganos internos. Así, cuando vemos que estamos temblando y que nos sentimos mal, experimentamos miedo. En lo que respecta a las sensaciones o vivencias emocionales, somos observadores de nosotros mismos. Por lo tanto, los dos aspectos de las emociones tratados en las dos primeros apartados de este capítulo (las pautas de respuestas emocionales y las expresiones de las emociones)

originan un tercer aspecto: los sentimientos o vivencias emocionales (véase la **Figura 6.30**).

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

**Figura 6.30** ▶ La teoría de James-Lange de la emoción

Un acontecimiento en el entorno desencadena respuestas comportamentales, neurovegetativas y endocrinas. La retroalimentación de estas repuestas produce sentimientos emocionales.



**teoría de James-Lange** Teoría explicativa de la emoción que sugiere que las respuestas fisiológicas y comportamentales son provocadas directamente por las situaciones y que los sentimientos se deben a la retroalimentación que producen dichas conductas y respuestas.

¿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 estas? ¿Podemos ignorar la evidencia de nuestras propias reacciones fisiológicas?

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. 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 investigaciones 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.

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 la vivencia emocional persista tras esta manipulación quirúrgica (sino solo que las *conductas* emocionales se mantienen). No sabemos cómo se sienten los animales, solo sabemos que gruñen e intentan morder si son amenazados. En cualquier caso, James no atribuía todos los sentimientos 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*, 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 sistema nervioso 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 solo 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 preguntándoles acerca de la intensidad de sus sentimientos. 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 a imaginarme cosas y siento mucha preocupación, pero se trata de poco más que del poder del pensamiento. Un día estaba solo en casa, en la cama, y se me cayó un cigarrillo que no alcanzaba a ver. 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 la conducta de enfado (una respuesta emocional) no parece depender del *sentimiento* emocional de enfado. 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 la persona.

Ahora no tengo el sentimiento de activación física, es una especie de ira fría. A veces me comporto 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 respuestas 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 al estado de ánimo de las personas e incluso alterar la actividad de su sistema neurovegetativo.

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, desagrado, tristeza y felicidad. No informaron a los sujetos sobre las emociones que estaban intentando producirles, sino solo 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 neurovegetativo.

Las expresiones simuladas *alteraban* la actividad del sistema neurovegetativo. 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; el miedo aumentaba 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 neurovegetativo? 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 neurovegetativo ocasione 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. Las investigaciones revisadas en este capítulo sobre el papel de las neuronas especulares y de la corteza somatosensitiva sugieren que una de las maneras en que comunicamos sentimientos es mediante la imitación inconsciente.

En un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Damasio y cols (2000), se pidió a un grupo de personas que recordaran y trataran de volver a experimentar episodios pasados de su vida que evocaran sentimientos de tristeza, alegría, ira y miedo. Los investigadores encontraron que recordar estas emociones activaba la corteza somatosensitiva y los núcleos de la parte superior del tronco cerebral involucrados en el control de los órganos internos y

en la detección de las sensaciones que se reciben de ellos. Estas respuestas son ciertamente compatibles con la teoría de James. Como Damasio y cols. indicaron:

[Las emociones forman parte de un mecanismo neural] basado en estructuras que regulan el estado actual del organismo ejecutando acciones específicas mediante el sistema muscular esquelético, que van desde expresiones faciales y posturales a conductas complejas, y produciendo sustancias químicas y respuestas neurales destinadas al medio interno, las vísceras y los circuitos neurales del telencéfalo. Las consecuencias de tales respuestas se representan tanto en las estructuras de regulación subcorticales... como en la corteza cerebral..., y estas representaciones constituyen un aspecto crítico de la base neural de los sentimientos (p. 1.049).

Suponemos que si James aún estuviera vivo, aprobaría esas palabras.

La tendencia a imitar las expresiones de otras personas 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 las evaluaron 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. Es obvio que el efecto se producía en un momento demasiado temprano de la vida como para deberse a un aprendizaje. En la Figura 6.31 se presentan tres fotografías de las expresiones de un adulto y de las expresiones que provocan en un bebé. ¿Puede usted mirarlás sin cambiar su propia expresión, al menos un poco? (véase la *Figura 6.31*).

Quizás la imitación proporciona una de las vías por las que los organismos comunican sus emociones —y evocan sentimientos de empatía—. 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. De hecho, en un estudio de neuroimagen funcional, de Pfeifer y cols. (2008), se encontró que cuando niños normales de 10 años de edad miraban e imitaban expresiones emocionales, se observaba un aumento de actividad en el sistema frontal de neuronas especulares. Además, el nivel de activación neural se relacionaba positivamente con medidas de las conductas de empatía de los niños y sus habilidades de relación con otras personas.

**Figura 6.31 ▶ Gestos de imitación en un bebé**

Fotografías de caras felices, tristes y de sorpresa puestas por un adulto y respuestas del bebé.

(De Field, T., en *Development of Non verbal Behavior in Children*, editado por R. S. Feldman, New York: Springer-Verlag, 1982. Reproducido con autorización de Springer Science y Business Media.)

**Resumen intermedio**

Desde tiempos remotos, las personas han reconocido que las emociones se acompañan de sentimientos 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 sentimientos; así pues, los sentimientos serían el *resultado*, no la *causa*, de las reacciones emocionales. Un estudio de Hohman, llevado a cabo con personas con una lesión de la médula espinal, apoya la teoría de James-Lange: 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 neurovegetativo. 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. La tendencia a imitar las expresiones faciales de otros parece ser una consecuencia de la actividad del sistema cerebral de neuronas especulares.

**LECTURAS RECOMENDADAS**

Damasio, A. R.: *Looking for Spinoza: Joy, Sorrow, and the Feeling Brain*. New York: Harcourt, 2003.

Lane, R. D. y Nadel, L. (eds.): *Cognitive Neuroscience of Emotion*. New York: Oxford University Press, 2000.

LeDoux, J. E.: «Emotional circuits in the brain», *Annual Review of Neuroscience*, 2000, 23, 155-184.

Moll, J., Zahn, R., De Oliveira-Souza, R., Krueger, F. y Grafman, J.: «The neural basis of human moral cognition», *Nature Reviews: Neuroscience*, 2005, 6, 799-809.

Nelson, R. J., y Trainor, B. C.: «Neural mechanisms of aggression», *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, 8, 536-546.

Pessoa, L.: «On the relationship between emotion and cognition», *Nature Reviews: Neuroscience*, 2008, 9, 148-158.

Popova, N. K.: «From genes to aggressive behavior: The role of serotonergic system», *BioEssays*, 2006, 28, 495-503.

Stoff, D. M. y Susman, E. J. (eds.): *Developmental Psychobiology of Aggression*. New York: Cambridge University Press, 2005.

## OTROS RECURSOS

Para ampliar la revisión y práctica del tema tratado en este capítulo, visite [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com). En *MyPsychKit* puede hacer tests de práctica y recibir un plan de estudio personalizado que le ayude en su revisión. También puede disponer de cantidad de animaciones, tutorías y

enlaces web. Incluso puede realizar la revisión utilizando la versión electrónica interactiva de este libro de texto. Para acceder a *MyPsychKit* ha de registrarse. Para más información, consulte en [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com).



Capítulo

# 7

## Conducta de ingesta

### Sumario

■ **Mecanismos de regulación fisiológicos**

■ **Ingesta de líquidos**

Algunos datos sobre el balance hídrico

Dos tipos de sed

Mecanismos neurales de la sed  
*Resumen intermedio*

■ **Ingesta de alimentos: algunos datos sobre el metabolismo**

*Resumen intermedio*

■ **¿Qué inicia la conducta de comer?**

Señales ambientales

Señales del estómago

Señales metabólicas

*Resumen intermedio*

■ **¿Qué detiene la conducta de comer?**

Factores cefálicos

Factores gástricos

Factores intestinales

Factores hepáticos

Insulina

Saciedad a largo plazo: señales del tejido adiposo

*Resumen intermedio*

■ **Mecanismos cerebrales**

Tronco del encéfalo

Hipotálamo

*Resumen intermedio*

■ **Obesidad**

Posibles causas

Tratamiento

*Resumen intermedio*

■ **Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa**

Posibles causas

Tratamiento

*Resumen intermedio*

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 protestaba 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 los padres de C. que tendrían que limitarle estrictamente la ingesta de alimentos, ya que, debido a su debilidad muscular y su bajo metabolismo, solo necesitaba 1.200 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 de ella, 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 solo 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, una región que parece estar implicada en la producción de proteínas esenciales para un normal funcionamiento del hipotálamo. Al parecer, la mayoría de los casos del síndrome de Prader-Willi se deben 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 dé 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.

## MECANISMOS DE REGULACIÓN FISIOLÓGICOS

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 rector**, que devuelve la variable del sistema al valor fijo establecido.

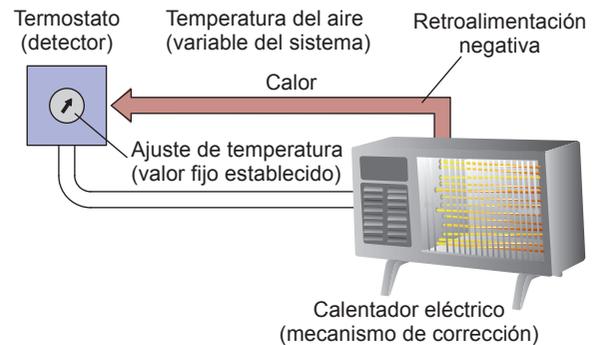
Como ejemplo de un sistema regulador, consideremos el caso de una habitación cuya temperatura se regula mediante un radiador controlado a través de un

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 7.1**). Si la habitación se enfría por debajo del valor fijo establecido en el termostato, este 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 este apague el calentador. La retroalimentación negativa es una característica esencial de todos los sistemas reguladores.

Este capítulo analiza los sistemas reguladores implicados en las conductas de ingesta: beber y comer. Estas conductas constituyen mecanismos rectificadores que 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 de agua, cuando el aparato digestivo la absorba en la sangre,

repondrá por fin la necesidad del organismo». Pero 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 cantidad suficiente, los mecanismos de saciedad detienen la ingesta, *anticipando* el restablecimiento que luego ocurrirá (véase la **Figura 7.2**).

**Figura 7.1** ▶ Ejemplo de un sistema regulador



**homeostasis** Proceso por el cual las sustancias y características corporales (tales como la temperatura y el nivel de glucosa) se mantienen en su nivel óptimo.

**conducta de ingesta** Ingesta de comida o de bebida.

**variable del sistema** Variable que está controlada por un mecanismo regulador, por ejemplo, la temperatura en un sistema de calefacción.

**valor fijo establecido** Valor óptimo de la variable del sistema en un mecanismo regulador.

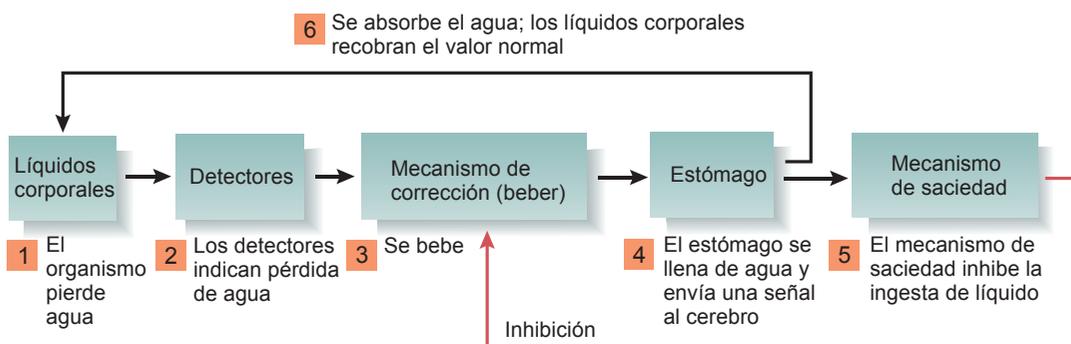
**detector** En un proceso regulador, el mecanismo que indica cuándo la variable del sistema se desvía del valor fijo establecido.

**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 causa el cese del hambre o de la sed. Se debe a un aporte adecuado de nutrientes o de agua.

**Figura 7.2** ▶ Esquema del sistema que controla la ingesta de líquido



## INGESTA DE LÍQUIDOS

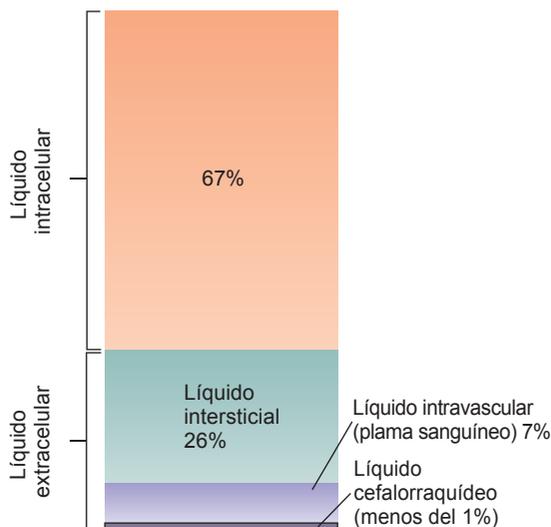
Para mantener el medio interno en su estado óptimo hay que beber agua cada cierto tiempo. En el presente apartado se describe cómo se controla este tipo de conducta de ingesta.

### Algunos datos sobre el balance hídrico

Para que podamos comprender cómo se efectúa el control fisiológico de la ingesta de líquido tenemos que saber algo acerca de los compartimentos de líquidos corporales y 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 7.3*).

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

**Figura 7.3** ▶ Tamaño relativo de los compartimentos de líquidos corporales



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 7.4*).

El volumen del plasma sanguíneo también ha de ser regulado con precisión debido a cómo funciona el corazón. Si la volemia (volumen sanguíneo) desciende

**líquido intracelular** Líquido que se encuentra 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 (los «intersticios») entre las células del cuerpo.

**isotónico** Con la misma presión osmótica que el contenido de una célula. Una célula inmersa en una solución isotónica ni pierde ni gana agua.

**hipertónica** Característica de una solución que contiene el suficiente soluto para que una célula inmersa en ella expulse agua de su interior mediante un proceso de ósmosis.

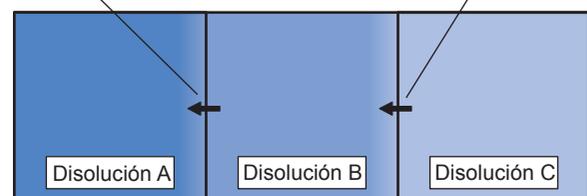
**hipotónica** Característica de una solución que contiene tan poco soluto que una célula inmersa en ella absorbe agua mediante un proceso de ósmosis.

**Figura 7.4** ▶ Concentración de soluto

Efectos de la diferencia de concentración de soluto en el movimiento de las moléculas de agua.

La disolución A es hipertónica en comparación con la disolución B: el agua se difunde fuera de la disolución B

La disolución C es hipotónica en comparación con la disolución B: el agua se difunde hacia la disolución B



excesivamente, el corazón no puede seguir bombeando la sangre de forma efectiva; si el volumen no se restaura, el resultado será una insuficiencia cardíaca. 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 líquidos 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 valorar la volemia y otro para valorar el volumen celular.

## Dos tipos de sed

Como se acaba de ver, para que nuestro cuerpo funcione correctamente el volumen de ambos compartimentos de líquidos —intracelular y extracelular— ha de ser regulado. 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 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. En cuanto a la palabra *sed*, tiene diferentes significados en diferentes contextos. Así, 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.

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 7.5 se ilustra cómo la pérdida de agua por evaporación deshidrata al compartimento de líquido intracelular así como al intravascular. Para simplificar, en la figura solo 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 7.5*).

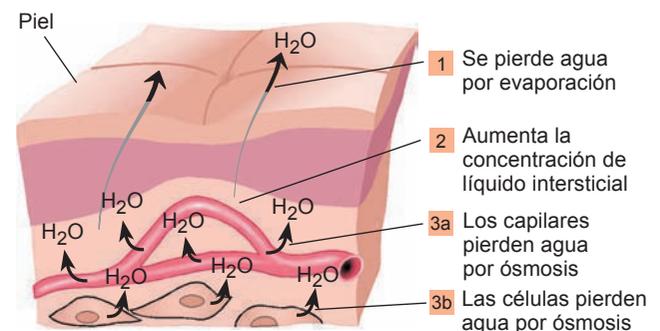
## Sed osmótica

La **sed osmótica** se origina cuando aumenta la tonicidad (concentración de soluto) del líquido intersticial. Dicho aumento expulsa el agua de las células y el volumen de estas se reduce. El término *osmótico* se refiere al hecho de que los

**hipovolemia** Reducción del volumen de 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.

**Figura 7.5** ▶ Pérdida de agua por evaporación



detectores están realmente respondiendo a (midiendo) los cambios de concentración del líquido intersticial que los rodea. La *ósmosis* es el movimiento de agua, a través de una membrana semipermeable, desde una región con baja concentración de soluto a otra con alta concentración.

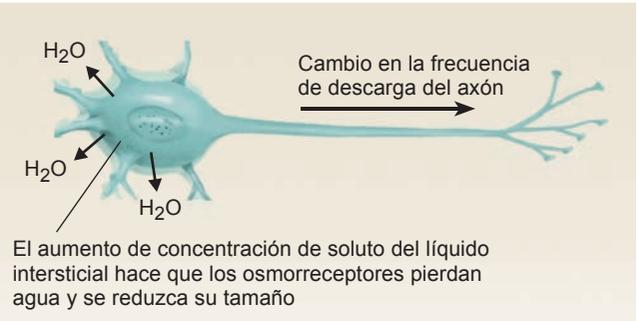
La existencia de neuronas que responden a los cambios en la concentración de soluto del líquido intersticial fue propuesta inicialmente por Verney (1947). Este autor sugirió que dichos detectores, a los que denominó **osmorreceptores**, eran neuronas cuya frecuencia de descarga estaba afectada por su nivel de hidratación. Esto es, si el líquido intersticial que las rodea se volvía más concentrado, perderían agua por ósmosis, y la constricción haría que se alterara su frecuencia de descarga, enviando señales a otras partes del cerebro (véase la **Figura 7.6**).

Cuando comemos una comida salada, sentimos 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. Los osmorreceptores responsables de la sed osmótica se localizan en una región conocida como *lamina terminalis* (o lámina terminal), situada delante de la parte ventral del tercer ventrículo, que

contiene dos órganos *periventriculares* especializados: el *OVLT* y el *OSF*. En el cerebro hay varios órganos periventriculares (regiones especializadas con abundante riego sanguíneo, ubicadas en torno al sistema ventricular). Uno de estos es el área *postrema*. (Esta es una región del bulbo raquídeo que controla el vómito: en ella, la barrera hematoencefálica es débil, lo que permite que sus neuronas detecten sustancias tóxicas en la sangre y puedan desencadenar el reflejo del vómito). (Véase la **Figura 7.7**).

**Figura 7.6** ▶ Osmorreceptor

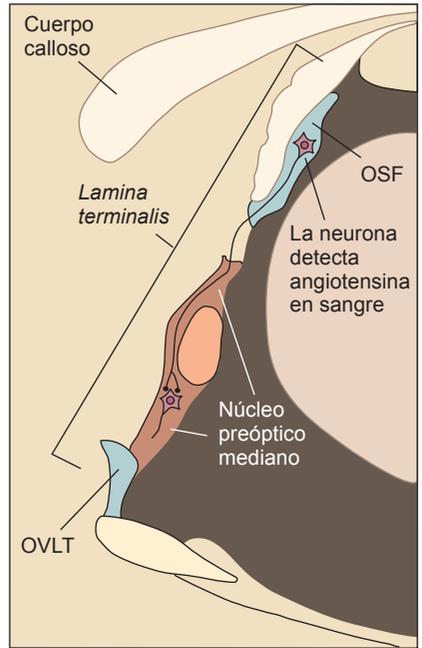
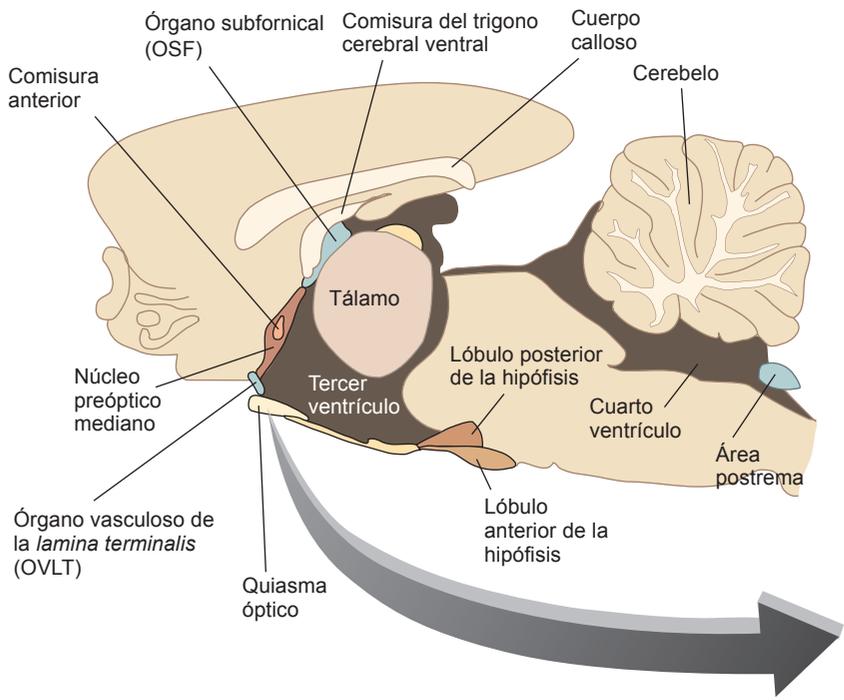
Posible explicación de cómo funciona un osmorreceptor.



**Figura 7.7** ▶ Órganos periventriculares

Sección sagital del cerebro 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.



El **OVL** (para su conocimiento, significa *órgano vasculoso de la lámina terminal*) y el **órgano subfornical (OSF)**, al igual que los otros órganos periventriculares, se localizan fuera de la barrera hematoencefálica. Esto significa que las sustancias disueltas en la sangre pasan fácilmente al líquido intersticial del interior de estos órganos. Los datos existentes sugieren que la mayoría de los osmorreceptores responsables de la sed osmótica se localizan en el OVLT, pero algunos se hallan en el OSF (McKinley y cols., 2004).

Un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Egan y cols. (2003), encontró que la lámina terminal humana también parece contener osmorreceptores. Los investigadores administraron inyecciones intravenosas de una solución salina hipertónica a sujetos normales mientras se les realizaba una exploración cerebral de neuroimagen, y se observó una fuerte activación de varias regiones del cerebro, incluida la lámina terminal y la corteza cingulada anterior. Cuando se les permitió a los sujetos beber agua, lo hicieron y la mayoría dijo casi inmediatamente que se había calmado su sed. Simultáneamente, la actividad de la corteza cingulada anterior recobró los valores iniciales, aunque la actividad de la lámina terminal siguió siendo alta. Estos resultados sugieren que la actividad de la corteza cingulada anterior reflejaba la sed de los sujetos, que se aliviaba de inmediato al beber un sorbo de agua. (La actividad de esta región se relaciona con la percepción que se tiene de lo desagradables que resultan los estímulos dolorosos). Por el contrario, el hecho de que la lámina terminal siguiera activada reflejaba que el plasma sanguíneo seguía siendo hipertónico. Al fin y al cabo, se necesitan unos 20 minutos para que un sorbo de agua se absorba en la circulación general. Como vimos al comentar la Figura 7.2, la saciedad es un mecanismo de anticipación, que se desencadena por el hecho de beber, por lo que el descenso de la actividad de la corteza cingulada anterior parece reflejar la activación de este mecanismo de saciedad (véase la **Figura 7.8**).

Otros dos estudios de neuroimagen funcional (Farrel y cols., 2006; Xiao y cols., 2006) confirman que la sed activa la corteza cingulada anterior (CCA). De hecho, en el estudio de Farrel y colaboradores se encontró que la región de la CCA que activaba la sed se localiza al lado (ligeramente superpuesta) de la región que activan los estímulos dolorosos. Un estudio de trazado de las conexiones neuronales, realizado por Hollis y cols. (2008), encontró que, en ratas, las neuronas del OVLT que responden a una inyección intraperitoneal de una solución salina hipertónica se conectan con la corteza cingulada a través de los núcleos de la línea media dorsales del tálamo. Esta vía entre los osmorreceptores del OVLT y la corteza cingulada probablemente es responsable de la activación observada en los estudios de neuroimagen funcional.

## Sed volémica

La **sed volémica** se produce cuando disminuye el volumen del plasma sanguíneo (el volumen intravascular). Como se vio 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

**osmorreceptor** Neurona que detecta cambios en la concentración de soluto del líquido intersticial que lo rodea.

**OVL** (**órgano vasculoso de la lamina terminalis**) Órgano periventricular localizado en la zona anterior a la parte anteroventral del tercer ventrículo. Está innervado por capilares porosos y, por lo tanto, carece de barrera hematoencefálica.

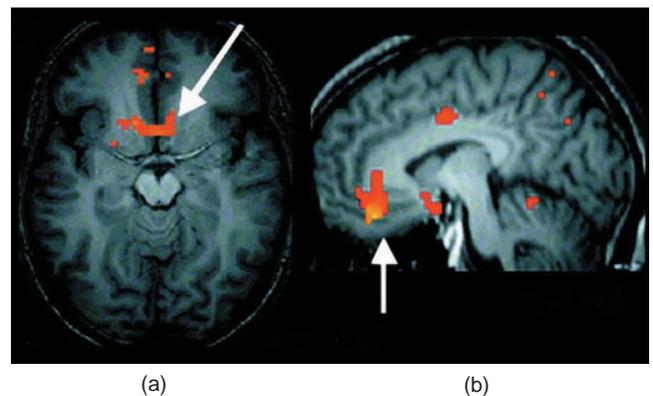
**órgano subfornical (OSF)** Pequeño órgano situado en la confluencia de los ventrículos laterales, unido a la parte inferior del trigono cerebral. Contiene neuronas que detectan la presencia de angiotensina en la sangre y activan circuitos neurales que inician la ingesta de líquido.

**sed volémica** Sed producida por hipovolemia.

### Figura 7.8 ▶ Sed osmótica

Imagen de RM funcional que muestra la activación cerebral que produce la sed osmótica. (a) La activación de la corteza cingulada anterior y el hipotálamo corresponde a la sensación de sed. (b) La activación de la *lamina terminalis* muestra la localización de los osmorreceptores en el cerebro.

(De Egan, G., Silk, T., Zamarripa, F., Williams, J., Federico, P., Cunningham, R., Carabott, L., Blain-West, J., Shade, R., McKinley, M., Farrell, M., Lancaster, J., Jackson, G., Fox, O. y Denton, D., *Proceedings of National Academy of Science, USA*, 2004, 100, 15.241-15.246. Reproducido con autorización.)



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 produce 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).

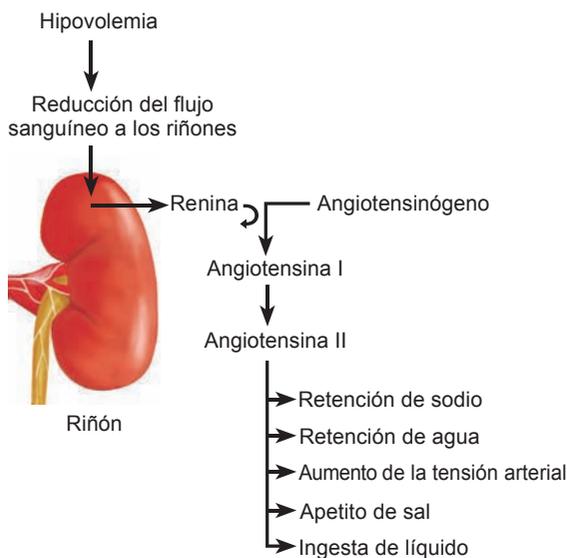
**Papel de la angiotensina** Los riñones contienen células capaces de detectar una disminución del flujo sanguíneo que les llega. La causa más habitual de esta reducción es la pérdida de volemia (volumen sanguíneo), por tanto, estas células detectan la existencia de hipovolemia. Cuando el flujo sanguíneo hacia los riñones disminuye, estos segregan una enzima llamada **renina**, que entra en la sangre, donde cataliza la conversión de una proteína denominada *angiotensinógeno* en una hormona llamada **angiotensina**. En realidad, existen dos formas de angiotensina: el angiotensinógeno se transforma en angiotensina I, que es convertida

**renina** Hormona segregada por los riñones que convierte el angiotensinógeno contenido en la sangre en angiotensina.

**angiotensina** Hormona peptídica que contrae los vasos sanguíneos. Causa la retención de sodio y agua, produciendo sed y apetito de sal.

### Figura 7.9 ▶ Detección de hipovolemia por el sistema renino-angiotensínico

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.



rápidamente por una enzima en angiotensina II. La forma activa es la angiotensina II, que abreviaremos como *AII*.

La angiotensina II tiene varios efectos fisiológicos: estimula la secreción de hormonas por parte del lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis) y la corteza suprarrenal, lo que hace que los riñones conserven agua y sodio, y esto a su vez aumenta la tensión arterial provocando la contracción de los músculos de las pequeñas arterias. Además, la AII ejerce dos efectos comportamentales: desencadena la conducta de beber y produce apetito de sal. 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 7.9*).

La hipertensión (tensión arterial elevada) en ocasiones se debe a 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, se usa frecuentemente para tratar tales formas de hipertensión—.

El pequeño B. comenzó a tomar sal. Siempre le gustó poner mucha sal en sus comidas, pero este deseo acabó por escapársele de las manos. Su madre se dio cuenta de que un paquete de sal solo 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. Este 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 caída cerca de él. 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 ayudarlo. 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: hipoadosteronismo.

**Barorreceptores auriculares** El segundo grupo de receptores que responden a la sed volémica se localiza en el corazón. Los fisiólogos saben desde hace tiempo que en las *aurículas* del corazón (la parte que recibe la sangre de las venas) hay neuronas sensitivas 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, de modo que cuanto más sangre haya en estas, 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, y al cabo de unos 30 minutos los perros empezaron a beber. Quillen, Keil y Reid (1990) corroboraron estos resultados y encontraron también que si se seccionaban los nervios que conectan los barorreceptores auriculares con el cerebro, los animales bebían mucha menos agua cuando se reducía temporalmente el flujo sanguíneo a su corazón.

## Mecanismos neurales de la sed

Como hemos visto, los osmorreceptores que inician la conducta de beber se localizan en el OVLT y en el OSF. Al parecer, la lámina terminal es la parte del cerebro donde se integran las señales osmóticas y volémicas para regular la sed. La información sensitiva procedente de los barorreceptores localizados en las aurículas del corazón se envía a un núcleo del bulbo raquídeo: el **núcleo del fascículo solitario**, que envía axones eferentes a muchas partes del cerebro, incluyendo la lámina terminal (véase Johnson, 2007).

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 del cerebro, 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 trigono cerebral (véase la *Figura 7.7*).

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 abolían la

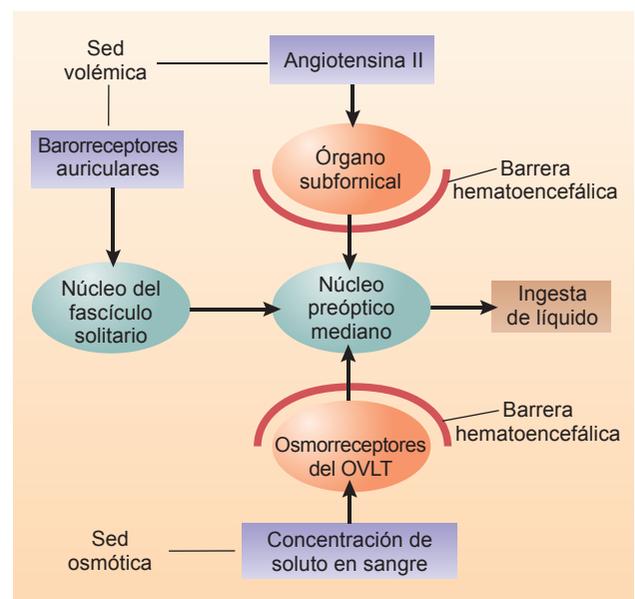
**núcleo del fascículo solitario** Núcleo del bulbo raquídeo que recibe información de las vísceras y el sistema gustativo.

**núcleo preóptico mediano** Pequeño núcleo situado en torno al cruce de fibras de la comisura anterior. Interviene en la sed estimulada por la angiotensina.

### Figura 7.10 ► Circuitos neurales implicados en el control de la ingesta de líquido

En este esquema no se muestran todas las conexiones y algunas de ellas pueden ser indirectas. Aunque la mayoría de los osmorreceptores se localizan en el OVLT (órgano vasculoso de la lamina terminalis), algunos se localizan en el órgano subfornical.

(Modificado de Thrasher, T. N. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1989, 136, 141-150.)



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 a otra parte de la lámina terminal, el **núcleo preóptico mediano** (no debe confundirse con el núcleo preóptico *medial*), un pequeño núcleo que rodea 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 7.7**).

Basándose en estos datos, Thrasher y cols. (véase Thrasher, 1989) sugirieron que el núcleo preóptico mediano 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 preóptico mediano recibe información de neuronas del OSF que responden a la angiotensina; además, este núcleo recibe información del OVLT (el cual contiene osmorreceptores) y del

núcleo del fascículo solitario (que recibe información de los barorreceptores auriculares). Las lesiones excitotóxicas del núcleo preóptico mediano, que destruyen los somas celulares pero no los axones restantes que atraviesa esta estructura, causan graves alteraciones de la sed osmótica (Cunningham y cols., 1992). Según Thrasher y colaboradores, el núcleo preóptico mediano integra la información que recibe y, a través de sus conexiones eficientes con otras partes del cerebro, controla la conducta de beber (véase la **Figura 7.10**).

Al parecer, la región de la lámina terminal juega un papel decisivo en la regulación de los líquidos también en los seres humanos: Como vimos anteriormente, las técnicas de neuroimagen funcional indican que la sed osmótica aumenta la actividad de esta región. Además, McIver y cols. (1991) comunicaron que el daño cerebral que afecta a esta región puede provocar *adipsia*—falta de apetito de líquidos—, y los pacientes dicen que no sienten sed, incluso después de que se les haya administrado una inyección de solución salina hipertónica. Para sobrevivir, tienen que obligarse a beber agua a intervalos regulares cada día, aun cuando no sientan la necesidad de hacerlo.

## Resumen intermedio

### Mecanismos de regulación fisiológicos e ingesta de líquidos

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 mecanismo de rectificación para modificarla. Los sistemas de regulación 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 período considerable 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 este se vuelve hipertónico, las células pierden agua; mientras que si se vuelve hipotónico, ganan agua. El volumen del líquido intravascular (plasma sanguíneo) tiene que mantenerse asimismo 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, lo detectan osmorreceptores

localizados en el OVLT y en el OSF, órganos periventriculares que se encuentran en la lámina terminal. La activación de estos osmorreceptores estimula la ingesta de líquido.

La sed volémica se da junto con la sed osmótica cuando el cuerpo pierde líquidos por evaporación, si bien la sed volémica auténtica se debe a pérdida de sangre, vómitos o diarrea. Uno de los estímulos que provoca la sed osmótica es el descenso del flujo sanguíneo a los riñones, un suceso que desencadena la secreción de renina, que convierte la angiotensina plasmática en angiotensina I. Esta es convertida posteriormente en su forma activa, la angiotensina II, que actúa sobre las neuronas del OSF y estimula la sed. La hormona también aumenta la tensión arterial 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. (Se necesita sodio para que contribuya a restaurar el volumen del plasma). También un conjunto de barorreceptores localizados en las aurículas del corazón, que detectan la disminución del volumen sanguíneo y envían esta información al cerebro, pueden estimular la bebida por volemia.

Un núcleo de la lámina terminal, el núcleo preóptico mediano, recibe e integra información osmótica y volémica. La información sobre la hipovolemia transmitida por la angiotensina llega directamente al núcleo preóptico mediano desde el OSF, mientras que la información sobre hipovolemia transmitida por el sistema receptor de estiramiento auricular alcanza este núcleo tras un relevo

sináptico en el núcleo del fascículo solitario. La información osmótica llega a este núcleo desde los osmorreceptores del OVLT y del OFS. Las neuronas del núcleo preóptico mediano estimulan la ingesta de líquido gracias a sus conexiones con otras partes del cerebro. La corteza cingulada anterior también recibe información del OVLT a través del núcleo de la línea media dorsal del tálamo, por lo que esta región puede estar relacionada con la sensación de sed.

### Cuestión a considerar

¿Cómo sabemos que estamos sedientos?, ¿cómo se siente la sed? No puede ser solo por sensación de sequedad de boca o garganta, ya que la verdadera sed nunca se calma tomando un pequeño sorbo de agua, que humedece la boca y la garganta igual de bien que lo hace uno grande.

## INGESTA DE ALIMENTOS: 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 la que se vio que las señales que motivan la sed son bien conocidas, uno podría sorprenderse al saber que los investigadores estén ahora comenzando a descubrir cuáles son las variables del sistema del hambre. En realidad, 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, pero, 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, trastornos que, pese a todos los esfuerzos realizados para comprender la fisiología de la ingesta, 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 el análisis 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 solo lo necesario para poder comprender dichos experimentos.

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 solo de la que se usa como combustible puesto que la mayoría de moléculas que ingerimos se «quemán» 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 y contiene un carbohidrato complejo insoluble llamado **glucógeno**. Para simplificar, aquí

**glucógeno** Polisacárido, a menudo llamado almidón animal, que se almacena en el hígado y los músculos. Constituye el depósito de reservas a corto plazo de nutrientes.

se estudiará solo 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.

El descenso del nivel de glucosa es detectado por células del páncreas y del cerebro. 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 7.11**). 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 (SNC). Cuando nos levantamos por la mañana, nuestro cerebro está siendo alimentado por el hígado, que está dedicándose a convertir el glucógeno en glucosa y verterla en la sangre. La glucosa llega al SNC, donde las neuronas y los neuroglíocitos la absorben y metabolizan, un proceso que 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.

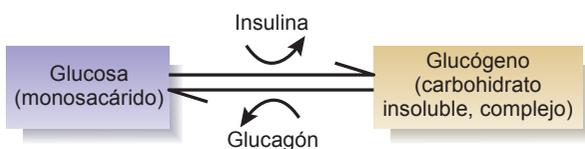
Nuestro depósito de reservas a largo plazo consiste en tejido adiposo (tejido graso). Dicho depósito está lleno de grasas o, para ser más precisos, de **triglicéridos**. Estos son moléculas complejas compuestas por **glicerol** (un carbohidrato soluble, denominado también *glicerina*), combinado con tres tipos de **ácidos grasos** (ácido

estearico, ácido oleico y ácido palmítico). El tejido adiposo se encuentra bajo la piel y en diversos lugares de la cavidad abdominal y 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 contienen los adipocitos.

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 cerebro (de hecho, todo el sistema nervioso central) vive de la glucosa que libera el hígado. Pero ¿y las otras células del organismo? Pues se mantienen vivas gracias a los ácidos grasos, reservando la glucosa para el cerebro. Una de las funciones básicas del sistema nervioso simpático consiste en degradar y utilizar los nutrientes almacenados. Así, 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 cerebro*, las cuales necesitan glucosa. Esto deja libre al glicerol, que es captado por el hígado y este lo convierte en glucosa. Dicha glucosa, asimismo, está disponible para el cerebro.

Cabría preguntarse por qué las células del resto del organismo son tan amables con el cerebro, permitiéndole consumir prácticamente toda la glucosa que el

**Figura 7.11** ▶ Efectos de la insulina y el glucagón en la glucosa y el glucógeno



**insulina** Hormona del páncreas que facilita la entrada de glucosa y de aminoácidos en las células, 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) que procede, junto con los ácidos grasos, de la degradación de los triglicéridos. El hígado puede convertirlo en glucosa.

**ácido graso** Sustancia que deriva, 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 cerebro.

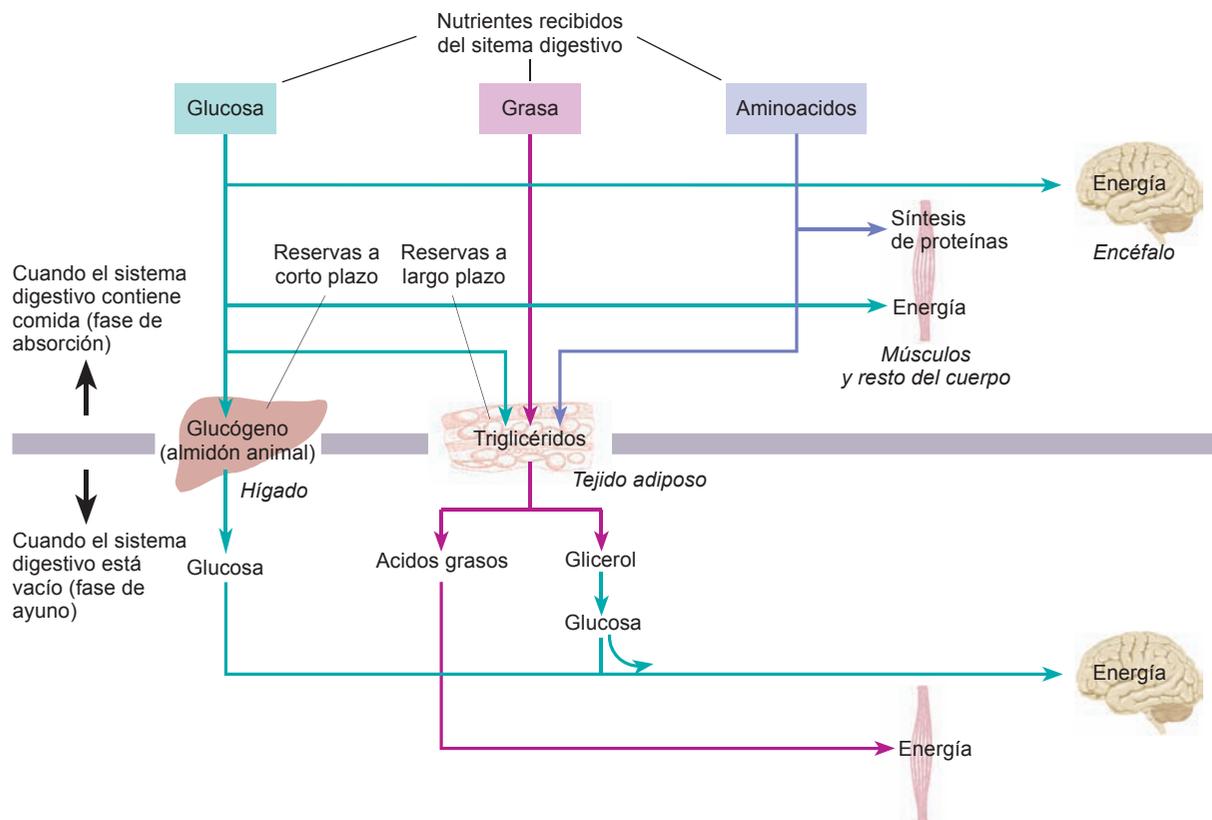
hígado libera de los depósitos de carbohidratos y que sintetiza a partir del glicerol. La respuesta es sencilla: la insulina, además de provocar la conversión de glucosa en glucógeno, ejerce otras funciones, y una de ellas es controlar la entrada de glucosa al interior de las células. La glucosa se disuelve fácilmente en el agua, pero no en las grasas, y como las membranas celulares están compuestas por lípidos (sustancias similares a las grasas), 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 solo 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 7.12 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 empiece a convertir su glucógeno en glucosa—. Esta presencia de glucagón y 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 cerebro. 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, excepto por las del SNC (véase la **Figura 7.12**).

**fase de ayuno** Fase del metabolismo durante la cual no hay nutrientes disponibles en el aparato digestivo. Durante esta fase, la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos se obtienen del glucógeno, las proteínas y el tejido adiposo.

Figura 7.12 ► Vías metabólicas durante la fase de ayuno y la fase de absorción del metabolismo



La fase del metabolismo que ocurre cuando hay alimentos en el tubo digestivo recibe el nombre de **fase de absorción**. Si se ha comprendido 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.

1. Cuando se empiezan a absorber los nutrientes, aumenta el nivel de glucosa plasmática. Las células del cerebro detectan este aumento, lo que 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, solo se almacenan en el tejido adiposo (véase la *Figura 7.12*).

## Resumen intermedio

### Ingesta de alimentos: 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, lo cual repone el depósito de reservas a corto plazo. El excedente de carbohidratos y aminoácidos se convierte en grasas, y estas se almacenan 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, solo 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 esta es metabolizada por el cerebro.

## ¿QUÉ INICIA LA CONDUCTA DE COMER?

La regulación del peso corporal requiere un equilibrio entre la ingesta de comida y el gasto energético. Si se ingieren más calorías de las que se queman, se gana peso: los carbohidratos y las proteínas contienen aproximadamente 4 kcal/g y las grasas unas 9 kcal/g. (Las «calorías» que figuran impresas en las etiquetas de los alimentos son en realidad kilocalorías —1.000 calorías, o la cantidad de energía suficiente para elevar en 1° C la temperatura de un litro de agua—). En este apartado se examinan los factores que controlan cuándo y cuánto

comemos. El control del gasto de energía se estudiará detenidamente más adelante en este capítulo.

Si se asume que el gasto de energía es constante, se necesitan dos mecanismos para mantener un peso corporal relativamente constante. Un mecanismo ha de aumentar la motivación para comer si las reservas a largo plazo de nutrientes están empezando a agotarse y el otro ha de restringir la ingesta de comida si se comienza a ingerir más calorías de las que se necesitan.

## Señales ambientales

El hábitat de nuestros antepasados modeló la evolución de estos mecanismos de regulación. En el pasado, la inanición constituía una amenaza para la supervivencia mucho mayor que comer demasiado. De hecho, la tendencia a comer en exceso en épocas de abundancia proporcionaba una reserva que podía aprovecharse si la comida volvía a ser escasa, como ocurría con frecuencia. Un hábitat de «banquete o hambre» favoreció la evolución de mecanismos que detectaban rápidamente la

**fase de absorción** Fase del metabolismo durante la cual se absorben los nutrientes del aparato 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.

pérdida de reservas a largo plazo y que proporcionaban una fuerte señal de buscar y consumir alimentos. La selección natural de los mecanismos que detectaban la ganancia de peso y suprimían la sobrealimentación era mucho menos significativa.

La respuesta a la cuestión que se plantea en el título de este apartado «¿Qué inicia la conducta de comer?» no es sencilla. La mayoría de las personas, si se les preguntara por qué comen, dirían que lo hacen porque tienen hambre. Con eso probablemente quieren decir que sucede algo dentro del cuerpo que les provoca una sensación de querer comer. Pero, si esto es así, ¿qué es lo que sucede en realidad en el interior del cuerpo? Los factores que nos motivan a comer cuando puede disponerse fácilmente de comida son muy diferentes de los que nos motivan cuando la comida escasea. Si hay comida en abundancia, tendemos a comer cuando el estómago y el intestino superior están vacíos. Este vacío aporta una señal de hambre: un mensaje al cerebro que indica que hemos de comer. El tiempo necesario para que la comida deje el estómago justificaría que se establezca una pauta de hacer tres comidas al día. Además, a nuestros antepasados sin duda les resultó más práctico preparar comida para un grupo de personas y que todo el mundo comiera al mismo tiempo. La mayoría de los horarios laborales modernos siguen asimismo esta rutina.

Aunque un estómago vacío es una señal importante, muchos factores dan inicio a una comida, incluyendo ver un plato lleno, el aroma de un guiso cocinándose en la cocina, la presencia de otras personas sentadas alrededor de la mesa o las palabras —¡es hora de comer!—. Según escribimos esto a última hora de la tarde, estamos anticipando una sabrosa cena esta noche y nos apetece. No estamos especialmente hambrientos, pero nos gusta la buena comida y esperamos disfrutar de la cena. Nuestras reservas a corto y largo plazo de nutrientes están bien repletas, así que nuestra motivación para comer no se basará en una necesidad fisiológica de alimento.

## Señales del estómago

Como acabamos de ver, un estómago y una parte superior del intestino vacíos proporcionan una importante señal al cerebro de que ya es hora de empezar a pensar en encontrar algo para comer. Recientemente, los investigadores han descubierto uno de los modos en que se puede comunicar esta señal al cerebro. El aparato digestivo (especialmente el estómago) libera una hormona peptídica, denominada **grelina** (*ghrelin*) (Kojima y cols., 1999). El vocablo *grelina* procede de la contracción de los términos ingleses *GH* (*growth hormone*, en castellano «somatotropina» u «hormona del crecimiento») y *releasing* («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* (o *HC*, en castellano). Los estudios con animales de laboratorio han encontrado que el nivel de grelina en sangre aumenta con el ayuno y se reduce tras una comida, y que los anticuerpos de grelina o los antagonistas de los receptores de grelina inhiben la ingesta de alimento. Asimismo, la inyección o infusión subcutánea de grelina en los ventrículos cerebrales ocasiona ganancia de peso, al aumentar la ingesta de comida y disminuir el metabolismo de las grasas. En seres humanos, el nivel en sangre de grelina aumenta poco después de cada comida, lo que sugiere que este péptido participa en iniciar la conducta de comer y que la sensación de hambre se relaciona con el nivel de grelina en sangre (Tschöp, Smiley y Heiman, 2000; Ariyasu y cols., 2001; Wren y cols., 2001; Bagnasco y cols., 2003). En la Figura 7.13 se muestra la relación entre el nivel sanguíneo de grelina y la ingesta de comida en el transcurso del día (véase la **Figura 7.13**).

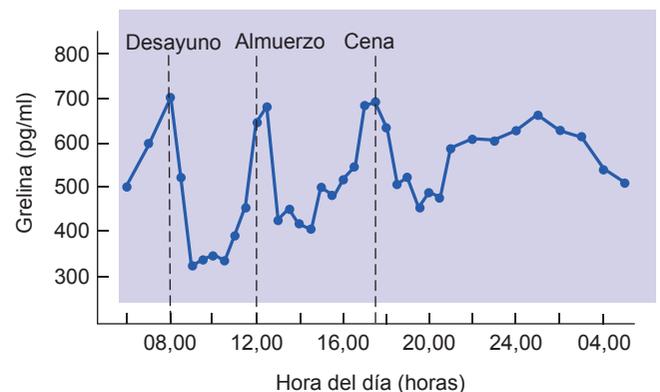
La grelina potencia marcadamente la ingesta de alimentos e incluso estimula pensar en comida. Schmid y cols. (2005) encontraron que una sola inyección intravenosa de grelina no solo acentuaba el apetito en sujetos normales, sino que también inducía vívidas imágenes de los alimentos que les gustaban a los sujetos. Como vimos en el caso presentado al comienzo de este capítulo, uno de los síntomas más obvios del síndrome de Prader-Willi es la obesidad causada por comer casi continuamente, cuya causa probable sería una elevación crónica del nivel en sangre de grelina, un nivel que sigue siendo alto incluso

**grelina** Hormona peptídica liberada por el estómago que aumenta la ingesta de comida. También la producen las neuronas cerebrales.

**Figura 7.13** ▶ Niveles de grelina en plasma sanguíneo humano

En el gráfico se observa que antes de cada comida se produce un aumento del nivel de este péptido.

(Modificado de Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., Schmidova, K., Wisse, B. E. y Weigle, D. S., *Diabetes*, 2001, 50, 1.714-1.719.)



después de haber comido (DelParigi y cols., 2002), si bien aún no se sabe por qué aumenta la secreción de grelina. Además, como veremos más adelante en este capítulo, el tipo de cirugía de la obesidad con mejores resultados—un tipo particular de intervención quirúrgica de derivación gástrica—suprime la secreción de grelina y probablemente debe al menos parte de su éxito a este hecho.

La secreción de grelina se suprime cuando el animal come o cuando el investigador infunde comida dentro del estómago del animal, pero la inyección de nutrientes en la sangre *no suprime* la secreción de grelina, de modo que la liberación de la hormona está controlada por el contenido del aparato digestivo, no por la disponibilidad de nutrientes en sangre (Schaller y cols., 2003). Williams y cols. (2003) operaron a ratas y les instalaron unos dispositivos similares a esfigmomanómetros (manguitos para tomar la tensión arterial) en miniatura alrededor del *píloro*, la unión entre el estómago y el *duodeno*. (El **duodeno** es la parte superior del intestino delgado. El nombre original en griego de esta parte era *dodekadaktulon* o «de doce dedos de largo». En realidad, el duodeno tiene una longitud de 12 dedos de *ancho*). Cuando se inflaba el manguito, comprimía el píloro y evitaba que el contenido del estómago saliera de este. Sorprendentemente, Williams y sus colegas encontraron que infundir alimento en el estómago no suprimía la secreción de grelina cuando el manguito estaba inflado. Sin embargo, cuando el píloro estaba abierto, una infusión de alimento en el estómago, que podía llegar al intestino delgado, *suprimía* la secreción de grelina. Posteriormente, Overduin y cols. (2004) encontraron que la infusión de alimento directamente en el intestino delgado, evitando el estómago, suprimía la secreción de grelina. Así pues, aunque el estómago segrega grelina, su secreción al parecer está controlada por receptores que se encuentran en la parte superior del intestino delgado, no en el propio estómago.

La grelina es una importante señal de hambre a corto plazo, pero está claro que no puede ser la única. Por ejemplo, las personas a quienes se ha realizado con éxito una operación de derivación gástrica tienen un nivel de grelina en sangre casi insignificante y aunque comen menos y pierden peso, por supuesto no dejan de comer. Por otro lado, los ratones con una mutación dirigida contra el gen de la grelina o el receptor de la grelina tienen una ingesta de alimento y un peso corporal normales (Sun, Ahmed, y Smith, 2003; Sun y cols., 2004). No obstante, Zigman y cols. (2005) encontraron que esta mutación protegía a los ratones de comer en exceso y ganar peso cuando se les alimentaba con una dieta sabrosa y de alto contenido en grasas que induce obesidad en ratones normales. Así pues, existen mecanismos alternativos que pueden estimular la alimentación, lo cual, dada la vital importancia de la comida, no es de sorprender. De hecho, uno de los factores que complican

la investigación de la conducta de ingesta es la existencia de sistemas redundantes (aunque, sin duda, estamos mejor con esos factores que causan complicaciones).

## Señales metabólicas

La mayoría de las veces volvemos a comer unas cuantas horas después de haber comido, por lo que nuestras reservas de nutrientes rara vez necesitan reponerse urgentemente. Pero si nos saltamos varias comidas, estamos cada vez más hambrientos, posiblemente debido a las señales fisiológicas que nos indican que hemos estado retirando nutrientes de nuestras reservas a largo plazo. ¿Qué sucede en el nivel de nutrientes en nuestro cuerpo a medida que pasa el tiempo después de haber comido? Como se ha explicado antes en este capítulo, durante la fase de absorción del metabolismo vivimos de la comida que se está absorbiendo del tubo digestivo. Después de esto, empezamos a utilizar nuestras reservas de nutrientes: el cerebro se alimenta de glucosa y el resto del cuerpo de los ácidos grasos. Aunque se estén satisfaciendo las necesidades metabólicas de las células del cuerpo, estamos tomando combustible de nuestras reservas a largo plazo—retirando más que depositando—. Está claro que es el momento de empezar a pensar en volver a comer.

Una caída del nivel de glucosa (estado que se denomina *hipoglucemia*) es un poderoso estímulo para provocar hambre. La hipoglucemia se puede producir experimentalmente, administrando al animal una inyección de gran cantidad de insulina, lo cual hace que las células del hígado, de los músculos y del tejido adiposo capten glucosa y la almacenen. También se puede privar a las células de glucosa inyectando al animal 2-desoxiglucosa (2-DG). Esta sustancia química nos resulta familiar ya que, en capítulos previos, se describieron varios experimentos en los que se utilizaba 2-DG radioactiva junto con exploraciones por TEP o autorradiografía para estudiar el índice metabólico de diferentes partes del cerebro. Cuando se administra 2-DG (no radioactiva) en dosis altas, esta interfiere en el metabolismo de la glucosa compitiendo con ella por acceder al mecanismo que transporta la glucosa a través de la membrana celular y a las enzimas que metabolizan la glucosa. Tanto la hipoglucemia como la 2-DG causan **glucoprivación**, esto es, privan de glucosa a las células. La glucoprivación, sea cual sea su causa, estimula la ingesta de comida.

También puede producirse hambre provocando **lipoprivación**—privando a las células de lípidos—. Para ser

**duodeno** La primera porción del intestino delgado, unida directamente al estómago.

**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.

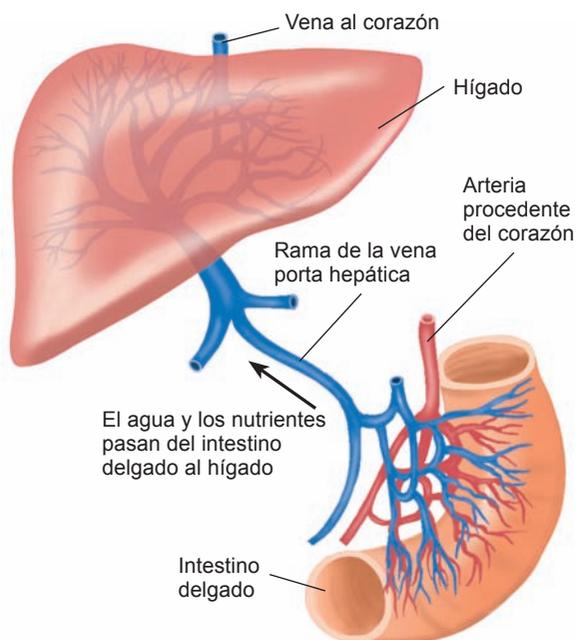
más precisos, se les priva de la capacidad de metabolizar ácidos grasos administrando una inyección de una sustancia química tal como el *mercaptoacetato*.

¿Cuál es la naturaleza de los detectores que supervisan el nivel de combustibles metabólicos y dónde se localizan? Los datos existentes hasta el momento indican que hay dos conjuntos de receptores: uno se localiza en el cerebro y el otro en el hígado. Los detectores del cerebro supervisan los nutrientes disponibles en su lado de la barrera hematoencefálica, mientras que los detectores del hígado supervisan los nutrientes disponibles para el resto del cuerpo. Dado que el cerebro solo puede utilizar glucosa, sus detectores responden a la glucoprivación, y dado que el resto del cuerpo puede utilizar tanto glucosa como ácidos grasos, los detectores del hígado responden tanto a la glucoprivación como a la lipoprivación.

Revisemos en primer lugar los datos sobre los detectores en el hígado. Un estudio, realizado por Novin, VanderWeele y Rezek (1973), sugirió que los receptores hepáticos pueden estimular el hambre glucoprívica: cuando estas neuronas están privadas de nutrientes, se induce la ingesta de alimento. Los investigadores infundieron 2-DG en la **vena porta hepática**. Esta vena lleva la sangre desde los intestinos hasta el hígado; así pues, una sustancia inyectada en dicha vena (una infusión *intraportal*) la transmite directamente al hígado (véase la **Figura 7.14**). Los investigadores encontraron que las infusiones intraportales de 2-DG hacían que se comiese

**Figura 7.14** ▶ Aporte sanguíneo porta hepático

El hígado recibe agua, minerales y nutrientes del aparato digestivo a través de este aporte sanguíneo.



inmediatamente, pero cuando seccionaron el nervio vago, que conecta el hígado con el cerebro, las infusiones dejaron de estimular la ingesta. Así pues, el cerebro recibe la señal de hambre a través del nervio vago.

Veamos ahora algunos datos indicativos de que el cerebro tiene sus propios detectores de nutrientes. Puesto que el cerebro solo puede utilizar glucosa, sería lógico que dichos detectores respondieran a la glucoprivación —y en efecto, así es—. Ritter, Dinh y Zhang (2000) encontraron que las inyecciones de 5-TG en dos regiones del rombencéfalo —la región dorsomedial y la ventrolateral del bulbo raquídeo— inducían la ingesta. (La 5-TG, al igual que la 2-DG, produce glucoprivación). La función de estas regiones en el control de la ingesta de alimento y en el metabolismo se discute más adelante en este capítulo.

Al parecer los receptores hepáticos estimulan el hambre lipoprívica. Ritter y Taylor (1990) indujeron hambre por lipoprivación inyectando mercaptoacetato y encontraron que al seccionar el nervio vago se suprimía este tipo de hambre. Así pues, parece ser que en el hígado hay receptores que detectan una baja disponibilidad de glucosa o de ácidos grasos (glucoprivación o lipoprivación) y envían esta información al cerebro a través del nervio vago (Friedman, Horn y Ji, 2005).

En resumen, en el cerebro hay detectores que supervisan la disponibilidad de glucosa (su único combustible) en el interior de la barrera hematoencefálica, mientras que en el hígado hay detectores que supervisan la disponibilidad de nutrientes (glucosa y ácidos grasos) en el exterior de la membrana hematoencefálica (véase la **Figura 7.15**).

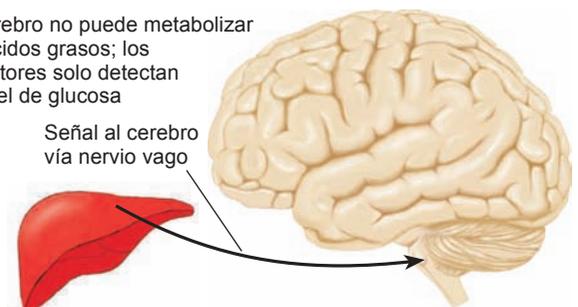
**lipoprivación** Brusca caída del nivel de ácidos grasos disponibles para las células. Por lo general se debe a sustancias químicas que inhiben el metabolismo de los ácidos grasos.

**vena porta hepática** Vena que transporta la sangre desde el aparato digestivo al hígado.

**Figura 7.15** ▶ Receptores de nutrientes

En la figura se representa la posible localización de los receptores de nutrientes responsables de las señales de hambre.

El cerebro no puede metabolizar los ácidos grasos; los receptores solo detectan el nivel de glucosa



El hígado puede metabolizar la glucosa y los ácidos grasos; los receptores detectan el nivel de ambos nutrientes.

Antes de terminar este apartado, quisiéramos hacer hincapié en que no hay un único conjunto de receptores que sea responsable de la información que utiliza el cerebro para controlar la conducta de comer. Como hemos visto, los ratones con un gen *knockout* de la grelina comen casi normalmente. Además, Tordoff, Hopfenbeck y Novin (1982) encontraron que seccionar la rama hepática del nervio vago, lo que impide que las señales de hambre

originadas en el hígado lleguen al cerebro, tiene escaso efecto en la ingesta diaria del animal. Por último, las lesiones del bulbo raquídeo que suprimen tanto las señales de glucoprivación como las de lipoprivación no producen alteraciones a largo plazo del control de la alimentación (Ritter y cols., 1992). Parece ser que el control del metabolismo y la conducta de la ingesta son demasiado importantes para confiarlos a un único mecanismo.

## Resumen intermedio

### ¿Qué inicia la conducta de comer?

Muchos estímulos, tanto ambientales como fisiológicos, pueden inducir la toma de alimentos. La selección natural nos ha dotado de poderosos mecanismos para animarnos a comer, pero también de otros más débiles para prevenir la sobrealimentación y la ganancia de peso. 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 un estómago vacío— aumentan el apetito. La grelina, una hormona peptídica liberada por el estómago cuando este y la parte superior del intestino delgado están vacíos, estimula marcadamente la ingesta de comida.

Estudios realizados con sustancias que inhiben el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos indican que un nivel bajo de estos dos nutrientes se relaciona con el hambre; esto es, los animales comerán en respuesta tanto a la glucoprivación como a la lipoprivación. Estas señales por lo general solo se producen después de que se hayan perdido varias comidas. Los receptores hepáticos detectan tanto la lipoprivación como la glucoprivación y transmiten dicha información al cerebro a través de los axones sensitivos del nervio vago. La ingesta glucoprívica también se puede estimular interfiriendo el metabolismo de la glucosa en el bulbo raquídeo; así pues, el tronco del encéfalo tiene sus propios detectores sensibles a la glucosa.

## ¿QUÉ DETIENE LA CONDUCTA DE COMER?

Existen dos fuentes principales de señales de saciedad o que detienen la ingesta. Las señales de saciedad a corto plazo proceden de las consecuencias inmediatas de ingerir una comida. 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 cerebro indicándole que se ha ingerido comida y que está en vías de ser absorbida. 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 sino que, a la larga, controlan la ingesta de calorías modulando la sensibilidad de los mecanismos cerebrales a las señales de hambre y de saciedad que reciben.

Como se mencionó anteriormente, debido a que las consecuencias de la inanición son mucho más graves que las de la sobrealimentación, el proceso de selección natural nos ha aportado sólidos mecanismos para comenzar a comer y otros más débiles para dejar de hacerlo. Esta relativa debilidad del control inhibitorio queda demostrada por el hecho de que muchos factores ambientales

pueden aumentar la cuantía de una comida. De hecho, si existiesen fuertes restricciones para ingerir comida, sería difícil conseguir que una persona comiera más de lo normal. De Castro y sus colegas (revisado por De Castro, 2004) encontraron que las personas comían más cantidad de comida si esta era especialmente sabrosa, si se comía en compañía de otras personas, si las raciones eran grandes y si se había empezado a comer a última hora del día. Las personas comían menos si su estómago aún contenía comida o si esta no era apetecible. (Sin embargo, que una comida sea apetecible no suele ser un factor importante ya que las personas por lo general eligen lo que comen).

## Factores cefálicos

La expresión *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 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.

**fístula gástrica** Sonda que drena el contenido del estómago.

Sin duda, el papel principal 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. 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

Supuestamente, en el estómago hay receptores que pueden detectar la presencia de nutrientes. Davis y Campbell (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 solo porque evaluaran el volumen de alimento que había en su estómago, ya que no les engañaba la infusión de solución salina. Por descontento, este estudio solo demuestra que el estómago contiene receptores de nutrientes, no prueba que no haya también detectores en los intestinos.

## Factores intestinales

Por supuesto, los intestinos contienen receptores de nutrientes. Diversos estudios con ratas han puesto de manifiesto que los axones aferentes que proceden del duodeno responden a la presencia de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos (Ritter y cols., 1992). De hecho, algunos de los quimiorreceptores que se encuentran en el duodeno están también en la lengua, de modo que estos axones pueden transmitir una señal de saciedad al cerebro.

En un estudio de Feinle, Grundy y Read (1997) se encontraron pruebas de que existen factores de saciedad intestinales en seres humanos. Los investigadores

hicieron que unos sujetos tragaran una bolsa inflable unida al extremo de un fino tubo flexible. 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, lo que 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, una enzima que descompone las proteínas en sus aminoácidos constituyentes. A medida que se produce la 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 **colecistoquinina (CCK)**. Esta hormona se llamó 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 relacionarse con la cantidad de nutrientes (en particular de grasas) que el duodeno recibe del estómago. Así pues, esta hormona podría aportar una señal de saciedad al cerebro, comunicándole que el duodeno está recibiendo comida del estómago. De hecho, muchos estudios han comprobado que, en efecto, las inyecciones de CCK suprimen la ingesta 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 CCK se vuelve obesa, al parecer debido a una alteración de los mecanismos de saciedad (Moran y cols., 1998). La CCK no actúa directamente en el cerebro; en vez de ello, actúa sobre receptores que se hallan en la unión entre el estómago y el duodeno (Moran y

**colecistoquinina (CCK)** Hormona segregada por el duodeno que regula la motilidad gástrica y hace que la vesícula biliar (colecisto o páncreas) se contraiga. Al parecer, aporta una señal de saciedad que es transmitida al cerebro por el nervio vago.

cols., 1989). South y Ritter (1988) hallaron que el efecto supresor del apetito de la CCK se abolía cuando se aplicaba *capsaicina* al nervio vago. La capsaicina, una sustancia que se extrae de la guindilla de Cayena, destruye los axones sensitivos del nervio vago. Este hallazgo indica que las señales procedentes de los receptores de CCK se transmiten al cerebro a través del nervio vago.

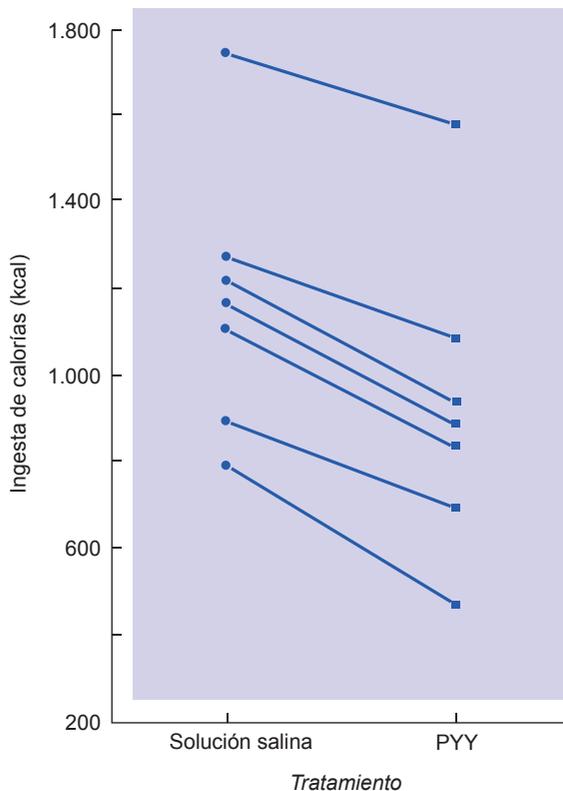
Como vimos anteriormente en este capítulo, la grelina segregada por el estómago aporta una señal que aumenta el hambre, y una vez que se inicia una comida y el alimento empieza a ingresar en el duodeno, se suprime la secreción de grelina. Por tanto, la supresión de una señal de hambre podría ser otro factor que lleve a finalizar una comida.

**péptido YY<sub>3-36</sub> (PYY)** Péptido liberado por el aparato digestivo después de una comida, en cantidad proporcional a la cuantía de comida.

#### Figura 7.16 ▶ Efectos del PYY en el hambre

En el gráfico se muestra la cantidad de comida (en kilocalorías) ingerida en un *buffet* treinta minutos después de que se les administrara a sujetos una inyección intravenosa de solución salina o de PYY. Los puntos de los datos de cada sujeto se han conectado con líneas.

(Datos de Batterham, R. L., Ffytche, D. H., Rosenthal, J. M., Zelaya, R. O., Barker, G. J., Whithers, D. J. y Williams, S. C. R., *Nature*, 2007, 450, 106-109.)



Los investigadores han descubierto una sustancia producida por las células del tubo digestivo que parece actuar como señal de saciedad. Dicha sustancia, el **péptido YY<sub>3-36</sub>** (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); así, solo los nutrientes provocaron que se liberara PYY, mientras que un gran sorbo de agua no produjo tal efecto. La inyección de PYY disminuye significativamente la cantidad de alimento que ingieren los miembros de muchas especies, entre las que se incluyen ratas y seres humanos (Batterham y cols., 2002, 2007). (Véase la **Figura 7.16**).

## Factores hepáticos

La saciedad producida por factores gástricos e intestinales es un mecanismo de anticipación; es decir, estos factores predicen que la comida que existe en el aparato digestivo, una vez absorbida, restituirá finalmente las variables del sistema que provocan el hambre. Ahora bien, hasta que no se absorben los nutrientes del intestino, no se pueden utilizar para alimentar las células del cuerpo y volver a llenar las reservas de nutrientes corporales. 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 no la metabolizan eficazmente, 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 cerebro, que produce saciedad. (Para ser más precisos, la señal *prolonga* la saciedad que ya habían iniciado las señales que se originan en el estómago y el duodeno).

## Insulina

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 cerebro metabolicen la glucosa y favorece que los nutrientes penetren en los adipocitos, donde son transformados en triglicéridos. Se recordará también que las células del cerebro no necesitan insulina para

metabolizar la glucosa. No obstante, en el cerebro hay receptores de insulina (Unger y cols., 1989). ¿Para qué sirven? La respuesta es que, al parecer, detectan la insulina que existe en la sangre, lo cual le indica al cerebro que el organismo probablemente está en la fase de absorción del metabolismo. Así pues, la insulina puede funcionar como una señal de saciedad (Woods y cols., 2006).

La insulina es un péptido y normalmente no podría ingresar al encéfalo. Sin embargo, un mecanismo de transporte la lleva a través de la barrera hematoencefálica y así llega a las neuronas del hipotálamo implicadas en la regulación del hambre y la saciedad. La 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) llevaron a cabo una mutación en ratones que impedía la síntesis de receptores de insulina en el encéfalo sin afectar su producción en otras 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 el momento se han examinado los factores de saciedad a corto plazo que se producen cuando se ingiere una comida. Pero en la mayoría de las personas

el peso corporal parece estar regulado a largo plazo. Si se somete a un animal a alimentación forzada de modo que se vuelva más obeso de lo normal, reducirá su ingesta de alimentos cuando se le permita elegir cuánto quiere comer (Wilson y cols., 1990) (véase la **Figura 7.17**). Estudios similares han puesto de manifiesto que un animal ajustará apropiadamente su ingesta si se le da una dieta de alto o de 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). Por lo tanto, 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.

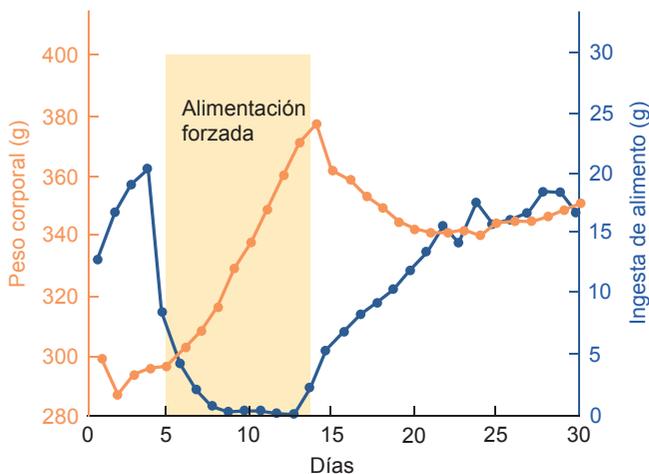
¿Cuál es exactamente la variable del sistema que permite que el peso corporal de la mayor parte de los organismos se mantenga relativamente estable? Parece bastante poco probable que el *peso* corporal se regule por sí mismo —esta variable tendría que medirse mediante detectores situados en la planta de los pies o (para los que somos más sedentarios) en la piel de las posaderas—, y 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, por lo que tal vez el tejido graso proporciona una señal al cerebro que le informa de la cuantía de grasa almacenada. De ser así, la señal es, casi con toda seguridad, 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.

El descubrimiento de una señal de saciedad a largo plazo procedente del tejido adiposo tuvo lugar 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 (Campfield y cols., 1995; Halaas y cols., 1995; Pelleymounter y cols., 1995) han descubierto la causa de su obesidad: un gen determinado, que recibe el nombre de *OB*, en condiciones normales produce un péptido al 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,

**Figura 7.17** ▶ Efectos de la alimentación forzada

Después de que se alimentara a ratas con más comida de la que ingerían habitualmente, su ingesta de alimento de cayó y solo se recuperó cuando su peso corporal recobró su valor normal.

(Modificado de Wilson, B. E., Meyer, G. E., Cleveland, J. C. y Weigle, D. S., *American Journal of Physiology*, 1990, 259, R1.148-R1.155.)



**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 alimentos y aumenta el índice metabólico, principalmente inhibiendo a las neuronas del núcleo arqueado que segregan NPY.

pero 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 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 7.18 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 7.18).

El descubrimiento de la leptina suscitó un gran interés en los investigadores dedicados a buscar tratamientos para la obesidad humana, ya que, al ser una hormona natural, podría suponer un modo de ayudar a la gente a perder peso sin utilizar fármacos con posibles efectos adversos. Desafortunadamente, como veremos más adelante en este capítulo, la leptina no es un tratamiento útil para la obesidad.

**Figura 7.18** ▶ Efectos de la leptina sobre la obesidad en ratones

En la izquierda de la fotografía se ve a un ratón de una cepa *ob* (obesa) que no recibió tratamiento, y en la derecha, uno al que se le administró una inyección de leptina cada día.

(Foto por cortesía del doctor J. Sholtis, The Rockefeller University, Copyright © 1995 Amgen, Inc.)



## Resumen intermedio

### ¿Qué detiene la conducta de comer?

Las señales de saciedad a corto plazo controlan la cuantía de una comida. Estas señales incluyen retroalimentación desde la nariz y la boca sobre información relativa al valor nutritivo de los alimentos que se han ingerido, de factores gástricos activados por la entrada de alimento al estómago, de factores intestinales activados por el paso del alimento del estómago al duodeno y de factores hepáticos activados por la existencia de nutrientes recientemente ingeridos en la sangre conducida por la arteria porta hepática.

Las señales procedentes del estómago incluyen información sobre el volumen y naturaleza química del alimento que contiene. Una caída de la secreción de grelina también proporciona una señal de saciedad al cerebro. Otra señal de saciedad, procedente del intestino, la aporta la CCK, que es segregada por el duodeno cuando recibe alimentos desde el estómago. La información sobre la secreción de la CCK se transmite al cerebro a través de los axones eferentes del nervio vago. El PYY, un péptido segregado por el intestino después de una comida, también actúa como una señal de saciedad. Otra señal de saciedad procede del hígado, que detecta los nutrientes que se están recibiendo de los intestinos a través de la vena porta hepática. Por último, aunque un alto nivel de insulina en sangre provoca una ingesta glucoprívica al hacer que disminuya el nivel de glucosa en sangre, un

valor moderadamente alto, asociado con la fase de absorción del metabolismo, proporciona una señal de saciedad al cerebro.

Las señales que proceden del tejido adiposo afectan a la ingesta de comida a largo plazo, al parecer modulando la eficacia del hambre y las señales de saciedad corto plazo. La alimentación forzada facilita la saciedad, mientras que la inanición la inhibe. Los estudios del ratón *ob* llevaron a descubrir la leptina, una hormona peptídica que segrega el tejido adiposo bien nutrido, la cual aumenta el índice metabólico y disminuye la ingesta de alimentos del animal.

### Cuestiones a considerar

1. ¿Le parece al lector que el hambre es una sensación desagradable? Personalmente, nos hemos dado cuenta de que cuando estamos esperando una comida que nos gusta especialmente, no nos importa tener hambre sabiendo que disfrutaremos esa comida mucho más. Pero nunca hemos estado sin comer varios días.
2. La hipótesis de reducción de impulsos de la motivación y el refuerzo sostiene que los impulsos (*drives*) son aversivos mientras que la saciedad es placentera. Está claro que satisfacer el hambre es placentero, pero ¿qué ocurre con la saciedad?, ¿qué prefiere el lector: comer cuando está hambriento o sentirse satisfecho después?

## 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 señales es el cerebro. En este apartado se examinan algunas de las investigaciones acerca de los mecanismos encefálicos de la ingesta de comida y del metabolismo.

### Tronco del encéfalo

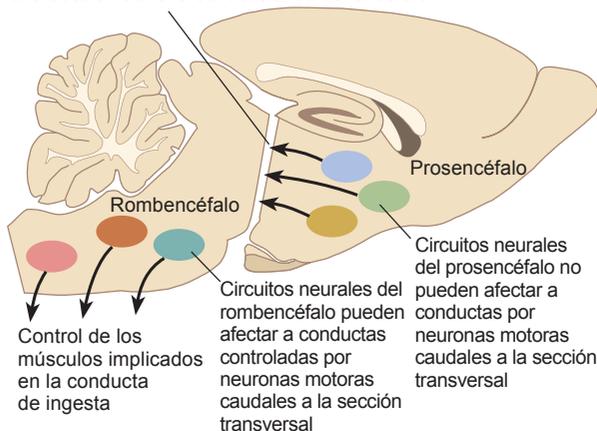
Las conductas de ingesta son filogenéticamente antiguas: es evidente que todos nuestros antepasados comían y bebían, o morían. Por lo tanto, debería esperarse que las conductas básicas de ingesta, masticar o tragar estén programadas por circuitos cerebrales filogenéticamente antiguos. En efecto, hay estudios que han demostrado que dichas conductas pueden realizarlas ratas descerebradas, a las que se les ha practicado una sección transversal del encéfalo entre el diencefalo y el mesencefalo (Norgren y Grill, 1982; Flynn y Grill, 1983; 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 núcleos basales), que normalmente los controlan. Las únicas conductas que los animales descerebrados pueden manifestar son las que controlan directamente los circuitos neurales localizados en el tronco del encéfalo (véase la **Figura 7.19**).

Una rata descerebrada no puede aproximarse a la comida e ingerirla, de modo que los investigadores

**Figura 7.19** ▶ Descerebración

En esta intervención quirúrgica se desconecta el prosencéfalo del rombencéfalo, de modo que los músculos implicados en la conducta de ingesta quedan controlados exclusivamente por mecanismos rombencefálicos.

La descerebración se lleva a cabo mediante una sección transversal del tronco del encéfalo



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. También comen en respuesta a la glucoprivación. Estos estudios indican que en el tronco del encéfalo hay circuitos neurales que pueden controlar, al menos, algunos aspectos de la toma de alimentos.

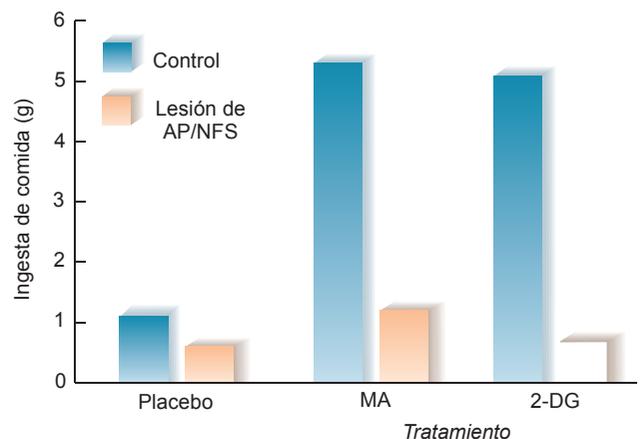
El área postrema y el núcleo del fascículo solitario (en lo sucesivo los llamaremos AP/NFS) reciben información gustativa de la lengua, junto con varios tipos de información sensitiva procedente de los órganos internos, incluyendo señales procedentes de detectores en el estómago, duodeno e hígado. Por otra parte, ya se explicó que en esta región al parecer hay una serie de receptores sensibles al combustible propio del cerebro: 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/NFS. 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 7.20**).

**descerebración** Procedimiento quirúrgico que secciona el tronco del encéfalo, desconectando el rombencéfalo del prosencéfalo.

**Figura 7.20** ▶ Papel del tronco del encéfalo en el hambre

Las lesiones del núcleo del fascículo solitario y el área postrema adyacente suprimen tanto el hambre por lipoprivación (tratamiento con MA) como el hambre por glucoprivación (tratamiento con 2-DG).

(Basado en datos de Ritter, S. y Taylor, J. S., *American Journal of Physiology*, 1990, 258, R1.395-R1.401.)



## 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, 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), y la estimulación eléctrica de esa misma región estimulaba la conducta de comer, de beber o ambas; y, por el contrario, las lesiones del núcleo ventromedial del hipotálamo provocaban una alimentación

**hormona concentradora de la melanina (HCM)** Péptido neurotransmisor localizado en un sistema de neuronas del hipotálamo lateral que estimulan el apetito y reducen el índice metabólico.

**orexina** Péptido neurotransmisor localizado en un sistema de neuronas del hipotálamo lateral que estimulan el apetito y reducen el índice metabólico.

excesiva que desembocaba en obesidad mórbida, mientras que la estimulación eléctrica suprimía la ingesta (Hetherington y Ranson, 1942) (véase la **Figura 7.21**).

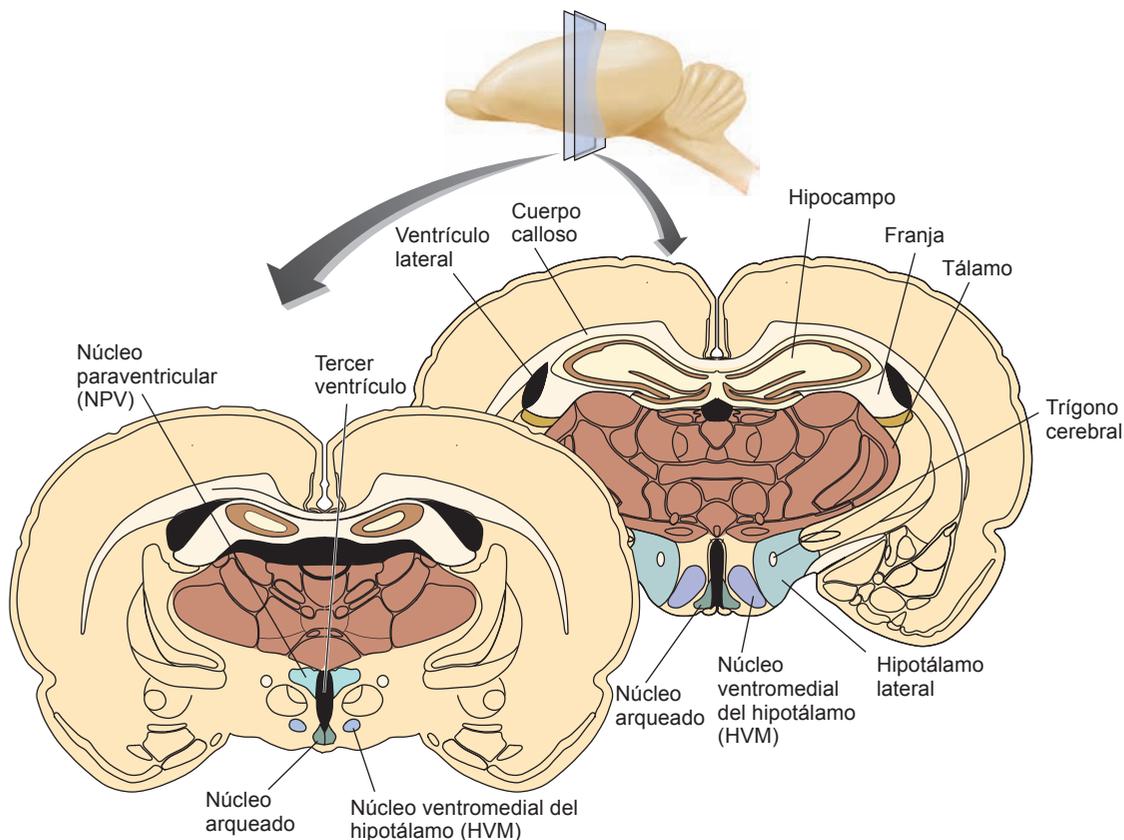
### Papel en el hambre

Los investigadores han descubierto varios péptidos producidos por las neuronas del hipotálamo que juegan un papel especial en el control de la alimentación y el metabolismo (Arora y Anubhuti, 2006). Dos de estos péptidos, la **hormona concentradora de melanina (HCM)** y la **orexina**, que se originan en el hipotálamo lateral, estimulan el hambre y disminuyen el índice metabólico; por lo tanto, aumentan y almacenan las reservas de energía del cuerpo (véase la **Figura 7.22**).

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). (También se conoce este péptido como *hipocretina*). Como se vio en el Capítulo 4, la

**Figura 7.21** ▶ Regiones del hipotálamo implicadas en la ingesta y el metabolismo

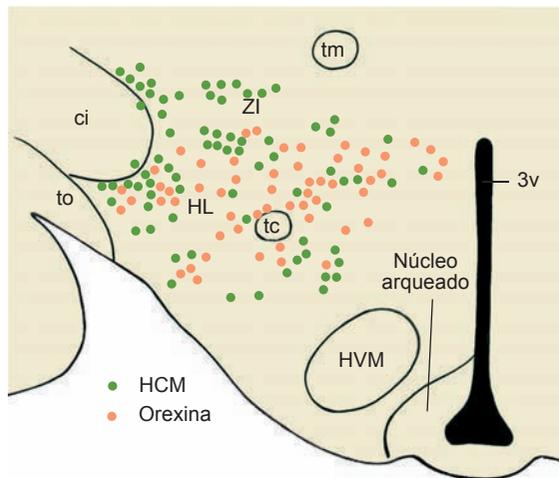
(Modificado de Swanson, L. W.: *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. New York: Elsevier, 1992.)



**Figura 7.22** ▶ Péptidos en el hipotálamo

En el esquema se representan las neuronas del hipotálamo lateral que contienen hormona concentradora de melanina (HCM) y las que contienen orexina. Abreviaturas: ci = cápsula interna; ZI = zona incierta; HL = hipotálamo lateral; tc = 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., Ollman, M. M., Barsh, G. S., Sakurai, T., Yanagisawa, M. y Elmquist, J. K., *Journal of Comparative Neurology*, 1998, 402, 442-459.)



degeneración de las neuronas que segregan orexina causa narcolepsia. Los datos revisados en dicho capítulo sugieren que participa en mantener el interruptor (*flip-flop*) cerebral sueño-vigilia en la posición de «vigilia».

Los investigadores se refieren a dichos péptidos como *orexígenos*, «sustancias químicas que inducen el apetito». La inyección de uno de estos péptidos en los ventrículos laterales o en diversas regiones del cerebro induce la ingesta de alimentos. Si se priva a ratas de comida, aumentan los niveles de ARN mensajero de HCM y orexina en el hipotálamo lateral (Qu y cols. 1996; Sakurai y cols., 1998; Dube, Kalra y Kalra, 1999). De estos dos péptidos hipotalámicos orexígenos, la HCM desempeña al parecer el papel más importante en la estimulación de la alimentación. Los ratones con una mutación dirigida contra el gen HCM comen menos que los ratones normales y, en consecuencia, están por debajo de su peso (Shimada y cols., 1998). Sin embargo, aunque los ratones con una mutación dirigida contra la orexina comen algo menos que los ratones normales, finalmente se vuelven obesos en la vida adulta (Hara y cols., 2001). Por último, los ratones que debido a técnicas de ingeniería genética producen una cantidad excesiva de HCM en el hipotálamo comen en demasía y ganan peso (Ludwig y cols., 2001).

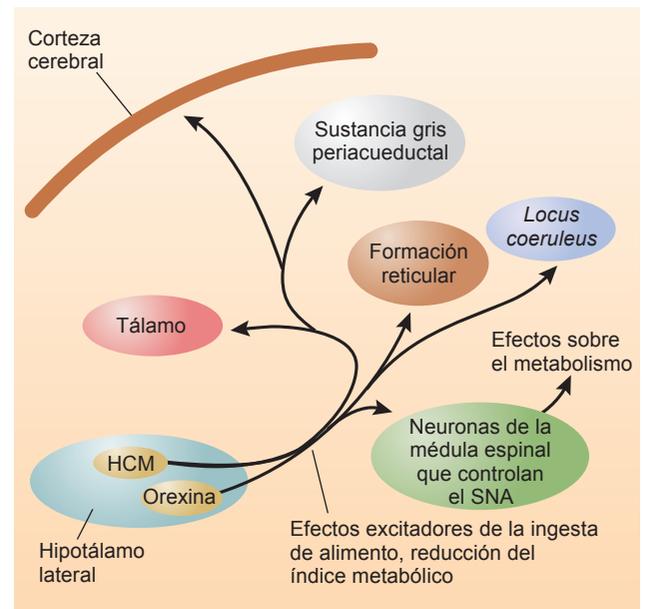
Además de intervenir en el control del sueño, la orexina también puede jugar un papel en la relación

entre la ingesta y el sueño. Mieda y cols. (2004) estudiaron ratones con una mutación dirigida contra el gen de la orexina. Los ratones normales a los que se alimenta con una única comida a la misma hora cada día muestran un aumento de la actividad locomotora poco antes de la hora de la comida. También presentan, en dicho momento, un nivel más alto de proteína Fos en las neuronas secretoras de orexina. Es de suponer que, en estado natural, esta actividad anticipatoria se manifestaría por una búsqueda de alimento inducida por el hambre. Mieda y sus colegas encontraron que los ratones con gen *knockout* de la orexina ajustaban su ingesta de forma que conseguían una cantidad suficiente de alimento durante la única comida, pero no mostraban un aumento de la vigilia ni una actividad anticipatoria justo antes de la hora de comer. Yamanaka y cols. (2003) sugieren que la disminución de la actividad observada en las neuronas secretoras de orexina después de la alimentación puede contribuir a la somnolencia que a menudo se siente después de comer.

Los axones de las neuronas que segregan HCM y orexina proyectan a una serie de estructuras cerebrales que 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 neurovegetativo, lo que explica cómo pueden afectar al índice metabólico del organismo (Sawchenko, 1998; Nambu y cols., 1999). En la **Figura 7.23** se muestran dichas conexiones.

**Figura 7.23** ▶ Circuitos de alimentación en el cerebro

Esquema que presenta las conexiones de las neuronas HCM y las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral.



Como se vio antes, las señales de hambre metabólica provocadas por un estómago vacío o por glucoprivación o lipoprivación proceden de detectores localizados en la cavidad abdominal y en el tronco encefálico. ¿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)**, que constituye un estímulo extremadamente potente de la ingesta de alimento (Clark y cols., 1984). La infusión de NPY en el hipotálamo provoca una conducta de ingesta voraz, casi frenética. Las ratas a las que se les administra una infusión de este péptido se esforzarán en presionar una palanca repetidas veces por conseguir cada trozo de comida, llegando incluso a comer alimentos amargos a los que se les ha añadido quinina; y seguirán bebiendo leche aun cuando ello implique recibir una descarga eléctrica en la lengua (Flood y Morley, 1991; Jewett y cols., 1992).

Los somas celulares de la mayoría de las neuronas que segregan NPY se hallan en el **núcleo arqueado**, localizado en el hipotálamo, en la base del tercer ventrículo. En este núcleo hay asimismo células neurosecretoras cuyas hormonas controlan las secreciones de la adenohipófisis (véase de nuevo la **Figura 7.21**).

Las neuronas que segregan NPY resultan afectadas por las señales de hambre y de saciedad. 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 sustancia que bloquea los receptores del neuropéptido Y suprimen la ingesta de alimentos provocada por privación de alimento. Asimismo, se ha demostrado que señales específicas de hambre activan las neuronas NPY. Por ejemplo, Sindelar y cols. (2004) hallaron que, en ratones normales, la glucoprivación producida mediante inyecciones de 2-DG originaba un aumento del 240 por ciento del ARN mensajero del NPY en el hipotálamo. También encontraron que los ratones con una mutación dirigida contra el gen del NPY mostraban una alimentación defectuosa en respuesta a la glucoprivación.

Como vimos antes, la inyección de 5-TG (sustancia similar a la 2-DG) en dos regiones del bulbo raquídeo activa las neuronas que responden a la glucosa e inducen la ingesta. Una de estas regiones, localizada en la región ventrolateral del bulbo, contiene neuronas que liberan NPY. Los terminales de esas neuronas ascienden al prosencéfalo, donde forman sinapsis con las neuronas NPY del núcleo arqueado. Li y Ritter (2004) hallaron que la glucoprivación aumentaba la producción de NPY en esas neuronas. Los investigadores también inyectaron una toxina en el núcleo arqueado, que fue captada por los terminales NPY y llevada de vuelta a los somas celulares localizados en el bulbo, somas que posteriormente murieron. La muerte de esas neuronas suprimió la

ingesta glucoprívica. Así pues, la señal de ingesta glucoprívica la transmiten los axones de las neuronas NPY del bulbo a las neuronas NPY del núcleo arqueado. Como hemos visto anteriormente, la glucoprivación se detecta en el hígado y en el bulbo. Posiblemente, las neuronas que destruyeron Li y Ritter también transmiten señales desde los detectores hepáticos hasta el hipotálamo.

Antes se mencionó que la grelina, liberada por el estómago, proporciona una potente señal de hambre al cerebro. Shuto y cols. (2002) observaron que las ratas con una alteración genética que impide la producción de receptores de grelina en el hipotálamo comían menos y ganaban peso más lentamente que las ratas normales. Los datos indican que la grelina ejerce sus efectos en el apetito y en el metabolismo estimulando los receptores localizados en las neuronas NPY (Willesen, Kristensen, y Romer, 1999; Nakazato y cols., 2001; Van den Top y cols., 2004). Así pues, dos importantes señales de hambre —la glucoprivación y la grelina— activan las neuronas NPY orexinérgicas.

En un estudio, realizado por Abizaid y cols. (2007), se encontró que la grelina también activa neuronas del sistema mesolímbico de motivación y refuerzo. Las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (ATV) contienen receptores de grelina, y los investigadores hallaron que las inyecciones intraperitoneales de grelina o la infusión de grelina directamente en el ATV provocaban la ingesta en ratas y ratones. La administración de grelina también incrementaba la actividad de las neuronas DA y provocaba la liberación de la actividad del *núcleo accumbens*, el principal objetivo de las neuronas dopaminérgicas del ATV.

Las neuronas NPY del núcleo arqueado proyectan directamente a las neuronas de HCM y orexina del hipotálamo lateral (Broberger y cols., 1998; Elias y cols., 1998a). Parece ser que estas conexiones son básicamente responsables de la alimentación que induce la activación de neuronas que contienen NPY. Además, las neuronas NPY proyectan axones al **núcleo paraventricular (NPV)**, una región del hipotálamo en la que la infusión de NPY afecta a las funciones metabólicas, entre las que se incluye la secreción de insulina (Bai y cols., 1985).

**neuropéptido Y (NPY)** Péptido neurotransmisor localizado en un sistema de neuronas del núcleo arqueado que estimulan la ingesta de alimentos y la secreción de insulina y glucocorticoides, mientras que disminuyen la degradación de los triglicéridos y la temperatura corporal.

**núcleo arqueado** Núcleo situado en la base del hipotálamo que controla las sustancias que segrega el lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis). Contiene neuronas secretoras de NPY, implicadas en la alimentación y el control del metabolismo.

**núcleo paraventricular (NPV)** Núcleo del hipotálamo, adyacente a la región dorsal del tercer ventrículo. Contiene neuronas implicadas en el control del sistema neurovegetativo y el lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis).

Los terminales de las neuronas NPY hipotalámicas liberan otro péptido orexígeno además del neuropéptido Y: el **péptido asociado a *agouti* (PRAG)** (Hahn y cols., 1998), también conocido por sus siglas en inglés, AGRP, de *agouti-related peptide*. El PRAG, al igual que el NPY, es un potente orexígeno, extremadamente duradero: 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).

Mencionaremos brevemente otra categoría de compuestos orexígenos: los endocannabinoides (véase Di Marzo y Matías, 2005, para revisar los datos citados en este párrafo). Uno de los efectos del THC que contiene la marihuana es un aumento del apetito, especialmente por platos muy sabrosos. Los endocannabinoides, cuyos efectos reproduce el THC, estimulan la ingesta, al parecer aumentando el nivel de HCM y de orexina. (Los receptores de cannabinoides se encuentran en los botones terminales, donde regulan la liberación de otros neurotransmisores). Los niveles de endocannabinoides son más altos durante el ayuno y más bajos cuando se come. Una mutación genética que altera la producción de FAAH, la enzima que elimina los endocannabinoides después de que se hayan liberado, causa sobrepeso y obesidad. Los agonistas de los cannabinoides se han utilizado para aumentar el apetito de los pacientes con cáncer, y los antagonistas de los cannabinoides como una ayuda en las dietas de reducción de peso. (Más adelante en este capítulo, en el apartado sobre la obesidad, se comentará esta aplicación).

En resumen, la actividad de las neuronas de HCM y de orexina del hipotálamo lateral incrementa la ingesta de comida y disminuye el índice metabólico. Estas neuronas son activadas por neuronas del núcleo arqueado que segregan NPY/PRAG, las cuales responden a la grelina y reciben aferencias excitadoras de las neuronas NPY del bulbo raquídeo que son sensibles a la glucoprivación. Las neuronas NPY/PRAG del núcleo arqueado también proyectan al núcleo paraventricular, que participa en el control de la secreción de insulina y del metabolismo. Los endocannabinoides estimulan el apetito aumentando la liberación de HCM y de orexina (véase la **Figura 7.24**).

## Papel en la saciedad

Como se ha expuesto, 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.

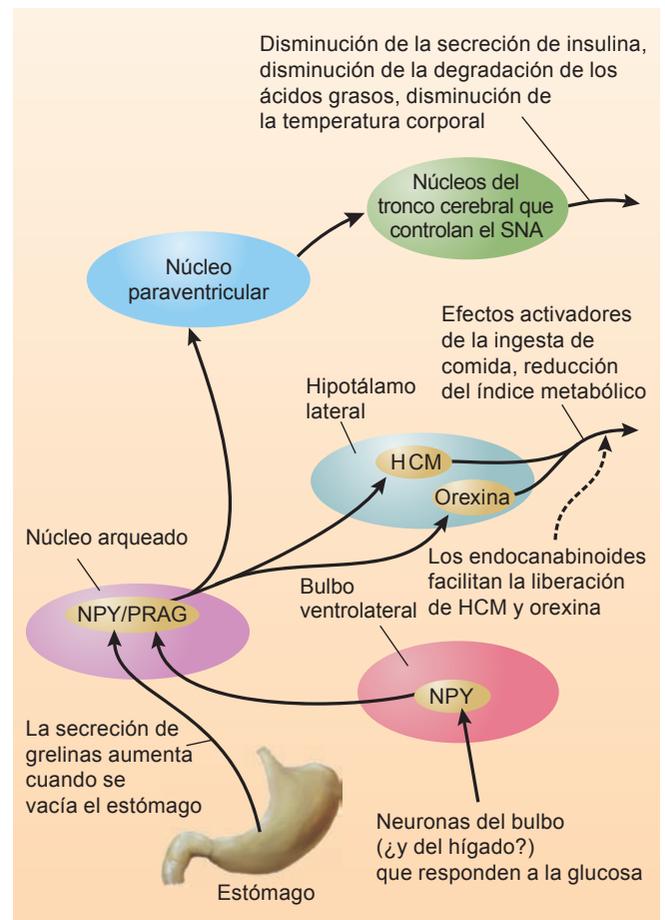
La activación de los receptores de leptina de las neuronas del núcleo arqueado que segregan NPY/PRAG tiene un efecto inhibitorio sobre estas neuronas (Glaum y cols., 1996; Jobst, Enriori y Cowley, 2004). Y puesto que las neuronas NPY/PRAG normalmente activan a las neuronas HCM y neuronas orexinérgicas, la presencia de leptina en el núcleo arqueado disminuye la liberación de estos orexígenos.

Cuando se descubrió la leptina, los investigadores esperaban que este péptido de carácter natural pudiera emplearse para tratar la obesidad. De hecho, una compañía farmacéutica pagó una gran cantidad de dinero por los derechos para elaborar este compuesto. Sin embargo, resultó que la mayoría de las personas obesas

**proteína asociada a *agouti* (PRAG)** Neuropéptido que actúa como antagonista en los receptores MC-4 y aumenta la ingesta de alimentos.

### Figura 7.24 ► Acción de las señales de hambre en los circuitos de alimentación del cerebro

Se representan las conexiones de las neuronas NPY del núcleo arqueado.



tienen un alto nivel sanguíneo de leptina e incrementar ese nivel con inyecciones del péptido tiene poco o ningún efecto sobre su ingesta de alimentos. Discutiremos más adelante esta cuestión en el apartado sobre obesidad.

El núcleo arqueado contiene otro sistema de neuronas que segregan dos péptidos; ambos sirven de «sustancias químicas supresoras del apetito» *anorexígenas*. Douglass, McKinzie y Couceyro (1995) descubrieron el primero de estos péptidos, 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 CART. 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, varios otros núcleos hipotalámicos, la sustancia gris periacueductal y regiones de la médula espinal que controlan el sistema neurovegetativo (Koyle y cols., 1998). La actividad de las neuronas CART parece suprimir la ingesta de alimentos inhibiendo a las neuronas de HCM y de orexina e incrementando el índice metabólico mediante las conexiones de estas neuronas con las del núcleo paraventricular. Las neuronas CART tienen receptores de leptina que ejercen un efecto *excitador*; por lo tanto, parece ser que las neuronas secretoras de CART se encargan, al menos en parte, del efecto de saciedad que ejerce la leptina (Elias y cols., 1998b).

Las neuronas CART también liberan un segundo anorexígeno, la **hormona  $\alpha$ -melanocito-estimulante ( $\alpha$ -MSH)**. Este péptido es un antagonista del **receptor de melanocortina-4 (R-MC4)**: se une con el receptor e inhibe la alimentación. Recordemos que las neuronas NPY también liberan PRAG, que estimula la alimentación. Ambos,  $\alpha$ -MSH y PRAG, se unen con el R-MC4. Sin embargo, mientras que la PRAG se une con los receptores MC4 y causa la alimentación (como vimos en el subapartado previo), la  $\alpha$ -MSH se une con los receptores MC4 e *inhibe* la alimentación. Las neuronas CART/ $\alpha$ -MSH son activadas por la leptina, mientras que las neuronas NPY/PRAG son inhibidas por la leptina. (Para

referencias específicas, véase Elmquist, Elias y Saper, 1999; Wynne, Stanley y McGowan, 2005). Así pues, la leptina estimula la producción de los anorexígenos CART y  $\alpha$ -MSH e inhibe la liberación de los orexígenos NPY y PRAG.

Según parece, el péptido  $\alpha$ -MSH y el receptor MC4 juegan un papel importante en el control de la ingesta de alimentos. Aunque los receptores MC4 tienen dos ligandos naturales, uno con efecto orexígeno y otro con efecto anorexígeno, su función principal parece ser suprimir el apetito. Huszar y cols. (1997) observaron que los ratones con una mutación dirigida contra el gen del receptor MC4 se volvían obesos. Los agonistas del receptor MC4, tales como el  $\alpha$ -MSH, aumentan el índice metabólico y asimismo suprimen la ingesta de alimentos; por tanto, la activación de este receptor reduce el peso corporal, influyendo en el metabolismo así como en la conducta (Hwa y cols., 2001).

Hemos visto que la grelina activa las neuronas NPY/PRAG, lo cual aumenta el apetito, y también inhibe las neuronas CART/ $\alpha$ -MSH, lo que disminuye el efecto anorexigénico de estos dos péptidos (Cowley y cols., 2003). Otro péptido estimulante del apetito, la orexina, inhibe igualmente las neuronas CART/ $\alpha$ -MSH (Ma y cols., 2007). Por lo tanto, estos dos importantes péptidos orexigénicos inhiben la actividad de los péptidos anorexigénicos.

Antes se mencionó en este capítulo un péptido anorexigénico, 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/PRAG del núcleo arqueado del hipotálamo. Cuando el PYY se liga a los receptores Y2, suprime la liberación de NPY y de PRAG. Tanto la inyección periférica de PYY como su infusión directa en el núcleo arqueado del hipotálamo suprimen la toma de alimentos (Batterham y cols., 2002).

Batterham y cols. (2007) señalan que en la mayoría de las sociedades industrializadas de hoy en día la ingesta de comida está determinada en gran parte por factores no homeostáticos, entre los que se incluyen factores cognitivos y emocionales tales como las señales

**CART (Transcripción regulada por cocaína y anfetamina)** Péptido neurotransmisor que se encuentra en un sistema de neuronas del núcleo arqueado que inhiben la alimentación.

**hormona  $\alpha$ -melanocito-estimulante ( $\alpha$ -MSH)** Neuropeptido que actúa como agonista en los receptores MC-4 e inhibe la ingesta de alimentos.

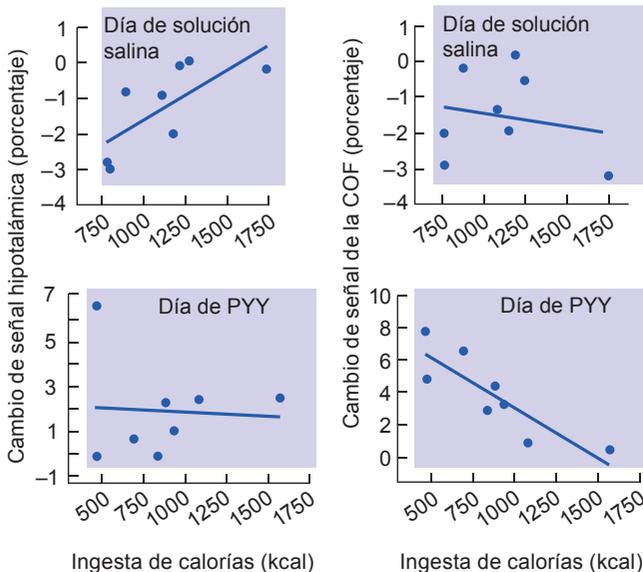
**receptor de melanocortina-4 (R-MC4)** Receptor que se encuentra en el cerebro y se une con la  $\alpha$ -MSH y la proteína asociada a *agouti*. Participa en el control del apetito.

precedentes del entorno que se han descrito antes. En un estudio de neuroimagen funcional, Batterham y colaboradores obtuvieron imágenes cerebrales de sujetos hambrientos mientras que se les administraba una inyección intravenosa de solución salina o de PYY. Treinta minutos más tarde, se les ofreció una copiosa comida tipo *buffet*. Los investigadores hallaron que cuando se le había infundido a los sujetos la solución salina (el placebo), el nivel de activación del hipotálamo predecía la cantidad de comida que comerían más tarde: un aumento de activación hipotalámica predecía una abundante ingesta. Cuando se les había infundido PYY, el nivel de activación de la corteza orbitofrontal predecía la cantidad de comida ingerida: un aumento de la activación orbitofrontal predecía una ingesta *menor* (véase la **Figura 7.25**). Posiblemente, la activación del hipotálamo durante las infusiones salinas reflejaba la actividad de los circuitos implicados en el control del hambre, mientras que la infusión de PYY reducía la actividad de dichos circuitos y entonces los factores cognitivos y emocionales no homeostáticos

**Figura 7.25** ▶ Efectos del PYY en la actividad del hipotálamo y de la corteza orbitofrontal

En los gráficos se representa la relación entre la activación del hipotálamo y de la corteza orbitofrontal (COF) y la cantidad que comieron los sujetos después de que se les administrara una inyección intravenosa de PYY o de una solución salina. Bajo solución salina, un grado elevado de activación en el hipotálamo predijo un aumento de la ingesta de alimento. Bajo PYY, un grado elevado de activación en la COF predijo una disminución de la ingesta de alimento.

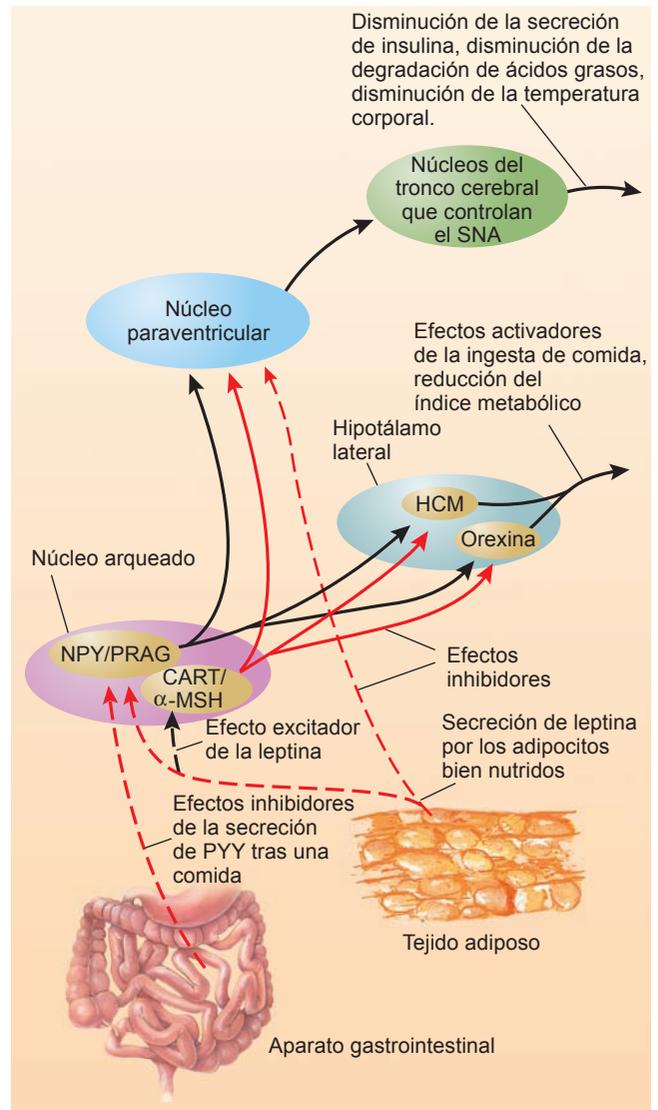
(Datos de Batterham, R. L., Ffytche, D. H., Rosenthal, J. M., Zelaya, R. O., Barker, G. J., Whithers, D. J. y Williams, S. C. R., *Nature*, 2007, 450, 106-109.)



asumían el control de la cantidad de alimentos que ingerían los sujetos.

En resumen, parece ser que la leptina ejerce al menos algunos de sus efectos saciantes al ligarse con receptores de leptina en neuronas del núcleo arqueado. La leptina inhibe a las neuronas NPY/PRAG, lo que suprime la alimentación que esos péptidos estimulan e impide la disminución del índice metabólico que provocan. La leptina activa a las neuronas CART/ $\alpha$ -MSH, que a su vez inhiben a las neuronas de HCM y de orexina del hipotálamo lateral e impiden su efecto estimulante del apetito. El PYY, liberado por el tubo digestivo justo después de comer, inhibe las neuronas orexigénicas NPY/PRAG (véase la **Figura 7.26**).

**Figura 7.26** ▶ Acción de las señales de saciedad en las neuronas hipotalámicas implicadas en el control del hambre y la saciedad



## 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 fascículo solitario (AP/NFS) 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/NFS alteran tanto la ingesta por glucoprivación como la debida a lipoprivación.

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 aumenta el nivel de dichos péptidos: los ratones con una mutación dirigida contra la HCM comen menos de lo normal. Asimismo, la secreción de orexina impide que el animal se duerma durante el momento de comer en el caso de que el alimento solo esté disponible intermitentemente. Los axones de dichas neuronas se proyectan a regiones cerebrales implicadas en la motivación, el movimiento y el metabolismo.

La liberación del neuropéptido Y en el hipotálamo lateral induce una ingesta de alimentos voraz, efecto debido a las conexiones excitadoras entre neuronas que segregan NPY y neuronas que contienen orexina y HCM. Las neuronas NPY del núcleo arqueado del hipotálamo reciben aferencias de las neuronas del bulbo raquídeo que responden a la glucosa. Las neuronas NPY son el principal objetivo de la grelina en el hipotálamo. Asimismo, la grelina activa al

sistema mesolímbico de refuerzo, estimulando a las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, lo que incrementa la liberación de DA en el núcleo *accumbens*. 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 vuelven a descender cuando come. Una sustancia que bloquee los receptores de NPY suprime la ingesta de alimentos. Las neuronas NPY también liberan un péptido llamado PRAG. Este péptido actúa como antagonista de los receptores MC4 y estimula la ingesta.

Los endocannabinoides, cuya acción reproduce el THC —el ingrediente activo de la marihuana— estimulan asimismo la ingesta de alimentos, al parecer aumentando la liberación de HCM y de orexina.

La leptina, hormona de saciedad a largo plazo segregada por tejido adiposo bien provisto de ácidos grasos, desensibiliza al cerebro respecto a las señales de hambre. Se une a receptores localizados en el núcleo arqueado del hipotálamo, donde inhibe a las neuronas que segregan 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  $\alpha$ -MSH, el cual actúa como agonista en los receptores MC4 e inhibe la ingesta. La grelina que activa a las neuronas NPY/PRAG y estimula el hambre también inhibe a las neuronas CART/ $\alpha$ -MSH y suprime el efecto de saciedad de los péptidos segregados por esas neuronas. El péptido anorexigénico PYY, liberado por el aparato digestivo, inhibe a las neuronas NPY.

## OBESIDAD

La obesidad es un problema muy extendido que puede tener graves consecuencias sobre la salud. En los Estados Unidos, aproximadamente el 67 por ciento de los hombres y el 62 por ciento de las mujeres tienen sobrepeso, definido como un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25. En los últimos 20 años, la incidencia de la obesidad, definida como un IMC superior a 30, se ha doblado en la población general y se ha triplicado en los adolescentes. La obesidad también está aumentando en los países en vías de desarrollo a medida que aumentan los ingresos económicos familiares. Por ejemplo, en un período de 10 años la incidencia de la obesidad en los niños de las ciudades de

China se ha multiplicado por ocho (Ogden, Carroll y Flegal, 2003; Zorrilla y cols., 2006). Los riesgos para la salud de la obesidad más conocidos incluyen enfermedades cardiovasculares, diabetes, accidentes cerebrovasculares, artritis y algunos tipos de cáncer. Hace cien años, la diabetes tipo 2 era algo que casi nunca se producía en personas menores de 40 años. Sin embargo, hoy en día, debido a la creciente incidencia de la obesidad en niños, la enfermedad se da incluso en niños de 10 años de edad (véase la *Figura 7.27*).

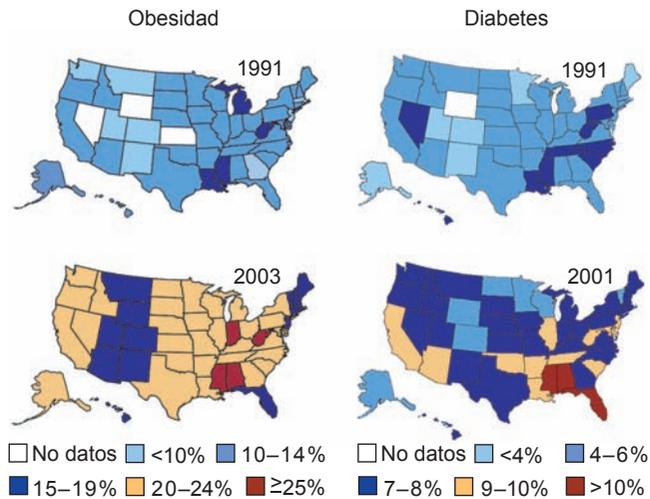
### Posibles causas

¿Qué causa la obesidad? Como veremos, las diferencias genéticas —y sus efectos en el desarrollo del sistema

**Figura 7.27 ▶ Obesidad y diabetes tipo II**

Mapas que muestran la prevalencia de la obesidad y la diabetes tipo 2 (de «comienzo adulto») en los Estados Unidos.

(Basado en datos de los Centers for Disease Control and Prevention.)



endocrino y los mecanismos cerebrales que controlan la ingesta de alimentos y el metabolismo— parecen ser la causa de la obesidad extrema en la inmensa mayoría de las personas con este problema. Según acabamos de ver, el problema de la obesidad ha ido aumentando en los últimos años: sin duda, los cambios en el conjunto de genes no pueden explicar este aumento. En lugar de ello, hemos de considerar las causas ambientales que han inducido 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, accesible, sabrosa y rica en grasas, todo lo cual 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 raciones 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. Como señalan Bray, Nielsen y Popkin (2004), la ingesta de jarabes de alto contenido en fructosa, que se encuentran en muchos productos precocinados, incluyendo bebidas no alcohólicas, zumos de frutas, yogures aromatizados y productos de pastelería, puede contribuir a la obesidad. La fructosa, a diferencia de la glucosa, no estimula la secreción de la insulina ni aumenta la producción de leptina, por lo que es menos probable que este tipo de azúcar active los mecanismos cerebrales de saciedad. Una encuesta realizada en 1994-1996 indicó que el consumo medio diario de fructosa de un norteamericano de unos dos años de edad es aproximadamente de 318 kilocalorías (kcal). Con toda seguridad, esta cifra es mayor hoy en día.

Otra tendencia contemporánea que contribuye a la epidemia de obesidad implica cambios en el gasto de energía de las personas. 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 necesitamos menos alimento que el que precisaban nuestros antepasados. Nuestros ancestros cazadores y recolectores probablemente consumían unas 3.000 kcal diarias y gastaban 1.000 kcal en sus actividades cotidianas. Las personas con ocupaciones sedentarias en las sociedades industrializadas actuales consumen un poco menos que sus antepasados—unas 2.400 kcal—, pero queman tan solo unas 300 kcal con actividad física (Booth y Neuffer, 2005).

Básicamente, se consume energía de dos formas: mediante ejercicio físico y mediante producción de calor. No toda actividad física se puede considerar ejercicio. En un estudio llevado a cabo por Levine, Eberhardt y Jensen (1998), se alimentó durante ocho semanas a personas no obesas con una dieta que contenía 1.000 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. Así, la cantidad de tejido graso que adquirió una persona se relacionaba inversamente con su nivel de TASE. Levine y cols. (2005) estimaron el nivel de TASE de un grupo de personas, que incluía a individuos tanto delgados como moderadamente obesos, con un estilo de vida sedentario. Encontraron que las personas con sobrepeso permanecían sentadas dos horas y media

diarias más que las personas delgadas. La diferencia de gasto energético alcanzaba las 350 kcal diarias.

Un factor biológico que puede controlar el nivel de TASE es la orexina, péptido cerebral que favorece la vigilia y la actividad así como la ingesta de alimentos. Kiwaki y cols. (2004) midieron el nivel de TASE en ratas y hallaron que al infundir orexina en el núcleo paraventricular del hipotálamo mediante una cánula intracraneal crónica se producía un aumento, relacionado con la dosis, del gasto de energía (véase la **Figura 7.28**).

Las diferencias de peso corporal —que posiblemente reflejen diferencias fisiológicas en el metabolismo, niveles de actividad (incluido el TASE) o apetito— tienen una fuerte base hereditaria. Los estudios con gemelos sugieren que entre el 40 y el 85 por ciento de la variabilidad en grasa corporal se debe a diferencias genéticas (Price y Gottesman, 1991; Allison y cols., 1996; Comuzzie y Allison, 1998). Los estudios con gemelos han encontrado un fuerte efecto genético en la cantidad de peso que las personas ganan o pierden cuando siguen una dieta hipercalórica o hipocalórica (Bouchard y cols., 1990; Hainer y cols., 2001). Así pues, al parecer la herencia afecta a la eficacia del metabolismo de las personas.

Al igual que los coches difieren en su eficacia respecto al combustible, del mismo modo lo hacen los organismos vivos: los factores hereditarios pueden afectar al nivel de eficacia. Por ejemplo, los granjeros han criado ganado, cerdos y pollos para mejorar su eficacia en convertir el alimento en tejido muscular, y los investigadores han hecho algo similar con ratas (Pomp y Nielsen, 1999). Como se acaba de exponer, también las personas

pueden diferir en esa forma de eficacia. Las que tienen un metabolismo eficaz tienen calorías de sobra para depositarlas en sus depósitos de reservas a largo plazo; así pues, tienen dificultades para evitar que estas reservas crezcan. Los investigadores se refieren a esta condición como «fenotipo ahorrativo». Por el contrario, las personas con un metabolismo poco eficaz («fenotipo derrochador») pueden tomar grandes comidas sin engordar. Un automóvil con un sistema de combustión eficaz es de desear, pero un cuerpo con un sistema de combustión eficaz corre el riesgo de volverse obeso, al menos en un entorno en el cual la comida es barata y abundante.

¿Por qué existen diferencias genéticas en la eficacia metabólica? Como se vio antes en este capítulo, la selección natural de los mecanismos que ayudaron a nuestros antepasados a evitar la inanición fue mucho más fuerte que la selección natural de los mecanismos que les ayudaron a evitar volverse obesos. Posiblemente, las diferencias individuales en cuanto a eficacia metabólica reflejan la naturaleza del medio ambiente que experimentaron nuestros antepasados. Quizá las personas cuyos antepasados vivieron en regiones donde la comida era escasa y tenían que soportar períodos de hambre tengan mayor probabilidad de haber heredado un metabolismo eficaz.

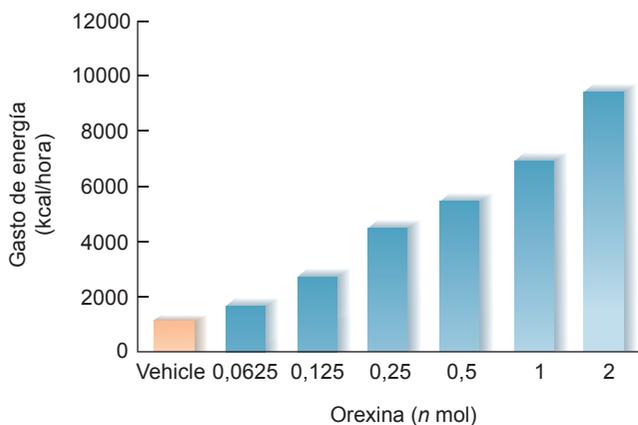
Esta hipótesis se ha visto apoyada por estudios epidemiológicos. Ravussin y cols. (1994) estudiaron a dos grupos de indios pima, que viven en el suroeste de los Estados Unidos y en el noroeste de México. Los nativos de los dos grupos parecían tener los mismos antecedentes genéticos: hablaban el mismo idioma y tenían en común tradiciones históricas. Los dos grupos se separaron hace unos 700-1.000 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 kilogramos, 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 kilogramos. El nivel de colesterol de los pimas estadounidenses es mucho más alto que el de los pimas mexicanos, y la frecuencia 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.

Como se expuso anteriormente, el estudio de los ratones *ob* condujo al descubrimiento de la leptina, la hormona segregada por el tejido adiposo bien nutrido. Hasta ahora, los investigadores han encontrado varios

**Figura 7.28** ▶ Orexina y termogénesis por actividad sin ejercicio

En el gráfico se representa el efecto de la infusión de orexina en el núcleo paraventricular del hipotálamo de ratas en la termogénesis por actividad sin ejercicio (TASE).

(Modificado de Levine, J. A., *Journal of Physiology, Endocrinology, and Metabolism*, 2004, 286, E675-E685.)



casos de obesidad familiar debida a carencia de leptina producida por la mutación del gen responsable de su producción o de la producción de receptores de leptina (Farooqi y O'Rahilly, 2005). El tratamiento de personas con deficiencia de leptina mediante inyecciones de leptina tiene efectos espectaculares en su peso corporal (véase la **Figura 7.29**), pero, desafortunadamente, la leptina no tiene efecto en las personas que carecen de receptores de leptina. En cualquier caso, las mutaciones de los genes de leptina o de los receptores de leptina son muy poco frecuentes, por lo que no explican la inmensa mayoría de los casos de obesidad.

Como se mencionó antes en este mismo capítulo, no se ha demostrado que la leptina sea un tratamiento útil de la obesidad. Es cierto que las personas obesas ya tienen un elevado nivel en sangre de leptina y que cantidades adicionales de leptina no influyen en su ingesta de comida ni en su peso corporal. Dicho de otra manera, las personas obesas presentan *resistencia a la leptina*. 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 cerebro 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 solo era un 30 por ciento más elevado (lo cual probablemente se relacione con la concentración de la hormona en el cerebro). Por tanto, las diferencias en la sensibilidad a la leptina podrían deberse a diferencias en el transporte de moléculas de leptina al cerebro.

Aunque el papel de la leptina como señal a largo plazo de saciedad está bien establecido, varios investigadores han sugerido que una *caída* del nivel sanguíneo de leptina debería interpretarse como una señal de *hambre*. La inanición disminuye el nivel de leptina en sangre, lo que elimina una influencia inhibitoria sobre las neuronas NPY/PRAG y una influencia excitadora sobre las neuronas CART/ $\alpha$ -MSH. Es decir, un bajo nivel de leptina aumenta la liberación de péptidos orexígenos y disminuye la liberación de péptidos anorexígenos. Como sugiere Flier (1998), las personas con un metabolismo ahorrativo mostrarían resistencia a un alto nivel de leptina, lo que les permitiría ganar peso en épocas de abundancia. Y las personas con un metabolismo derrochador no mostrarían resistencia a la leptina y comerían menos a medida que aumenta su nivel de leptina.

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

### Figura 7.29 ▶ Deficiencia hereditaria de leptina

En la fotografía se ven tres pacientes con deficiencia hereditaria de leptina (a) antes y (b) después del tratamiento con leptina durante 18 meses. (El rostro de los pacientes se oculta para proteger su intimidad). Para poder comparar, se presentan dos enfermeras de peso normal.

(De Licinto, J., Caglayan, S., Ozata, M., Yoldiz, B. O., De Miranda, P. B., O'Kirwan, F., Whitby, R. M., Liang, L., Cohen, P., Bhasin, S., Krauss, R. M., Veldhuis, J. D., Wagner, A. J., DePaoli, A. M., McCann, S. M. y Wong, M.-L., *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 2004, *101*, 4.531-4.536. Reproducido con autorización.)



en el control de la ingesta de alimentos y el metabolismo. Varios grupos de investigadores han encontrado familias con obesidad grave causada por una mutación del receptor MC4 (Farooqi y O'Rahilly, 2005). Parece ser que la mutación del receptor MC4 es la causa genética directa más frecuente de obesidad grave: aproximadamente un cuatro por ciento de estas personas tienen una mutación de dichos receptores.

El último factor fisiológico que se mencionará en este apartado es una sustancia química conocida como **proteína de desacoplamiento (PDA)**. 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 determina la eficacia metabólica. Existen tres proteínas de desacoplamiento diferentes. Una de ellas, la PDA3, se encuentra en los músculos, y esta modalidad probablemente desempeña la función más importante en la eficacia metabólica. Diversas señales metabólicas —incluida la leptina— incrementan la producción de PDA3, incrementando así el índice metabólico y la combustión de calorías (Scarpace y cols., 2000). Mediante métodos de genética molecular, Clapham y cols. (2000) crearon una cepa de ratones que producía un nivel anormalmente alto de PDA3 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 PDA3 en los indios pima se correlacionaban negativamente con el índice de masa corporal y positivamente con el índice metabólico. En otras palabras, los indios pima con niveles altos de PDA3 tenían un fenotipo «derrochador» que contribuía a protegerles de la obesidad.

## Tratamiento

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 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 tres por ciento de los participantes lograron mantener la pérdida de peso conseguida durante el programa. Algunos expertos han sugerido que, dado que el índice de éxito a largo plazo es extremadamente bajo, quizá se debería dejar de tratar la obesidad hasta que las terapias que se ofrecen sean más satisfactorias. Como Wooley y Garner (1994) dijeron:

Deberíamos dejar de ofrecer tratamientos ineficaces para perder peso. 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 personas para el fracaso (p. 656).

Sea cual sea la causa de la obesidad, la verdad sobre el metabolismo es esta: 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.

Los cirujanos también han llegado a implicarse en el intento de ayudar a perder peso a las personas obesas. Los procedimientos que han desarrollado (llamados de *cirugía bariátrica*, del griego *barys*, «pesado», y *iatrikos*, «médico») consisten, o bien en reducir la cantidad de comida que puede ingerirse durante una comida, o bien en obstaculizar la absorción de calorías por el intestino. Las intervenciones quirúrgicas se han hecho en el estómago, en el intestino delgado o en ambos órganos.

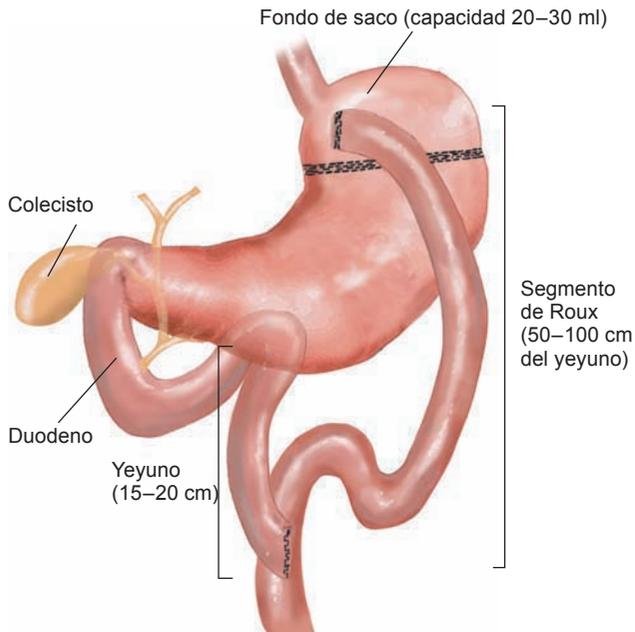
El tipo más eficaz de cirugía bariátrica es un tipo especial de derivación gástrica, llamado *derivación gástrica Roux-en-Y*, o *DGYR*. Este procedimiento crea un pequeño fondo de saco en la parte superior del final del estómago. Se corta el yeyuno (la segunda parte del intestino delgado, situada inmediatamente «corriente abajo» del duodeno) y el extremo superior se une al fondo de saco del estómago. El resultado es un estómago pequeño cuyo contenido entra directamente al yeyuno, sorteando el duodeno. Las enzimas digestivas que se segregan en el duodeno pasan a través de la parte superior del intestino y se unen a la comida que se acaba de recibir procedente del fondo de saco estomacal (véase la *Figura 7.30*).

El procedimiento DGYR parece funcionar bien, aunque a menudo causa deficiencia de hierro y de vitamina B<sub>12</sub>. Brolin (2002) informó que el promedio de pérdida de exceso de peso posquirúrgica de pacientes obesos era

**proteína de desacoplamiento (PDA)** Proteína mitocondrial que facilita la conversión de los nutrientes en calor.

**Figura 7.30** ▶ Intervención quirúrgica de derivación gástrica «en Y de Roux» (DGYR)

Con este procedimiento se suprime casi totalmente la secreción de grelina.



de un 65-75 por ciento, o de un 35 por ciento de su peso inicial. Incluso los pacientes cuya pérdida de peso fue menor presentaron una mejoría de salud, incluyendo reducción de hipertensión y diabetes. Un metanálisis de 147 estudios, realizado por Maggard y cols. (2005), informó de un promedio de pérdida de peso de 43,5 kilogramos un año después de la cirugía DGYR y de 41,5 kilogramos tres años después. Desafortunadamente, en un estudio reciente de 16.155 pacientes sometidos a cirugía bariátrica en los Estados Unidos se encontró un índice de mortalidad superior al encontrado previamente (Flum y cols., 2005). Los índices de mortalidad a los 30 días, 90 días y un año fueron del 2, 2,8 y 4,6 por ciento, respectivamente. Era más probable que muriesen los hombres que las mujeres, y el índice de mortalidad aumentaba con la edad. El índice de mortalidad también era más alto en pacientes de cirujanos con una experiencia en estos procedimientos inferior a la media. Está claro que la decisión de someterse a ese tipo de cirugía no se debe tomar a la ligera.

Una razón importante del éxito del procedimiento DGYR es que parece ser que este altera la secreción de grelina y también que aumenta el nivel en sangre de PYY (Chan y cols., 2006; Reinehr y cols., 2006). Ambos cambios deberían disminuir la ingesta de comida: una disminución de grelina debería reducir el apetito, mientras que un aumento de PYY debería aumentar la saciedad. Una posible explicación del descenso de secreción de

grelina pudiera ser que se altere la comunicación entre la parte superior del intestino y el estómago. Como se recordará, aunque la grelina se segrega en el estómago, la parte superior del intestino controla dicha secreción. Posiblemente, ya que la intervención quirúrgica disminuye la velocidad a la que se desplaza la comida a través del intestino delgado, se segrega más PYY. Suzuki y cols. (2005) elaboraron un modelo animal del procedimiento DGYR, para lo cual sometieron a una cepa de ratas genéticamente obesas a cirugía bariátrica y registraron su ingesta de alimento, su peso y los niveles de grelina y de PYY. Encontraron que las ratas a las que se les había realizado la derivación (pero no las ratas a las que se les había realizado una falsa intervención) comían menos, perdían peso y mostraban niveles inferiores de grelina y superiores de PYY. Estos resultados apoyan la conclusión de que los cambios en la secreción de estos dos péptidos contribuyen al éxito del procedimiento.

Un tipo de terapia menos drástica de la obesidad —el ejercicio físico— brinda ventajas significativas. Como se ha mencionado, la disminución de actividad física es una razón importante del aumento de cantidad de personas con sobrepeso. 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. Hill y cols. (2003) calcularon que aumentar tan solo en 100 kcal diarias el gasto de energía mediante ejercicio físico podía evitar ganar peso en la mayoría de las personas. El esfuerzo requeriría tan solo un pequeño cambio comportamental: unos 14 minutos de paseo diario.

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»).

Algunos 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 uno de los fármacos más utilizados 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 terapéuticos similares y aún no se le han atribuido efectos secundarios graves. La sibutramina —que también actúa como fármaco antidepresivo— inhibe a tres monoaminas: la serotonina, la noradrenalina y la dopamina. El mecanismo por el que la sibutramina reduce el peso no se conoce bien, aunque algunos otros fármacos antidepresivos que bloquean la recaptación de serotonina, por ejemplo la paroxetina (*Paxil*), aumentan la ingesta de alimentos y producen ganancia de peso (Deshmukh y Franco, 2003).

Otro 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. Entre los posibles efectos colaterales figuran una deficiencia de vitaminas liposolubles y pérdidas anales de grasa no digerida. Un estudio con doble anonimato controlado con placebo, realizado por Hill y cols. (1999), puso de manifiesto que el *orlistat* ayudaba a las personas a mantener la pérdida de peso que habían logrado en un programa convencional de adelgazamiento. Era mucho más probable que las personas que habían recibido el placebo volvieran a ganar el peso que habían perdido. Como antes se mencionó, el hecho de que la marihuana a menudo provoque deseo de alimentos muy sabrosos condujo al descubrimiento de que los endocannabinoides tienen un efecto orexigénico. Así, se encontró que el fármaco *rimonabant*, el cual bloquea los receptores cannabinoides CB1, suprime el apetito. Se llevaron a cabo dos amplios ensayos clínicos en fase III sobre el *rimonabant*, con un total 5.580 de pacientes, en Estados Unidos y Europa, y los resultados indicaron pérdida de peso, descenso de la concentración sanguínea de triglicéridos e insulina y aumento del HDL (llamado colesterol «bueno») significativos y mínimos efectos colaterales adversos (Di Marzo y Matias, 2005). Actualmente, el *rimonabant* está aprobado como tratamiento de la obesidad en 42 países, pero la U.S. Food and Drug Administration

aún no lo ha aprobado (Isoldi y Arrone, 2008). Como veremos en el Capítulo 13, se ha demostrado que el *rimonabant* también es útil para ayudar a dejar de fumar, lo que sugiere que el ansia de nicotina implica asimismo la liberación de endocannabinoides en el cerebro.

Como se ha visto, el apetito puede estimularse activando receptores de NPY, HCM, orexina y *ghrelina*, y puede suprimirse gracias a la activación de receptores de leptina, CCK, CART y MC4. También puede inhibirse el apetito por la activación de autorreceptores Y2 presinápticos inhibidores, mediante PYY. La mayoría de estas sustancias orexigénicas y anorexigénicas afectan asimismo al metabolismo: las sustancias orexigénicas tienden a disminuir el índice metabólico, mientras que las anorexigénicas 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, comportamentales y farmacológicos— que los terapeutas y los cirujanos han puesto a punto para tratar la obesidad atestiguan la tenacidad del problema. La principal dificultad, 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.

## Resumen intermedio

### Obesidad

La obesidad representa un grave problema de salud. Como vimos anteriormente, la selección natural nos ha proporcionado fuertes mecanismos para el hambre y mecanismos más débiles para la saciedad a largo plazo. La obesidad está muy afectada por la herencia. Algunas personas han heredado un metabolismo ahorrativo, lo cual hace que les resulte difícil perder peso. Una de las manifestaciones

de un metabolismo ahorrativo es un bajo nivel de termogénesis de actividad sin ejercicio, o TASE. Un alto porcentaje de los indios pima que viven en los Estados Unidos y consumen una dieta rica en grasas se vuelven obesos y, en consecuencia, padecen diabetes. Por lo contrario, los indios pima mexicanos, que trabajan duro en una agricultura de subsistencia y toman una dieta baja en grasas, se mantienen delgados, y en ellos la incidencia de obesidad es baja.

La obesidad en los seres humanos se relaciona con una carencia hereditaria de leptina o de receptores de leptina solo en unas cuantas familias. En general, las personas obesas tienen un nivel muy alto de leptina en sangre. Sin embargo, muestran resistencia a los efectos de este péptido, al parecer debido a que se reduce el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica. La causa genética más significativa de la obesidad grave es la mutación del receptor MC4, que responde al orexígeno PRAG y al anorexígeno  $\alpha$ -MSH. Las variaciones genéticas de la proteína de desacoplamiento, que controla la transformación de los nutrientes en calor por la acción de las mitocondrias, también puede estar implicada en la eficacia metabólica de las personas.

Los investigadores han ensayado muchos tratamientos comportamentales, quirúrgicos y farmacológicos de la obesidad, pero aún no se ha encontrado la panacea. El procedimiento DGYR, un tipo especial de derivación gástrica, es el procedimiento de cirugía bariátrica con mayor éxito. La efectividad de esta intervención quirúrgica

probablemente se deba, en primer lugar, a que suprime la secreción de grelina y estimula la de PYY. La mayor esperanza para el futuro quizá proceda de los fármacos. Uno de ellos, el *rimonabant*, bloquea los receptores canabinoídes y suprime el apetito. En el presente, muchas compañías farmacéuticas están intentando aplicar los resultados de los descubrimientos de orexígenos y anorexígenos descritos en este capítulo a la elaboración de fármacos contra la obesidad.

En este apartado y en el anterior se han presentado diversos neuropéptidos y péptidos periféricos que intervienen en el control de la ingesta y el metabolismo. En la Tabla 7.1 se resume la información sobre dichos compuestos (véase la **Tabla 7.1**).

### Cuestión a considerar

Uno de los últimos prejuicios que las personas confiesan en público es su rechazo de las personas obesas. ¿Es esto justo, dado que las diferencias genéticas en el metabolismo son una importante causa de obesidad?

**Tabla 7.1** ▶ **Neuropéptidos y péptidos periféricos implicados en el control de la ingesta de alimentos y del metabolismo**

#### NEUROPEPTIDOS

Nombre	Localización de los somas celulares	Localización de los botones terminales	Interacción con otros péptidos	Efectos fisiológicos o comportamentales
Hormona concentradora de melanina (HCM)	Hipotálamo lateral	Neocorteza, sustancia gris periacueductal, formación reticular, tálamo, <i>locus coeruleus</i> , neuronas de la médula espinal que controlan el sistema nervioso simpático	Activada por NPY/PRAG; inhibida por la leptina y el CART/ $\alpha$ -MSH	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico
Orexina	Hipotálamo lateral	Similar a los de las neuronas HCM	Activada por NPY/PRAG; inhibida por la leptina y el CART/ $\alpha$ -MSH	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico
Neuropéptido Y (NPY)	Núcleo arqueado del hipotálamo	Núcleo paraventricular, neuronas HCM y neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral	Activado por la grelina; inhibido por la leptina	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico
Proteína relacionada con <i>agouti</i> . (PRAG)	Núcleo arqueado del hipotálamo (se localiza junto con el NPY)	Mismas regiones que las neuronas NPY	Inhibida por la leptina	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico, actúa como antagonista en los receptores MC4

(Continúa)

Tabla 7.1 ► Neuropéptidos y péptidos periféricos implicados en el control de la ingesta de alimentos y del metabolismo (*continuación*)

#### NEUROPEPTIDOS

Nombre	Localización de los somas celulares	Localización de los botones terminales	Interacción con otros péptidos	Efectos fisiológicos o comportamentales
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
hormona $\alpha$ -melanocito-estimulante ( $\alpha$ -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 agonista en los receptores MC4

#### PÉPTIDOS PERIFÉRICOS

Nombre	Dónde se producen	Lugar de acción	Efectos fisiológicos o comportamentales
Leptina	Tejido adiposo	Inhibe las neuronas NPY/PRAG; activa las neuronas CART/ $\alpha$ -MSH	Suprime la ingesta de alimentos, aumenta el índice metabólico
Insulina	Páncreas	Similar a la leptina	Similares a los de la leptina
Grelina	Sistema gastrointestinal	Activa las neuronas NPY/PRAG	Ingesta de alimentos
Colecistoquinina (CCK)	Duodeno	Neuronas del píloro	Suprime la ingesta de alimentos
Péptido YY <sub>3-36</sub> (PYY)	Sistema gastrointestinal	Inhibe las neuronas NPY/PRAG	Suprime la ingesta de alimentos

## ANOREXIA NERVIOSA Y BULIMIA NERVIOSA

Cuando sufren un trastorno de la alimentación, la mayor parte de las personas 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. 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

**anorexia nerviosa** Trastorno que afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes. Preocupación exagerada por tener exceso de peso, lo que lleva a seguir una dieta excesiva y, a menudo, a hacer ejercicio físico compulsivamente. Puede desembocar en inanición.

**bulimia nerviosa** Episodios de hambre e ingesta excesiva, que a menudo se siguen de vómitos provocados o de purgas con laxantes. En ocasiones se observa en personas con anorexia nerviosa.

ciento de las personas con bulimia comen menos de lo normal, el 37 por ciento ingieren una cantidad normal de alimentos y el 44 por ciento comen en exceso. En algunos pacientes, los episodios de bulimia se acompañan de anorexia nerviosa. Se ha estimado que la incidencia de la anorexia nerviosa es de un 0,5-2 por ciento y la de la bulimia nerviosa de un 1-3 por ciento. Las mujeres tienen una probabilidad entre 10 y 20 veces mayor que los hombres de llegar a padecer anorexia nerviosa y aproximadamente 10 veces mayor de padecer bulimia nerviosa (véase Klein y Walsh, 2004.)

## Posibles causas

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.

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.

La anorexia es un trastorno grave. Un 5-10 por ciento de las personas con anorexia muere debido a complicaciones de la enfermedad o por suicidio. Muchos pacientes con anorexia sufren osteoporosis y en ellos las fracturas óseas son frecuentes. Cuando la pérdida de peso llega a ser grave, cesa la menstruación. Algunos informes preocupantes (Artmann y cols., 1985; Herzholz, 1996; Kingston y cols., 1996; Katzman y cols., 2001) señalan que en el cerebro de pacientes con anorexia se observa dilatación de los ventrículos cerebrales y ensanchamiento de los surcos de la corteza cerebral, lo que indica reducción de tejido cerebral.

Muchos investigadores y clínicos han concluido que la anorexia y la bulimia nerviosas son síntomas de un trastorno mental subyacente. Sin embargo, la evidencia sugiere justo lo contrario: que los síntomas de los trastornos de alimentación son, en realidad, síntomas de inanición. En un célebre estudio, llevado a cabo en la Universidad de Minnesota por Keyes y sus colegas (Kelles y cols., 1950), se reclutó a 36 hombres jóvenes, física y psicológicamente sanos, para estudiar los efectos de la semiinanición. Durante seis meses, los hombres comieron aproximadamente el 50 por ciento de lo que acostumbraban y como resultado perdieron el 25 por ciento de su peso corporal original. A medida que estos sujetos perdían peso, empezaron a manifestar síntomas de alteraciones, incluyendo preocupación por la comida y la alimentación, rituales de alimentación, estado de

ánimo inestable, deterioro del rendimiento cognitivo y cambios fisiológicos, tales como disminución de la temperatura corporal.

Empezaron a acumular comida y objetos no comestibles y no podían explicar (incluso a sí mismos) por qué se preocupaban por guardar objetos que no iban a utilizar. Al principio eran personas sociables, pero según pasaba el tiempo se convirtieron en personas retraídas y aisladas socialmente. Perdieron el interés por el sexo y muchos incluso «recibieron de buen grado liberarse de las tensiones y frustraciones sexuales normalmente presentes en los hombres jóvenes» (Keyes y cols., p. 840).

La obsesión por la comida y la pérdida de peso así como los rituales compulsivos que padecen las personas con anorexia nerviosa sugieren una posible relación con el trastorno obsesivo compulsivo (que se describirá con más detalle en el Capítulo 12). Sin embargo, el hecho de que estas obsesiones y compulsiones se observaran en los sujetos del estudio de Minnesota —ninguno de los cuales mostraba esos síntomas previamente— sugiere que estos son más bien efectos que causas del trastorno de la alimentación.

Tanto la anorexia como la semiinanición incluyen síntomas tales como cambios del estado de ánimo, depresión e insomnio. Incluso se observan pérdidas capilares en estos dos estados. El índice de suicidio en los pacientes con anorexia es más alto que en el resto de la población (Pompilio cols., 2004). Ninguno de los voluntarios del estudio de Minnesota llegó a suicidarse, pero uno se cortó tres dedos. Este voluntario dijo: «He estado más deprimido de lo que nunca había estado en mi vida... Pensé que solo había una cosa que me podría sacar del abatimiento: liberarme [del experimento]. Decidí amputarme algunos dedos... fue premeditado». (Keyes y cols., 1950, pp. 894-895).

Aunque los atracones de comida son un síntoma de anorexia, también lo es comer muy despacio. Los pacientes de anorexia tienden a demorarse en las comidas, y así lo hicieron los participantes en el estudio de Minnesota. «Hacia el final del periodo de hambre, algunos de los participantes tardaban en comer casi dos horas lo que antes hubieran consumido en cuestión de minutos». (Keyes y cols., 1950, p. 833).

Como hemos visto, hacer una cantidad excesiva de ejercicio físico es un síntoma significativo de anorexia (Zandian y cols., 2007). De hecho, Manley, O'Brien y Samuels (2008) encontraron que muchos monitores de *fitness* reconocían que algunos de sus clientes podrían tener un trastorno de la alimentación y habían expresado su preocupación por cuestiones éticas y de responsabilidad legal al permitir a dichos clientes asistir a sus clases o instalaciones.

Los estudios con animales sugieren que el aumento de actividad puede en realidad deberse al ayuno.

Cuando a las ratas se les permite tener acceso a la comida durante una hora cada día, pasarán cada vez más tiempo corriendo en una rueda de actividad, si disponen de una, y llegarán a morir por delgadez (Smith, 1989). Nergårdh y cols. (2007) instalaron a ratas en jaulas individuales, algunas de las cuales estaban equipadas con ruedas de actividad, de modo que se podía medir el nivel de actividad de la rata. Después de un período de adaptación a las jaulas, se permitió que los animales tuvieran acceso a la comida una vez al día en períodos de tiempo variables entre una y 24 horas (sin restricción de comida). Las ratas instaladas en jaulas con ruedas de actividad y que recibían alimento según un programa de restricción empezaron a pasar más tiempo corriendo. De hecho, las ratas con el programa de alimentación más restringido fueron las que más corrieron. Está claro que el aumento de ejercicio era contraproducente, ya que estos animales perdieron mucho más peso del que perdieron los animales alojados en jaulas sin ruedas de actividad (véase la **Figura 7.31**).

Una explicación del aumento de actividad de las ratas con una dieta de semiinanición es que refleja una tendencia innata a buscar comida cuando esta se vuelve escasa. Normalmente, las ratas emplearían su actividad en explorar el entorno y buscar comida, pero, debido a su confinamiento, la tendencia a explorar lleva tan solo a un ejercicio fútil. Otra posible explicación es la baja temperatura corporal que se asocia a una dieta de semiinanición (de hecho, los pacientes con anorexia se quejan de sentir frío), de modo que el aumento de actividad

puede reflejar simplemente un intento de mantenerse calientes. Sea cual sea la explicación correcta, el hecho de que las ratas hambrientas incrementen su actividad sugiere que la actividad excesiva de los pacientes de anorexia puede ser un síntoma de hambre, no una simple estrategia para perder peso.

La concentración sanguínea de NPY es elevada en los pacientes con anorexia. Como vimos antes en este capítulo, el NPY normalmente estimula el apetito. Nergårdh y cols. (2007) descubrieron que la infusión intracerebroventricular de NPY aumentaba aún más el tiempo que las ratas de un programa de alimentación restringida dedicaban a correr. Normalmente, el NPY estimula la ingesta (como lo hizo en las ratas con acceso limitado a la comida), pero en condiciones de hambre, en vez de ello, estimula el ejercicio en la rueda.

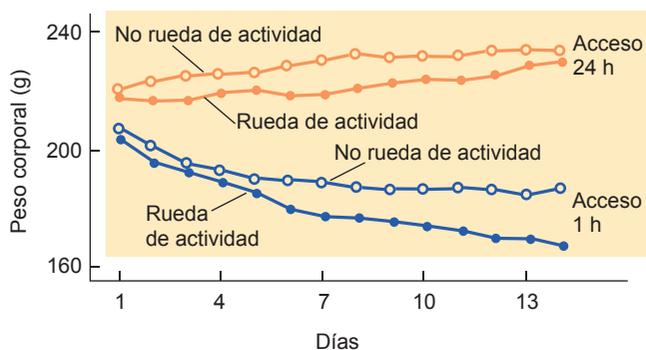
Al llegar aquí, probablemente nos preguntamos cómo comienza la anorexia. Incluso si los síntomas de la anorexia son, en gran parte, los de la inanición, ¿qué inicia la conducta que conduce a la inanición? La sencilla respuesta es que aún no lo sabemos. Una posibilidad es que exista una predisposición genética a esta conducta. Hay claros indicios, procedentes básicamente de estudios realizados con gemelos, de que los factores hereditarios desempeñan un papel importante en la manifestación de la anorexia (Russell y Treasure, 1989; Walters y Kendler, 1995; Kortegaard y cols., 2001). De hecho, entre el 58 y el 76 por ciento de la variabilidad en la manifestación de la anorexia nerviosa parece deberse a factores genéticos (Klein y Walsh, 2004). Además, la incidencia de la anorexia nerviosa es mayor en niñas que nacieron prematuramente o que sufrieron un parto traumático con complicaciones (Cnattingius y cols., 1999). Esto sugiere que factores biológicos, independientes de la herencia, pueden jugar un papel. Posiblemente, algunas mujeres jóvenes (y un pequeño número de hombres jóvenes) siguen dietas para conseguir que su peso corporal se acerque al que creen ideal, y una vez que inician este camino y comienzan a perder peso, los cambios fisiológicos y endocrinos hacen que se manifiesten los síntomas de inanición mencionados anteriormente, comenzando así el círculo vicioso.

El hecho de que la anorexia nerviosa se observe principalmente en mujeres jóvenes ha dado lugar a explicaciones biológicas y sociales. La mayoría de los psicólogos apoyan estos últimos y concluyen que el énfasis que la sociedad moderna industrializada pone en la delgadez —sobre todo, en las mujeres— es responsable de este trastorno. Otra causa posible podrían ser los cambios hormonales que acompañan a la pubertad. Cualquiera que sea la causa, los hombres y mujeres jóvenes difieren en su respuesta a incluso un breve período de ayuno. Södersten, Bergh y Zandian (2006) invitaron a jóvenes

**Figura 7.31** ▶ Actividad, restricción de ejercicio y pérdida de peso

En el gráfico se representan los cambios de peso corporal de ratas a las que se les permitió acceso a alimento durante una hora o durante 24 horas cada día. Las ratas con acceso a una rueda de actividad pasaron tiempo corriendo y perdieron peso, especialmente las que solo tuvieron acceso al alimento una hora diaria.

(Datos de Nergårdh, R., Ammar, A., Brodin, U., Bergström, Scheurink, A. y Södersten, P., *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32, 493-502.)

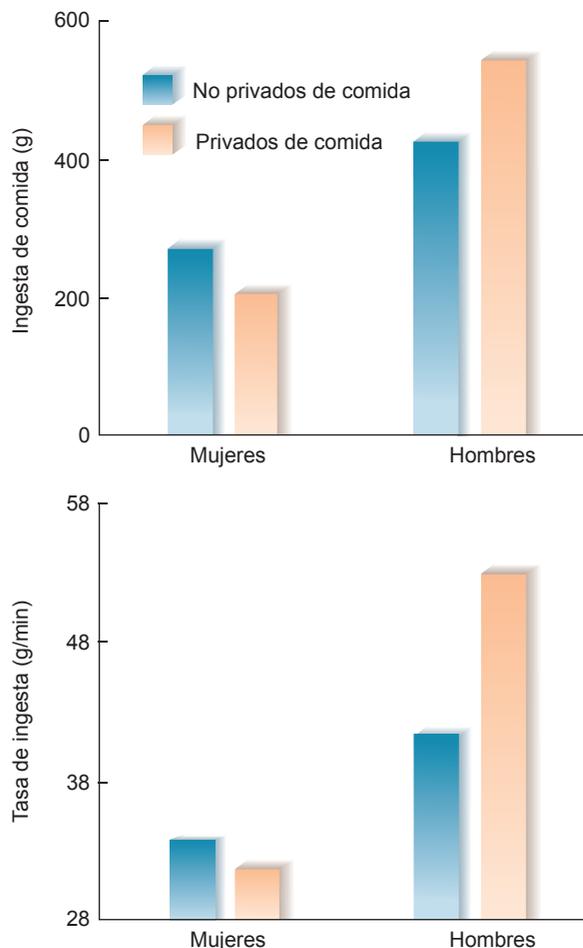


preuniversitarios a visitar su laboratorio a mediodía, invitándoles a un almuerzo en el que podían comer todo lo que quisieran. Siete días más tarde volvieron de nuevo al laboratorio —en esta ocasión, habían ayunado desde el almuerzo del día anterior—, y los varones comieron más de lo que habían comido el primer día (véase la **Figura 7.32**). Al parecer, las mujeres tienen más dificultades para compensar un periodo de ayuno ingiriendo mayor cantidad de comida. Como hicieron notar los autores: «Hacer dieta puede ser peligroso para las mujeres, especialmente para aquellas que son físicamente activas y que por lo tanto necesitan comer mayor cantidad, [por ejemplo] las atletas» (p. 575).

**Figura 7.32** ▶ Reacción de hombres y mujeres jóvenes al ayuno

En el gráfico se representa la ingesta y la tasa de comida durante un almuerzo de *buffet* después de un período de 24 horas de ayuno o después de un período durante el que comieron normalmente.

(Datos de Södersten, P. y Zandian, M., *Hormones and Behavior*, 2006, 50, 572-578.)



## Tratamiento

La anorexia es muy difícil de tratar satisfactoriamente. La terapia de conducta cognitiva, considerada por muchos clínicos como el enfoque más eficaz, tiene un índice de éxito menor del 50 por ciento y un índice de recaídas de un 22 por ciento en un período de tratamiento de un año (Pike y cols., 2003). Un metanálisis, realizado por Steinhausen (2002), indica que el índice de éxito en el tratamiento de anorexia no ha mejorado en los últimos cincuenta años. Como señala Ben-Tovim (2003), «gran parte de la literatura relacionada con el tratamiento y el resultado de los trastornos de la alimentación carece de rigor metodológico e ignora principios epidemiológicos básicos. La falta de datos confirmados sobre la eficacia del tratamiento hace que sea cada vez más difícil defender los recursos intensivos de los tratamientos de la anorexia y de la bulimia nerviosa; las teorías existentes sobre las causas de los trastornos son demasiado inespecíficas para generar programas eficaces de prevención. Se precisan urgentemente nuevos modelos» (p. 65).

Los investigadores 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  $\alpha_2$ , L-dopa y THC (el componente activo de la marihuana)—. Desgraciadamente, ninguna de estas sustancias ha resultado ser eficaz por sí misma (Mitchell, 1989). En cualquier caso, el hecho de que las personas con anorexia por lo general estén obsesionadas con la comida (y tengan niveles altos de NPY y de grelina en el líquido cefalorraquídeo) sugiere que este trastorno no se debe a la falta de hambre. Más suerte ha habido con la bulimia nerviosa. Así, 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).

Bergh, Södersten y sus colegas (Zandian y cols., 2007; Court, Bergh, y Södersten, 2008) han ideado un nuevo, y al parecer eficaz, protocolo de tratamiento de la anorexia. Se enseña a los pacientes a comer más deprisa, colocando el plato de comida sobre una báscula electrónica conectada a un ordenador que muestra el tiempo empleado en la ingesta real y el tiempo ideal. Después de comer, se mantiene a los pacientes en una habitación cálida, lo que reduce su ansiedad y su nivel de actividad. En un estudio con ratas emplazadas en jaulas con ruedas de actividad (Hillebrand y cols., 2005) se sometió a los animales a una dieta restringida y se observaron los síntomas descritos antes: hiperactividad, disminución

de la ingesta de alimento, pérdida grave de peso corporal y disminución de la temperatura corporal. Si se colocaba un plato metálico caliente en la jaula, las ratas con acceso restringido al alimento dedicaban menos tiempo a la rueda de actividad y más tiempo al plato caliente. Las ratas sin limitaciones de acceso a la comida ignoraron la presencia del plato caliente.

## Resumen intermedio

### Anorexia nerviosa / Bulimia nerviosa

La anorexia nerviosa es un trastorno serio que, incluso, pone en riesgo la vida. Aunque los pacientes de anorexia evitan alimentarse, suelen estar preocupados por la comida. La bulimia nerviosa consiste en períodos alternos de atracones y de purgas y un bajo peso corporal. La anorexia nerviosa tiene un fuerte componente hereditario y se observa principalmente en mujeres jóvenes.

Algunos investigadores opinan que los síntomas de la anorexia —preocupación por la comida y por comer, rituales de alimentación, cambios del estado de ánimo, ejercicio físico excesivo, disminución del rendimiento cognitivo y cambios fisiológicos tales como disminución de la temperatura corporal— son síntomas de hambre y no las causas que subyacen a la anorexia. En un estudio llevado a cabo hace unos cincuenta años, se encontró que varios meses de semiinanición provocaban la manifestación de síntomas similares en personas previamente sanas. Si se permite a ratas acceso a la comida durante un tiempo limitado cada día, estas pasarán mucho tiempo en la rueda de actividad, si disponen de una, y consecuentemente comerán menos y perderán peso. Esta respuesta puede reflejar un aumento de la conducta de exploración que, en el hábitat natural, podría llevar a descubrir alimento. También puede reflejar un intento de aumentar la temperatura corporal, que

La anorexia y la bulimia nerviosas son trastornos graves; conocer sus causas es algo más que una cuestión académica. Confiemos en que las investigaciones acerca del control biológico y social de la alimentación y el metabolismo nos ayuden a comprender este enigmático y peligroso trastorno.

se ve disminuida por el ayuno. En un estudio de adolescentes normales se halló que, en lugar de comer más después de un ayuno de 24 horas, las mujeres en realidad comen menos, lo que sugiere que tienen dificultades para compensar un período largo de privación de comida. Quizá, un período de dieta haga que algunas mujeres jóvenes comiencen un círculo vicioso que conduce a la inanición y a los síntomas que la siguen. Un protocolo terapéutico basado en hallazgos como estos resulta prometedor para ayudar a los pacientes anoréxicos a superar este trastorno. Los investigadores han intentado tratar la anorexia con fármacos que aumentan el apetito, pero no se ha encontrado ninguno que sea útil. Sin embargo, la fluoxetina, un agonista de la serotonina utilizado para tratar la depresión, puede ayudar a superar episodios de bulimia.

### Cuestión a considerar

Sin duda, la anorexia se debe tanto a causas ambientales como a causas fisiológicas. Después de leer el último apartado de este capítulo, ¿cuál cree el lector que es la causa de la diferente incidencia de este trastorno en cada sexo (es decir, el hecho de que la mayoría de los pacientes con anorexia sean mujeres)? ¿Cree que se debe totalmente a factores sociales (tales como el énfasis que hace nuestra sociedad en la delgadez) o piensa que los factores biológicos también juegan un papel?

## LECTURAS RECOMENDADAS

Arora, S. y Anubhuti: «Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity: A review», *Neuropeptides*, 2006, 40, 375-401.

Aylwin, S. y Al-Zaman, Y.: «Emerging concepts in the medical and surgical treatment of obesity», *Frontiers in Hormone Research*, 2008, 36, 229-259.

Crookes, P. F.: «Surgical treatment of morbid obesity», *Annual Review of Medicine*, 2006, 57, 243-264.

De Castro, J. M.: «The control of eating behavior in free-living humans», en *Neurobiology of Food and Fluid Intake*, 2ª ed., editado por E. Stricker y S. Woods. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2004.

Johnson, A. K.: «The sensory psychobiology of thirst and salt appetite», *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2007, 39, 1.388-1.400.

Rolls, E. T.: «Sensory processing in the brain related to the control of food intake», *Proceedings of the Nutrition Society*, 2007, 66, 96-112.

Woods, S. C., Lutz, T. A., Geary, N. y Langhans, W.: «Pancreatic signals controlling food intake: Insulin, glucagon and amylin», *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 2006, 361, 1.219-1.235.

## OTROS RECURSOS

Para ampliar la revisión y práctica del tema tratado en este capítulo, visite [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com). En *MyPsychKit* puede hacer tests de práctica y recibir un plan de estudio personalizado que le ayude en su revisión. También puede disponer de cantidad de animaciones, tutorías y

enlaces web. Incluso puede realizar la revisión utilizando la versión electrónica interactiva de este libro de texto. Para acceder a *MyPsychKit* ha de registrarse. Para más información, consulte en [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com).



Capítulo

# 8

# Aprendizaje y memoria

## Sumario

### ■ Naturaleza del aprendizaje

*Resumen intermedio*

### ■ Plasticidad sináptica: potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo

Inducción de la potenciación a  
largo plazo

Papel de los receptores NMDA

Mecanismos de plasticidad  
sináptica

Depresión a largo plazo

Otras formas de potenciación a  
largo plazo

*Resumen intermedio*

### ■ Aprendizaje perceptivo

Aprender a reconocer estímulos

Memoria perceptiva a corto plazo

*Resumen intermedio*

### ■ Condicionamiento clásico

*Resumen intermedio*

### ■ Condicionamiento instrumental

Núcleos basales

Refuerzo

*Resumen intermedio*

### ■ Aprendizaje relacional

Amnesia anterógrada en seres  
humanos

Capacidades de aprendizaje  
indemnes

Memoria declarativa y memoria no  
declarativa

Anatomía de la amnesia  
anterógrada

Función de la formación

hipocámpica en la  
consolidación de la memoria  
declarativa

Memorias episódicas y memorias  
semánticas

Memoria espacial

Aprendizaje relacional en animales  
de laboratorio

*Resumen intermedio*

El paciente H. M. tiene una amnesia relativamente pura. Su capacidad intelectual y su memoria verbal inmediata al parecer son normales. Puede repetir siete números hacia delante y cinco hacia atrás, y puede mantener una conversación, repetir frases y hacer cálculos aritméticos. No puede recordar acontecimientos que ocurrieron varios años antes de que se le realizara la intervención de neurocirugía, pero recuerda muy bien viejos recuerdos. No ha mostrado cambios de personalidad después de la operación y, en general, parece ser educado y tener buen carácter.

Sin embargo, desde la operación, H. M. no ha podido aprender algo nuevo. No puede identificar por su nombre a personas que conoció después de la operación (que se realizó en 1953, cuando tenía 27 años edad). Su familia se mudó a una nueva casa después de su operación y él nunca aprendió a orientarse en el nuevo vecindario. (Ahora vive en una residencia, donde le cuidan). Es consciente de su trastorno y con frecuencia dice algo así:

«Cada día es uno en sí mismo, independientemente de lo que me haya divertido o preocupado... Ahora mismo, me estoy preguntando si he hecho o dicho algo mal. Ya me entiende, en este momento todo me parece claro, pero ¿que ha sucedido justo antes? Esto es lo que me preocupa. Es como despertar de un sueño; simplemente, no puedo recordar» (Milner, 1970, p. 37).

H. M. puede recordar una pequeña cantidad de información verbal, siempre que no se distraiga; un repaso mental constante puede mantener la información en su memoria inmediata durante bastante tiempo. Sin embargo, este repaso no parece tener efecto alguno a largo plazo. Si se distrae por un momento, se olvida completamente de cualquier cosa que haya estado repasando. Desempeña bien las tareas repetitivas. De hecho, dado que olvida tan rápidamente lo que ha aprendido antes, no se aburre con facilidad. Puede leer una y otra vez la misma revista o reírse de los mismos chistes, encontrándolos recientes y nuevos cada vez. Por lo general dedica su tiempo a resolver crucigramas y ver la televisión.

Las experiencias nos cambian; afrontar nuestro entorno altera nuestra conducta, modificando nuestro sistema nervioso. Como han dicho muchos investigadores, el mayor reto de la investigación en Neurociencia es comprender la fisiología de la memoria. El cerebro es complejo, y también lo son el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, pese a estas dificultades, parece ser que los largos años de trabajo finalmente están dando su fruto. Partiendo de los antiguos, se han elaborado nuevas orientaciones y nuevos métodos, lográndose 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 los llamamos *recuerdos*. Aunque resulta práctico describir los recuerdos como si fueran notas guardadas en archivadores, en verdad no es así como 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.

El aprendizaje puede presentar al menos cuatro tipos básicos: aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta, aprendizaje motor y 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 sensitivos 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 sensitiva de asociación. 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

**aprendizaje perceptivo** Aprender a reconocer un determinado estímulo.

**aprendizaje estímulo-respuesta** Aprender a dar automáticamente una determinada respuesta ante un determinado estímulo. Incluye el condicionamiento clásico y el instrumental.

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 un tipo de aprendizaje en el 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 8.1*).

¿Qué tipos de cambios se dan en el cerebro cuando tiene lugar un condicionamiento clásico? En la Figura 8.1 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

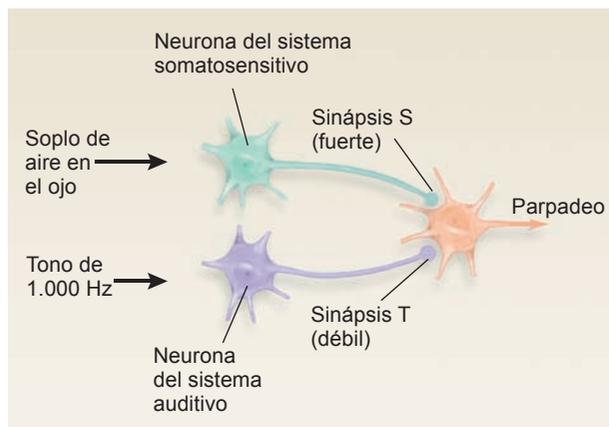
sola neurona del sistema somatosensitivo y que el EC (el tono de 1.000 Hz) es detectado por una sola neurona del sistema auditivo. También asumiremos que la respuesta (el parpadeo) está controlada por una sola neurona del sistema motor. Por supuesto, el aprendizaje en realidad implica a muchos miles de neuronas —neuronas sensitivas, interneuronas y neuronas motoras—, pero los principios básicos del cambio sináptico se pueden representar mediante este sencillo esquema (véase la *Figura 8.1*).

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 potencial excitatorio post-sináptico (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, este parpadea. Esta reacción ocurre porque la naturaleza ha dotado al animal de una sinapsis fuerte entre la neurona somatosensitiva 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 una hipótesis 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, tendrá 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

**Figura 8.1** ▶ 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.



**condicionamiento clásico** Un procedimiento de aprendizaje: cuando un estímulo que inicialmente no produce una determinada respuesta se acompaña varias veces de un **estímulo incondicionado (EI)** que produce una respuesta defensiva o apetitiva (la **respuesta incondicionada -RI-**), el primer estímulo (desde entonces llamado **estímulo condicionado -EC-**), provoca por sí mismo la respuesta (desde entonces llamada **respuesta condicionada -RC-**).

**principio de Hebb** Hipótesis que propuso 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.

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 producido el aprendizaje (véase la **Figura 8.1**).

Cuando Hebb formuló su hipótesis, no pudo comprobar si era cierta o falsa. En la actualidad, por fin, las técnicas de laboratorio han avanzado 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 entre dos estímulos, el instrumental supone una *asociación entre una respuesta y un estímulo*. El condicionamiento instrumental es un tipo más flexible de aprendizaje, permite que un organismo modifique su conducta en función de las consecuencias que conlleva. Esto es, cuando una conducta se sigue de consecuencias favorables, esta 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*).

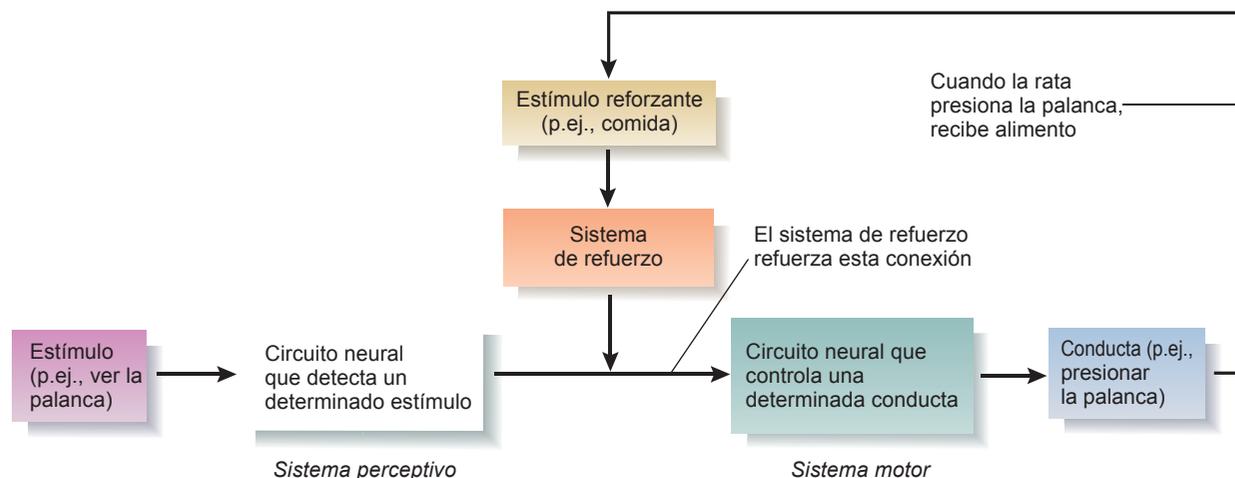
Analicemos el proceso del refuerzo. En pocas palabras, el refuerzo produce cambios en el sistema nervioso de un animal que aumentan la probabilidad de que un determinado estímulo induzca una determinada respuesta. Por ejemplo, cuando se coloca por primera vez a una rata hambrienta en una jaula operante (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 cerebro tiene un mecanismo de refuerzo que controla tal proceso (véase la **Figura 8.2**).

**condicionamiento instrumental** Procedimiento de aprendizaje por el cual los efectos de una determinada conducta en una situación particular aumentan (por refuerzo) o disminuyen (por castigo) la probabilidad de que se vuelva a repetir dicha conducta. También llamado *condicionamiento operante*.

**estímulo reforzante** Un estímulo apetitivo que sigue a una determinada conducta, haciendo que dicha conducta sea más frecuente.

**estímulo punitivo** Un estímulo aversivo que sigue a una determinada conducta, haciendo que dicha conducta sea menos frecuente.

Figura 8.2 ▶ Modelo neural simplificado del condicionamiento instrumental



La tercera categoría principal de aprendizaje, el **aprendizaje motor**, es en realidad un tipo especial de aprendizaje estímulo-respuesta. Simplificando, se puede considerar el aprendizaje perceptivo como el establecimiento de cambios en los sistemas sensitivos del cerebro, el aprendizaje estímulo-respuesta como el establecimiento de conexiones entre sistemas sensitivos y sistemas motores y el 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, etcétera. Incluso movimientos 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 otros tipos de aprendizaje principalmente en el grado en que se aprenden nuevos tipos de conducta: cuanto más desconocidos sean, más circuitos neurales de los sistemas motores cerebrales han de modificarse (véase la *Figura 8.3*).

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, este 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, solo tendrán lugar un aprendizaje perceptivo y un aprendizaje estímulo-respuesta.

Los tres tipos de aprendizaje descritos hasta aquí consisten básicamente en cambios que suceden en un sistema sensitivo, entre un sistema sensitivo y el sistema

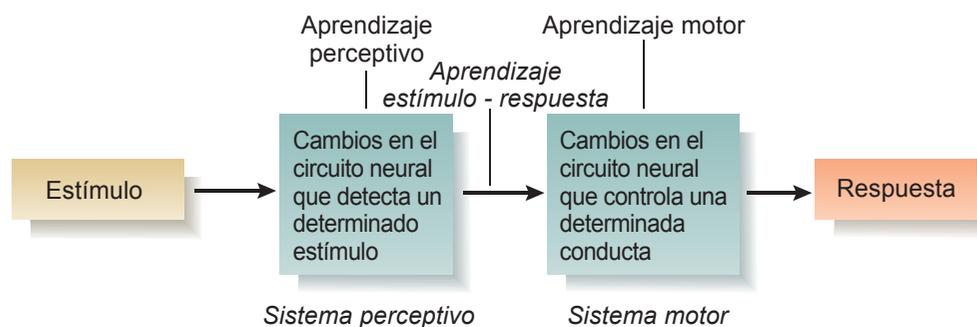
motor o en el sistema motor. Pero es evidente que el aprendizaje suele ser una cuestión más compleja. El cuarto tipo de aprendizaje supone aprender las *relaciones* que existen entre estímulos individuales. Por ejemplo, un tipo de aprendizaje perceptivo algo más complejo requiere conexiones entre diferentes 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 somatosensitiva 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 solo de estímulos individuales, sino también del orden en que suceden. Como se verá en el último apartado de este capítulo, 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.

**aprendizaje motor** Aprender a realizar una nueva respuesta.

**Figura 8.3** ▶ Esquema de la relación entre el aprendizaje perceptivo, el aprendizaje estímulo-respuesta y el 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 los circuitos del sistema nervioso que se encargan de la percepción, en los que controlan los movimientos y en las conexiones entre ambos sistemas.

El aprendizaje perceptivo se compone básicamente de cambios en los sistemas perceptivos que nos posibilitan reconocer estímulos, de modo que podamos responder a ellos de manera adecuada. El aprendizaje estímulo-respuesta, de conexiones entre sistemas perceptivos y sistemas motores. Los principales tipos de condicionamiento son el clásico y el instrumental. El condicionamiento clásico ocurre cuando un estímulo neutro se sigue de un estímulo incondicionado (EI), el cual, habitualmente, induce una respuesta incondicionada (RI). Tras este emparejamiento, el estímulo neutro se convierte en un estímulo condicionado (EC): llega a inducir, por sí mismo, la respuesta condicionada (RC).

El condicionamiento instrumental sucede 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. Ambos tipos de aprendizaje estímulo-respuesta pueden ocurrir como resultado del fortalecimiento de las conexiones sinápticas, tal como describió el principio de Hebb.

El aprendizaje motor, aunque fundamentalmente puede implicar cambios en los circuitos neurales que controlan el movimiento, está regido por estímulos sensitivos; por lo tanto, en realidad es un tipo de aprendizaje estímulo-respuesta. El aprendizaje relacional es el tipo más complejo de aprendizaje, incluye la capacidad de reconocer objetos mediante más de una modalidad sensitiva, de reconocer la localización relativa de los objetos en el entorno y de recordar la secuencia en que han ocurrido los acontecimientos durante un episodio en particular.

### Cuestión a considerar

¿Puede imaginar un ejemplo específico de cada una de las categorías del aprendizaje que se han descrito en este apartado? ¿Puede pensar en algunos ejemplos que incluyan más de una categoría?

## PLASTICIDAD SINÁPTICA: POTENCIACIÓN A LARGO PLAZO Y DEPRESIÓN A LARGO PLAZO

Basándose solo 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 un marcado aumento de investigaciones sobre este tema, en gran parte estimuladas por la invención 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 la potenciación a largo plazo

La estimulación eléctrica de circuitos de la formación hipocámpica 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 excitadores postsinápticos (PEP) de las neuronas postsinápticas; este aumento ha recibido el nombre de **potenciación a largo plazo (PLP)**. (La palabra *potenciación* significa «fortalecer, hacer más potente»).

En primer lugar se revisará la anatomía. La **formación hipocámpica** es una región especializada de la corteza límbica, localizada en el lóbulo temporal. Debido a que está plegada en una dimensión y luego curvada en otra, tiene una forma tridimensional compleja, por lo que es difícil representar su aspecto en un diagrama bidimensional en una hoja de papel. Por suerte, la estructura de la formación hipocámpica es sistemática: una sección de cualquier parte perpendicular a su eje longitudinal de curvatura contiene los mismos circuitos.

**potenciación a largo plazo (PLP)** Aumento a largo plazo de la excitabilidad de una neurona ante una determinada aferencia sináptica debido a la repetitiva actividad de alta frecuencia de dicha aferencia.

**formación hipocámpica** Estructura del prosencéfalo situada en el lóbulo temporal que constituye una parte importante del sistema límbico. Incluye al hipocampo en sí (asta de Amón), la circunvolución dentada y el subículo.

En la Figura 8.4 se muestra una sección de la formación hipocámpica en donde se ilustra el procedimiento habitual para producir potenciación a largo plazo. El *input* básico que recibe la formación hipocámpica procede de la corteza entorrinal. Los axones de las neuronas de la corteza entorrinal penetran a través de la *vía perforante* y forman sinapsis con las células granulosas de la *circunvolución dentada*. Se sitúa un electrodo de estimulación en la vía perforante y uno de registro en la circunvolución dentada, cerca de las células granulosas (véase la *Figura 8.4b*). En primer lugar, se administra un único pulso de estimulación eléctrica a la vía perforante y luego se registra la población de PEP resultante en la circunvolución dentada. La **población de PEP** es una medida extracelular de los PEP 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 PEP indica la fuerza de las conexiones sinápticas *antes* de que haya ocurrido la potenciación a largo plazo. Esta 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 periódicamente descargas sueltas a la vía perforante y registrando la respuesta de la circunvolución dentada. Si la respuesta es mayor que antes de la administración de estimulación de alta frecuencia, se ha producido potenciación a largo plazo (véase la *Figura 8.5*).

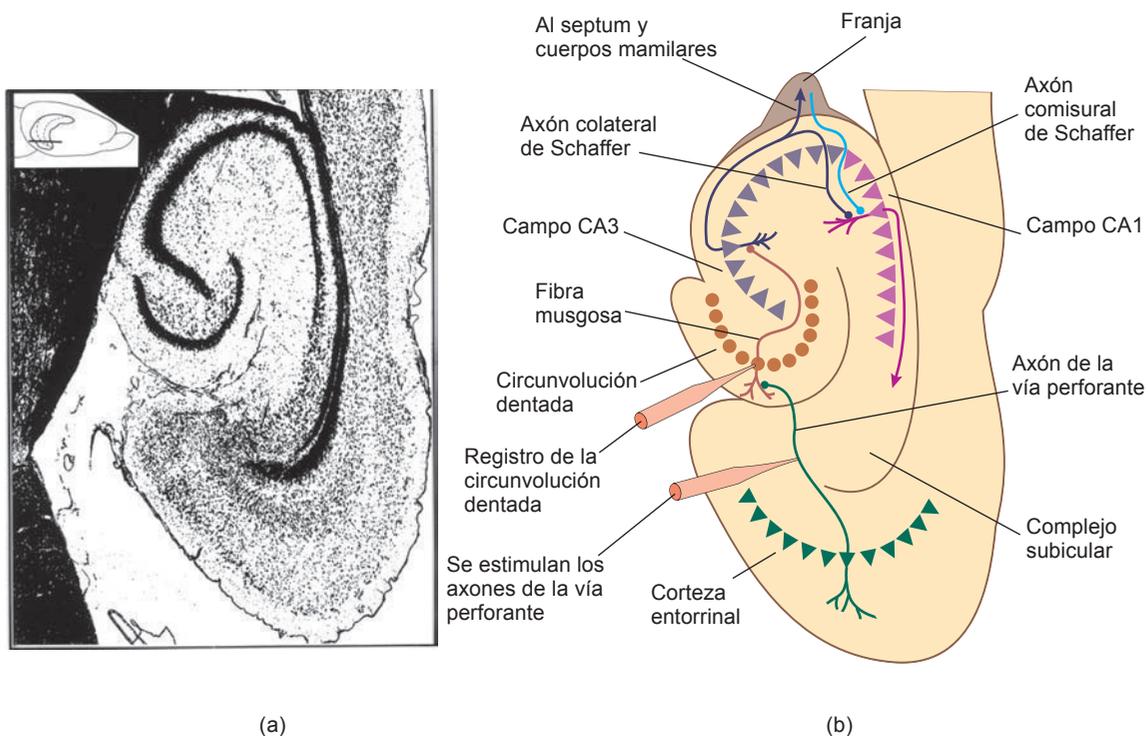
La potenciación a largo plazo puede provocarse en otras regiones de la formación hipocámpica y, tal como se verá, en otros lugares del cerebro. El fenómeno puede persistir varios meses (Bliss y Lømo, 1973). Puede producirse asimismo en secciones aisladas de la formación hipocámpica así como en el cerebro de animales vivos, lo que permite a los investigadores estimular neuronas individuales, obtener registros de ellas y analizar los cambios bioquímicos. Se extrae el encéfalo del cráneo, se secciona el complejo hipocámpico y se colocan las secciones en una cubeta que contiene un líquido similar al líquido intersticial, a una temperatura controlada. En condiciones óptimas, la sección se mantiene viva durante varios días.

**población de PEP** Potencial evocado que representa los PEP de una población de neuronas.

#### Figura 8.4 ▶ Formación hipocámpica y potenciación a largo plazo

Esquema de las conexiones entre los componentes de formación hipocámpica y procedimiento de potenciación a largo plazo.

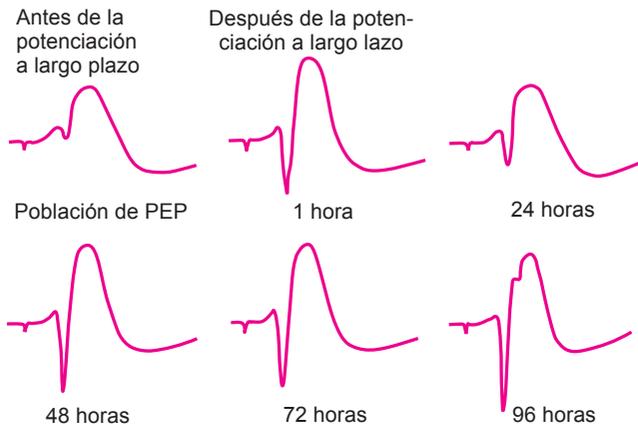
(Fotografía procedente de Swanson, L. W., Köhler, C. y Björklund, A., en *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Vol. 5. Integrated Systems of the CNS, Parte I*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987. Reproducido con autorización.)



**Figura 8.5 ▶ Potenciación a largo plazo**

Registro de una población de PEP en la circunvolución dentada antes y después de la estimulación eléctrica que originó la potenciación a largo plazo.

(De Berger, T. W., *Science*, 1984, 224, 627-630. Copyright 1984 por la American Association for Advancement of Science. Reproducido con autorización.)



Muchos experimentos han demostrado que la potenciación a largo plazo en secciones hipocámpicas puede seguir el principio de Hebb. Es decir, cuando las sinapsis débiles y las 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 8.6*).

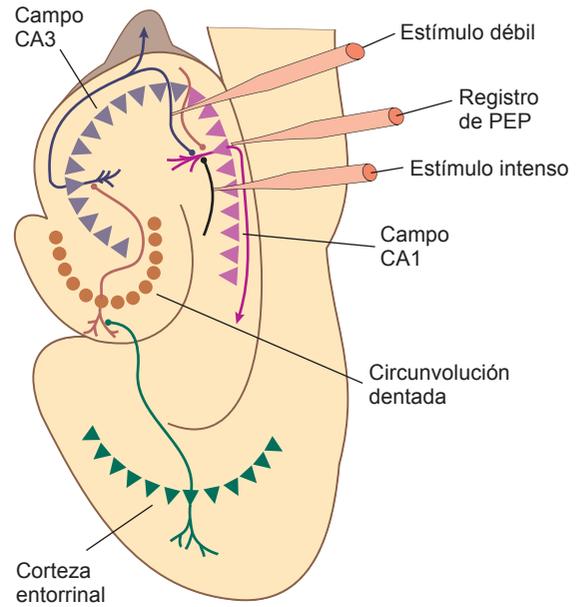
### Papel de los receptores NMDA

La potenciación a largo plazo no asociativa requiere algún tipo de efecto aditivo. Esto es, una serie de pulsos administrados con una alta frecuencia en una sola ráfaga producirá PLP, pero no así la misma cantidad de pulsos administrados con baja frecuencia. (De hecho, como se verá, la estimulación de baja frecuencia puede desembocar en el efecto contrario: *depresión a largo plazo*). Ahora se sabe el porqué de este fenómeno: un ritmo rápido de estimulación hace que los potenciales excitadores postsinápticos se sumen porque cada uno de los sucesivos PEP ocurre antes de que se haya extinguido el anterior. Esto significa que la estimulación rápida despolariza la membrana postsináptica mucho más que la lenta (véase la *Figura 8.7*).

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

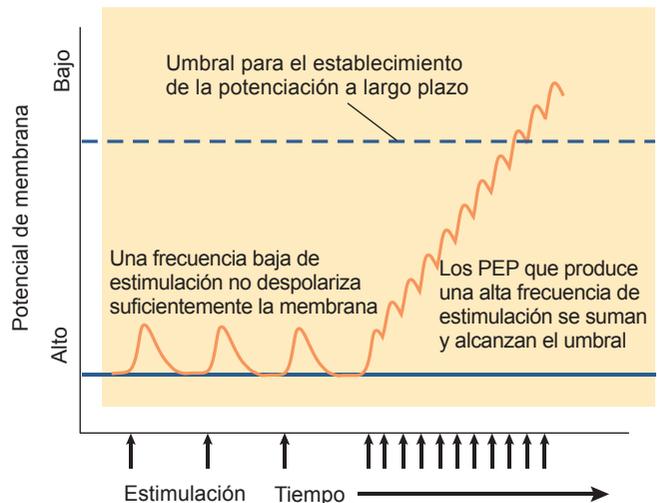
**Figura 8.6 ▶ Potenciación a largo plazo asociativa**

Si se aplican al mismo tiempo un estímulo débil y un estímulo intenso, se refuerzan las sinapsis activadas por el estímulo débil.



**Figura 8.7 ▶ Papel de la adición en la potenciación a largo plazo**

Si los axones se estimulan rápidamente, los PEP que originan 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 PEP no se suman y no se da potenciación a largo plazo.



**potenciación a largo plazo asociativa** Potenciación a largo plazo en la que la estimulación concomitante de sinapsis fuertes y débiles que recibe una neurona determinada fortalece las sinapsis más débiles.

microelectrodos para despolarizar artificialmente las neuronas de CA1 y luego estimulaban 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 8.8**).

Experimentos como los que se acaban de describir indican que la PLP requiere dos sucesos: activación de las sinapsis y despolarización de la neurona postsináptica. La explicación de este fenómeno, al menos en algunas regiones del cerebro, reside en las características de un tipo muy especial de receptor del glutamato. El **receptor NMDA** tiene algunas propiedades poco frecuentes y se encuentra en la formación hipocámpica, especialmente en el campo CA1. Recibe su nombre de la sustancia que lo activa específicamente: N-metil-D-aspartato. El receptor NMDA controla un canal iónico de calcio. 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 penetran en la célula a través de canales controlados por receptores NMDA solo 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 controlado por voltaje (véase la **Figura 8.9** y **MyPsychKit 8.1: El receptor NMDA**).

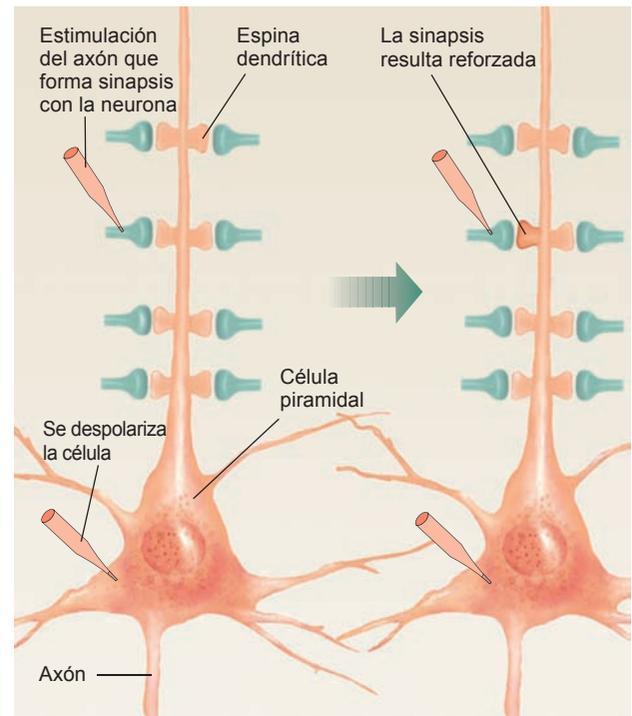
**mypsychkit**  
Virtual Learning Center by JHU

### Animación 8.1

#### El receptor NMDA

### Figura 8.8 ▶ Potenciación a largo plazo

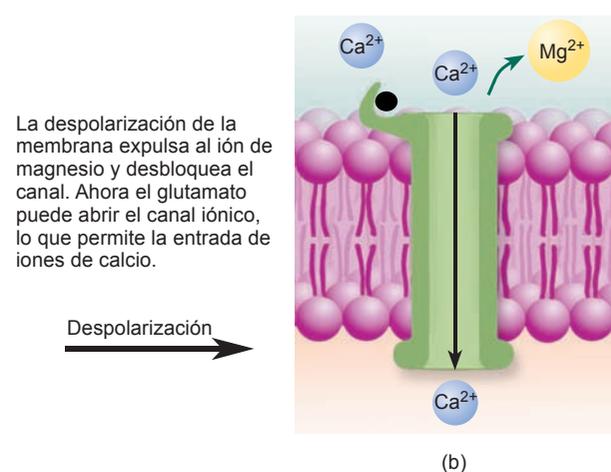
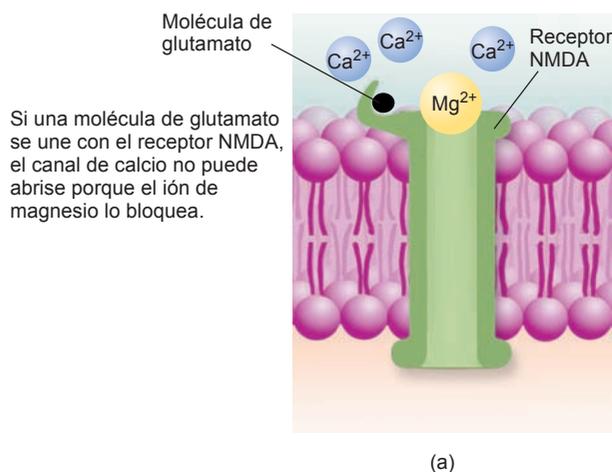
El reforzamiento sináptico se produce cuando las sinapsis están activas mientras la membrana de la célula postsináptica está despolarizada.



**receptor NMDA** Receptor glutamatergico ionotrópico especializado que controla un canal de calcio habitualmente bloqueado por iones de  $Mg^{2+}$ . Está implicado en la potenciación a largo plazo.

### Figura 8.9 ▶ El receptor NMDA

El receptor NMDA es un canal iónico dependiente de voltaje y dependiente de neurotransmisor. (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 los iones de calcio entren en la espinilla dendrítica.



Los biólogos celulares han descubierto que muchas células se sirven de los iones de calcio como segundos mensajeros que activan diversas enzimas y desencadenan procesos bioquímicos. 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). El **AP5** (2-amino-5-fosfono pentanoato), sustancia que bloquea los receptores NMDA, impide que los iones de calcio penetren en las espinas dendríticas y por lo tanto que se establezca la PLP (Brown y cols., 1989). Estos resultados indican que la activación de los receptores NMDA es necesaria como primera etapa del proceso que establece la PLP: la entrada de iones de calcio en las espinas dendríticas.

Aunque en general solo 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 hipocámpica. El umbral de excitación para las **espinas 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, y esta 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.

En un estudio realizado por Magee y Johnston (1997) se demostró que cuando se dan al mismo tiempo la activación sináptica y una espiga dendrítica, se fortalece la sinapsis activa. Los investigadores inyectaron a células piramidales de CA1 individuales de secciones hipocámpicas *calcium-green 1*, un tinte fluorescente que les permitió observar la entrada de calcio a las células. Encontraron que cuando se activaba cada sinapsis al mismo tiempo que se había desencadenado una espiga dendrítica, se producían «puntos calientes» de calcio cerca de las sinapsis activadas Y, además, aumentaba la amplitud del potencial excitador 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 se produjo potenciación.

Considerando lo que se ha aprendido hasta aquí sobre la PLP asociativa, 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, primero la membrana postsináptica ha de despolarizarse y desalojar a los iones  $Mg^{2+}$  que habitualmente los bloquean). Sin embargo, si la actividad de las sinapsis fuertes localizadas en alguna otra parte de la neurona postsináptica ha provocado que esta descargue, entonces una espiga dendrítica despolarizará a la membrana postsináptica lo suficiente como para que se expulsen los iones de magnesio de los canales de calcio de los receptores NMDA de las espinas dendríticas. Si algunas sinapsis débiles se activan entonces, el calcio penetrará en las espinas dendríticas y hará que las sinapsis se refuercen. Así, las propiedades especiales de los receptores NMDA explican no solo la existencia de la potenciación a largo plazo, sino también su naturaleza asociativa (véase la **Figura 8.10** y **MyPsychKit 8.2: PLP asociativa**).

**mypsyhkit**  
Where learning comes to life

**Animación 8.2**

**PLP asociativa**

cia de la potenciación a largo plazo, sino también su naturaleza asociativa (véase la **Figura 8.10** y **MyPsychKit 8.2: PLP asociativa**).

## Mecanismos de plasticidad sináptica

¿A qué se debe el aumento de la fuerza sináptica que ocurre durante la potenciación a largo plazo? Las espinas dendríticas de las células piramidales CA1 contienen dos tipos de receptores de glutamato: los receptores NMDA y los **receptores AMPA**. Las investigaciones indican que el refuerzo de una sinapsis individual al parecer se consigue mediante la inserción de receptores AMPA adicionales en la membrana postsináptica de una espina dendrítica. Los receptores AMPA controlan los canales de sodio; así, cuando estos son activados por el glutamato, producen PEP en la membrana de la espina dendrítica. Por lo tanto, con mayor cantidad de receptores AMPA, la liberación de glutamato por los botones terminales causa un potencial excitador postsináptico mayor. En otras palabras, las sinapsis se hacen más fuertes.

¿De dónde proceden estos nuevos receptores AMPA? Shi y cols. (1999) utilizaron un virus inocuo para introducir un gen de una subunidad del receptor AMPA en neuronas de secciones hipocámpicas de rata mantenidas en un cultivo de tejido. Los receptores AMPA

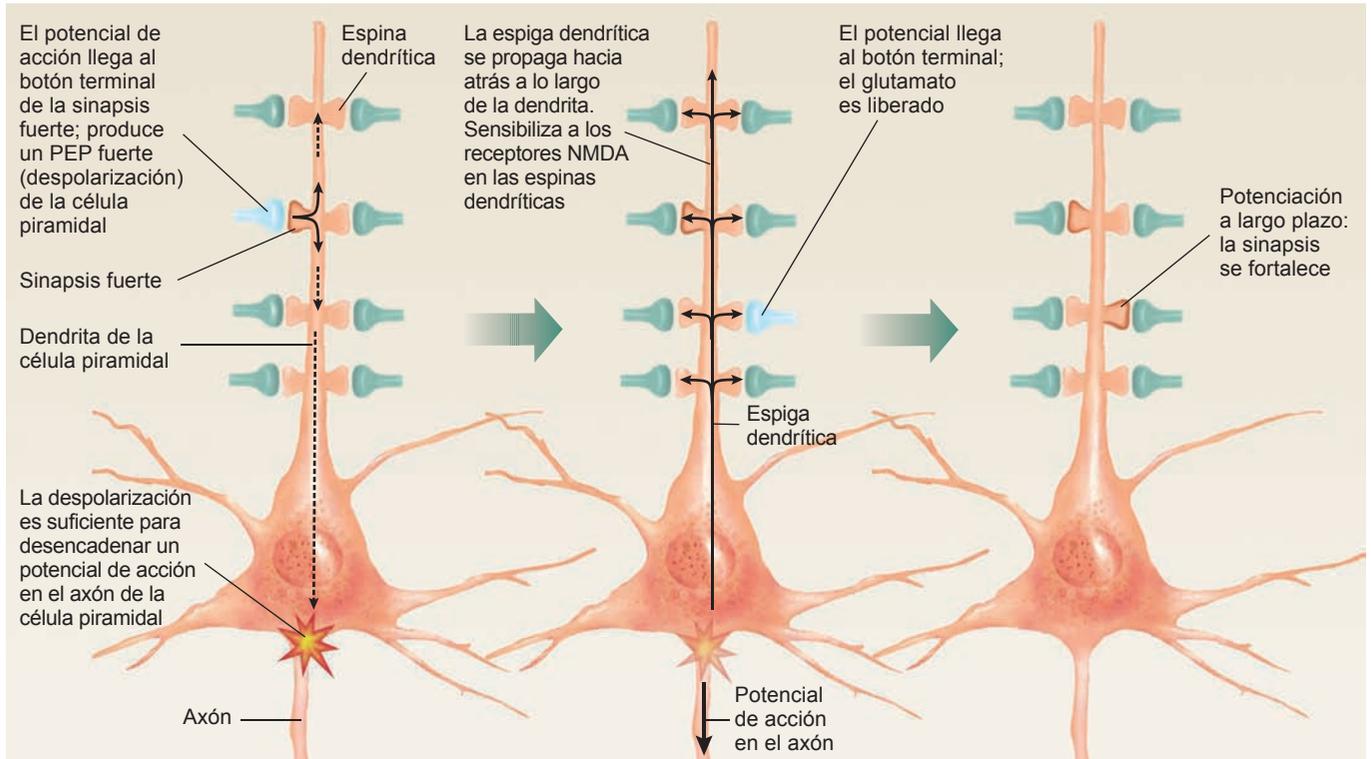
**AP5** 2-amino-5-fosfonopentanoato, fármaco que bloquea los receptores NMDA.

**espiga dendrítica** Potencial de acción que ocurre en la dendrita de algunos tipos de células piramidales.

**receptor AMPA** Receptor glutamatérgico ionotrópico que controla un canal del sodio. Cuando está abierto produce PEP.

**Figura 8.10** ▶ 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 despolariza la membrana de las espinas dendríticas, sensibilizando así a los receptores NMDA de modo que cualquier sinapsis débil activa en ese momento resulta reforzada.



producidos por el gen tenían una molécula con tinte fluorescente incorporada, lo que 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 PLP estimulando axones que forman sinapsis con esas dendritas. Antes de que esta se indujera, observaron receptores AMPA agrupados en la base de las espinas dendríticas. Quince minutos después de inducida la PLP, los receptores AMPA inundaron las espinas y se desplazaron hasta sus extremos —su sede en la membrana postsináptica—. Este movimiento de los receptores AMPA no ocurrió cuando se añadió AP5, sustancia que bloquea los receptores NMDA, al medio de cultivo (véase la **Figura 8.11**).

¿Cómo causa la entrada de iones de calcio en las espinas dendríticas que los receptores AMPA se desplacen en la membrana postsináptica? Al parecer, este proceso implica a diversas enzimas, incluyendo a la **CaM-KII** (calcio calmodulina cinasa tipo II), 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. Estos 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 hipocámpicas obtenidas de estos animales. Lledó y cols. (1995) encontraron que al inyectar directamente CaM-KII activada en células piramidales se reproducían los efectos de la PLP: la transmisión sináptica en dichas células se reforzaba.

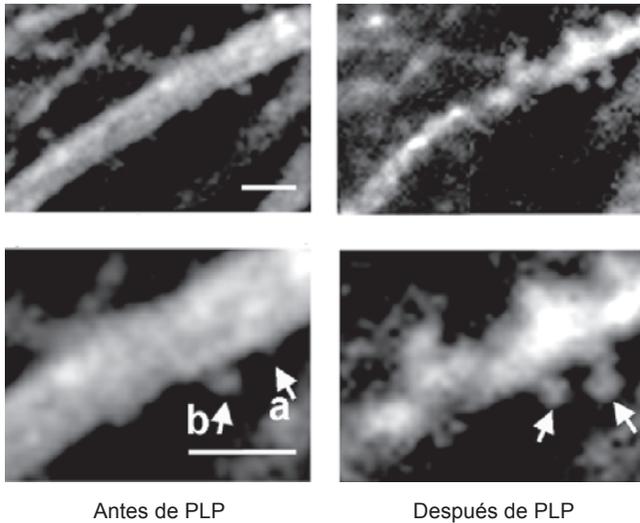
Cuando se examinan las sinapsis con un microscopio electrónico, se observa una franja oscura justo dentro de la membrana postsináptica. Esta franja, conocida como *densidad postsináptica*, contiene una serie de proteínas: receptores, enzimas, proteínas mensajeras y proteínas de anclaje —proteínas estructurales que fijan en su lugar a los receptores, enzimas y mensajeros (Allison

**CaM-KII** Calcio calmodulina cinasa tipo II, una enzima que ha de ser activada por el calcio. Puede jugar un papel en el establecimiento de la potenciación a largo plazo.

### Figura 8.11 ▶ Papel de los receptores en la potenciación a largo plazo

Microscopía de barrido con láser de dos fotones de la región CA1 de secciones hipocámpicas de tejido vivo que muestra el suministro de los receptores AMPA al 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, 1.811-1.816. Copyright 1999 por la American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)



Antes de PLP

Después de PLP

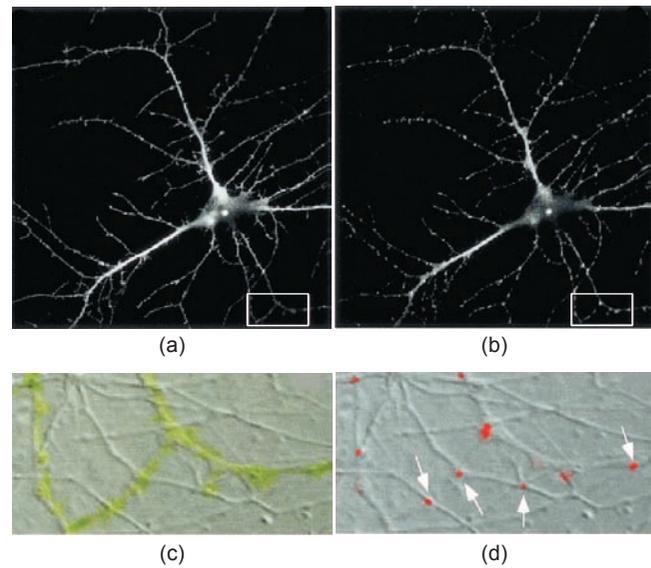
y cols., 2000)—. Shen y Meyer (1999) utilizaron un virus inocuo para introducir un gen para una molécula con tinte fluorescente ligada a CaM-KII en cultivos de neuronas hipocámpicas. Encontraron que después de que se indujera PLP, las moléculas de CaM-KII se concentraban en las densidades postsinápticas de las espinas dendríticas, donde se localizan los receptores postsinápticos (véase la **Figura 8.12**).

Otros dos cambios que acompañan a la PLP son la alteración de la estructura sináptica y la producción de nuevas sinapsis. Muchos estudios han encontrado que la PLP incluye cambios de la forma y tamaño de las espinas dendríticas. Por ejemplo, Bourne y Harris (2007) sugieren que la PLP causa el aumento de tamaño de las espinas delgadas, convirtiéndose en otras más gruesas, con forma de hongo. La Figura 8.13 muestra la diversidad de formas que pueden adquirir las espinas dendríticas y sus densidades postsinápticas (véase la **Figura 8.13**). Nägerl y cols. (2007) encontraron que el establecimiento de PLP origina el crecimiento de nuevas espinas dendríticas: después de 15 a 19 horas, las nuevas espinas

### Figura 8.12 ▶ Papel de la CaM-KII en la potenciación a largo plazo

Las moléculas de CaM-KII migran a las zonas densas postsinápticas de las espinas dendríticas después de potenciación a largo plazo. (a) Una neurona piramidal individual del hipocampo teñida para detectar la presencia de CaM-KII, antes de que se estimule el 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. 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, 282, 162-166.)



(a)

(b)

(c)

(d)

establecieron conexiones sinápticas con los terminales de los axones cercanos (véase la **Figura 8.14**).

Los investigadores opinan que la PLP puede implicar también *cambios presinápticos* en sinapsis existentes, tales como un aumento de la cantidad de glutamato que liberan los botones terminales. Pero ¿cómo puede un proceso que comienza a nivel postsináptico, en las espinas dendríticas, causar cambios presinápticos? Una posible respuesta la aporta el descubrimiento de que una molécula sencilla, el óxido nítrico (ON) puede transmitir mensajes de una célula a otra. (El óxido nítrico es un gas soluble que se produce a partir del aminoácido arginina gracias a la acción de una enzima llamada **óxido nítrico sintasa**). Una vez producido, el ON dura tan solo un breve tiempo antes de ser eliminado. Así pues, si fuera producido en las espinas dendríticas de la formación hipocámpica se podría difundir tan solo hasta

**óxido nítrico sintasa** Enzima responsable de la producción de óxido nítrico

los botones terminales próximos, donde podría producir cambios relacionados con la inducción de PLP.

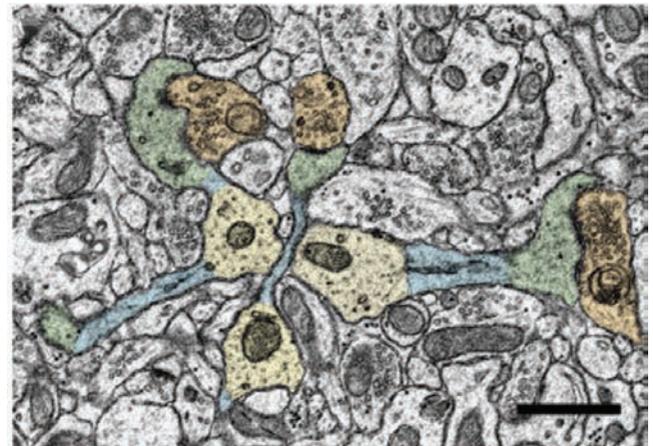
Varios experimentos sugieren que, en efecto, el ON puede ser un mensajero retrógrado implicado en la PLP. (*Retrógrado* significa «que se mueve hacia atrás»; en este contexto se refiere a mensajes enviados desde la espina dendrítica hacia atrás, a los botones terminales). Diversos estudios han demostrado que las sustancias que bloquean la enzima óxido nítrico sintasa, impiden que se establezca PLP en el campo CA1 (Haley, Wilcox y Chapman, 1992). Además, Endoh, Maiese y Wagner (1994) encontraron que una sintasa del ON activada por el calcio se encuentra en diversas regiones del cerebro, entre las que se incluyen la circunvolución dentada y los campos CA1 y CA3 del hipocampo. Arancio y cols. (1995) obtuvieron pruebas de que el ON actúa estimulando la producción de GMP cíclico, un segundo mensajero, en los terminales presinápticos. Aunque hay sólidas pruebas de que el ON es una de las señales que utilizan las espinas dendríticas para comunicarse con los botones terminales, la mayoría de los investigadores opinan que deben existir otras señales. Al fin y al cabo, las modificaciones sinápticas requieren que se produzcan cambios coordinados, tanto en los elementos presinápticos como en los postsinápticos.

Durante varios años después de su descubrimiento, los investigadores creyeron que la PLP implicaba un proceso único, pero después se ha hecho evidente que esta consta de varias fases. La PLP de *larga duración* —es decir, la que dura más de unas pocas horas— requiere la síntesis de proteínas. Frey y cols. (1988) hallaron que sustancias que bloquean la síntesis de proteínas bloqueaban el establecimiento de PLP de larga duración en el campo CA1. Si se administraba la sustancia antes, durante o inmediatamente después de que se suministrara una salva prolongada de estimulación, ocurría la PLP, pero desaparecía unas cuantas horas después. Sin embargo, si se administraba la droga

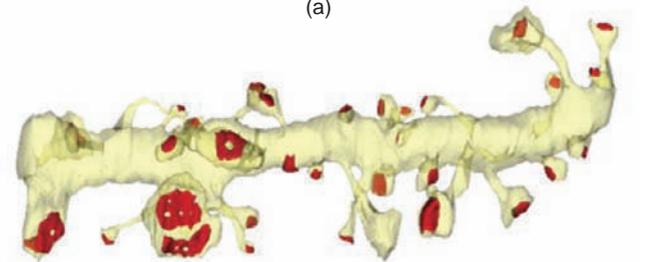
**Figura 8.13** ▶ Espinas dendríticas de neuronas del campo CA1

Según Bourne y Harris (2007), la potenciación a largo plazo puede convertir las espinas delgadas en espinas con forma de hongo. (a) Microfotografía coloreada: el tronco de la dendrita, en amarillo; cuello de la espina, en azul; cabeza de la espina, en verde, y terminales presinápticos, en naranja. (b) Reconstrucción tridimensional de parte de una dendrita (en amarillo) que muestra la variedad tipo I de tamaño y forma de las densidades postsinápticas (en rojo).

(De Bourne, J. y Harris, K. M., *Current Opinion in Neurobiology*, 2007, 17, 381-386. Reproducido con autorización.)



(a)

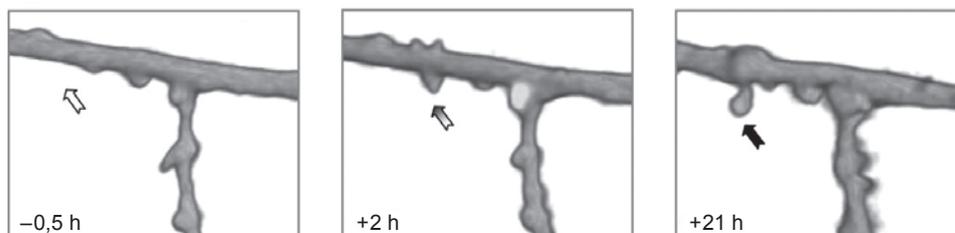


(b)

**Figura 8.14** ▶ Crecimiento de espinas dendríticas tras potenciación a largo plazo

Imágenes de microscopia con láser de dos fotones en las que se ve un segmento de una dendrita de una neurona piramidal de CA1 antes y después de la estimulación eléctrica que produjo potenciación a largo plazo. Las cifras de cada recuadro indican el tiempo antes o después de la estimulación.

(De Nagerl, U. V., Köstinger, G., Anderson, J. C., Martin, K. A. C. y Bonhoeffer, T., *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 8149-8156. Reproducido con autorización.)



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 la PLP de larga duración se efectúa en el plazo de una hora de estimulación.

Según Raymond (2007), en realidad existen tres tipos de PLP. El primer tipo, la PLP1, implica cambios casi inmediatos en la fuerza sináptica causados por la inserción de receptores AMPA. Esta forma de PLP dura una o dos horas. El segundo tipo, la PLP2, implica síntesis de proteínas local. Las dendritas contienen ARN mensajeros (ARNm) que se pueden convertir en proteínas. Estos ARN incluyen códigos para varias enzimas, componentes de receptores y proteínas estructurales (Martin y Zukin, 2006). El tipo de PLP más duradero, la PLP3, participa en la producción de ARNm en el núcleo que luego se transporta a las dendritas, donde tiene lugar la síntesis de las proteínas. La forma de PLP más duradera requiere asimismo la presencia de dopamina, la cual estimula los receptores D1 existentes en las dendritas. La importancia de la dopamina en el establecimiento de recuerdos a largo plazo se discute más adelante en este capítulo.

Durante varios años los investigadores estaban intrigados ante el mecanismo que controla la localización de la síntesis de proteínas iniciada por la producción de ARNm en el núcleo. Como hemos visto, la PLP involucra

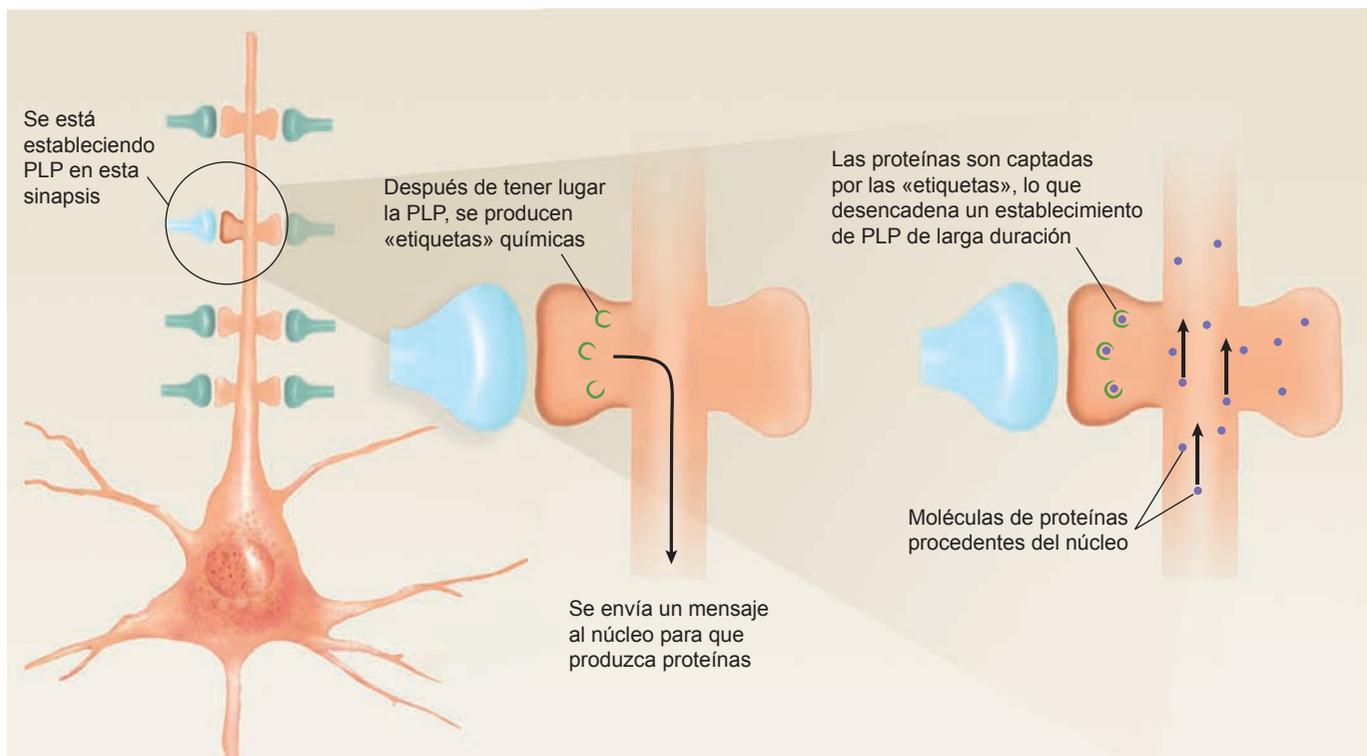
a sinapsis individuales: solo se fortalecen las sinapsis que se activan cuando la membrana postsináptica está despolarizada. ¿Cuál es el mecanismo por el que las proteínas producidas en el soma celular trasladan el ARNm a las espinas dendríticas adecuadas?

Los datos sugieren que la PLP da lugar a dos procesos: la producción de proteínas relacionadas con la plasticidad, mediante la síntesis normal del ARN mensajero en el núcleo de la célula, y la producción de una «etiqueta» química en las espinas dendríticas donde ha tenido lugar la PLP. Las nuevas proteínas se difunden entonces por todas las dendritas de la célula y son captadas por las etiquetas y utilizadas para estabilizar los cambios sinápticos temporales y establecer una PLP de larga duración (U. Frey y Morris, 1997; Frey y Frey, 2008) (véase la **Figura 8.15**).

En la Figura 8.16 se resume el proceso bioquímico discutido en este subapartado. Puede que el lector se sienta abrumado por la cantidad de nuevos términos que se han introducido y esperamos que la figura ayude a aclarar ideas. Los datos revisados hasta aquí indican que la activación de un botón terminal libera glutamato, el cual se une con los receptores NMDA en la membrana postsináptica de las espinas dendríticas. Si esta membrana es despolarizada por una espiga dendrítica, los iones de calcio entran a través de los canales controlados por los receptores NMDA y activan

**Figura 8.15** ▶ La hipótesis del «etiquetado» de Frey y Morris (1998)

Esta hipótesis sugiere cómo las proteínas, cuya síntesis desencadenan las sinapsis que están presentando potenciación a largo plazo, pueden dirigirse a los lugares donde son necesarias para que se mantenga la potenciación a largo plazo.



la CaM-KII, una proteína cinasa controlada por el calcio. La CaM-KII se desplaza a la densidad postsináptica de las espinas dendríticas, donde causa la inserción de receptores AMPA en la densidad postsináptica. Además, la PLP inicia rápidos cambios en la estructura sináptica y la producción de nuevas sinapsis (véase la **Figura 8.16**). La entrada de calcio activa asimismo la ON sintasa dependiente del calcio, y entonces el ON que se acaba de producir presumiblemente se difunde fuera de la espina dendrítica, de vuelta a los botones terminales. Allí, puede desencadenar reacciones químicas desconocidas que aumentan la liberación de glutamato (véase la **Figura 8.16**). Por último, los tipos de PLP de larga duración (PLP2 y PLP3) requieren la presencia de dopamina y la síntesis local y remota de nuevas proteínas que establezcan los cambios efectuados en la estructura de las sinapsis potenciadas. (Véase **MyPsychKit 8.3: Bioquímica de la PLP**).

**mypsychkit**  
Where learning comes to life!

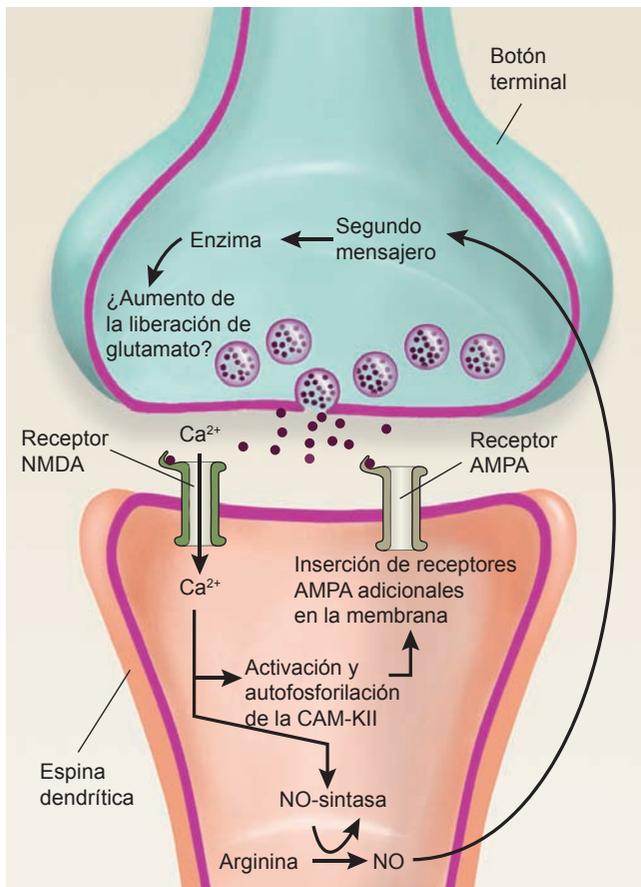
### Animación 8.3

Bioquímica de la PLP

Estos son los procesos bioquímicos que, al parecer, desencadena la entrada de una cantidad adecuada de calcio en la espina dendrítica.

#### Figura 8.16 ► Bioquímica de la potenciación a largo plazo

Estos son los procesos bioquímicos que, al parecer, desencadena la entrada de una cantidad adecuada de calcio en la espina dendrítica.



## Depresión a largo plazo

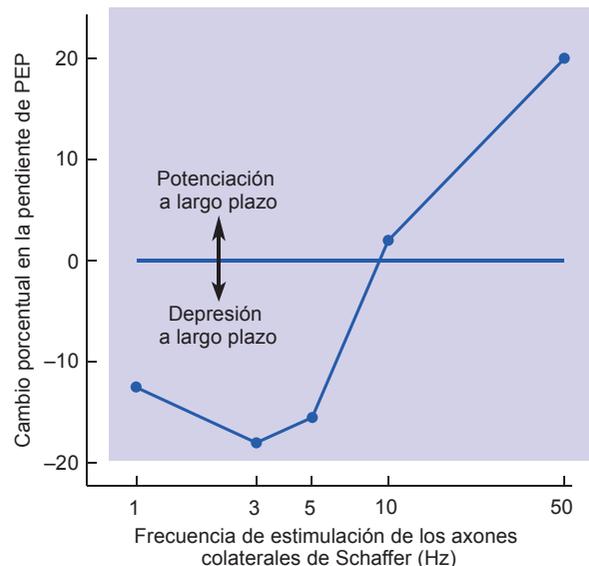
Ya se ha mencionado anteriormente que la estimulación de baja frecuencia de las aferencias sinápticas a una célula puede *disminuir* en lugar de aumentar la fuerza de sus sinapsis. Este fenómeno, llamado **depresión a largo plazo (DLP)**, también tiene una función en el aprendizaje. Según parece, los circuitos neurales que contienen recuerdos se establecen fortaleciendo ciertas sinapsis y debilitando otras. Dudek y Bear (1992) estimularon los axones colaterales de Schaffer aferentes a las neuronas de CA1 en secciones hipocámpicas con 900 pulsos de corriente eléctrica, administrada con una frecuencia de 1 a 50 Hz, y hallaron que las frecuencias por encima de 10 Hz ocasionaban potenciación a largo plazo, mientras que las frecuencias por debajo de 10 Hz inducían depresión a largo plazo. Ambos efectos resultaban bloqueados cuando se aplicaba AP5, un bloqueante del receptor NMDA; por lo tanto, ambos efectos requieren la activación de este tipo de receptores (véase la **Figura 8.17**).

**depresión a largo plazo (DLP)** Disminución a largo plazo de la excitabilidad de una neurona a una aferencia sináptica determinada debido a la estimulación del botón terminal mientras la membrana postsináptica está hiperpolarizada o solo ligeramente despolarizada.

#### Figura 8.17 ► Potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo

El gráfico muestra los cambios de sensibilidad de las sinapsis entre los axones colaterales de Schaffer con las células piramidales de CA1 después de la estimulación eléctrica con diversas frecuencias.

(Modificado de Dudek, S. M. y Bear, M. F., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1992, 89, 4.363-4.367.)



Diversos estudios han demostrado la existencia de depresión *asociativa* a largo plazo, que se produce cuando las aferencias sinápticas se activan al mismo tiempo que la membrana postsináptica está, o bien débilmente despolarizada, o bien hiperpolarizada (Debanne, Gähwiler y Thompson, 1994; Thiels y cols., 1996).

Como hemos visto, la forma más habitualmente estudiada de potenciación a largo plazo implica un aumento de la cantidad de receptores AMPA en la membrana postsináptica de las espinas dendríticas. La depresión a largo plazo, al parecer, implica lo opuesto: una *disminución* de la cantidad de receptores AMPA en esas espinas (Caroll y cols., 1999). Y del mismo modo que los receptores AMPA se insertan en las espinas dendríticas durante la PLP, son retirados de las espinas en vesículas durante la DLP (Lüscher y cols., 1999).

En el campo CA1, la depresión a largo plazo, al igual que la potenciación a largo plazo, implica la activación de receptores NMDA, y el AP5 bloquea su establecimiento. ¿Cómo puede la activación de un mismo receptor producir efectos opuestos? Lisman (1989) sugirió una respuesta, defendiendo que la estimulación de baja frecuencia, sostenida, de las sinapsis de las células piramidales de esta región que produce DLP produciría un aumento, modesto pero prolongado, del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular; mientras que la estimulación intensa de alta frecuencia que produce DLP provocaría un aumento mucho mayor de  $\text{Ca}^{+2}$ . Quizá, un aumento mayor o menor de iones de calcio intracelular activa diferentes mecanismos.

Los datos a favor de esta hipótesis proceden de un estudio realizado por Liu y cols. (2004). Los receptores NMDA presentan, al menos, dos formas. Una de ellas contiene un tipo de subunidad y la otra contiene otro tipo diferente. Liu y sus colegas encontraron que una sustancia que bloquea un tipo de receptor NMDA impedía la PLP y que una sustancia que bloquea el otro tipo de receptor NMDA impedía la DLP. Los receptores que producen PLP permiten un

flujo hacia el interior de la célula de grandes cantidades de  $\text{Ca}^{+2}$  si se les estimula repetidamente durante un corto periodo de tiempo. Por el contrario, los receptores que producen DLP permiten que entre en la célula menos cantidad de calcio, pero si se les estimula lentamente durante largo tiempo permiten que se produzca un aumento, modesto pero prolongado, del calcio intracelular.

## Otras formas de potenciación a largo plazo

La potenciación a largo plazo se descubrió en la formación hipocámpica y se ha estudiado más en esta región que en otras, pero también ocurre en otras partes del cerebro. Más adelante en este capítulo revisaremos el papel de la PLP en tipos particulares de aprendizaje. En algunas de estas regiones, no en todas, la PLP es iniciada por la estimulación de los receptores NMDA. Por ejemplo, en la formación hipocámpica, la concentración más alta de receptores NMDA se encuentra en el campo CA1 y en la circunvolución dentada. Sin embargo, se encuentran muy pocos receptores NMDA en la región del campo CA3 que recibe *input* de fibras musgosas de la circunvolución dentada (Monaghan y Cotman, 1985). La estimulación de alta frecuencia de las fibras musgosas produce una PLP que decae gradualmente a lo largo de un periodo de varias horas (Lynch y cols., 1991). El AP5, sustancia que bloquea los receptores NMDA e impide el establecimiento de PLP en las neuronas del campo CA1, no tiene efectos sobre la PLP en el campo CA3. Todavía no se sabe cuál es el mecanismo responsable de la potenciación a largo plazo en el campo CA3. Además, la potenciación a largo plazo en el campo CA3 al parecer implica solo cambios sinápticos: no se observan alteraciones de la estructura de las espinas dendríticas después de que haya tenido lugar la PLP (Reid y cols., 2004).

### Resumen intermedio

#### Plasticidad sináptica: potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo

El estudio de la potenciación a largo plazo en la formación hipocámpica 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 se extiende desde la corteza entorrinal a través de la formación hipocámpica. La estimulación de alta frecuencia de los axones de este circuito fortalece las sinapsis: induce un aumento del tamaño de los PEP de las espinas dendríticas de las neuronas postsinápticas. También puede darse potenciación a largo plazo asociativa, proceso por el

cual las sinapsis débiles son fortalecidas por la acción de las fuertes. De hecho, lo único que se necesita para que ocurra la PLP es que la membrana postsináptica esté despolarizada al mismo tiempo que las sinapsis están activas.

En el campo CA1, en la circunvolución dentada y en otras varias regiones del cerebro, los receptores NMDA juegan un papel especial en la PLP. Estos receptores, sensibles al glutamato, controlan los canales de calcio pero solo pueden abrirlos si la membrana ya está despolarizada. Así, la acción conjunta de la despolarización de la membrana (por ejemplo, por una espiga dendrítica producida por la actividad de las sinapsis fuertes) y la activación de un receptor NMDA produce la entrada de iones de calcio. El aumento de

calcio activa diversas enzimas controladas por calcio, entre ellas la CaM-KII. Esta hace que se inserten receptores AMPA en la membrana de la espina dendrítica, aumentando así su sensibilidad al glutamato liberado por los botones terminales. Este cambio se acompaña de modificaciones estructurales de la forma de la espina dendrítica y del crecimiento de nuevas espinas, que establecen nuevas sinapsis. La PLP puede implicar asimismo cambios presinápticos, mediante la activación de la ON-sintasa, una enzima que se encarga de la producción de óxido nítrico. Este gas soluble puede difundirse a los terminales cercanos, donde facilita la liberación de glutamato. La potenciación a largo plazo duradera requiere la síntesis de proteínas. Las moléculas «etiquetadas» existentes en las espinas dendríticas potenciadas pueden captar las proteínas que se han producido en el soma celular e incorporarlas a la sinapsis.

La depresión a largo plazo ocurre cuando una sinapsis es activada en el momento en que la membrana

postsináptica está hiperpolarizada o solo ligeramente despolarizada. En el campo CA1, la PLP y la DLP se establecen mediante formas algo diferentes de receptores NMDA. Si la PLP y la DLP únicamente ocurrieran en la formación hipocámpica, su descubrimiento seguiría siendo un hallazgo interesante, pero el hecho de que también se produzcan en muchas otras regiones del cerebro sugiere que juegan un importante papel en muchos tipos de aprendizaje.

### Cuestión a considerar

El cerebro es el órgano más complejo del cuerpo y también es el más maleable. Cada experiencia deja al menos una pequeña huella, en forma de sinapsis modificadas. Cuando decimos algo a alguien o nos relacionamos con alguien de modo que la otra persona recordará, estamos (literalmente) modificando conexiones neuronales en el cerebro de esa persona. ¿Cuántas sinapsis cambian cada día?, ¿qué evita que memorias particulares sean confusas?

## 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. Los tipos más complejos de aprendizaje perceptivo se estudiarán en el último apartado de este capítulo, que se dedica al aprendizaje relacional.

### Aprender a reconocer estímulos

En los mamíferos con un encéfalo grande y complejo el reconocimiento visual de los objetos se efectúa mediante

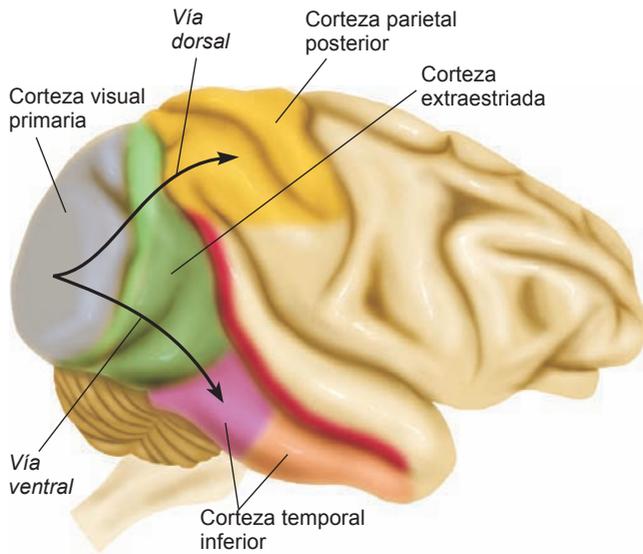
circuitos neuronales de la corteza visual asociativa. El aprendizaje visual puede darse muy rápidamente y la cantidad de elementos que pueden recordarse es enorme. De hecho, Standing (1973) mostró 10.000 diapositivas en color a un grupo de personas, encontrando que los sujetos eran capaces de reconocer la mayoría de ellas transcurridas varias semanas. Otros primates pueden recordar elementos que solo han visto durante unos cuantos segundos, y tal experiencia cambia la respuesta de neuronas de la corteza visual de asociación (Rolls, 1995b).

Como se vio en el Capítulo 3, la corteza visual primaria recibe información del núcleo geniculado lateral del tálamo y, tras el primer nivel de análisis, la información se envía a la corteza extraestriada, que rodea a la corteza visual primaria (corteza estriada). Después de analizar las características particulares de una escena visual, tales como forma, color y movimiento, las regiones específicas de la corteza extraestriada envían el resultado de su análisis al siguiente nivel de la corteza visual de asociación, que se divide en dos vías. La *vía ventral*, implicada en el reconocimiento de los objetos, continúa su recorrido por la zona ventral de la corteza temporal inferior, mientras que la *vía dorsal*, implicada en la percepción de la localización de los objetos, continúa su recorrido por la zona dorsal de la corteza parietal posterior. Como han propuesto algunos investigadores, la vía ventral se encarga de reconocer *qué* es el objeto percibido visualmente, mientras que la vía dorsal se encarga de reconocer *dónde* aparece dicho objeto (véase la *Figura 8.18*).

Muchos estudios han demostrado que las lesiones que dañan la corteza temporal inferior —parte de la vía ventral— alteran la capacidad de discriminar entre

**Figura 8.18** ▶ Principales divisiones de la corteza visual del macaco de la India

Las flechas rojas indican la dirección principal del flujo de información en la vía dorsal y la vía ventral.



diferentes estímulos visuales. Estas lesiones deterioran la capacidad de percibir (y, por lo tanto, de aprender a reconocer) tipos particulares de información visual. Como vimos en el Capítulo 3, las personas con lesiones en la corteza temporal inferior pueden tener una visión excelente, pero no pueden reconocer objetos familiares y cotidianos, tales como tijeras, alfileres o bombillas, ni los rostros de familiares y amigos.

El aprendizaje perceptivo implica claramente cambios en las conexiones sinápticas de la corteza de asociación visual que establecen nuevos circuitos neurales —cambios tales como los descritos en el apartado anterior de este capítulo—. Más tarde, cuando se ve otra vez el mismo estímulo y se transmite a la corteza la misma pauta de actividad, dichos circuitos se vuelven a activar. Esa actividad es la base del reconocimiento del estímulo —la «lectura» de la memoria visual, por así decirlo—. Por ejemplo, Yang y Maunsell (2004) entrenaron a monos en la detección de pequeñas diferencias en estímulos visuales cuyas imágenes se proyectaban en una región específica de la retina. Después de terminar el entrenamiento, los monos pudieron detectar diferencias mucho menores que las que podían detectar cuando lo comenzaron. Sin embargo, no pudieron detectar dichas diferencias cuando los patrones se proyectaban a otras regiones de la retina. Los registros de neuronas individuales de la corteza visual de asociación mostraron que las propiedades de respuesta de las neuronas que recibieron información de la región «entrenada» de la retina —pero no de otras regiones— se habían hecho sensibles a pequeñas

diferencias de los estímulos. Está claro que los circuitos neurales de dicha región habían sido modificados por el entrenamiento.

Revisemos algunos datos procedentes de estudios con seres humanos a favor de la hipótesis de que la activación de circuitos neurales de la corteza sensitiva de asociación establece la «lectura» de la memoria perceptiva. Hace muchos años, Penfield y Perot (1963) descubrieron que al estimular la corteza visual y auditiva de asociación cuando se estaba realizando a los pacientes cirugía de la epilepsia, estos relataban recuerdos de imágenes o sonidos —por ejemplo, imágenes de una calle conocida o el sonido de la voz de su madre—. (La cirugía de la epilepsia se realiza bajo anestesia local, de modo que los cirujanos pueden comprobar el efecto de la estimulación cerebral en las funciones cognitivas de los pacientes).

Las lesiones de las regiones del cerebro que participan en la percepción visual no solo perjudican la capacidad de reconocer estímulos visuales, sino que también alteran las memorias de la persona de las características visuales de estímulos conocidos. Por ejemplo, Vandembulcke y cols. (2006) encontraron que el paciente J. A., que había sufrido una lesión en la circunvolución fusiforme derecha, tenía un bajo rendimiento en tareas que requerían dibujar o describir las características visuales de diversos animales, frutas, hortalizas, herramientas, vehículos o muebles. Sus otras capacidades cognitivas, incluida la de describir características no visuales de los objetos, eran normales. Además, en un estudio con RMf se encontró que, cuando se pidió a sujetos normales de control que realizaran las tareas visuales que J. A. había realizado mal, se observaba activación de la región cerebral correspondiente a la zona lesionada del cerebro de J. A.

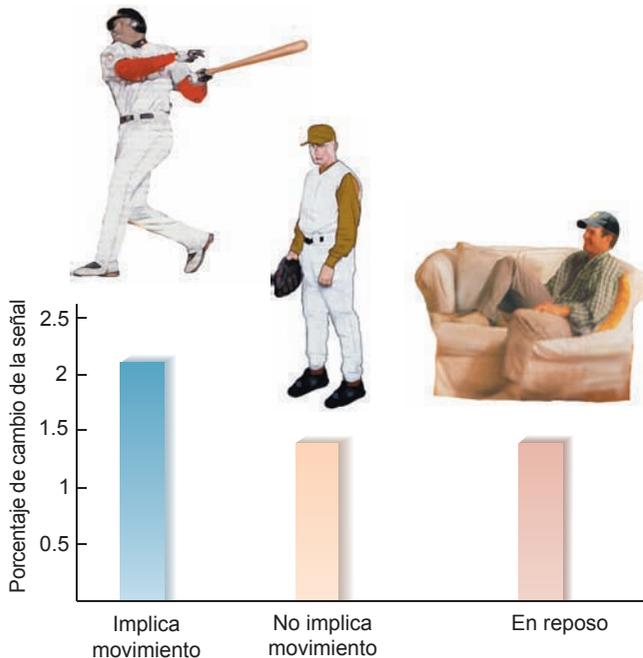
Kourtzi y Kanwisher (2000) encontraron que tipos específicos de información visual pueden activar regiones muy específicas de la corteza visual de asociación. Tal como se vio en el Capítulo 3, una región de la corteza visual asociativa, TM/TSM, desempeña un papel fundamental en la percepción del movimiento. Los investigadores enseñaron a sujetos fotografías que implicaban movimiento —por ejemplo, un atleta preparado para lanzar un disco— y observaron que imágenes como esas, pero no imágenes de personas en reposo, activaban el área TM/TSM. 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 8.19*).

En un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Goldberg, Perfetti y Schneider (2006), se les plantearon a los sujetos cuestiones que implicaban información visual, auditiva, táctil y gustativa. Los

**Figura 8.19 ▶ Prueba de recuperación de memoria visual del movimiento**

Las barras representan el nivel de activación, determinado con RMf, de TM/TSM, región de la corteza visual que responde al movimiento. Los sujetos miraron fotografías de escenas estáticas o escenas que implicaban movimiento, similares a las que aquí se muestran.

(Modificado de Kourtzi, S. A. y Kanwisher, N., *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2000, 12, 48-55.)



investigadores encontraron que el hecho de responder a las preguntas activaba las regiones de la corteza de asociación implicadas en la percepción de la información sensitiva pertinente. Por ejemplo, preguntas relativas al sabor activaban la corteza gustativa, preguntas relativas a información táctil activaban la corteza somatosensitiva y preguntas sobre información visual y auditiva activaban la corteza visual y auditiva de asociación.

## 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 una plaza 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 acaba de explicar, *aprender* a reconocer un estímulo conlleva que se den cambios sinápticos en las regiones correspondientes de la corteza sensitiva asociativa, las cuales establecen nuevos circuitos neuronales. El *reconocimiento* de un estímulo tiene lugar cuando las aferencias sensitivas activan esta serie de circuitos neuronales. 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 produce cambios en la fuerza sináptica de los circuitos neuronales de la región facial fusiforme de la 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 la actividad mantenida de estos circuitos (o de circuitos relacionados).

Estudios de neuroimagen funcional han comprobado que retener tipos específicos de memorias visuales a corto plazo implica la activación de regiones específicas de la corteza visual de asociación. Una región de la vía ventral, el *área facial fusiforme*, interviene en el reconocimiento de rostros; y otra región, el *área de lugar parahipocámpica*, participa en el reconocimiento de lugares. En un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Ranganath, DeGutis y D'Esposito (2004), se encontraron pruebas de que la memoria a corto plazo de rostros y lugares específicos se asociaba con actividad neural en dos regiones diferentes de la vía ventral de la corteza visual de asociación. Los investigadores entrenaron a los sujetos en una tarea de emparejamiento demorado con la muestra, la cual requería que recordaran lugares y rostros durante un corto periodo

**memoria a corto plazo** Recuerdo de un estímulo o un acontecimiento que perdura un corto periodo de tiempo.

de tiempo. En una **tarea de emparejamiento demorado con la muestra**, se le presenta a un sujeto un estímulo (la muestra) y después de un intervalo temporal (demora) el sujeto ha de indicar cuál de las diversas alternativas es igual que la de la muestra. Ranganath y sus colaboradores encontraron que los recuerdos a corto plazo de los rostros activaban el área facial fusiforme, mientras que los recuerdos a corto plazo de los lugares activaban el área de lugar parahipocámpica (véase la **Figura 8.20**).

Como se mencionó en el Capítulo 3, 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 cerebro que altera la actividad neural, interfiriendo así 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 bien 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 vía ventral o a la vía dorsal durante el periodo de demora, después de que el estímulo de muestra se hubiera retirado. Hallaron que, tal como se esperaba, la estimulación de la vía ventral interfería la memoria a corto plazo de configuraciones visuales, mientras que la estimulación de la vía dorsal alteraba la memoria a corto plazo de la localización.

Aunque los circuitos neurales que permiten aprender a reconocer estímulos específicos al parecer residen en la corteza visual de asociación, la memoria perceptiva a corto plazo implica también a otras regiones cerebrales, especialmente la corteza prefrontal. Miyashita (2004) sugiere que la función de la corteza prefrontal en la memoria a corto plazo es «manejar y organizar la información que ha-de-ser-recordada, elaborar estrategias para recuperarla y también supervisar el resultado» de esos procesos.

Un ejemplo de este papel se observó en el estudio de neuroimagen funcional realizado por Blumenfeld y Ranganarh (2006). Los investigadores mostraron a los sujetos grupos de tres palabras dispuestas verticalmente. Las palabras eran nombres de animales o de objetos tangibles, tales como *búho*, *almohada* o *mofeta*. Encima de cada conjunto de tres palabras había un rótulo que decía «Repasar o Reordenar». En la condición de «Repasar» los sujetos debían intentar recordar las palabras simplemente repasándolas sin pronunciarlas —repitiéndose a sí mismos en silencio las palabras—. En la condición de «Reordenar», se les dijo a los sujetos que colocaran las tres palabras conforme al peso relativo de los elementos que significaban. Por ejemplo, si las tres palabras eran «araña, tanque, jarra» las debían recordar cómo «araña, jarra, tanque». Después de un

periodo de demora, una de las palabras que acababan de ver se presentaba junto con un número y los sujetos tenían que decir si el número indicaba o no la posición de la palabra en la secuencia. Por ejemplo, «tanque» debería estar en la posición 2 después de que las palabras «araña, tanque, jarra» se hubieran reordenado de acuerdo al peso.

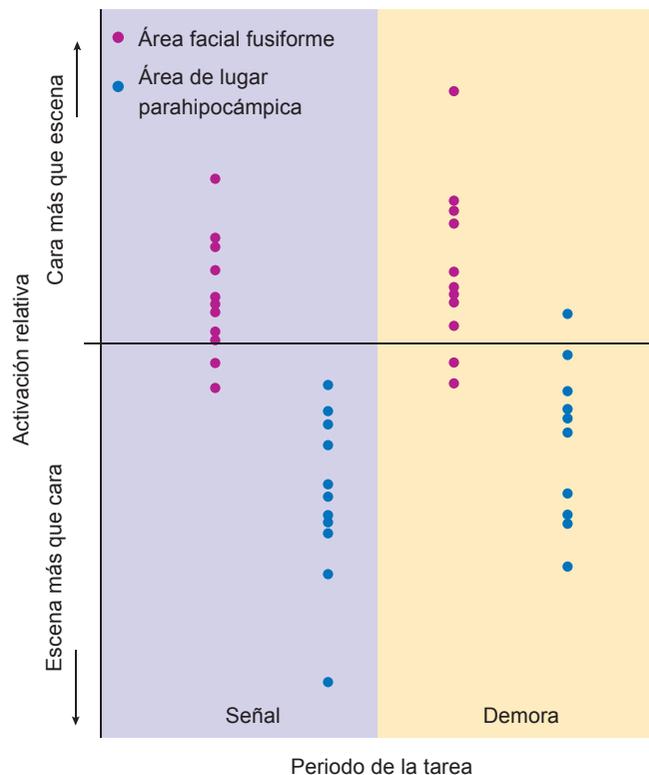
Blumenfeld y Ranganarh encontraron que la región dorsolateral de la corteza prefrontal se activaba durante los ensayos de «Reordenar». De hecho, cuando se examinó a los sujetos más tarde, después del escáner cerebral, era más probable que recordasen las palabras de los ensayos de «Reordenar» que se acompañaron de la mayor cantidad de activación en esta región cerebral.

**tarea de emparejamiento demorado con la muestra** Tarea que requiere que el sujeto indique cuál de varios estímulos es el que acaba de percibir.

**Figura 8.20** ▶ Memoria perceptiva a corto plazo

El área facial fusiforme y el área de lugar parahipocámpica son activadas por información sobre caras o lugares almacenada en la memoria a corto plazo durante los periodos de presentación de la señal y de demora de una tarea de emparejamiento demorado con la muestra.

(Modificado de Ranganath, C., DeGutis, J. y D'Exposito, M., *Cognitive Brain Research*, 2004, 20, 37-45.)



## Resumen intermedio

### Aprendizaje perceptivo

El aprendizaje perceptivo ocurre como resultado de cambios en las conexiones sinápticas en el interior de la corteza sensitiva de asociación. Las lesiones de la corteza temporal inferior —el nivel superior de la vía ventral de la corteza visual de asociación— alteran el aprendizaje perceptivo visual. Estudios de neuroimagen funcional realizados con seres humanos han demostrado que la recuperación de recuerdos de imágenes, sonidos, movimientos o localizaciones espaciales activan las regiones correspondientes de la corteza de asociación sensitiva.

La memoria perceptiva a corto plazo implica la actividad mantenida de neuronas de la corteza sensitiva de asociación. En estudios de neuroimagen funcional se ha comprobado que la retención de tipos específicos de memoria visual a corto plazo implica la actividad de regiones específicas de la corteza visual de asociación. La estimulación magnética transcraneal de diversas regiones

de la corteza sensitiva de asociación humana altera los recuerdos perceptivos a corto plazo. La corteza prefrontal también participa en el procesamiento de la memoria a corto plazo. Esta región codifica la información relacionada con los estímulos que han de recordarse y está implicada en el manejo y organización de la información en la memoria a corto plazo.

### Cuestiones a considerar

1. ¿Cuántas memorias perceptivas se mantienen en nuestro cerebro? ¿Cuántas imágenes, sonidos y olores podemos reconocer y cuántos objetos y superficies podemos identificar por el tacto? ¿Existe algún modo de que podamos estimar estas cantidades?
2. ¿Puede pensar en las ocasiones en las que vio algo que necesitaba recordar y lo hizo considerando la respuesta que tendría que dar, más que la imagen del estímulo que acababa de percibir?

## 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.

La amígdala forma parte de un importante sistema implicado en un tipo particular de aprendizaje estímulo-respuesta: las respuestas emocionales condicionadas clásicamente. Un estímulo aversivo, como puede ser una descarga eléctrica dolorosa en la pata, produce una serie de respuestas comportamentales, neurovegetativas y hormonales: paralización, aumento de la tensión arterial, secreción de hormonas del estrés suprarrenales, etcétera. Una respuesta emocional condicionada clásicamente se establece emparejando un estímulo neutro (como puede ser un tono de una frecuencia específica) con un estímulo aversivo (tal como una breve descarga en la pata). Como vimos en el Capítulo 6, después de que estos estímulos se emparejen, el tono se convierte en un EC: cuando se presenta solo provoca el mismo tipo de respuestas que el EI.

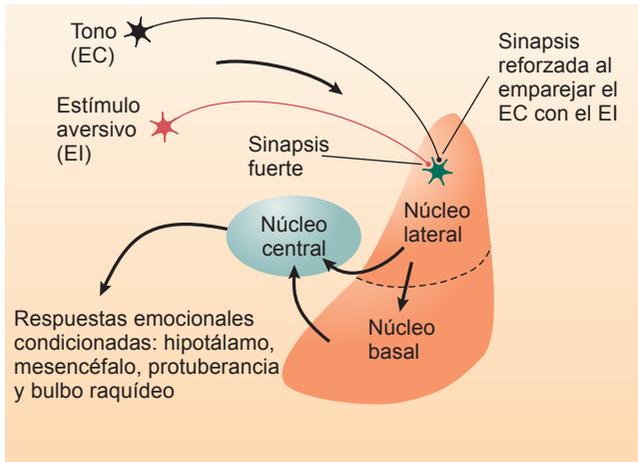
Una respuesta emocional condicionada puede ocurrir sin que participe la corteza auditiva (LeDoux y cols., 1984); así pues, limitaremos la exposición a los componentes subcorticales de este proceso. La información sobre el EC (el tono) llega al núcleo lateral de la amígdala. Este núcleo también recibe información del EI (la descarga en la pata), procedente del sistema somatosensitivo. Por lo tanto, estas dos fuentes de información convergen en el núcleo lateral, lo cual significa que los cambios sinápticos responsables del aprendizaje pueden tener lugar en esta zona.

En la Figura 8.21 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 somatosensitiva 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 8.21*).

Esta hipótesis ha recibido un apoyo considerable. Las lesiones del núcleo lateral o central de la amígdala alteran las respuestas emocionales condicionadas en las que intervienen un estímulo auditivo sencillo como EC y

Figura 8.21 ▶ Respuestas emocionales condicionadas

La figura muestra dónde ocurren probablemente los cambios de fuerza sináptica producidos por la respuesta emocional condicionada clásicamente derivada de emparejar un tono con una descarga eléctrica en la pata.



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 al parecer tienen lugar en este circuito.

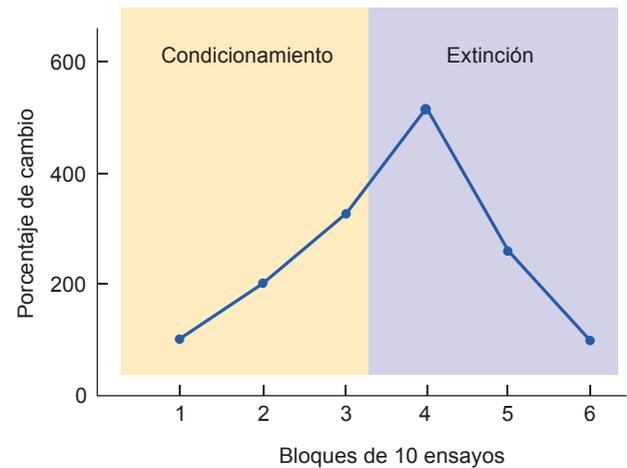
Quirk, Repa y LeDoux (1995) encontraron pruebas de cambios sinápticos en el núcleo lateral de la amígdala. Registraron la actividad de las neuronas de este núcleo en ratas con libertad de movimiento antes, durante y después de emparejar un tono con una descarga en una pata. Después de unos cuantos ensayos, las neuronas se hicieron más sensibles al tono y muchas neuronas que previamente no habían respondido a él comenzaron a hacerlo. Cuando presentaron repetidamente el tono sin descarga en la pata, la respuesta se extinguió y la frecuencia de descarga de las neuronas del núcleo lateral volvió a los niveles iniciales (véase la **Figura 8.22**). Maren (2000) confirmó estos resultados y también encontró que existía una relación entre la magnitud del aumento de la frecuencia de descarga de las neuronas del núcleo lateral y la magnitud de la respuesta emocional condicionada.

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 PLP. La PLP en muchas partes del cerebro —incluida la amígdala— se lleva a cabo mediante la activación de receptores NMDA. Rodrigues, Schafe y LeDoux (2001) utilizaron una sustancia que bloquea la subunidad NR2B del receptor NMDA y encontraron que la infusión de esta sustancia en la amígdala lateral impedía la adquisición de

Figura 8.22 ▶ Condicionamiento clásico en la amígdala lateral

El gráfico representa el cambio en la frecuencia de descarga de neuronas de la amígdala lateral en respuesta al tono, en comparación con los valores iniciales.

(Modificado de Quirk, G. J., Repa, J. C. y LeDoux, J. E., *Neuron*, 1995, 15, 1.029-1.039.)



una respuesta emocional condicionada. Por tanto, las inyecciones de sustancias que bloquean la PLP en la amígdala impiden la adquisición de respuestas emocionales condicionadas.

Rumpel y cols. (2005) utilizaron un virus inocuo para insertar un gen para un tinte fluorescente acoplado a una subunidad del receptor AMPA en la amígdala lateral de ratas. Emparejaron un tono con una descarga, estableciendo así una respuesta emocional condicionada, y encontraron que la experiencia de este aprendizaje hacía que los receptores AMPA se dirigieran a las espinas dendríticas de las sinapsis entre las neuronas de la amígdala lateral y los axones que proporcionan *input* auditivo. Los investigadores también insertaron un gen para un tinte fluorescente acoplado a una subunidad anómala del receptor AMPA en la amígdala lateral, y esta subunidad impidió que los receptores AMPA fueran impulsados a las espinas dendríticas. En consecuencia, no se produjo el condicionamiento. De hecho, la infusión en la amígdala lateral de una amplia serie de sustancias que impiden la potenciación a largo plazo en este núcleo altera la adquisición de una respuesta emocional condicionada (Rodrigues, Schafe y LeDoux, 2004; Schafe y cols., 2005; Schafe, Doyère y LeDoux, 2005). Los resultados de estos estudios apoyan la conclusión de que la PLP en la amígdala lateral, mediada por receptores NMDA, juega un papel decisivo en el establecimiento de respuestas emocionales condicionadas.

## Resumen intermedio

### Condicionamiento clásico

Ya se ha estudiado la respuesta emocional condicionada en el Capítulo 6 y en el apartado anterior de este capítulo, en el que 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 se conecta, directamente y a través del núcleo basal y del núcleo basal accesorio, con el núcleo central, el cual se conecta con regiones del cerebro que

controlan 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 infusión de sustancias químicas que bloquean la PLP en el núcleo lateral bloquea el establecimiento de respuestas emocionales condicionadas.

## CONDICIONAMIENTO INSTRUMENTAL

El condicionamiento instrumental (u operante) es el medio a través del cual los seres humanos (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 este apartado primero se describen las vías neurales implicadas en el condicionamiento instrumental y luego se analiza la base neural del refuerzo.

### Núcleos 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 sensitiva 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 sensitiva de asociación y la corteza motora de asociación: conexiones transcorticales directas (conexiones de un área de la corteza cerebral con otra) y conexiones a través de los núcleos basales y el tálamo. (También hay una tercera vía, que implica al cerebelo y al tálamo, pero hasta hace poco los neurocientíficos apenas han prestado atención a su papel en el condicionamiento instrumental). Parece ser que ambas vías participan en el condicionamiento instrumental, aunque desempeñan papeles diferentes.

Junto con la formación hipocámpica, las conexiones transcorticales participan en la adquisición de memorias episódicas —memorias perceptivas complejas de secuencias de acontecimientos de los que fuimos testigos o que nos contaron—. (La adquisición de este tipo de memorias se estudia en el último apartado de este capítulo). 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— y ahora dejo de apretar el embrague —¡oh! se ha calado—, tendría que haber dado más gas. Veamos, aprieto el embrague y 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, se «transfieren» a los núcleos basales. El proceso parece operar como sigue:

cuando llevamos a cabo deliberadamente una conducta compleja, los núcleos basales reciben información acerca de los estímulos presentes y de las respuestas que estamos dando. Al principio, los núcleos 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.

El neostriado —el núcleo caudado y el putamen— recibe información sensitiva 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 núcleos 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 otro componente de los núcleos 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 8.23**).

En estudios con animales de laboratorio se ha encontrado que las lesiones de los núcleos basales afectan al condicionamiento instrumental, pero no a otros tipos de aprendizaje. Por ejemplo, Fernández Ruiz y cols. (2001) destruyeron las zonas del núcleo caudado y del putamen que reciben información visual de la vía ventral y encontraron que a pesar de que las lesiones no alteraron el aprendizaje perceptivo visual, disminuyeron

la capacidad de los monos para aprender a dar una respuesta operante guiada visualmente.

Williams y Eskandar (2006) entrenaron a monos para mover una palanca de control en una dirección específica (izquierda, derecha, adelante o atrás) al ver un estímulo visual específico. Las respuestas correctas se reforzaron con un sorbo de zumo de frutas. A medida que los monos aprendían la tarea, aumentaba la frecuencia de descarga de neuronas individuales del núcleo caudado. De hecho, la actividad de las neuronas del núcleo caudado estaba relacionada con la tasa de aprendizaje de los animales. Cuando los investigadores aumentaron la activación de las neuronas del núcleo caudado mediante estimulación eléctrica de alta frecuencia y baja intensidad durante el periodo de refuerzo, los monos aprendieron más rápidamente una asociación estímulo-respuesta determinada. Estos resultados proporcionan más pruebas a favor de que los núcleos basales intervienen en el condicionamiento instrumental.

Como vimos en el apartado previo, la potenciación a largo plazo parece jugar un papel crucial en el condicionamiento clásico. Esta forma de plasticidad sináptica al parecer participa asimismo en el condicionamiento instrumental. Packard y Theater (1997) encontraron que si se bloquean los receptores NMDA de los núcleos basales inyectando AP5, el aprendizaje guiado por una clave visual simple resulta afectado.

## Refuerzo

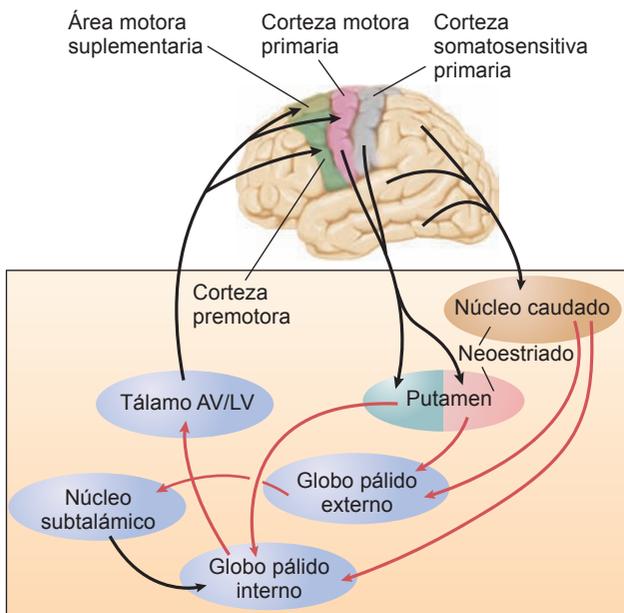
En aprendizaje nos proporciona un medio para beneficiarnos de nuestra propia experiencia —de dar respuestas que tengan consecuencias favorables—. Cuando suceden cosas buenas (es decir, cuando ocurren estímulos reforzantes), se activan los mecanismos cerebrales del refuerzo y se facilita que se establezcan cambios sinápticos. El descubrimiento de la existencia de tales mecanismos del refuerzo se dio por casualidad.

## Circuitos neurales implicados en el refuerzo

El 1954, James Olds, un joven profesor ayudante, y Peter Milner, un estudiante universitario, intentaron averiguar si la estimulación eléctrica de la formación reticular facilitaría en ratas el aprendizaje de un laberinto. Tenían pensado activar brevemente el dispositivo de estimulación cada vez que el animal llegara a una encrucijada en el laberinto. Sin embargo, en primer lugar, tenían que asegurarse de que la estimulación no fuera aversiva, ya que sin duda alguna un estímulo aversivo interferiría en el aprendizaje. Según informó Olds:

«Aplicué una breve descarga de corriente eléctrica sinusoidal de 60 Hz cada vez que el animal

**Figura 8.23** ▶ Núcleos basales y sus conexiones



entraba en una esquina del recinto. El animal no se apartó de dicha esquina, sino que volvió rápidamente a ella después de una breve salida tras la primera estimulación, y volvió aún más rápidamente después de una salida todavía más breve tras la segunda estimulación. Cuando se le aplicó la tercera estimulación eléctrica, parecía claro que el animal volvía a por más». (Olds, 1973, p. 81).

Al darse cuenta de que habían encontrado algo importante, Olds y Milner decidieron dejar a un lado su experimento original y estudiar el fenómeno que habían descubierto. En investigaciones posteriores se descubrió que, aunque existen varios mecanismos de refuerzo diferentes, la actividad de las neuronas dopaminérgicas juega un papel particularmente importante en el refuerzo. El sistema mesolímbico de neuronas dopaminérgicas se origina en el **área tegmental ventral (ATV)** del mesencéfalo y proyecta en dirección rostral a varias regiones del prosencéfalo, entre las que se incluyen la amígdala, el hipocampo y el **núcleo accumbens (NAC)**. Este núcleo se localiza en el prosencéfalo basal, en posición rostral respecto al área preóptica e inmediatamente adyacente al *septum*. (De hecho, el nombre completo de esta región es núcleo *accumbens septi*, o «núcleo inclinado hacia el área septal»). (Véase la **Figura 8.24**). Las neuronas del NAC proyectan a la parte ventral de los núcleos basales, los cuales, como acabamos de ver, están implicados en el aprendizaje. El sistema mesocortical también

interviene en el refuerzo. Este sistema se origina asimismo en el área tegmental ventral, pero proyecta a la corteza prefrontal, la corteza límbica y el hipocampo.

En el Capítulo 2 se describió una técnica de investigación, denominada *microdiálisis*, que permite al investigador analizar el contenido del líquido intersticial en una región específica del cerebro. 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 amfetamina, ocasionan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (Moghaddam y Bunney, 1989; Nakahara y cols., 1989; Phillips y cols., 1992). (El haz prosencefálico medial conecta el área tegmental ventral con el núcleo *accumbens*. Véase la **Figura 8.24**). En estudios de microdiálisis también se ha observado que refuerzos naturales, como el agua, la 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 refuerzos naturales.

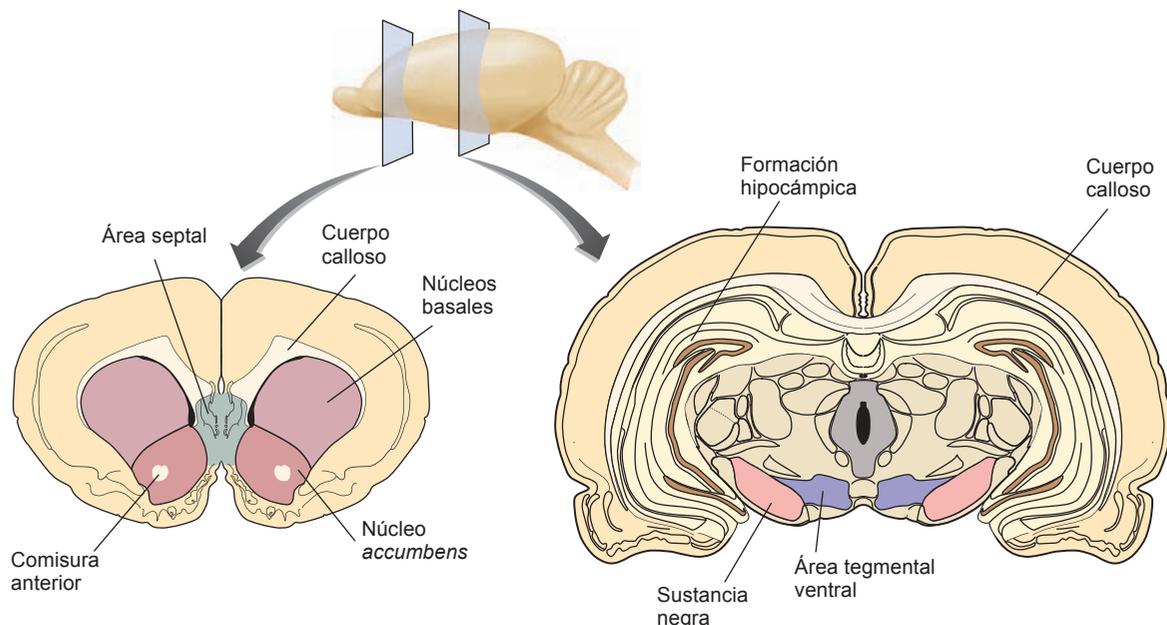
**área tegmental ventral (ATV)** Grupo de neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo ventral cuyos axones forman el sistema mesolímbico y el mesocortical. Juega un papel decisivo en el refuerzo.

**núcleo accumbens** Núcleo del prosencéfalo basal cercano al *septum*. Recibe botones terminales que segregan dopamina pertenecientes a neuronas del área tegmental ventral y se piensa que está implicado en el refuerzo y la atención.

**Figura 8.24** ▶ Área tegmental ventral y núcleo accumbens

Esquemas de secciones del encéfalo de rata en los que se indica la localización de estas regiones.

(Modificado de Swanson, L. W.: *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. New York: Elsevier, 1992.)



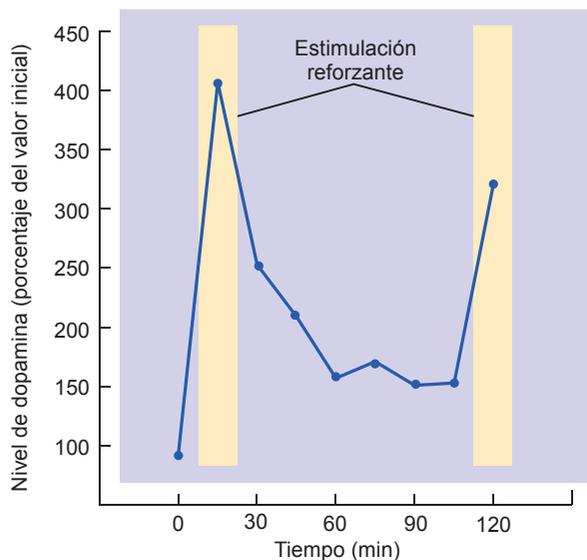
Aunque no se instalan sondas de microdiálisis en el cerebro humano con fines experimentales, los estudios de neuroimagen funcional han demostrado que los sucesos reforzantes activan el núcleo *accumbens* en los seres humanos. Por ejemplo, Knutson y cols. (2001) descubrieron que este núcleo se hace más activo (y, posiblemente, libera 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 provocar que se libere dopamina en varias partes del cerebro, 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 juegan un papel también en el estrés. Además, dado que la estimulación de tantas regiones cerebrales resulta reforzante, el sistema mesolímbico es solo uno de los muchos sistemas de refuerzo. Poco se sabe acerca de otros posibles mecanismos.

### Figura 8.25 ▶ Dopamina y refuerzo

La liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, determinada mediante microdiálisis, se produce cuando una rata presiona una palanca, lo que estimula eléctricamente el área tegmental ventral.

(Modificado de Phillips, A. G., Cury, A., Fiorino, D., LePiane, F. G., Brown, E. y Fibiger, H. C., *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1992, 654, 199-206.)



## Funciones del sistema de refuerzo

Un sistema de refuerzo ha de realizar dos funciones: detectar la presencia de un estímulo reforzante (esto es, reconocer que acaba de suceder algo bueno) y fortalecer las conexiones entre las neuronas que detectan el estímulo discriminativo (por ejemplo, ver una palanca) y las neuronas que producen la respuesta instrumental (presionar la palanca). (Véase la **Figura 8.25**).

Asumiendo que este supuesto mecanismo es correcto, sigue habiendo varias preguntas: ¿qué activa las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo y hace que sus botones terminales liberen dopamina?, ¿qué papel juega 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 sugieren algunas respuestas preliminares a estas cuestiones.

**Detección de estímulos reforzantes** El refuerzo se produce cuando los 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 animal 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 del estado del animal.

Los estudios de Schultz y su equipo, en los que registraron la actividad de neuronas dopaminérgicas del núcleo *accumbens*, indicaron que el sistema de refuerzo al parecer es 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 líquido sabroso). 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. Además, si un estímulo reforzante no ocurría cuando se esperaba, la actividad de las neuronas dopaminérgicas disminuía de repente (Day y cols., 2007). En un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Berns y cols. (2001), se obtuvieron resultados similares en seres humanos. La Figura 8.26 muestra que cuando se vertía 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 8.26**).

Los estudios de Schultz y colaboradores sugieren que la activación de las neuronas dopaminérgicas del ATV comunica a otros circuitos del cerebro 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. Por el contrario, si ya se espera que se administre el reforzador, entonces no hay nada que aprender.

En ciertas condiciones, parece ser que la novedad en sí misma activa las neuronas dopaminérgicas y facilita la potenciación a largo plazo y el aprendizaje. Por ejemplo, Li y cols. (2003) encontraron que la potenciación a largo plazo podía establecerse más fácilmente en el campo CA1 de las ratas a las que se acaba de exponer brevemente a un nuevo entorno: una sustancia que bloquea los receptores de dopamina impidió este incremento. Un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Schott y cols. (2004), investigó el efecto de la novedad en el aprendizaje de seres humanos. En la primera parte del experimento, los sujetos realizaron una tarea que les familiarizó con varias configuraciones de estímulos. Después, los sujetos leyeron palabras que se les presentaron junto con localizaciones que eran tanto familiares como novedosas. Las localizaciones novedosas

activaron el tegmento ventral, y cuando se les solicitó más tarde que recordaran las palabras, recordaron más aquellas que se habían presentado en la localización novedosa, cuando las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo al parecer estaban activas.

Un estudio de neuroimagen funcional, de Knutson y Adcock (2005), observó que la anticipación de un estímulo reforzante (la oportunidad de ganar algún dinero) aumentaba la activación del tegmento ventral y alguna de las regiones a las que proyecta (incluyendo al núcleo *accumbens*) en seres humanos. Los investigadores encontraron que era más probable que los sujetos recordaran dibujos que habían visto mientras estaban anticipando la oportunidad de ganar algún dinero.

Como hemos visto, la corteza prefrontal proporciona un importante *input* al área tegmental ventral. Los botones terminales de los axones que conectan estas dos áreas segregan glutamato, un neurotransmisor excitador, y la actividad de estas sinapsis hace que las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral descarguen en salvas, lo que aumenta en gran manera la cantidad de dopamina que segregan en el núcleo *accumbens* (Gariano y Groves, 1988). La corteza prefrontal en general participa en la elaboración de estrategias, realizando planes, evaluando progresos hacia las metas y juzgando la adecuación de la propia conducta. Puede que la corteza prefrontal active el mecanismo de refuerzo cuando determina que la conducta en curso está llevando al organismo más cerca de sus metas; es decir, que la estrategia que se está empleando funciona correctamente.

Incluso conductas íntimas tales como pensar y planificar pueden estar sujetas a refuerzo. Por ejemplo, recuerde el lector la última vez que estaba reflexionando sobre un problema y repentinamente tuvo una idea que podría ayudarle a resolverlo. ¿Se sintió de pronto entusiasmado y contento? Sería interesante que pudiéramos registrar en tales momentos la actividad de los axones que se dirigen desde la corteza frontal al área tegmental ventral.

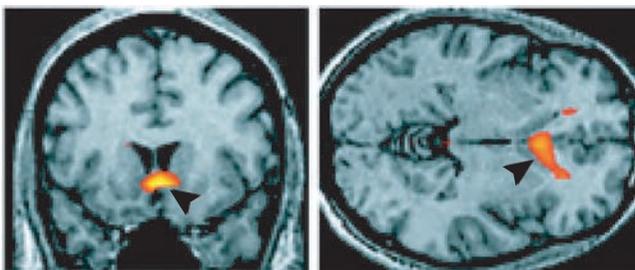
**Fortalecimiento de las conexiones neurales: dopamina y plasticidad neural** Al igual que el condicionamiento clásico, el condicionamiento instrumental involucra el fortalecimiento de sinapsis de neuronas que acaban de estar activadas. No obstante, el condicionamiento instrumental implica tres elementos: 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, ver la palanca—) activa sinapsis débiles sobre neuronas motoras responsables de un movimiento que hace apretar la palanca. El segundo elemento —la circunstancia

#### Figura 8.26 ▶ Refuerzos esperados y no esperados

Imágenes de RMf que muestran el efecto de refuerzos esperados y no esperados (sorbos de zumo de fruta) en la actividad del núcleo *accumbens* (flechas) de seres humanos.

(De Berns, G. S., McClure, S. M., Pagnoni, G. y Montague, P. R., *Journal of Neuroscience*, 2001, 21, 2793-2798. Reproducido con autorización.)



Recompensa esperada



Recompensa inesperada

particular que sucedió induciendo al animal a presionarla— activa sinapsis fuertes, haciendo que las neuronas descarguen. El tercer elemento entra en juego solo 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: solo si está presente pueden fortalecerse las sinapsis débiles. Parece ser que la dopamina desempeña esta función: varios estudios sugieren que la potenciación a largo plazo es imprescindible para que se dé el condicionamiento instrumental y que la dopamina refuerza la potenciación a largo plazo duradera.

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. Así, 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 las dos sustancias alteraba gravemente la capacidad de los animales para aprender dicha tarea. Knecht y cols. (2004) enseñaron a los sujetos de su estudio un vocabulario de palabras artificiales. El aprendizaje tuvo lugar de forma gradual, durante cinco sesiones diarias. Siguiendo un procedimiento de doble anonimato, a unos sujetos se les administró L-dopa 90 minutos antes de cada sesión y a otros se les dio placebo. (Como se sabe, la L-dopa es un precursor de la dopamina; la administración de esta sustancia aumenta la liberación de dopamina en el cerebro). Los sujetos que recibieron L-dopa aprendieron el vocabulario artificial más rápidamente, y lo recordaron mejor, que los que recibieron placebo.

Ya se mencionó antes que 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 el *objetivo* 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, esta 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 una sustancia 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 PLP en la corteza prefrontal así como en el núcleo *accumbens*. Gurden, Tassin y Jay (1999) descubrieron que la estimulación del ATV reforzaba la PLP, 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 PLP. En un estudio de Bissière, Humeau y Luthi (2003) se halló que la dopamina también facilita la PLP en la amígdala lateral. Estos experimentos aportaron más pruebas de que la dopamina juega un papel de modulación de la plasticidad sináptica en las regiones del cerebro que están implicadas en el aprendizaje.

## Resumen intermedio

### Condicionamiento instrumental

El condicionamiento instrumental comporta el fortalecimiento de conexiones entre circuitos neurales que detectan estímulos y circuitos neurales que producen respuestas. Parece ser que uno de los lugares en donde se producen estos cambios son los núcleos basales, especialmente los cambios responsables del aprendizaje de conductas automatizadas y rutinarias. Los núcleos basales reciben información sensitiva e información sobre la planificación del movimiento desde la neocorteza. El condicionamiento instrumental activa los núcleos basales; las lesiones de estos núcleos, o la infusión de una sustancia que bloquee los receptores NMDA allí existentes, alteran el condicionamiento instrumental.

Olds y Milner observaron que las ratas ejecutaban una respuesta que ocasionaba la administración de corriente eléctrica al cerebro 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 control neural del refuerzo pueden intervenir varios neurotransmisores, uno de ellos juega un papel 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.

Los estudios de microdiálisis han demostrado asimismo que los refuerzos naturales y los artificiales estimulan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. A su vez, los estudios de neuroimagen funcional han comprobado que los estímulos reforzantes activan el núcleo *accumbens* en seres humanos. El sistema de refuerzo dopaminérgico al parecer es activado por refuerzos inesperados o por estímulos que predicen que va a ocurrir un refuerzo. Situaciones tales como la novedad o la expectativa de un estímulo reforzante facilitan el aprendizaje. Puede que la corteza prefrontal juegue un papel en el refuerzo que produce el hecho de que nuestra conducta nos acerque a un objetivo.

La dopamina estimula la plasticidad sináptica facilitando la potenciación a largo plazo asociativa. Los datos existentes indican que la dopamina puede facilitar la potenciación a largo plazo en el núcleo *accumbens*, la amígdala y la corteza prefrontal.

#### Cuestión a considerar

¿Le ha ocurrido encontrarse reflexionando intensamente sobre un problema y que de pronto se le ocurriera una posible solución? ¿Hizo esa idea que se sintiese emocionado y contento? ¿Qué se habría observado si hubiera tenido una sonda de microdiálisis en el núcleo *accumbens*?

## APRENDIZAJE RELACIONAL

Hasta aquí, en este capítulo se han examinado tipos relativamente sencillos de aprendizaje, que pueden entenderse como cambios de los circuitos neuronales que detectan la presencia de determinados estímulos o como un fortalecimiento de las conexiones neuronales entre las neuronas que analizan información sensitiva y las que producen una respuesta. Pero la mayoría de los tipos de aprendizaje son más complejos: la mayor parte de los recuerdos de objetos y acontecimientos reales se relacionan con otras memorias. Ver una fotografía de un antiguo amigo puede hacer que se recuerde el sonido del nombre de la persona y los movimientos que se hacen al pronunciarlo. También puede recordar lo que se ha hecho con el amigo: lugares que se han visitado, conversaciones que se han mantenido, experiencias que se han compartido. Cada uno de estos recuerdos puede incluir una serie de acontecimientos, con imágenes visuales y sensaciones auditivas, que se podrán recordar en la secuencia adecuada. Obviamente, los circuitos neuronales de la corteza visual de asociación que reconocen la cara del amigo están conectados con circuitos de muchas regiones cerebrales, y estos circuitos se conectan con muchos otros. En este apartado se analizan las investigaciones sobre aprendizaje relacional, que incluyen el establecimiento y recuperación de recuerdos de acontecimientos, episodios y lugares.

### Amnesia anterógrada en seres humanos

Uno de los fenómenos más espectaculares e intrigantes que causan las lesiones cerebrales es la *amnesia anterógrada*. Esta, a primera vista, parece ser una incapacidad de aprender nueva información. No obstante, cuando se examina el fenómeno más detenidamente se observa

que las capacidades básicas de aprendizaje —aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta y aprendizaje motor— se conservan. Pero la capacidad de 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 base anatómica. En el apartado siguiente se analizan las investigaciones referentes a este tema realizadas con animales de laboratorio.

El término **amnesia anterógrada** se refiere a 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 el daño cerebral, pero no puede retener la información que ha recibido *después* del daño cerebral. 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 8.27**). Como se verá, la amnesia anterógrada pura es poco frecuente, ya que habitualmente se da también un cierto grado de amnesia retrógrada respecto a los sucesos ocurridos durante un periodo de tiempo previo al daño cerebral.

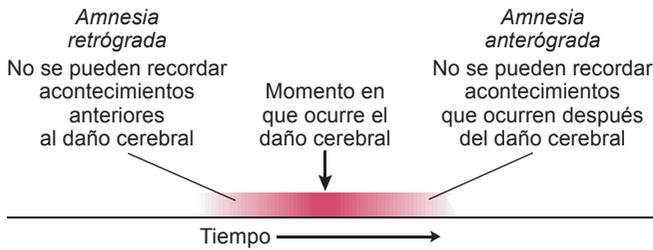
En 1889, Sergei Korsakoff, un médico ruso, describió por primera vez un grave deterioro de la memoria provocado por daño cerebral, trastorno que ha recibido su nombre. El síntoma más acentuado del **síndrome de Korsakoff** es una grave amnesia anterógrada: los pacientes parecen incapaces de fijar nuevos recuerdos, aunque todavía consiguen recordar los antiguos. Pueden

**amnesia anterógrada** Amnesia de los acontecimientos que ocurrieron después de una alteración cerebral, tal como traumatismo craneal o ciertas enfermedades cerebrales degenerativas.

**amnesia retrógrada** Amnesia de los acontecimientos que precedieron a una alteración cerebral, tal como traumatismo craneal o electrochoque.

**síndrome de Korsakoff** Amnesia anterógrada permanente causada por daño cerebral debido a alcoholismo crónico o malnutrición.

**Figura 8.27** ▶ Definición esquemática de amnesia retrógrada y amnesia anterógrada



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. Como se verá en el Capítulo 10, el síndrome de Korsakoff por lo general (pero no siempre) es consecuencia del alcoholismo crónico.

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. Al paciente H. M., cuyo caso se describió al comienzo de este capítulo, se le realizó una intervención de neurocirugía en un intento de tratar su grave epilepsia, que no podía controlarse ni siquiera con altas dosis de medicación anticonvulsiva. Parece ser que la epilepsia se debía a 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. Investigaciones posteriores concluyeron que el hipocampo era la estructura fundamental destruida por la cirugía. Desde que se descubrió que la lobectomía bilateral temporal medial provoca amnesia anterógrada, los neurocirujanos dejaron de hacerla y actualmente tienen la precaución de intervenir solo en uno de los lóbulos temporales.

La historia de H. M. y sus dificultades 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 el conjunto de alteraciones de este paciente:

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 podido recordar acontecimientos de etapas tempranas de su vida, no hubiera sabido cómo hablar ni cómo vestirse, etcétera.

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 determinada hipótesis sobre las funciones de la memoria: la memoria inmediata de un acontecimiento se retiene mediante la actividad neural, y la memoria a largo plazo se asienta 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.

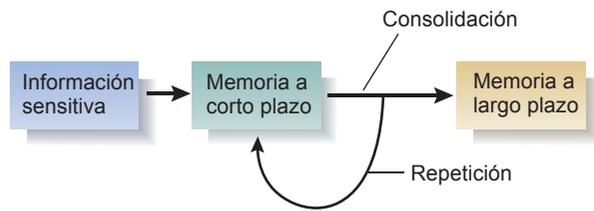
Como se verá, estas tres conclusiones son demasiado simples. Estudios posteriores de pacientes con amnesia anterógrada indican que los hechos son más complejos (y más interesantes) de lo que parecían en un principio. Pero para apreciar el significado de los hallazgos de investigaciones más recientes, se han de comprender estas tres conclusiones y recordar los datos que condujeron a ellas.

Como se mencionó anteriormente en este capítulo, muchos psicólogos opinan que el aprendizaje consta, al menos, de 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. 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.

El modelo más sencillo del proceso de memoria sostiene que la información sensitiva 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 así decirlo, se «solidifican» (véase la **Figura 8.28**).

**consolidación** Proceso mediante el cual las memorias a corto plazo se convierten en memorias a largo plazo.

**Figura 8.28** ▶ Modelo simplificado del proceso de aprendizaje



Ahora se pueden entender las conclusiones originales de Milner y colaboradores: si la memoria a corto plazo 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 hipocámpica en la memoria consiste en consolidar (convertir la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo).

## Capacidades de aprendizaje indemnes

El deterioro de la capacidad 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 representa una incapacidad total de aprendizaje. Cuando se instruye 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 este capítulo: aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta y aprendizaje motor. En un trabajo de revisión de la literatura, realizado por Spiers, Maguire y Burgess (2001), se resumieron 147 casos de amnesia anterógrada acordes con la siguiente descripción.

En primer lugar se analizará el aprendizaje perceptivo. En la Figura 8.29 se muestran dos de los elementos de una prueba para apreciar la capacidad de reconocer dibujos incompletos; obsérvese que los dibujos se van haciendo cada vez más completos (véase la **Figura 8.29**). 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. Al paciente H. M. se le aplicó esta prueba, y, cuando se le volvió a pasar una hora después, mostró una mejora considerable (Milner, 1970). Al aplicársela cuatro meses más tarde, *aún* seguía mostrando esta mejora.

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 en *MyPsychKit*

**mypsychkit**  
Where learning comes to life

### Animación 8.4

#### Tareas de memoria implícita

8.4: *Tareas de memoria implícita*).

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. (La mitad de los pacientes oyeron que uno de los hombres era el malo y la otra mitad escuchó que lo era el otro). Veinte días después, los pacientes con amnesia dijeron que les gustaba más la fotografía del hombre «amable» que la del «deshonesto».

**Figura 8.29** ▶ Ejemplos de dibujos incompletos

(Reproducido con autorización del autor y editor de Gollin, E. S.: «Developmental studies of visual recognition of incomplete objects». *Perceptual and Motor Skills*, 1960, 11, 289-298.)



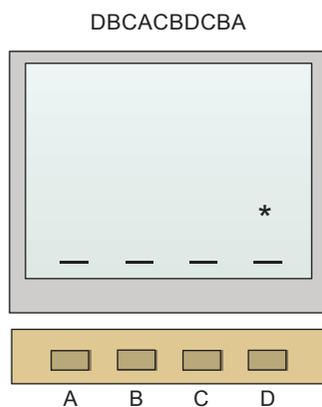
Los científicos han logrado demostrar asimismo que H. M. y otros sujetos con amnesia conservan la capacidad de aprendizaje estímulo-respuesta. Por ejemplo, Woodruff-Pak (1993) advirtió que H. M. y otro paciente con amnesia anterógrada podían aprender una respuesta de parpadeo adquirida mediante condicionamiento 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 instrumental —una tarea de discriminación visual en la que se le daba dinero cuando la respuesta era correcta—.

Por último, varios estudios han comprobado que pacientes con amnesia anterógrada tienen capacidad de aprendizaje motor. Por ejemplo, Reber y Squire (1998) averiguaron que sujetos con amnesia anterógrada podían aprender una secuencia de pulsación de teclas en una *tarea de tiempo de reacción en serie*. 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, este cambiaba a una nueva posición y ellos pulsaban la tecla correspondiente (véase la **Figura 8.30**).

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, esta 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

**Figura 8.30** ▶ Tarea de tiempo de reacción en serie

En el procedimiento seguido en el estudio de Reber y Squire (1998), los sujetos presionaban el botón siguiendo la secuencia indicada por el movimiento de un asterisco en la pantalla de un ordenador.



la secuencia, ya que si esta cambiaba su rendimiento disminuía. Los sujetos con amnesia aprendieron la tarea exactamente igual que los sujetos normales.

En un estudio de Cavaco y cols. (2004) se aplicó a pacientes amnésicos una serie de tareas que reproducían actividades del mundo real, tales como tejer, dibujar figuras, utilizar una palanca que controlaba una presentación en vídeo o verter agua en pequeñas jarras. Tanto los pacientes amnésicos como los sujetos normales tuvieron bajo rendimiento en estas tareas en la primera ocasión, pero este mejoró con la práctica. Así pues, como se puede apreciar, los pacientes con amnesia anterógrada pueden realizar una serie de tareas que requieren aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta y aprendizaje motor.

## Memoria declarativa y memoria 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 clásico una respuesta de parpadeo, no recordaba al experimentador, ni el aparato ni la cinta que llevaba en la cabeza para sujetar el dispositivo que soplabla 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.

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, a las que los psicólogos han dado varios nombres diferentes. Por ejemplo, algunos investigadores (Eichenbaum, Otto y Cohen, 1992; Squire, 1992) han sugerido que los pacientes con amnesia anterógrada no pueden establecer **memorias declarativas**, las cuales se han definido como «explícitamente disponibles para la evocación consciente de hechos, acontecimientos o estímulos específicos» (Squire, Shimamura y Amaral, 1989, p. 218). El término *declarativa* procede obviamente de *declarar*, que 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 lo tanto, según Squire y sus colaboradores, la memoria declarativa es memoria de acontecimientos y hechos sobre los que se puede pensar y hablar.

Las memorias declarativas no son simplemente memorias verbales. Por ejemplo, pensemos en algún acontecimiento de nuestra vida, tal como nuestro último cumpleaños. Pensemos en dónde nos encontrábamos cuando ocurrió el acontecimiento y si se encontraban presentes otras personas, lo que pasó, etcétera. Aunque podamos describir («declarar») este episodio con palabras, su recuerdo, en sí mismo, podría no ser verbal. De hecho, probablemente se parecería más a un *videoclip* proyectado en nuestra cabeza, en el que se pueda controlar el comienzo y el final —y el avance rápido y rebobinado—.

La otra categoría de memoria, a menudo denominada **memoria no declarativa**, incluye tipos de aprendizaje perceptivo, estímulo-respuesta y motor de los que no se es necesariamente 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. Y no parecen incluir hechos o acontecimientos, aunque controlan comportamientos. Por ejemplo, recordemos cuando aprendimos a montar en bicicleta. Lo hicimos de modo bastante consciente y establecimos una memoria declarativa de nuestros intentos: quién nos ayudó a aprender, por dónde fuimos, cómo nos sentimos, cuantas veces nos caímos, etcétera. Pero también formamos memorias no declarativas del tipo estímulo-respuesta y motor: *aprendimos a montar* en bicicleta, aprendimos a hacer ajustes automáticos con las manos y el cuerpo que mantienen nuestro centro de gravedad encima de las ruedas.

La adquisición de conductas y de capacidades específicas es probablemente el tipo más importante de memoria implícita. Conducir un coche, pasar las páginas de

un libro, tocar un instrumento, bailar, tirar y coger una pelota, empujar hacia atrás una silla cuando nos levantamos de la mesa, etcétera, son todas capacidades que implican coordinar los movimientos con la información sensitiva que se está recibiendo del entorno y de las partes del cuerpo que están en movimiento. No tenemos que ser capaces de describir esas actividades para poder realizarlas. Incluso, podemos no ser conscientes de todos los movimientos que realizamos para llevarlas a cabo.

El paciente E. P. padecía una grave amnesia anterógrada a raíz de una encefalitis vírica que le lesionó gran parte del lóbulo temporal medial. Bayley, Frascino y Squire (2005) le enseñaron a señalar un elemento particular de cada una de ocho series de pares de objetos. Finalmente aprendió a hacerlo, pero no tenía memoria explícita de cuáles eran los objetos correctos. Cuando se le preguntó por qué elegía un objeto en concreto, respondió: «simplemente me parece que es el elemento correcto. Está aquí (dijo señalándose la cabeza), de una manera u otra, y la mano va a por él... No puedo decir que sea un recuerdo. Sencillamente, siento que es el correcto... llama mi atención: «soy yo, soy yo». (Bayley, Frascino y Squire, 2005, p. 551). Evidentemente, aprendió una tarea estímulo-respuesta no declarativa sin adquirir al mismo tiempo una memoria declarativa sobre lo que había aprendido.

¿Cuáles son las regiones del cerebro que median la adquisición de memorias no declarativas? Como vimos anteriormente en este capítulo, la memoria perceptiva implica a regiones sensitivas de la corteza cerebral. Parece ser que los núcleos basales juegan un papel esencial en el aprendizaje motor y el aprendizaje estímulo-respuesta. Varios experimentos han demostrado que las personas con enfermedades que afectan a los núcleos basales tienen alteraciones que pueden atribuirse a la dificultad para aprender respuestas automáticas. Por ejemplo, Owen y cols. (1992) encontraron que a pacientes con enfermedad de Parkinson les costaba aprender una tarea de condicionamiento instrumental (u operante) guiada por señales visuales, mientras que Willingham y Koroshetz (1993) observaron que los pacientes con enfermedad de Huntington no lograban aprender una secuencia de pulsaciones de tecla. (La enfermedad de Parkinson y la de Huntington son ambas enfermedades degenerativas que dañan los núcleos basales).

En la Tabla 8.1 se presenta un listado de las tareas de memoria declarativa y memoria no declarativa hasta aquí descritas (véase la **Tabla 8.1**).

---

**memoria declarativa** Memoria que se puede expresar verbalmente, tal como los recuerdos de acontecimientos del pasado de una persona.

**memoria no declarativa** Memoria cuya formación no depende de la formación hipocámpica. Término genérico para referirse a la memoria perceptiva, memoria de estímulo-respuesta y memoria motora.

Tabla 8.1 ▶ Ejemplos de tareas de memoria declarativa y memoria no declarativa

## TAREAS DE MEMORIA DECLARATIVA

Recordar experiencias pasadas

Encontrar una dirección en un nuevo entorno

## TAREAS DE MEMORIA NO DECLARATIVA

## TIPO DE APRENDIZAJE

Aprender a reconocer dibujos incompletos

Perceptivo

Aprender a reconocer dibujos y objetos

Perceptivo

Aprender a reconocer caras

Perceptivo (¿y estímulo-respuesta?)

Aprender a reconocer melodías

Perceptivo

Condicionamiento clásico (parpadeo)

Estímulo-respuesta

Condicionamiento instrumental (elegir círculo)

Estímulo-respuesta

Aprender una secuencia de presionar un botón

Motor

## Anatomía de la amnesia anterógrada

El fenómeno de la amnesia anterógrada (y su consecuencia en 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 causa la amnesia anterógrada. Hay algo que se sabe a ciencia cierta: la lesión del hipocampo, o de regiones cerebrales que le aportan aferencias y que reciben sus eferencias, produce amnesia anterógrada.

Como se vio anteriormente en este capítulo, la formación hipocámpica incluye a la circunvolución dentada, los campos CA del propio hipocampo y el subículo (con sus subregiones). El *input* más importante que recibe la formación hipocámpica proviene de la corteza entorrinal: las neuronas de esta 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 perirrin**al y la **corteza parahipocámpica**. En conjunto, estas regiones constituyen la *corteza límbica del lóbulo temporal medial* (véase la **Figura 8.31**).

Las eferencias del sistema hipocámpico 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 parahipocámpica a las

mismas regiones de la corteza asociativa que le aportan las aferencias.

La formación hipocámpica recibe asimismo aferencias de las regiones subcorticales a través del trígono cerebral, y estas aferencias seleccionan y modulan las funciones de la formación hipocámpica. El trígono cerebral conduce axones dopaminérgicos desde el área tegmental ventral, axones noradrenérgicos desde el *locus coeruleus*, axones serotoninérgicos desde los núcleos del rafe y axones colinérgicos desde el *septum* medial. El trígono cerebral también conecta la formación hipocámpica con los cuerpos mamilares, localizados en el hipotálamo posterior. El daño cerebral más importante que se observa en el síndrome de Korsakoff —y posiblemente la causa de la amnesia anterógrada— es la degeneración de los cuerpos mamilares (véase la **Figura 8.32**).

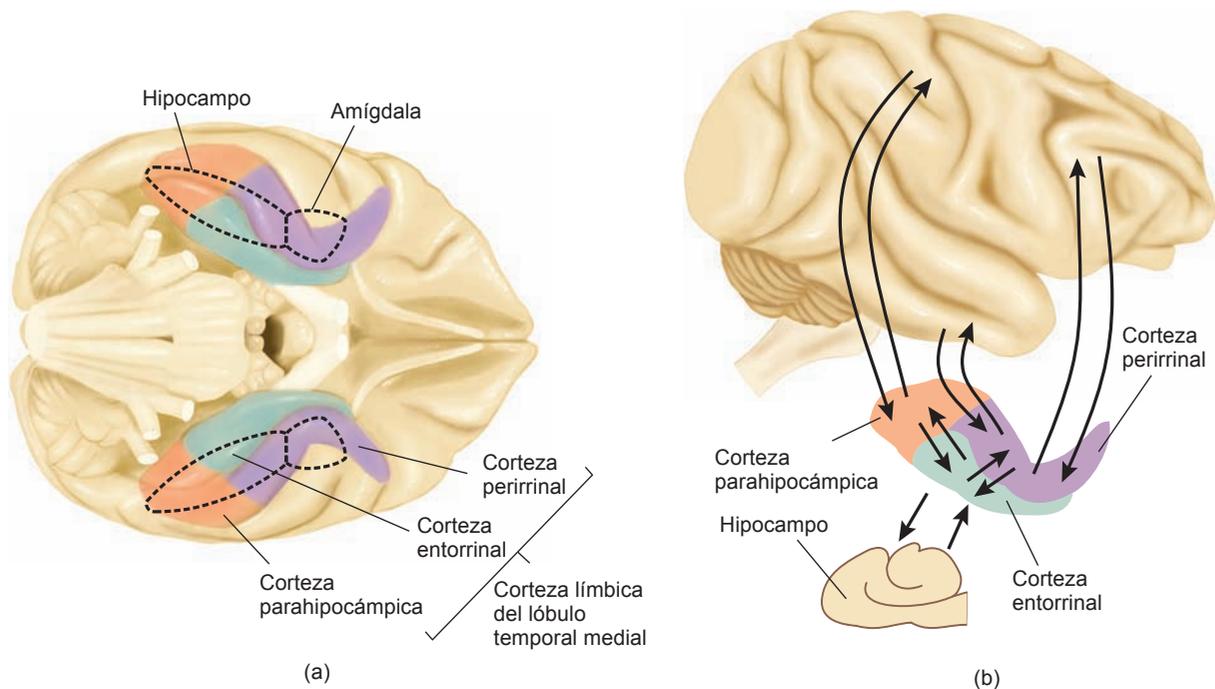
La prueba más clara de que la lesión de la formación hipocámpica produce amnesia anterógrada la aporta un caso estudiado por Zola-Morgan, Squire y Amaral (1986). El paciente R. B., un hombre de 52 años de edad con un historial de problemas cardíacos, sufrió un paro cardíaco. Aunque fue posible reanimarle, el periodo

**corteza perirrin**al Región de la corteza límbica adyacente a la formación hipocámpica que, junto con la corteza parahipocámpica, sirve de relevo de la información entre la corteza entorrinal y otras regiones del cerebro.

**corteza parahipocámpica** Región de la corteza límbica adyacente a la formación hipocámpica que, junto con la corteza perirrinal, sirve de relevo de la información entre la corteza entorrinal y otras regiones del cerebro.

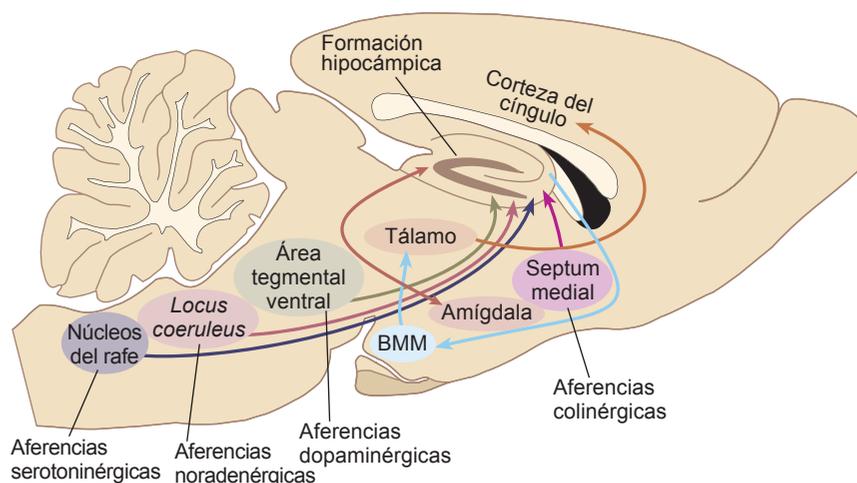
### Figura 8.31 ▶ Conexiones corticales de la formación hipocámpica

En la figura se representan (a) vista basal del encéfalo de mono y (b) conexiones con la corteza cerebral.



### Figura 8.32 ▶ Principales conexiones subcorticales de la formación hipocámpica

Vista sagital medial de un encéfalo de rata en la que se muestran dichas conexiones.



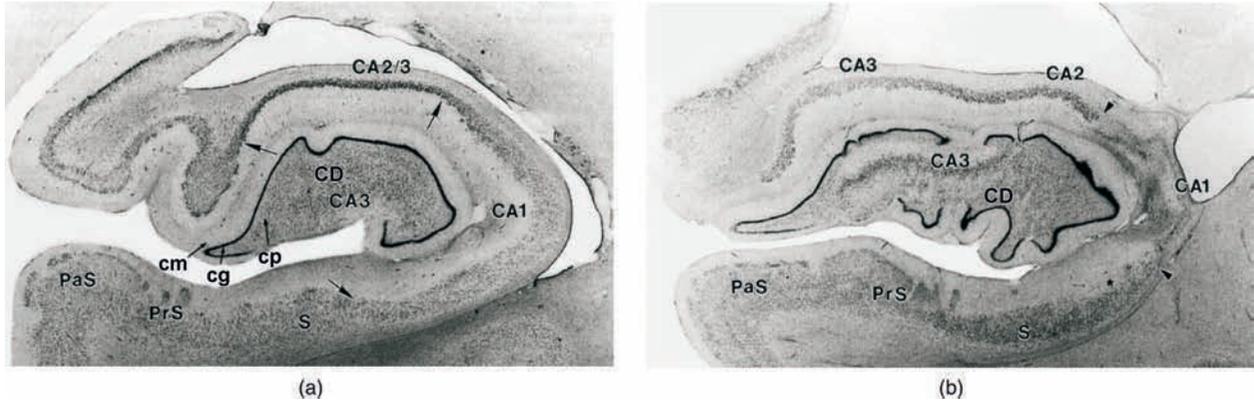
de anoxia causado por la interrupción temporal del flujo sanguíneo le produjo daños cerebrales. El principal síntoma de este daño fue una amnesia anterógrada permanente, que Zola-Morgan y sus colaboradores documentaron minuciosamente. Cinco años después de la manifestación de la amnesia, R. B. falleció a causa de una insuficiencia cardíaca. Su familia dio permiso para que se hiciera un examen histológico de su cerebro.

Los investigadores descubrieron que el campo CA1 de la formación hipocámpica había desaparecido: sus neuronas habían degenerado por completo. Estudios posteriores refirieron casos de otros pacientes con amnesia anterógrada provocada por lesiones de CA1 (Victor y Agamonolis, 1990; Kartsounis, Rudge y Stevens, 1995; Rempel-Clower y cols., 1996) (véase la **Figura 8.33**). Igualmente, varios estudios han demostrado que un

**Figura 8.33** ▶ Lesión del campo CA1 provocada por anoxia

Imágenes que muestran (a) sección a través de un hipocampo normal y (b) sección a través del hipocampo del paciente G. D. Las células piramidales del campo A1 (entre las dos flechas) 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.)



cierto periodo 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 Wishaw, 1989; Zola-Morgan y cols., 1992).

¿Por qué el campo CA1 de la formación hipocámpica 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 hipoglucemia, provocan que los terminales glutamatergicos liberen una cantidad excesiva de glutamato. El efecto de esta liberación de glutamato es que se estimulan 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 sustancias 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.

## Función de la formación hipocámpica en la consolidación de la memoria declarativa

Como se explicó anteriormente en este capítulo, el hipocampo no es la sede de la memoria a corto plazo ni de la

memoria a largo plazo; después de todo, los pacientes con daño de la formación hipocámpica pueden recordar acontecimientos que ocurrieron antes de que el cerebro quedara dañado y su memoria a corto plazo es relativamente normal. Sin embargo, está claro que la formación interviene en el proceso mediante el cual se forman las memorias declarativas. La mayoría de los investigadores opinan que el proceso opera más o menos así: el hipocampo recibe información sobre lo que está ocurriendo procedente de la corteza sensitiva y la corteza motora de asociación y de algunas regiones subcorticales, tales como los núcleos basales y la amígdala. Procesa esta información y después, a través de sus conexiones *eferentes* con dichas regiones, modifica las memorias que allí se están consolidando, relacionándolas de modo que nos permita recordar la relación entre los componentes de las memorias —por ejemplo, el orden en el que ocurrieron los acontecimientos, el contexto en el que percibimos un elemento concreto, etcetera—. Sin la formación hipocámpica nos quedaríamos con recuerdos individuales, aislados, sin el nexo que hace posible recordar —y pensar en— episodios y contextos.

Si el hipocampo modifica los recuerdos según se van formando, entonces las experiencias que conducen a las memorias declarativas deberían activar la formación hipocámpica. De hecho, varios estudios han encontrado que este supuesto es acertado. En general, la información gráfica o espacial activa la formación hipocámpica derecha, mientras que la información verbal activa la formación hipocámpica izquierda. Por ejemplo, Brewer y cols. (1998) pidieron a sujetos normales que miraran una serie de complejas fotografías en color y más tarde evaluaron su capacidad de decir si las recordaban. (Como hemos visto, las personas con amnesia

anterógrada tienen capacidad de aprendizaje perceptivo, pero no pueden *decir* si han visto un determinado elemento). Mientras los sujetos estaban examinando por primera vez las fotografías, los investigadores registraron su actividad cerebral regional utilizando RMf. Brewer y su equipo encontraron que las fotografías que era más probable que los sujetos recordaran más tarde eran las que causaban mayor activación de la región hipocámpica derecha, lo cual sugiere que dicha región está implicada en la fase de codificación de la formación de la memoria. En un estudio, realizado por Alkire y cols. (1998), se halló que la activación de la formación hipocámpica *izquierda* se relacionaba con la capacidad de la persona de recordar una lista de palabras: los sujetos con el mayor grado de activación fueron los que recordaron mejor las palabras (véase la **Figura 8.34**).

Como se mencionó, la amnesia anterógrada suele acompañarse de amnesia retrógrada —incapacidad de recordar acontecimientos que tuvieron lugar en una época anterior al daño cerebral—. La extensión temporal de la amnesia retrógrada parece relacionarse con la extensión de la lesión del lóbulo temporal medial (Squire y Bayley, 2007; Kirwan y cols., 2008). Las lesiones que se limitan al hipocampo (incluyendo a la circunvolución dentada y el subículo) producen una amnesia retrógrada que abarca unos cuantos años; si además está dañada la corteza entorrinal, la amnesia retrógrada comprende una o dos décadas. El daño que implica al hipocampo y a gran parte del lóbulo temporal medial produce una amnesia retrógrada que solo salvaguarda los recuerdos de una etapa temprana de la vida. Los recuerdos preservados en todos estos casos incluyen memorias semánticas adquiridas en una etapa temprana de la vida, memorias de episodios personales de cuando el paciente era más joven y la capacidad de desplazarse mentalmente o de describir el vecindario del primer hogar.

Los siguientes ejemplos ilustran los recuerdos tempranos recuperados por un paciente con una grave amnesia anterógrada.

El paciente E. P. dio la siguiente respuesta cuando se le pidió que describiera un episodio de la época en que iba al colegio:

«Cuando tenía cinco años, nos mudamos [...] 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. 3.951).

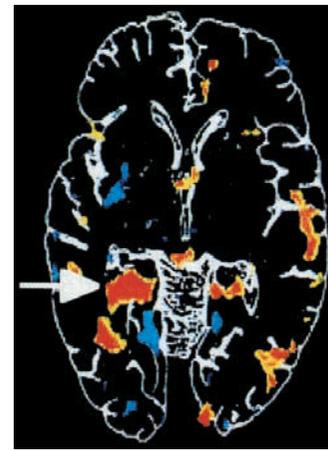
El paciente E. P. es también capaz de desenvolverse en el vecindario en el que creció, pero se encuentra totalmente perdido en el que se mudó después de volverse amnésico (Teng y Squire, 1999).

El hecho de que la amnesia retrógrada se extienda hacia el pasado durante un periodo de tiempo limitado sugiere que un proceso gradual, controlado por la formación hipocámpica, transforma los recuerdos localizados en otra parte. Antes de que finalice esta

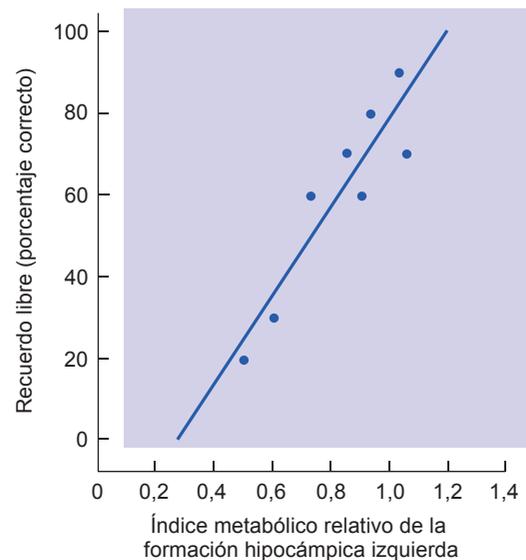
#### Figura 8.34 ▶ Formación hipocámpica y codificación de la memoria declarativa

(a) La imagen muestra las regiones cuya actividad metabólica durante el aprendizaje se relacionó con la probabilidad de recuerdo posterior. Los colores «cálidos» indican una relación positiva; los «fríos», una relación negativa. Las flechas señalan la formación hipocámpica. (b) Gráfica del porcentaje correcto de respuestas durante recuerdo libre en función del índice metabólico relativo de la formación hipocámpica de los nueve sujetos del estudio.

(Modificado de Alkire, M. T., Haier, R. J. y Cahill, L., *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1998, 95, 14506-14510.)



(a)



(b)

transformación, se requiere a la formación hipocámpica que recupere dichos recuerdos. Más adelante, la recuperación de los recuerdos se puede realizar incluso si la formación hipocámpica ha resultado dañada. Un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Takashima y cols. (2006), apoya esta hipótesis. Los investigadores pidieron a sujetos normales que mirasen 320 fotografías diferentes de paisajes durante 5,5 segundos cada una, y se les recomendó que intentaran memorizar las fotografías. Por ejemplo, los investigadores les dieron ejemplos concretos de estrategias de aprendizaje, tales como: «¿en qué lugar de la fotografía preferiría estar?», «¿qué lugar cree que es?» o «busque objetos distintivos y muy especiales en la fotografía» (p. 759). Luego, ese mismo día, al día siguiente, un mes más tarde y tres meses más tarde los investigadores presentaron a los sujetos un conjunto de fotografías que incluían nuevos fotogramas y una muestra de las que se habían presentado anteriormente, pidiéndoles que identificasen las que les resultaran familiares. En cada sesión se presentó una muestra diferente del conjunto de fotografías que se habían mostrado en la primera ocasión, lo que significaba que los recuerdos del conjunto inicial de 320 fotografías se iban haciendo cada vez más pretéritos. Durante cada sesión

de evaluación de la memoria se les realizó a los sujetos un escáner cerebral.

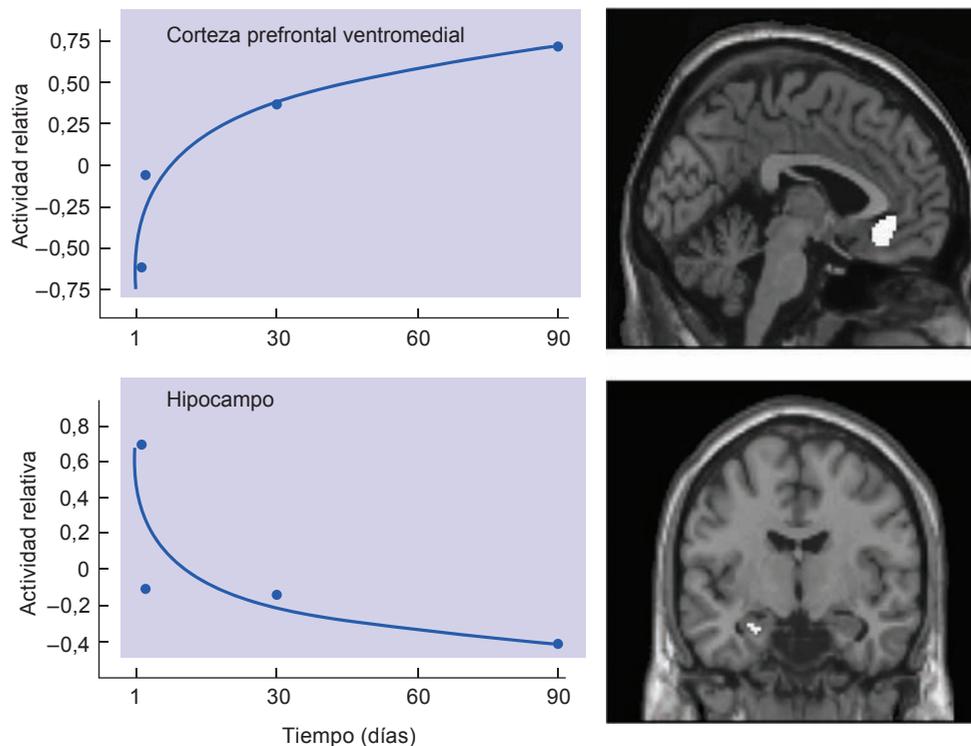
Takashima y sus colaboradores encontraron que inicialmente el grado de activación hipocámpica se relacionaba con el recuerdo de los sujetos de las fotografías que habían visto antes. Sin embargo, a medida que pasaba el tiempo, la activación hipocámpica disminuía y la activación de la corteza prefrontal se relacionaba con la identificación correcta (véase la **Figura 8.35**). Los investigadores concluyeron que el hipocampo interviene en la recuperación de los recuerdos tempranos, pero que esta tarea se transfiere a la corteza prefrontal según pasa el tiempo. Así pues, sugirieron que es poco probable que los recuerdos de las fotografías estuvieran almacenados en la corteza prefrontal, planteando la hipótesis de que esta región, que tiene numerosas conexiones con otras regiones de la corteza cerebral, podría intervenir organizando y enlazando información almacenada en otro lugar del cerebro.

Cabría preguntarse por qué el hipocampo estaría implicado, en primer lugar, en la memoria perceptiva. Después de todo, acabamos de ver que personas con lesiones hipocámpicas pueden aprender a reconocer estímulos visuales. La respuesta es que cuando se

**Figura 8.35** ▶ Diferentes papeles del hipocampo y la corteza prefrontal en la memoria

La activación de la corteza prefrontal ventromedial (arriba) aumentó con el tiempo; la del hipocampo (abajo), disminuyó.

(De Takashima, A. M., Petersson, K. M., Rutters, F., Tendolkar, I., Jensen, O., Zwartz, M. J., McNaughton, B. L. y Fernández, G. F., *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2006, 103, 756-761. Reproducido con autorización.)



muestran a personas con amnesia anterógrada imágenes que han visto previamente (pero después del comienzo de su amnesia), estas negarán haberlas visto antes. No obstante, si se les obliga a elegir entre una imagen antigua y una nueva, señalarán la que han visto antes, sin mostrar signos de reconocimiento real. Se recordará que el paciente E. P. dijo: «no puedo decir que recuerde, simplemente siento que es ese... me salta a los ojos» (Bailey, Frascino y Squire, 2005, p. 551). Esta memoria perceptiva no declarativa es diferente de la memoria declarativa de los sujetos del estudio de Takashima y cols., quienes deliberadamente motivaron a sus sujetos a fijarse en las fotografías e intentar recordarlas.

Nos podríamos preguntar asimismo por qué el papel del hipocampo en el mantenimiento del acceso a la memoria al parecer finaliza al cabo de unos tres meses, mientras que la amnesia retrógrada causada por lesiones hipocámpicas dura al menos varios años. La explicación más probable es que cuando los investigadores comprueban la extensión de la amnesia retrógrada de un paciente, le plantean preguntas sobre memorias más complejas; por ejemplo, episodios autobiográficos que implican secuencias de muchas memorias individuales. La recuperación de tales conjuntos complejos de memorias puede requerir la participación del hipocampo durante un periodo de tiempo más largo.

## Memorias episódicas y memorias semánticas

Los datos sugieren que la memoria semántica y la memoria episódica son tipos distintos 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 episódicas son específicas en cuanto a un tiempo y a un lugar concreto, ya que un episodio —por definición— ocurre tan solo una vez. Las **memorias semánticas** involucran hechos, pero no incluyen información sobre el contexto en que estos 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 cuándo, dónde y de quién se aprendió este hecho. Las memorias semánticas pueden adquirirse gradualmente, con el tiempo. Las memorias episódicas han de aprenderse de una vez.

La adquisición de ambas categorías principales de memoria declarativa —episódica y semántica— al parecer requiere la participación del hipocampo. Manns, Hopkins y Squire (2003) encontraron que cinco pacientes con una lesión limitada a la formación hipocámpica presentaban amnesia anterógrada tanto de información semántica como de información episódica.

Como se expuso anteriormente en este capítulo, la memoria perceptiva podría localizarse en la corteza sensitiva de asociación, regiones donde se producen las percepciones. Posiblemente, la memoria episódica, que consiste en una secuencia integrada de memorias perceptivas, también se localice allí. ¿Qué ocurre con la memoria semántica —memoria de información sobre hechos—? Sin duda, saber que el Sol es una estrella implica recuerdos diferentes que saber qué apariencia tiene. Así pues, la memoria semántica no consiste solo en memoria perceptiva. Una enfermedad neurodegenerativa, llamada **demencia semántica**, sugiere que el lóbulo temporal desempeña una importante función en el almacenamiento de la información semántica. La demencia semántica se debe a la degeneración de la neocorteza de la región anterolateral del lóbulo temporal lateral (Lambon Ralph y Patterson, 2008). Al menos en las fases iniciales del proceso degenerativo, la formación hipocámpica y el resto del lóbulo temporal medial no están afectados. Murre, Graham y Hodges (2001) han descrito el caso del paciente A. M., nacido en 1930 y estudiado por los investigadores entre los años 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 examinando todo mi queasiento, y aquella fue la primera vez, cuando mi

**memoria episódica** Memoria de una serie de percepciones o acontecimientos organizados temporalmente e identificados por un contexto particular.

**memoria semántica** Memoria de los hechos y de información general.

**demencia semántica** Pérdida de memoria semántica debida a una degeneración progresiva de la neocorteza de la región lateral del lóbulo temporal.

cerebro fue, eh..., enseñado; ya me entiende, ya me entiende que barra del cerebro (señala la izquierda), no la, la otra estaba bien, pero esa estaba hecha un asco, así que hicieron eso y 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, tenía 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 protestar (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, recordó decirle que le 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 hipocámpica y la corteza límbica del lóbulo temporal medial parecen estar implicadas en la consolidación y recuperación de memorias declarativas, tanto episódicas como semánticas; pero las memorias semánticas, en sí mismas, parece que se almacenan en la neocorteza —en particular, en la neocorteza de la región anterolateral del lóbulo temporal—. Pobric, Jefferies y Lambon Ralph (2007) encontraron que la estimulación magnética transcranial del lóbulo temporal anterior izquierdo, que altera la actividad neural normal de dicha región, producía los síntomas de la demencia semántica. Los sujetos tenían dificultades para denominar dibujos de objetos y para comprender el significado de las palabras, pero no para realizar otras tareas, no semánticas, tales como decir cifras de seis dígitos y emparejar números grandes según su tamaño aproximado. Asimismo, en un estudio de neuroimagen

funcional, llevado a cabo por Rogers y cols. (2006), se observó que la región anterolateral del lóbulo temporal se activaba cuando los sujetos realizaban una tarea de denominación de dibujos.

## Memoria espacial

Antes se comentó en este capítulo que el paciente H. M. no podía orientarse en su nuevo entorno. Aunque la información espacial no necesita relatarse (podemos demostrar nuestra memoria topográfica yendo correctamente de un sitio a otro), las personas con amnesia anterógrada no pueden consolidar la información relativa a la localización de habitaciones, pasillos, edificios, carreteras y otros elementos importantes de su entorno.

Las lesiones bilaterales del lóbulo temporal medial producen el deterioro más acentuado de la memoria espacial, pero también las lesiones limitadas al hemisferio derecho pueden causar problemas significativos. Por ejemplo, Luzzi y cols. (2000) informaron del caso de un hombre con una lesión en la circunvolución parahipocámpica derecha que perdió la capacidad de orientarse en un nuevo entorno. La única manera en la que podía encontrar su habitación era contando las puertas desde el extremo del *hall* o viendo un lienzo rojo que estaba colocado encima de su mesilla de noche.

En estudios de neuroimagen funcional se ha comprobado que la formación hipocámpica derecha se activa cuando se está recordando o realizando una tarea de orientación espacial. Por ejemplo, Maguire, Frackowiak y Frith (1997) pidieron a conductores de taxis de Londres que describieran las rutas que habrían tomado para conducir de un lugar a otro. Las pruebas de neuroimagen funcional realizadas mientras describían la ruta mostraron activación de la formación hipocámpica derecha. Los conductores de taxi de Londres realizan un adiestramiento intensivo para aprender cómo pilotar eficazmente por dicha ciudad; de hecho, este entrenamiento dura aproximadamente dos años y los conductores reciben su licencia solo después de superar una serie de rigurosos exámenes. Sería de esperar que este aprendizaje topográfico produjera ciertos cambios en varias zonas de su cerebro, incluida la formación hipocámpica. De hecho, Maguire y cols. (2000) encontraron que el volumen de la región posterior del hipocampo de los taxistas londinenses era mayor que el de los sujetos de control. Más aún, cuanto más tiempo había desempeñado un taxista su oficio, mayor era el volumen de su hipocampo posterior derecho. Como veremos más adelante en este capítulo, la región dorsal del hipocampo de la rata (que corresponde a la región posterior del hipocampo de los seres humanos) contiene *células de lugar* —neuronas que están directamente implicadas en orientarse en el espacio—.

Otros experimentos han aportado más pruebas del papel que desempeña el hipocampo en la memoria espacial. Hartley y cols. (2003) enseñaron a sujetos a orientarse en una ciudad de realidad virtual en un ordenador. Algunos sujetos se familiarizaron con la ciudad explorándola, lo que les dio la oportunidad de aprender dónde se localizaban varios puntos de referencia (tiendas, cafés, etc.) unos respecto a otros. A otros sujetos se les enseñó a seguir un camino específico desde un punto de referencia al siguiente, realizando una secuencia de giros para ir desde un punto de partida determinado a otro punto. La hipótesis de los investigadores era que la primera tarea, que implica aprendizaje espacial, requeriría la participación del hipocampo; mientras que la segunda tarea, que implica aprendizaje de una serie de respuestas específicas a una serie de estímulos específicos, requeriría la participación de los núcleos basales. Los resultados confirmaron la hipótesis: las imágenes de RMf revelaron que la tarea espacial activaba el hipocampo, mientras que la tarea de respuestas activaba el núcleo caudado (un componente de los núcleos basales).

Iaria y cols. (2003) emplearon una tarea similar que permitía a los sujetos aprender un laberinto ya fuera mediante pistas espaciales a distancia o mediante una serie de giros. Aproximadamente la mitad de los sujetos se sirvieron espontáneamente de las pistas espaciales y la otra mitad aprendió espontáneamente a realizar una

secuencia de respuestas ante ubicaciones específicas. De nuevo, los estudios de RMf indicaron que el hipocampo se activaba en los sujetos que siguieron la *estrategia espacial*, mientras que el núcleo caudado se activaba en los sujetos que siguieron la *estrategia de respuestas*. Además, en un estudio de neuroimagen estructural, realizado por Bohbot y cols. (2007), se encontró que las personas que tendían a seguir la estrategia espacial en un laberinto virtual tenían un hipocampo de tamaño mayor que la media, mientras que las que tendían a seguir estrategias de respuesta tenían un núcleo caudado mayor que la media. (Recuérdese que el núcleo caudado, parte de los núcleos basales, interviene en el aprendizaje estímulo-respuesta). La Figura 8.36 muestra la relación entre el rendimiento en los ensayos de la prueba que solo pudieron realizarse utilizando una estrategia de respuesta. Como puede verse, cuanto mayor es el núcleo caudado de una persona (y menor es el hipocampo), menor número de errores comete dicha persona (véase la *Figura 8.36*).

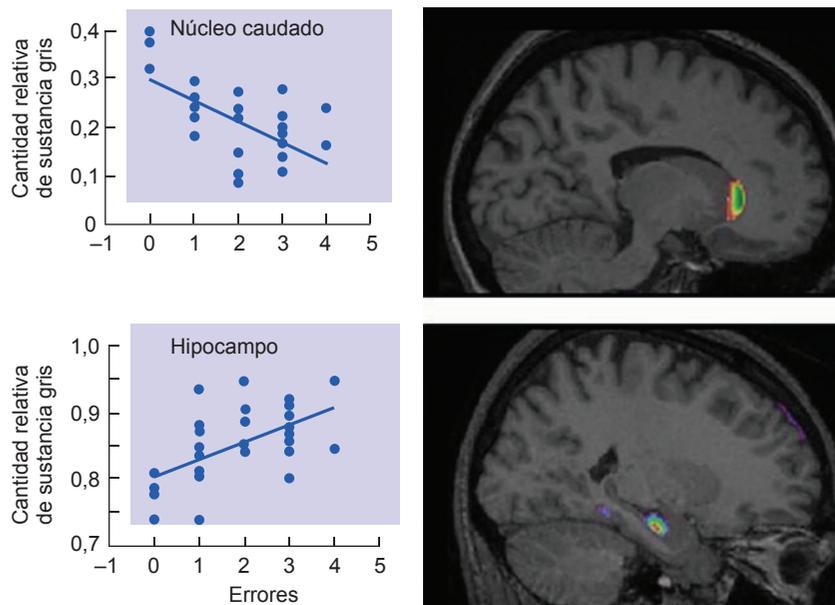
## Aprendizaje relacional en animales de laboratorio

El descubrimiento de que las lesiones hipocámpicas producen amnesia anterógrada en seres humanos suscitó el interés por determinar cuál es exactamente el papel que juega

**Figura 8.36** ▶ Estrategia espacial y estrategia de respuesta

Relación entre la cantidad de sustancia gris del hipocampo (abajo) y del núcleo caudado (arriba) y los errores cometidos en los ensayos de la prueba en un laberinto virtual que pudieron realizarse utilizando solo una respuesta de estrategia. Se observó que a mayor densidad del núcleo caudado, mejor rendimiento; mientras que a mayor densidad del hipocampo, peor rendimiento.

(De Bohbot, V. D., Lerch, J., Thorndyraft, B., Iaria, G. y Zijdenbos, A., *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 10078-10083. Reproducido con autorización.)



esta estructura en el proceso de aprendizaje. Para impulsar ese interés, los investigadores han ideado tareas que requieren aprendizaje relacional, y los animales de laboratorio con lesiones hipocámpicas presentan dificultades para realizar dichas tareas, al igual que los seres humanos.

## Percepción espacial y aprendizaje

Hemos visto que las lesiones hipocámpicas alteran la capacidad de seguir la pista de la localización espacial y recordarla. Por ejemplo, H. M. nunca aprendió a encontrar el camino a su casa cuando sus padres se mudaron de domicilio después de que le operaran. Los animales de laboratorio presentan problemas de orientación similares. Morris y cols. (1982) idearon una tarea que otros investigadores han adoptado como prueba habitual para evaluar la capacidad espacial de los roedores. La tarea requiere que la rata encuentre una ubicación espacial determinada basándose solo en claves visuales localizadas fuera del dispositivo experimental. Este «laberinto» está formado por 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 puede ser leche en polvo. Este tipo de agua no deja ver la localización de una pequeña plataforma, situada justo debajo de la superficie del líquido. Los experimentadores introdujeron 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 desde 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 requiere 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, etcétera—. Pero el laberinto puede utilizarse también para estudiar el aprendizaje estímulo-respuesta, que no es un aprendizaje relacional. Si se suelta siempre a los animales en el mismo punto de partida, aprenden a dirigirse hacia una determinada dirección, por ejemplo, hacia una determinada pista o señal que pueden ver por encima del panel del laberinto (Eichenbaum, Stewart y Morris, 1990).

Si a una rata con lesión del hipocampo se la deja partir siempre del mismo punto de salida, aprende esta tarea estímulo-respuesta, de tipo no relacional, casi tan bien como una rata normal. Pero si en cada ensayo se la deja partir desde un nuevo punto, nada de un modo que parece errático hasta que finalmente encuentra la plataforma (véase la *Figura 8.37*).

Muchos tipos diferentes de estudios han confirmado la importancia del hipocampo en el aprendizaje espacial.

Por ejemplo, Gagliardo, Ialé y Bingman (1999) encontraron que las lesiones hipocámpicas alteraban el sentido de la orientación en palomas mensajeras. Las lesiones no alteraron la capacidad de estas aves para servirse de la posición del sol en un momento concreto del día, como brújula que indica dónde está su palomar. En lugar de ello, 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 servirse de señales que les resultan familiares para determinar dónde están—. Tras una revisión bibliográfica, Sherry, Jacobs y Gaulin (1992) indicaron que las especies de aves y de roedores que normalmente almacenan semillas en escondrijos y más tarde las buscan (cuya memoria de localización espacial es excelente) tienen una formación hipocámpica más desarrollada que los animales sin tal capacidad.

## Células de lugar de la formación hipocámpica

Uno de los descubrimientos más intrigantes sobre la formación hipocámpica fue el realizado por O'Keefe y Dostrovsky (1971), quienes registraron la actividad de células piramidales individuales del hipocampo cuando un animal se desplazaba en su entorno. Los experimentadores encontraron que algunas neuronas descargaban con 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 se hallaba en un lugar determinado, pero solo unas pocas veces por hora cuando se hallaba en otra parte. Por razones obvias, a estas neuronas se las denominó *células de lugar*.

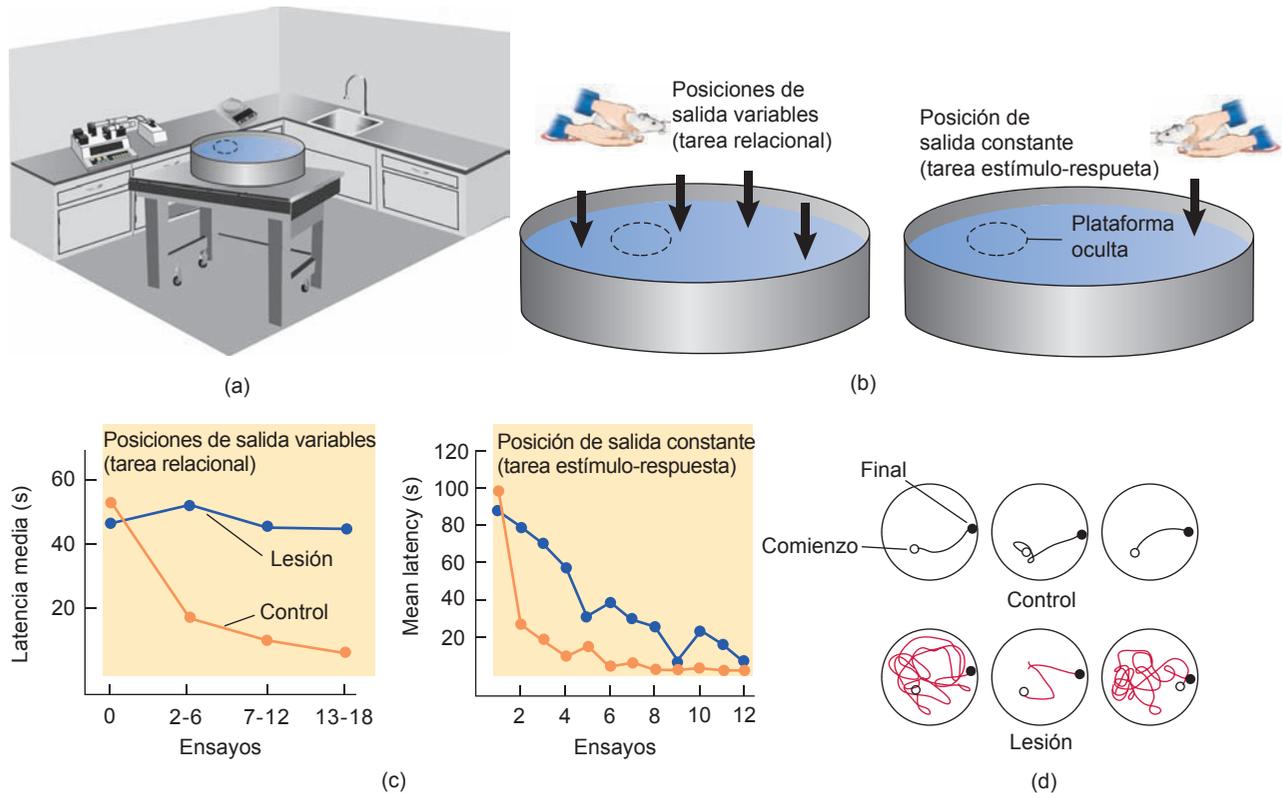
Cuando se sitúa a una rata en una cámara simétrica, donde hay pocas claves que ayuden a distinguir una parte del aparato instrumental de otra, el animal tiene que mantenerse al tanto de dónde está basándose en los objetos que ve (o en lo que oye) en el entorno externo al laberinto. Los cambios en estos 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 sencillamente 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

**célula de lugar** Neurona que se activa cuando el animal se halla en un lugar particular del entorno. Lo más frecuente es que se localice en la formación hipocámpica.

**Figura 8.37** ▶ Laberinto de agua de Morris

(a) Las claves ambientales presentes en la habitación aportan información que permite a los animales orientarse en el espacio. (b) Dependiendo de la tarea, la posición de salida era variable o fija. Normalmente, se liberaba a las ratas en un punto de salida 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 hipocámpicas en la tarea relacional.

(Modificado de Eichenbaum, H., *Nature Reviews: Neuroscience*, 2000, 1, 41-50. Datos de Eichenbaum y cols., 1990.)



(y el disparo de sus células de lugar) se altera. (Imagínese lo desorientados que estaríamos si entráramos en una habitación familiar y encontráramos que las ventanas, las puertas y los muebles están en un lugar distinto del acostumbrado).

El hecho de que las neuronas de la formación hipocámpica tengan campos receptores espaciales no significa que cada neurona codifique una localización particular. En vez de ello, esta información, sin duda, se representa mediante determinadas *pautas* de actividad en circuitos formados por una gran cantidad de neuronas de la formación hipocámpica. En roedores, la mayoría de las células de lugar hipocámpicas se encuentran en la región dorsal del hipocampo, la cual corresponde a la región posterior del hipocampo en seres humanos (Best, White y Minai, 2001).

Los datos existentes indican que la descarga de células de lugar hipocámpicas parece reflejar la ubicación en que

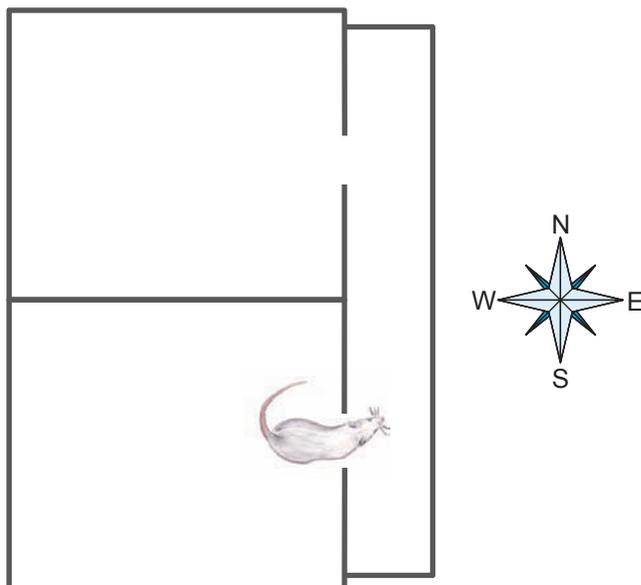
un animal «cree» que está. Skaggs y McNaughton (1998) construyeron un aparato con dos cámaras casi idénticas, comunicadas por un pasaje. Cada día se colocaba a las ratas en una de las cámaras y se registraba la actividad de las células de lugar hipocámpicas mediante una serie de electrodos colocados en su cerebro. Cada día se ponía a cada rata en la misma cámara. Algunas de las células de lugar presentaron pautas de actividad similares en cada una de las cámaras y otras mostraron pautas distintas. Esto 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—. La pauta 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 dejaba la cámara y salía al pasillo, veía que para entrar en la otra tenía que girar a la izquierda y no a la derecha. Al parecer, el animal se daba cuenta de su error, ya que durante el resto de esa sesión las neuronas descargaban del modo adecuado. Presentaban la pauta «norte» en la cámara norte, y la pauta «sur» en la cámara sur (véase la **Figura 8.38**).

Según parece, el hipocampo recibe su información espacial del lóbulo parietal a través de la corteza entorrinal. Sato y cols. (2006) encontraron que las neuronas de la región medial de la corteza parietal del mono mostraban actividad asociada con movimientos específicos en localizaciones específicas a medida que los animales navegaban con una palanca de control en un entorno virtual. (Sí, también los monos pueden aprender a jugar en juegos de ordenador). Cuando los investigadores suprimieron la actividad de la corteza parietal con una infusión de muscimol, los animales se perdían. Quirk y cols. (1992) hallaron que neuronas de la corteza entorrinal tienen campos receptores espaciales, aunque estos campos no están tan bien definidos como los de las células piramidales del hipocampo. El daño de la corteza entorrinal

**Figura 8.38** ▶ Cámaras empleadas en el estudio de Skaggs y McNaughton (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 hipocámpicas 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, la pauta de descarga de las células de lugar hipocámpicas reflejó con precisión en qué cámara se encontraba el animal.



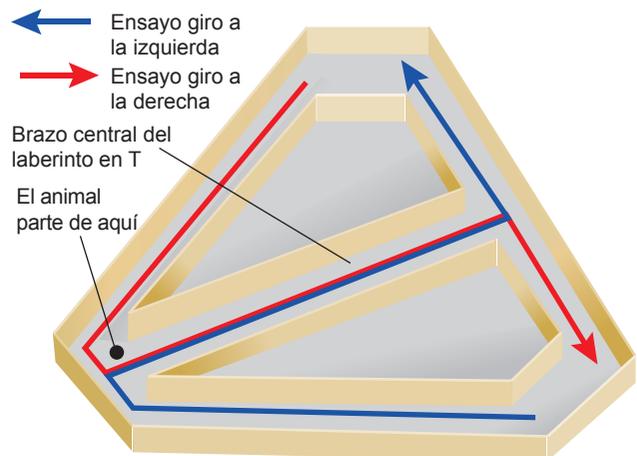
altera los campos receptores espaciales de las células de lugar del hipocampo y afecta a la capacidad del animal de orientarse en tareas espaciales (Miller y Best, 1980).

La actividad de los circuitos de las células de lugar hipocámpicas proporciona información sobre algo más que el espacio. Wood y cols. (2000) adiestraron a ratas en una tarea de alternancia espacial en un laberinto en T. La tarea requería que la rata entrara en el brazo izquierdo y en el derecho en ensayos alternativos; cuando así lo hacía se le daba una ración de alimento en una jaula «meta», situada en los extremos de los brazos de la T. Unos pasillos conectados a las jaulas meta llevaban de vuelta al brazo principal del laberinto en T, donde comenzaba el ensayo siguiente (véase la **Figura 8.39**). Wood y sus colegas registraron la actividad de células piramidales del campo CA1 y, como se esperaba, encontraron que diferentes células descargaban cuando la rata se encontraba 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 en los ensayos a la derecha. En otras palabras, las células no solo 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, las células piramidales de CA1 codifican tanto la localización actual como el destino al que se pretende llegar.

**Figura 8.39** ▶ Laberinto 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 hipocámpicas 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 Eichbaum, H., *Neuron*, 2000, 27, 623-633.)



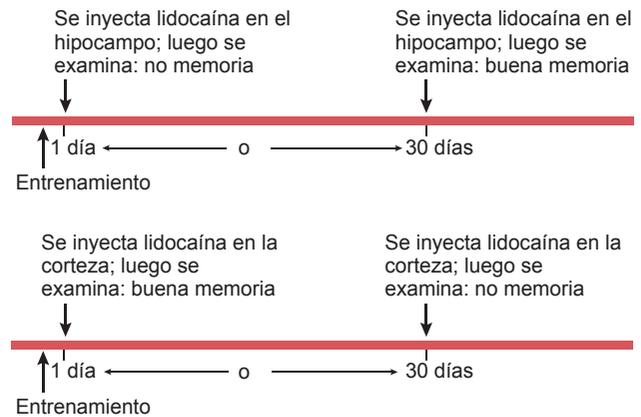
## Papel de la formación hipocámpica en la consolidación de la memoria

Ya hemos revisado los datos aportados por los estudios de neuroimagen funcional y los del efecto de lesiones cerebrales en seres humanos, datos que indican que la formación hipocámpica participa en la consolidación de la memoria relacional. Los estudios con animales de laboratorio apoyan esta conclusión. Por ejemplo, Bontempí y cols. (1999) adiestraron a ratas en una tarea de aprendizaje espacial. Cinco días más tarde utilizaron un procedimiento de neuroimagen con 2-DG para estimar el grado de activación cerebral regional mientras examinaban la memoria de la tarea que conservaban los animales. La actividad del hipocampo era elevada y se relacionaba positivamente con el rendimiento del animal —a mayor actividad, mejor rendimiento—. A los 25 días, la actividad hipocámpica había descendido 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 se examinaba a los animales. Los investigadores concluyeron 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.

Maviel y cols. (2004) entrenaron a ratones en el laberinto de agua de Morris y luego comprobaron su memoria sobre la localización de la plataforma. Justo antes de examinar el rendimiento del animal, los investigadores desactivaron temporalmente regiones específicas del cerebro de aquel mediante infusiones intracerebrales de lidocaína, un anestésico local. Si el hipocampo se desactivaba un día después del entrenamiento, el ratón no recordaba la tarea. Sin embargo, si el hipocampo se desactivaba 30 días después del entrenamiento, el rendimiento era normal. Por el contrario, la inactivación de varias regiones de la corteza cerebral deterioraba la capacidad de recuperación de recuerdos a los 30 días después del tratamiento, pero no un día después de este. Estos hallazgos indican que el hipocampo es necesario para la información espacial aprendida recientemente, pero no para la que se aprendió 30 días antes. Los datos sugieren asimismo que en algún momento durante esos 30 días la corteza cerebral intervino en la retención de esta información (véase la *Figura 8.40*).

Como se expuso en el Capítulo 4, el sueño de ondas lentas facilita la consolidación de la memoria declarativa en sujetos humanos, mientras que el sueño REM facilita la consolidación de las memorias no declarativas. Una de las ventajas de registrar la actividad de las células de lugar del hipocampo mientras los animales realizan una tarea espacial es que los investigadores pueden detectar

**Figura 8.40** ▶ Descripción esquemática del experimento de Maviel y cols. (2004)



diferentes pautas de actividad de esas células que cambian cuando los animales se desplazan a través de distintos entornos. Lee y Wilson (2002) implantaron una matriz de microelectrodos en el campo CA1 de ratas y pudieron registrar entre 24 y 57 neuronas diferentes simultáneamente en cada animal. Las ratas corrían por corredores rectos o con forma de U, al final de los cuales se encontraban un pedazo de chocolate. Los investigadores registraron las secuencias de actividad de las células de lugar del campo CA1 cuando los animales corrían y también la actividad de dichas células mientras los animales dormían. Encontraron que cada célula específica tenía un campo receptor espacial específico, de manera que cuando los animales corrían por los corredores se observaba una secuencia específica de descarga de las células. Los registros que se hicieron después del entrenamiento mostraron las mismas pautas de actividad mientras los animales estaban en sueño de ondas lentas. Posiblemente, estas pautas de actividad indican que el animal estaba repasando su conducta cuando se desplazaba en su entorno y obtenía alimento, y dichas pautas facilitan la consolidación de los recuerdos de estos episodios.

## Reconsolidación de las memorias

¿Qué ocurre con las memorias de los acontecimientos según pasa el tiempo? Resulta evidente que si aprendemos algo nuevo sobre una cuestión en particular, nuestros recuerdos referentes a esa cuestión han de modificarse de alguna manera. Por ejemplo, como se mencionó antes en este capítulo, si un amigo cambia de peinado o si cambia las gafas por lentillas, nuestra memoria visual de dicha persona cambiará en consecuencia. Si aprendemos más sobre algo —por ejemplo, la distribución de un vecindario desconocido hasta el momento— adquiriremos una cantidad cada vez mayor

de memorias interconectadas. Estos ejemplos indican que las memorias pueden alterarse o conectarse con memorias más recientes. En los últimos años, los investigadores han estado investigando un fenómeno conocido como **reconsolidación**, que al parecer participa en la modificación de las memorias a largo plazo.

Como se verá en el Capítulo 11, uno de los efectos colaterales del procedimiento llamado terapia electroconvulsiva es un periodo de amnesia retrógrada. El procedimiento, que se utiliza para tratar casos de depresión grave, consiste en aplicar una corriente eléctrica mediante electrodos situados sobre el cuero cabelludo de una persona. La corriente activa tantas neuronas cerebrales que produce convulsiones. Posiblemente, las convulsiones borran las memorias a corto plazo existentes en ese momento y, por lo tanto, impiden que se consoliden.

Misanin, Miller y Lewis (1968) encontraron que las memorias a largo plazo, que normalmente resultan afectadas por las convulsiones, eran vulnerables a la alteración provocada por el electrochoque (terapia electroconvulsiva o TEC) si no se presentaba primero un recordatorio de la experiencia del aprendizaje original. Los investigadores encontraron que si la TEC se aplicaba justo después de una experiencia de aprendizaje impedía la consolidación, pero no si se aplicaba un día después. Al parecer, las convulsiones que ocurrieron inmediatamente después del entrenamiento alteraron la actividad cerebral que se inició en la sesión de entrenamiento y consecuentemente interfirieron la consolidación. Las convulsiones que ocurrieron el día siguiente no tuvieron efecto, dado que la memoria ya se había consolidado. Sin embargo, si al animal se le presentaba un estímulo «recordatorio» un día después del entrenamiento, lo que presumiblemente reactivaba la memoria, el tratamiento con TEC aplicado inmediatamente después provocaba amnesia de dicha tarea cuando se examinaba al animal al día siguiente. La reactivación de la memoria la hace susceptible de ser alterada. (Véase la *Figura 8.41*).

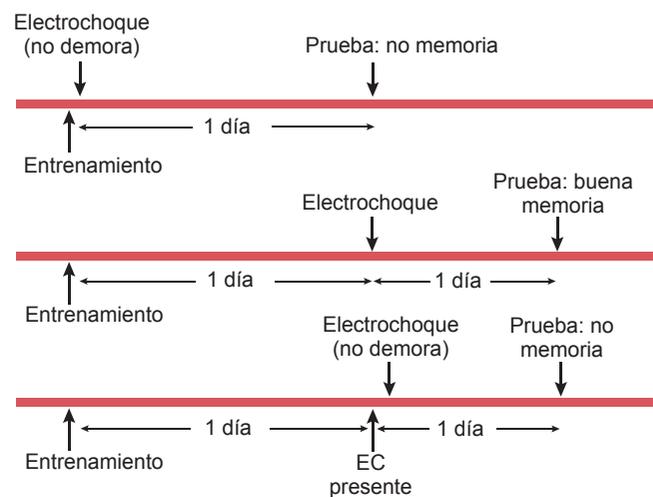
Un estudio, realizado por Ben Mamou, Gamache y Nader (2006), encontró que el proceso de reconsolidación requiere potenciación a largo plazo. Los investigadores descubrieron que la inyección de *anisomicina*, sustancia que impide la síntesis de las proteínas y que consecuentemente interfiere en la consolidación de la memoria, alteraría la memoria de una tarea de evitación aprendida previamente solo en el caso de que se presentara un estímulo recordatorio. Sin embargo, si se infundía primero en la amígdala (la región involucrada en el aprendizaje de esa tarea) una inyección de un antagonista del receptor NMDA, la anisomicina no ejercía efecto alguno sobre la memoria, incluso si se presentaba un estímulo recordatorio. Estos resultados indican que cuando se impide la plasticidad sináptica, no puede

darse la reconsolidación. Así pues, la reconsolidación requiere potenciación a largo plazo.

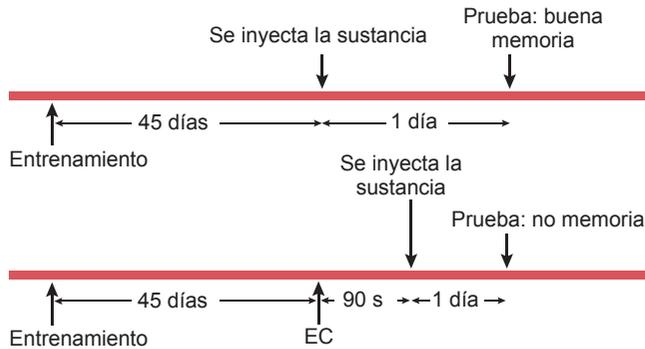
El estudio de Misanin, Mamon y sus colegas implicaba un aprendizaje estímulo-respuesta. Estudios más recientes han encontrado que memorias de tipo relacional a largo plazo, bien consolidadas, son también susceptibles de ser alteradas. Posiblemente, el proceso de reconsolidación, que implica fenómenos neurales similares a los responsables de la consolidación original, hace posible que memorias establecidas se alteren o se unan a nueva información (Nader, 2003). (¿Recuerdas que se comentó que ver a un amigo con un nuevo peinado podría alterar la memoria visual que se tiene de dicha persona?). Los acontecimientos que interfieren en la consolidación también interfieren en la reconsolidación, e incluso pueden borrar memorias o al menos hacerlas inaccesibles. Por ejemplo, Debiec, LeDoux y Nader (2002) adiestraron a ratas en una tarea de miedo condicionado relacional que requería la participación del hipocampo. Si se infundía anisomicina en el hipocampo inmediatamente después del entrenamiento, no tenía lugar la consolidación. Si se inyectaba la sustancia 45 días más tarde, no se observaba efecto alguno: la memoria ya se había consolidado. Sin embargo, si la memoria se reactivaba 45 días más tarde presentando el EC que había formado parte de la sesión de aprendizaje original, y se inyectaba la sustancia en el hipocampo en ese momento, el animal presentaba amnesia del entrenamiento cuando se le examinaba posteriormente (Véase *Figura 8.42*).

**reconsolidación** Proceso de consolidación de la memoria que ocurre posteriormente a la consolidación original y que puede ser desencadenado por algo que recuerde al estímulo original. Se piensa que proporciona los medios para modificar los recuerdos existentes.

**Figura 8.41** ▶ Descripción esquemática del experimento de Misanin, Miller y Lewis (1968)



**Figura 8.42** ▶ Descripción esquemática del experimento de Debiec y cols. (2002)



## Papel de la potenciación a largo plazo en la memoria

Antes se expuso en este capítulo cómo podían modificarse rápidamente conexiones sinápticas en la formación hipocámpica, desembocando en potenciación o en depresión a largo plazo. ¿Cómo se relacionan estos cambios de fuerza sináptica con el papel que desempeña el hipocampo en el aprendizaje?

Según se acaba de explicar, las células de lugar de la formación hipocámpica se activan cuando el animal se halla en una ubicación determinada. La información sensitiva llega a la circunvolución dentada desde la corteza entorrinal. ¿Este aumento de actividad ocasiona cambios en la excitabilidad de las neuronas de la formación hipocámpica? Claramente, la respuesta es que sí. Por ejemplo, Mitsuno y cols. (1994) hallaron que cuando las ratas aprendían un laberinto la fuerza de la población de PEP en el campo CA3 aumentaba. Así pues, cuando los animales aprenden tareas que implican a la formación hipocámpica, la experiencia parece inducir el mismo tipo de cambios que los que produce la potenciación a largo plazo.

Más recientemente, los investigadores han elaborado mutaciones dirigidas del gen responsable de la producción de receptores NMDA, los cuales, como se vio anteriormente, median la potenciación a largo plazo en varias regiones de la formación hipocámpica. 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, mientras que en todas las demás partes del cerebro estos receptores eran normales. En la Figura 8.43 se presentan microfotografías de secciones del hipocampo de un ratón normal y de un ratón *knockout* (al que se le ha suprimido un gen), mostrando la presencia del ARN mensajero para el receptor NMDA, revelada por la hibridación *in*

*situ*. Se puede observar que esta sustancia química está ausente en el campo CA1 del ratón con la mutación dirigida (véase la **Figura 8.43**).

Como cabría esperar, los investigadores 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. Y aunque las células piramidales de CA1 tenían campos receptores espaciales, estos campos eran más grandes y menos enfocados que los de las células de los animales normales. Además, los ratones *knockout* aprendieron el laberinto de agua de Morris mucho más lentamente que los ratones cuyas neuronas de CA1 contenían receptores NMDA.

En resumen, los datos experimentales indican que la participación de la formación hipocámpica en el aprendizaje implica la potenciación a largo plazo.

## Papel de la neurogénesis hipocámpica en la consolidación

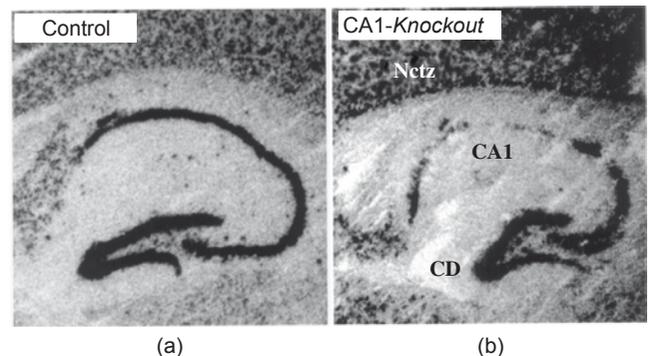
En el hipocampo de un cerebro adulto se pueden producir nuevas neuronas. Las células madre (hemocitoblastos) localizadas en la zona subgranular del hipocampo se dividen y dan lugar a células granulares que migran a la circunvolución dentada y proyectan sus axones a lo largo del tracto de fibras musgosas. Las nuevas neuronas establecen conexiones con otras neuronas de la

**Figura 8.43** ▶ Falta de receptores NMDA en el campo CA1

Microfotografías de secciones a través del hipocampo que muestran hibridación *in situ* del ARN mensajero responsable de la producción de receptores NMDA. (a) Ratón normal. (b) Ratón con una mutación dirigida (*knockout* CA1). Esta microfotografía muestra los efectos de una mutación dirigida (*knockout*) del gen del receptor NMDA que se expresa solo en el campo CA1 del hipocampo.

Nctz = neocorteza; CA1 = campo CA1 del hipocampo; CD = circunvolución dentada.

(De Tsien, J. Z., Huerta, P. T. y Tonegawa, S., *Cell*, 1996, 87, 1.327-1.338. Reproducido con autorización.)



circunvolución dentada y con neuronas del campo CA3 (Kempermann, Wiskott y Gage, 2004).

Gould y cols. (1999) entrenaron a ratas en dos versiones del laberinto de agua de Morris: uno requería aprendizaje relacional y el otro tan solo aprendizaje estímulo-respuesta. El entrenamiento en la tarea relacional, que implica al hipocampo, duplicó la cantidad de neuronas recientemente originadas en la circunvolución dentada, mientras que el entrenamiento en la tarea estímulo-respuesta, que no implica al hipocampo, no tuvo efecto en la neurogénesis. Los datos también sugieren que las nuevas neuronas de la circunvolución dentada participan en el aprendizaje. Jessberger y Kempermann (2003) enseñaron a ratones una tarea de aprendizaje relacional en el laberinto de agua de Morris, encontrando un aumento de la proteína Fos en las neuronas recién formadas de la circunvolución dentada, lo que indica que la experiencia había activado las neuronas.

Schmidt-Hieber, Jonas y Bischofberger (2004) observaron que era más fácil establecer potenciación a largo

plazo asociativa en neuronas recientemente formadas que en neuronas más antiguas. Los autores sugieren que la neurogénesis pudo ser un mecanismo que facilitara la plasticidad sináptica al proporcionar un grupo de neuronas continuamente disponible para participar en la formación de las nuevas memorias.

Kempermann, Wiskott y Gage (2004) señalan que, aunque las experiencias de aprendizaje aumentan la cantidad de nuevas neuronas en el hipocampo, la maduración de dichas neuronas y el establecimiento de sus conexiones con otras neuronas llevan una cantidad considerable de tiempo. Así pues, el aumento de la neurogénesis resulta beneficioso para el animal solo a largo plazo. Aún no se sabe con exactitud cuál es la función de la neurogénesis en el aprendizaje y la adaptación al entorno, ni tampoco se puede explicar por qué la neurogénesis tiene lugar tan solo en dos regiones cerebrales: el bulbo olfativo y el hipocampo. Si la neurogénesis es útil en esas estructuras cerebrales, ¿por qué no ocurre en otras partes del cerebro?

## Resumen intermedio

### Aprendizaje relacional

El daño cerebral puede producir amnesia anterógrada, que consiste en la incapacidad de recordar acontecimientos que ocurrieron después de que tuviera lugar el daño, aunque la memoria a corto plazo (como la que se necesita para mantener una conversación) esté en gran parte intacta. Los pacientes tienen asimismo una amnesia retrógrada que abarca varios años, pero pueden recordar información del pasado lejano. La amnesia anterógrada puede deberse a alcoholismo crónico (síndrome de Korsakoff), que principalmente daña los cuerpos mamilares, o a un daño bilateral de la región medial del lóbulo temporal.

La primera explicación de la amnesia anterógrada fue que la capacidad del cerebro para consolidar la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo estaba deteriorada. Sin embargo, el aprendizaje perceptivo, el aprendizaje estímulo-respuesta y el aprendizaje motor comunes no parecen estar afectados: las personas pueden aprender a reconocer estímulos nuevos, tienen capacidad de condicionamiento instrumental y condicionamiento clásico y pueden adquirir memorias motoras. Pero no tienen capacidad de llevar a cabo un aprendizaje declarativo —describir acontecimientos que les han sucedido—. La amnesia también se ha calificado como una deficiencia de memoria explícita. Un término aún más descriptivo —que se aplica tanto en el caso de animales de laboratorio como en el de seres humanos— es aprendizaje relacional.

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 hipocámpica o de sus aferencias y eferencias. La anoxia temporal afecta al campo CA1 debido a su alta concentración de receptores NMDA, y produce amnesia anterógrada. La corteza entorrinal recibe información de todas las regiones de la corteza asociativa, tanto directamente como a través de sus conexiones con la corteza perirrinal y la parahipocámpica que la rodean. Las eferencias de la formación hipocámpica se transmiten a través de esas mismas regiones.

La formación hipocámpica recibe información de otras regiones del cerebro, procesa dicha información y luego, mediante sus conexiones eferentes con esas regiones, modifica las memorias que allí se están consolidando, relacionándolas de modo que nos permita recordar la relación entre los elementos de las memorias.

Si el daño se limita al hipocampo, la amnesia anterógrada que causa esta destrucción se acompañará de una amnesia retrógrada que abarca unos cuantos años. Las lesiones que afectan a la corteza límbica del lóbulo temporal medial así como a la formación hipocámpica producen una amnesia retrógrada mucho más amplia, pero los pacientes pueden recordar información episódica de su infancia.

La lesión de la neocorteza del lóbulo temporal anterolateral provoca demencia semántica: pérdida de memorias de información de hechos. Estos síntomas los reproduce la estimulación magnética transcranial de dicha región. Si el daño se limita a esta región, las personas no padecen amnesia anterógrada y conservan la capacidad de recordar información episódica.

La formación hipocámpica —especialmente la zona posterior del hipocampo derecho— interviene en la memoria espacial. Estudios de neuroimagen funcional han observado que la ejecución de tareas espaciales aumenta la actividad de esta región.

Los estudios con animales de laboratorio indican que la lesión de la formación hipocámpica altera la capacidad de aprender relaciones espaciales. Por ejemplo, las ratas con lesiones hipocámpicas no pueden aprender el laberinto de agua de Morris a no ser que se las libere siempre desde el mismo lugar del laberinto, lo que convierte la tarea en una de aprendizaje de estímulo-respuesta. En la formación hipocámpica hay células de lugar —neuronas que responden cuando el animal se encuentra en una determinada posición—, lo que implica que en el hipocampo hay redes neurales que rastrean la relación entre estímulos ambientales que precisan la localización del animal. Las neuronas de la formación hipocámpica reflejan dónde un animal «cree» que está. La información topográfica llega al campo CA1 del hipocampo desde el lóbulo parietal, a través de la corteza entorrinal. Las células de lugar codifican algo más que el espacio: pueden incluir información relativa a la respuesta que el animal realizará a continuación.

Las investigaciones han demostrado que la formación hipocámpica interviene en la consolidación de la memoria. En un estudio de neuroimagen que utilizó 2-DG se encontró que la actividad hipocámpica 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 en pocas semanas. Igualmente, la desactivación de la región dorsal del hipocampo impide la consolidación si tiene lugar un día después de que el animal haya aprendido una tarea del laberinto de agua de Morris, pero no surte efecto si ocurre 30 días más tarde. Por el contrario, la desactivación de regiones de la corteza cerebral 30 días después del entrenamiento altera el rendimiento si tiene lugar 30 días después del entrenamiento, pero no tiene efecto si ocurre un día después del

entrenamiento. El sueño de ondas lentas facilita la consolidación de las memorias declarativas, mientras que el sueño REM facilita la consolidación de las memorias no declarativas. En la rata, durante el sueño de ondas lentas las células de lugar del campo CA1 reproducen la secuencia de actividad que habían mostrado mientras la rata navegaba en un entorno en el laboratorio. Las memorias pueden modificarse o conectarse con nuevas memorias —proceso conocido como reconsolidación—. Cuando una memoria a largo plazo es reactivada por un estímulo que proporciona un «recordatorio» de la experiencia original, las memorias pueden ser influidas por acontecimientos que interfieren la consolidación; por ejemplo, la terapia electroconvulsiva, la interferencia con la potenciación a largo plazo o la administración de una sustancia que inhiba la síntesis de proteínas.

El aprendizaje implica potenciación a largo plazo. Cuando se entrena a ratas en un laberinto, se refuerzan las conexiones sinápticas en el hipocampo. Una mutación dirigida contra el gen del receptor NMDA que afecta solo al campo CA1 altera la potenciación a largo plazo y la capacidad de aprender el laberinto de agua de Morris.

La circunvolución dentada es uno de los dos lugares del cerebro donde las células madre adultas se pueden dividir y dar lugar a nuevas neuronas. Estas neuronas establecen conexiones con las células del campo CA3 y al parecer participan en el aprendizaje. Su capacidad para experimentar potenciación a largo plazo más fácilmente que las neuronas más antiguas sugiere que facilitan la formación de nuevas memorias.

### Cuestión a considerar

Aunque vivimos tan solo en el presente, nuestros recuerdos son un importante aspecto de nuestra identidad. ¿Cómo sería padecer un deterioro de memoria parecido al de H. M.? Imagine lo que sería no tener recuerdos de unos 30 años de experiencias. Imagine lo que sería sorprenderse cada vez que uno se mirara en el espejo y viera a alguien con más de 30 años de los que cree tener.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Frey, S. y Frey, J. U.: «Synaptic tagging' and 'cross-tagging' and related associative reinforcement processes of functional plasticity as the cellular basis for memory formation». *Progress in Brain Research*, 2008, 169, 117-143.
- Patterson, K., Nestor, P. J. y Rogers, T. T.: «Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain». *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, 8, 976-987.
- Schultz, W.: «Behavioral theories and the neurophysiology of reward». *Annual Review of Psychology*, 2006, 57, 87-115.
- Sigurdsson, T., Doyère, V., Cain, C. K. y LeDoux, J. E.: «Long-term potentiation in the amygdala: A cellular mechanism of fear learning and memory». *Neuropharmacology*, 2007, 52, 215-227.
- Spiers, H. J. y Maguire, E. A.: «The neuroscience of remote spatial memory: A tale of two cities». *Neuroscience*, 2007, 149, 7-27.
- Squire, L. R., Stark, C. E. y Clark, R. E.: «The medial temporal lobe». *Annual Review of Neuroscience*, 2004, 27, 279-306.
- Tronson, N. C. y Taylor, J. R.: «Molecular mechanisms of memory reconsolidation». *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, 8, 262-275.

## OTROS RECURSOS

Para ampliar la revisión y práctica del tema tratado en este capítulo, visite [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com). En *MyPsychKit* puede hacer tests de práctica y recibir un plan de estudio personalizado que le ayude en su revisión. También puede disponer de cantidad de animaciones, tutorías y

enlaces web. Incluso puede realizar la revisión utilizando la versión electrónica interactiva de este libro de texto. Para acceder a *MyPsychKit* ha de registrarse. Para más información, consulte en [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com).

Capítulo

# 9



## Comunicación humana

### Sumario

■ **Producción y comprensión del habla: mecanismos cerebrales**

Lateralización  
Producción del habla  
Comprensión del habla  
Afasia en personas sordas  
Prosodia: ritmo, tono y énfasis en el habla

Tartamudeo  
*Resumen intermedio*

■ **Trastornos de la lectura y la escritura**

Relación con la afasia  
Alexia pura  
Comprender el proceso de lectura

Comprender el proceso de escritura  
Dislexias del desarrollo  
*Resumen intermedio*

**Mientras conducía su coche 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 cerebral. 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 podía leer, podía emparejar palabras con imágenes, lo que indicaba que todavía podía percibir las

palabras. Esto quedó claramente demostrado un día que 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 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. Pudo examinar la lista rápida y fácilmente, identificando correctamente el 95 por ciento de las palabras mal escritas. Pero solo pudo leer cinco de ellas.

**L**a conducta verbal representa uno de los tipos 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, y 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 (apoplejía) o **accidente cerebrovascular**. El tipo más frecuente de accidente cerebrovascular se debe a la obstrucción de

un vaso sanguíneo: la interrupción del flujo sanguíneo priva a una región del cerebro de su aporte sanguíneo, lo que provoca la muerte de las células de esa región.

Otra 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 y, 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 mero problema sensorial o motor ni 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, la alteración ha de manifestarse como una alteración relativamente aislada es decir, el paciente ha de 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 hemisferio izquierdo del cerebro, sea la persona zurda o

**accidente cerebrovascular** Apoplejía o ictus. Daño cerebral causado por oclusión o rotura de un vaso sanguíneo del cerebro.

**afasia** Dificultad para producir o comprender el habla, que no se debe a sordera ni a una alteración motora. Está causada por un daño cerebral.

diestra. 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 daño cerebral conocido. Encontraron que la dominancia del hemisferio derecho para el control del lenguaje se daba en solo 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 la asuma el hemisferio derecho (Vikings-tand 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.

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. 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 6, 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, etcétera; 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 palabras cortas 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,

**afasia de Broca** Tipo de afasia que se caracteriza por agramaticalidad, anomia y extremada dificultad para articular el 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.

adjetivos y adverbios, tales como *manzana, casa, lanzar* o *pesado*—. Este es un ejemplo de cómo habla un hombre con afasia de Broca, intentando describir la escena representada en la **Figura 9.1**. Como se verá, sus palabras tienen significado, pero obviamente lo que dice no es correcto desde un punto de vista gramatical. Los puntos suspensivos indican pausas prolongadas.<sup>1</sup>

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... Pla-  
tos... allí encima... creo que lo hace. (Obler y Gjer-  
low, 1999, p. 41).

Las personas con afasia de Broca pueden comprender el habla mucho mejor de lo que pueden producirla. 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. Investigaciones posteriores demostraron que el planteamiento era esencialmente correcto, y ahora llamamos a esta región **área de Broca** (véase **Figura 9.2**).

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, sino que 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 núcleos basales —especialmente de la cabeza del núcleo caudado— pueden producir también una afasia similar a la afasia de Broca (Damasio, Eslinger y Adams, 1984).

Watkins y cols. (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 la alteración básica 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, así como 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*

**área de Broca** Región de la corteza frontal, localizada delante de la base de la corteza motora primaria izquierda, que es necesaria para la producción normal del habla.

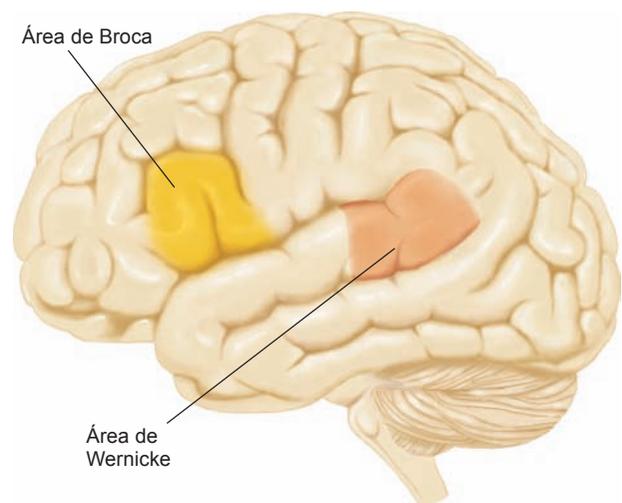
### Figura 9.1 ▶ Evaluación de la afasia

Esta escena que sucede en la cocina forma parte de la prueba de Boston para el diagnóstico de la afasia.



### Figura 9.2 ▶ Áreas del lenguaje

Localización cerebral de las áreas primarias del lenguaje. (El área de Wernicke se describirá más adelante).



<sup>1</sup> 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.)

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 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 utilizan para hablar, y la afasia de Broca es mucho más que una dificultad para pronunciar palabras. En general, las lesiones del área de Broca y la región adyacente producen tres alteraciones lingüísticas principales: *agramaticalidad*, *anomia* y *dificultades de articulación*. Aunque la mayoría de los pacientes con afasia de Broca presentarán en cierto grado todos estos problemas, su gravedad puede variar considerablemente de uno a otro —probablemente, porque sus lesiones cerebrales son diferentes—.



### Animación 9.1

La voz de la afasia:  
afasia de Broca

La voz de un paciente con agramaticalidad y la de uno con dificultades de articulación pueden escucharse en *MyPsychKit 9.1: La voz de la afasia: afasia de Broca*.

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 (Nadenau, 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 Saffran, 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 atrapar... 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:*

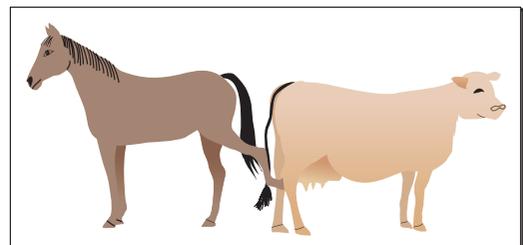
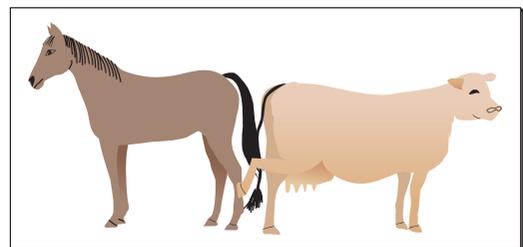
«Chica... quiere... ... flores... flores y quiere... La mujer... quiere... La chica quiere... las flores y la mujer» (Saffran, Schwartz y Marin 1980, p. 234).

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. Se muestran 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 coza a una vaca y una vaca dando una coza 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 coza 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 9.3**). Su rendimiento fue muy deficiente.

**agramaticalidad** Uno de los síntomas habituales de la afasia de Broca: dificultad para comprender o para emplear adecuadamente recursos gramaticales, tales como terminaciones verbales y el orden de las palabras.

### Figura 9.3 ▶ Evaluación de la capacidad gramatical

Ejemplo de los estímulos utilizados en el experimento de Schwartz, Saffran y Marin (1980).



Lo que determinaba cuál era la imagen correcta en el estudio de Schwartz y colaboradores era un aspecto particular de gramática: el orden de las palabras. La agramaticalidad que se asocia a la afasia de Broca parece alterar la capacidad del paciente de servirse de la información gramatical, incluyendo el orden de las palabras, para descubrir el significado de una frase, de modo que su dificultad de comprensión va en paralelo con su dificultad 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.

Un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Opitz y Friederici (2003, 2007), encontró que el área de Broca se activaba cuando a las personas se les enseñaba una gramática artificial, lo que apoya la conclusión de que esta región interviene en el aprendizaje de las reglas gramaticales —especialmente de las complejas—. Sakai y cols. (2002) pidieron a varios sujetos que leyeran frases: unas eran correctas, otras gramaticalmente incorrectas y otras semánticamente incorrectas (es decir, no tenían sentido). Mientras los sujetos estaban juzgando la corrección gramatical o semántica de las frases, los investigadores aplicaron estimulación magnética transcraneal (EMT) al área de Broca (los parámetros de la estimulación se eligieron para activar el área de Broca, no para alterar su funcionamiento) y encontraron que la estimulación facilitaba los juicios gramaticales, pero no los semánticos.

La segunda alteración lingüística importante que se observa en la afasia de Broca es la **anomia** («sin nombre»). La anomia se refiere a una dificultad para encontrar palabras, y puesto 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, como 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*. Así, 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 anomalías 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 alteraciones pueden considerarse elementos constituyentes de una jerarquía. El nivel inferior,

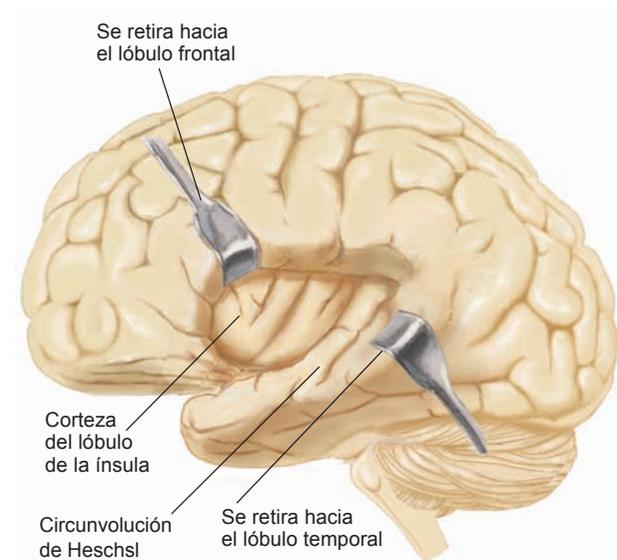
el más elemental, consiste en el control de la secuencia de movimientos de los músculos del habla; la alteración de esta capacidad conduce a dificultades de articulación. El siguiente nivel, superior, es la selección de «programas» particulares para palabras individuales; el deterioro de esta capacidad 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 correspondiente a la cara de la corteza motora primaria y a parte de los núcleos 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. Al parecer, Dronkers (1996) ha encontrado una región que desempeña una función decisiva en el control de la articulación del lenguaje: la circunvolución precentral de la ínsula del hemisferio izquierdo. La corteza de la ínsula se localiza en la zona lateral del hemisferio cerebral que se encuentra tras el polo anterior del lóbulo temporal, y esta región se halla oculta y solo puede verse si se retira el lóbulo temporal (véase la **Figura 9.4**). Dronkers

**anomia** Dificultad para encontrar (recordar) la palabra apropiada para describir un objeto, una acción o un atributo. Es uno de los síntomas de la afasia.

#### Figura 9.4 ▶ Corteza del lóbulo de la ínsula

La corteza del lóbulo de la ínsula se oculta tras la región rostral del lóbulo temporal.



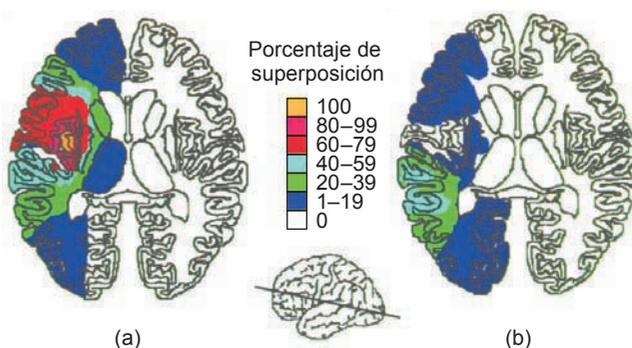
descubrió el supuesto papel de esta región delineando las lesiones de pacientes con y sin apraxia del habla que habían padecido un accidente cerebrovascular que dañó la misma área general del cerebro. (La **apraxia del habla** es un deterioro de la capacidad de programar los movimientos de la lengua, los labios y la garganta que se requieren para producir la secuencia apropiada de los sonidos del habla). La Figura 9.5a muestra la superposición de las lesiones de 25 pacientes con apraxia del habla. Como se puede ver, la región en que se observó el cien por cien de superposición de los casos, representada en amarillo, se sitúa en la circunvolución precentral de la ínsula izquierda (véase la **Figura 9.5a**). Por el contrario, *ninguna* de las lesiones de los 19 pacientes que no presentaban apraxia del habla afectaba a esta región (véase la **Figura 9.5b**).

Al menos dos estudios de neuroimagen funcional apoyan las conclusiones de Dronkers. Kuriki, Mori e Hitaka (1999) y Wise y cols. (1999) encontraron que pronunciar palabras activaba la región anterior de la ínsula izquierda. Sin embargo, otros estudios sugieren que el área de Broca también interviene en la articulación (Néstor y cols., 2003; Hillis y cols., 2004). Stewart y cols. (2001) utilizaron EMT para activar neuronas del área de Broca o del área adyacente de la corteza motora primaria, la cual controla los músculos que se utilizan para hablar, y los sujetos dijeron que la estimulación de la corteza motora les hizo sentirse como si hubieran perdido el control de sus músculos faciales. Por contraposición, la estimulación del área de Broca les hizo sentirse como si fueran incapaces de «encontrar la palabra».

### Figura 9.5 ▶ Implicación de la corteza del lóbulo de la ínsula en la articulación del habla

La implicación de la corteza del lóbulo de la ínsula en la articulación del habla queda demostrada por el porcentaje de superposición de las lesiones de 25 pacientes (a) con apraxia del habla y (b) sin apraxia del habla. En el estudio, la única región común a todas las lesiones que producen apraxia del habla fue la circunvolución precentral de la corteza de la ínsula.

(De Dronkers, N. F. *Nature*, 1996, 384, 159-161. Reproducido con autorización.)



La mayoría de nosotros hemos tenido, en un momento u otro, dificultades para encontrar una palabra incluso cuando esta fuera una que conocíamos bien. Este fenómeno se ha llamado «fenómeno de en la punta de la lengua» (o TOT, siglas en inglés de «*tip of the tongue*»). Shafto y cols. (2007) encontraron que las personas que con frecuencia tienen dificultades para encontrar la palabra correcta a decir pero estaban seguras de que la sabían (es decir, que a menudo tienen una experiencia TOT) tienen menos cantidad de sustancia gris en la corteza de la ínsula izquierda. Estos descubrimientos apoyan asimismo que dicha región interviene en el control de la articulación.

## 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, y *comprenderlas* —entender su significado—, otra. Reconocer una palabra hablada es una tarea perceptiva compleja que se basa en los recuerdos 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 9.2**).

## 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 tiene que esforzarse 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 seguir las reglas gramaticales. 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:

**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 apropiada de los sonidos del habla.

**área de Wernicke** Región de la corteza auditiva de asociación, localizada en el lóbulo temporal de los seres humanos, que es importante para comprender las palabras y producir un habla con significado.

**afasia de Wernicke** Tipo de afasia que se caracteriza por deficiente comprensión del habla y habla fluida, pero sin significado.

*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 ellos por aquí. (Kertesz, 1981, p. 73).

Debido al problema 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 solo 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 alteración. 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 sus dificultades de comprensión les impiden 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 este 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) → «*spntee*»  
*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 *MyPsychKit 9.1: La voz de la afasia: afasia de Wernicke*.

**mypsyckit™**  
Where learning comes to life!

### Animación 9.1

La voz de la afasia:  
 afasia de Wernicke

## Afasia de Wernicke: análisis

Ya que la circunvolución temporal superior es una región de la corteza auditiva de asociación, y puesto que las dificultades de comprensión son tan notables 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.

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 varias alteraciones. 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** (véase la *Figura 9.6*). Aunque las personas con sordera pura

**sordera pura para palabras** Capacidad de oír, hablar y (por lo general) leer y escribir, sin ser capaz de comprender el significado del habla. Se debe a una lesión en el área de Wernicke o a una alteración de las aferencias auditivas a dicha región.

**Figura 9.6** ▶ Sordera pura para palabras

Imagen de RM que muestra la lesión en la región superior del lóbulo temporal de un paciente con sordera pura para palabras (flecha).

(De Stefanatos, G. S., Gershkoff, A. y Madigan, S. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2005, 11, 456-470. Reproducido con autorización.)



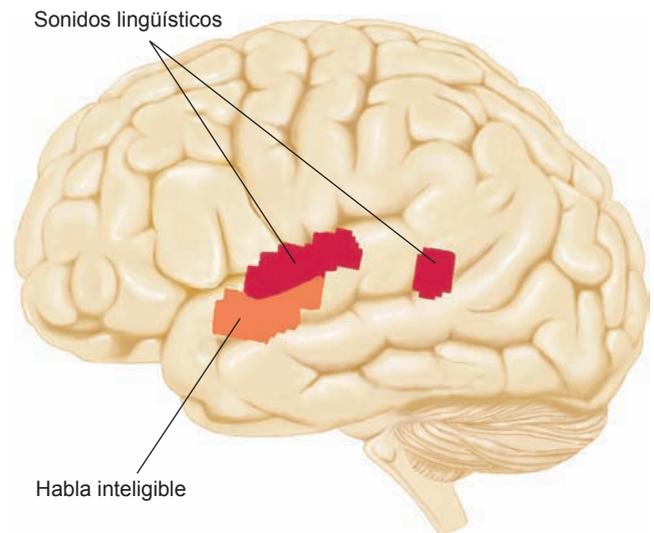
para palabras no están sordas, no pueden entender el habla. Como un paciente explicó: «Puedo oírle hablar, solo que no puedo entender lo que está diciendo». Otro dijo: «Es como si hubiera un cortocircuito en alguna parte y mis oídos no estuvieran conectados con mi voz». (Saffran, Marin y Yeni-Komshian, 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. Por ejemplo, Scott y cols. (2000) identificaron una región de la parte anterior de la circunvolución temporal superior izquierda que se activaba específicamente durante el habla inteligible (véase la **Figura 9.7**). Sharp, Scott y Wise (2004) encontraron

**Figura 9.7** ▶ Respuestas a sonidos lingüísticos

Resultados de exploraciones con TEP que indican las regiones del lóbulo temporal superior que responden a los sonidos del habla. *En rojo*: regiones que responden a información fonética (sonidos del habla normal o de habla transformada mediante ordenador, que conservó la complejidad de los sonidos del habla, pero los hizo ininteligibles). *En naranja*: región que respondió al habla inteligible (sonidos de habla normal o transformada mediante ordenador, que suprimió la mayoría de las frecuencias normales pero conservó su inteligibilidad).

(Modificado de Scott, S. K., Blank, E. C., Rosen, S. y Wise, R. J. S. *Brain*, 2000, 123, 2400-2406.)



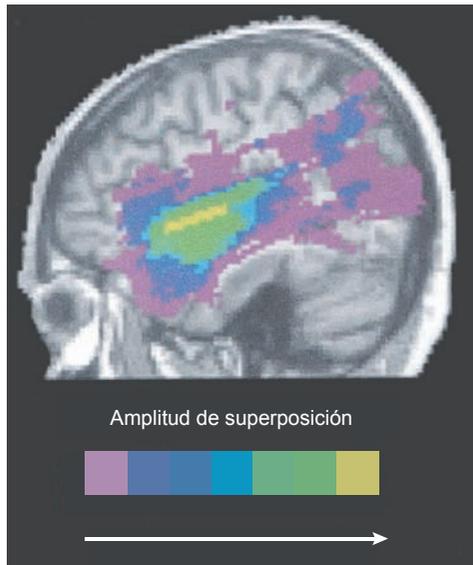
que las lesiones del lóbulo temporal superior que dañaban la región que se activa cuando se escucha un habla inteligible producían dificultades de comprensión del lenguaje. En la **Figura 9.8** se muestra una representación obtenida mediante ordenador de la superposición de las lesiones de pacientes con daño cerebral que interfieren en la percepción del habla. Compárense las regiones de mayor superposición, coloreadas en amarillo y en verde (véase la **Figura 9.8**), con la región que se indica en la **Figura 9.7**.

¿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. Los datos sugieren que el aspecto más decisivo de los sonidos del habla es el ritmo, no el tono. Podemos reconocer las

**Figura 9.8** ▶ **Comprensión del lenguaje**

Superposición de las lesiones de nueve pacientes con dificultades de comprensión del lenguaje. Obsérvese la semejanza de la región de mayor superposición (en amarillo y verde) y las regiones que responden a los sonidos del lenguaje en la Figura 9.7

(De Sharp, D. J., Scout, S. K. y Wise, R. J. S. *Annals of Neurology*, 2004, 56, 836-846. Reproducido con autorización de John Wiley and Sons, Inc.)



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 MyPsychKit 9.2, podemos entender un habla en la que se ha suprimido casi por completo la información sobre el tono, dejando solo algo de «ruido» sonoro modulado por las rápidas paradas

**mypsychkit**  
Where learning comes to play!

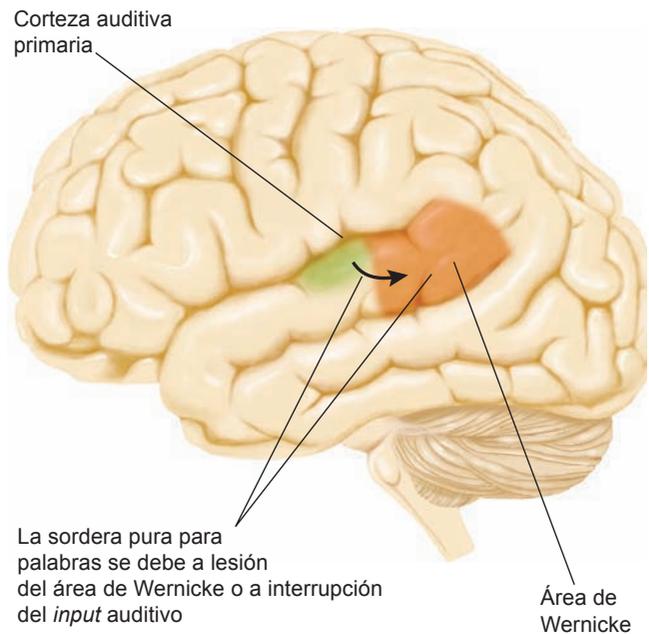
**Animación 9.2**

**Percepción del habla**

y comienzos que caracterizan los sonidos del habla humana. (Escúchese *MyPsychKit 9.2: Percepción del habla*).

Al parecer, existen dos tipos de lesión cerebral que pueden causar sordera pura para palabras: la alteración del *input* auditivo al área de Wernicke o el daño del área de Wernicke en sí. La alteración de las aferencias auditivas puede deberse a daño bilateral de la corteza auditiva primaria o a una lesión de la sustancia blanca del lóbulo temporal izquierdo que afecta a los axones que llevan información auditiva desde la corteza auditiva primaria al área de Wernicke (Poepfel, 2001; Stefanatos, Gershkoff, y Madigan, 2005). Cualquiera de estos tipos de daño —alteración de las aferencias auditivas o lesión del área de Wernicke— perjudica al análisis de los sonidos de las palabras y, por lo tanto, impide reconocer el habla de los demás (véase la **Figura 9.9**).

**Figura 9.9** ▶ **Daño cerebral que provoca sordera pura para palabras**



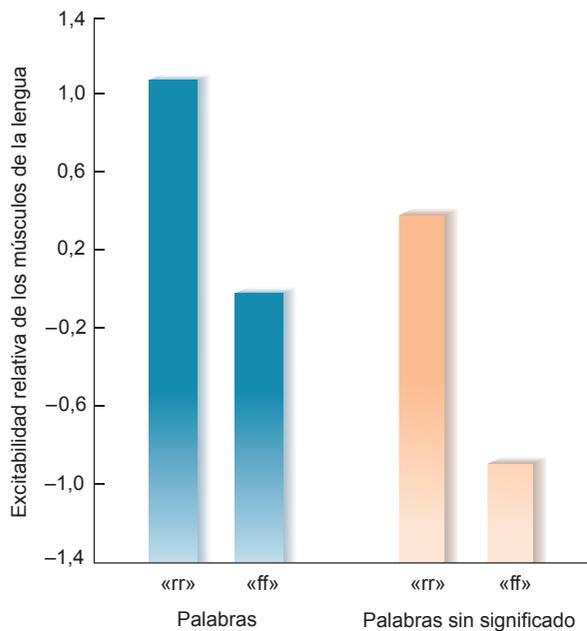
En nuestro cerebro existen circuitos de *neuronas espejo* —neuronas que se activan cuando llevamos a cabo una acción o cuando vemos una acción realizada por otro—, cuya retroalimentación nos puede ayudar a entender el propósito de acciones ajenas. Aunque reconocer el habla es sin duda un fenómeno auditivo, las investigaciones indican que escuchar palabras implica automáticamente mecanismos cerebrales que controlan el habla. En otras palabras, parece ser que estos mecanismos contienen asimismo neuronas espejo que son activadas por los sonidos de las palabras. Varios investigadores han sugerido que la retroalimentación de la articulación subvocal (leves movimientos de los músculos implicados en el habla que no causan movimiento aparente) facilita el reconocimiento del habla. Fadiga y cols. (2002) pidieron a sujetos italo hablantes que escucharan palabras reales y palabras sin significado que se pueden pronunciar, que podían implicar o no claros movimientos de lengua. Por ejemplo, la palabra *birra* («cerveza») y la palabra sin significado *birro* requieren movimientos de lengua, pero la palabra *buffo* («divertido») y la palabra sin significado *biffo* no los requieren. Los investigadores encontraron que la excitabilidad de los músculos de la lengua de los sujetos solo aumentaba cuando escuchaban palabras que implicaban movimientos de lengua (véase la **Figura 9.10**).

Una experiencia clínica con un paciente hace varios años nos sugirió que la supervisión de la propia habla juega un papel importante en la producción de un habla exacta y fluida.

**Figura 9.10** ▶ Neuronas especulares y lenguaje

En el gráfico se representa la excitabilidad de los músculos de la lengua cuando se escuchan sílabas que contienen un sonido producido por la lengua («rr») o no producido por la lengua («ff»).

(Modificado de Fadiga, L., Craighero, L., Buccino, G. y Rizzolatti, G. *European Journal of Neuroscience*, 2002, 15, 399-402.)



El Dr. D. presentó el caso del Sr. S., un paciente con sordera pura para las palabras.

«Sr. S., ¿nos explicaría cómo se siente?» preguntó el Dr. D. El paciente giró la cabeza hacia el sonido de la voz y dijo:

«Perdone, no le he entendido».

«¿Cómo se siente?», preguntó el Dr. D. en voz alta.

«Oh, le escucho perfectamente, solo que no le puedo entender. Aquí...», dijo el Sr. S., acercando al Dr. D. un lápiz y una pequeña libreta de papel.

El Dr. D. tomó el lápiz y el papel y escribió algo. Se los devolvió al Sr. S., quien lo miró y dijo:

«Bien, estoy bien».

«¿Podría decirnos lo que ha hecho últimamente?», preguntó el Dr. D. El Sr. S. sonrió, movió la cabeza y volvió a dar el papel y el lápiz al Dr. D.

«Claro», dijo después de leer la nueva pregunta y empezó a contarnos cosas sobre su jardín y sus otras aficiones.

«No entiendo mucho de la televisión, a no ser que haya muchos planos cortos en los que pueda leer los labios. Me gusta escuchar música en la radio, pero, por supuesto, su letra no me dice mucho».

Se rió de su propia broma, que seguramente era vieja.

«¿Quiere decir que lee los labios?», preguntó alguien.

El señor S. se giró inmediatamente hacia el sonido de la voz y dijo:

«¿Qué ha dicho? Dígalo despacio, de modo que pueda intentar leer sus labios».

Todos nos reímos y el Sr. S. se unió a la risa cuando la pregunta se repitió lo suficientemente despacio como para que la decodificara. Otra persona trató de preguntarle algo, pero al parecer su acento hispano impidió que el señor S. pudiera leerle los labios. De pronto sonó el teléfono. Todos nosotros, incluido el Sr. S., miramos hacia la pared en la que estaba colgado.

«Alguien debería descolgarlo», dijo, «no soy muy bueno al teléfono».

Después de que el señor S. saliera de la habitación, alguien observó que aunque el habla del señor S. era fácil de entender, parecía un poco extraña.

«Sí», dijo un logopeda, «suena casi igual que la de una persona sorda que ha aprendido a hablar pero que no consigue pronunciar las palabras con exactitud».

El Dr. D. asintió y nos puso una cinta.

«Esta grabación se hizo unos cuantos meses después de su crisis, hace diez años».

Escuchamos la misma voz, pero en esta ocasión sonaba absolutamente normal.

«Oh», dijo el logopeda. «Ha perdido la capacidad de controlar su habla y con los años ha olvidado algunos detalles de cómo se pronuncian diversas palabras».

«Exactamente», dijo el Dr. D. «El cambio ha sido gradual».

**Comprensión: afasia sensitiva transcortical** 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 9.11**). 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 sensitiva de asociación.

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 sensitiva transcortical** (véase la **Figura 9.11**).

**afasia sensitiva transcortical** Trastorno del habla en el que se tiene dificultad para comprender el habla y producir un discurso espontáneo con significado, pero se puede repetir lo que se oye. Se debe a una lesión de la región cerebral posterior al área de Wernicke.

La diferencia entre la afasia sensitiva transcortical 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, por lo que, 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 9.11**).

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, la afasia sensitiva transcortical, 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).

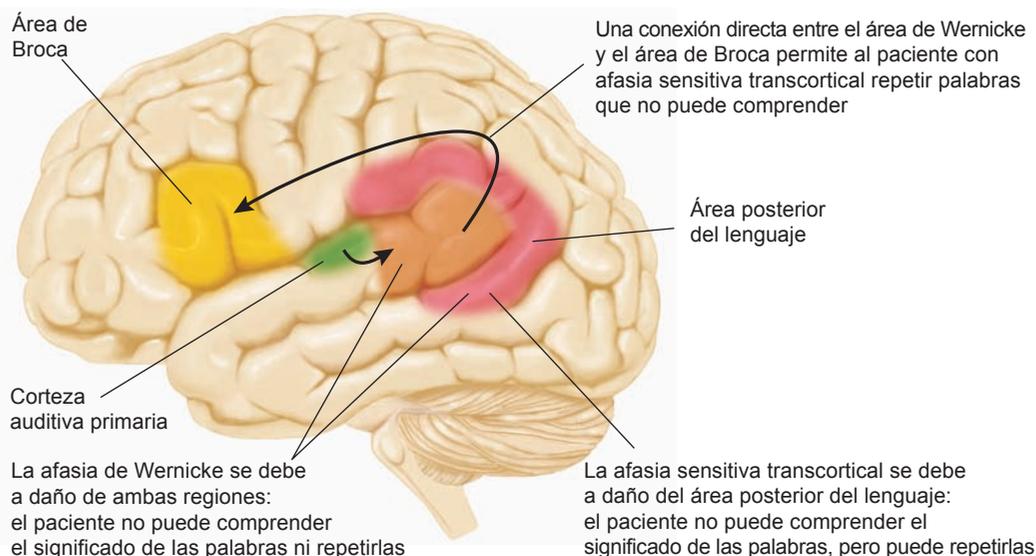
En conclusión, la afasia sensitiva transcortical puede observarse en la afasia de Wernicke sin dificultades de repetición. Dicho de otra manera, los síntomas de la afasia de Wernicke están formados por los de la sordera pura para palabras más los de la afasia sensitiva transcortical. Como el autor dice a sus estudiantes:  $AW = AST + SPP^2$ . Por simple álgebra,  $AST = AW - SPP$ , y así sucesivamente (véase de nuevo la **Figura 9.11**).

**¿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?

<sup>2</sup> Afasia de Wernicke = Afasia sensitiva transcortical + Sordera pura para palabras. (Nota de la T.)

### Figura 9.11 ▶ Afasia sensitiva transcortical y afasia de Wernicke

Localización e interconexiones del área posterior del lenguaje y explicación del papel que desempeña en la afasia sensitiva transcortical y en la afasia de Wernicke.



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, etcétera. 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 8, la formación hipocámpica está implicada en este proceso de integrar recuerdos relacionados).

Al considerar 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?

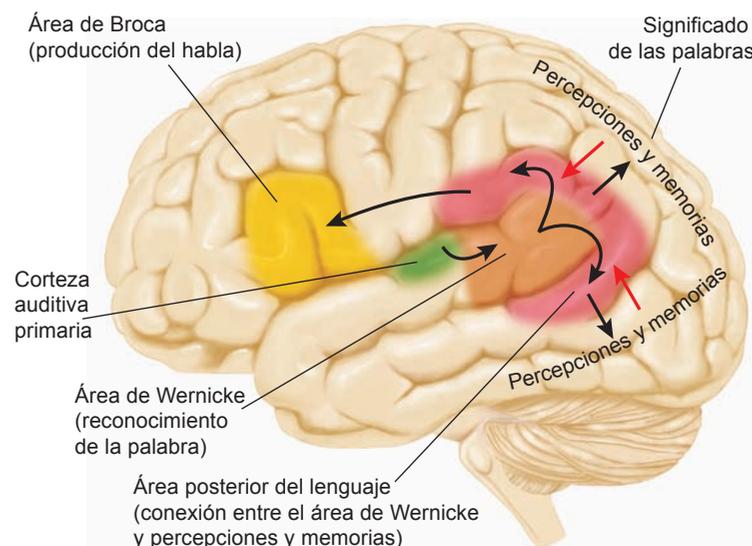
Primero, hemos de reconocer la secuencia de sonidos que constituyen la palabra —encontramos la entrada auditiva para la palabra en nuestro «diccionario»—. Como se vio, esta entrada figura en el área de Wernicke. Después, deben activarse los recuerdos que constituyen el significado de la palabra: supuestamente, el área de Wernicke se conecta (a través del área posterior del lenguaje) con los circuitos neurales que contienen estos recuerdos (véase la *Figura 9.12*).

El principio de Hebb, que se estudió en el Capítulo 8, 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 determinada serie de neuronas localizadas en el 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—, en este caso, en una asamblea que reconoce el sonido de una palabra en particular.

¿Qué pruebas tenemos de que los significados de las palabras están representados por «asambleas», o poblaciones, 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

**Figura 9.12** ▶ El «diccionario» del cerebro

En el área de Wernicke se hallan las aferencias auditivas de las palabras: los significados se encuentran como memorias en las áreas sensitivas de asociación. Las flechas negras representan la comprensión de las palabras (la activación de memorias que corresponden al significado de una palabra). Las flechas rojas representan la traducción de pensamientos o percepciones a palabras.



sensitiva de asociación puede perjudicar a determinados tipos de información, suprimiendo así determinados tipos de significados.

Conocí a una paciente que recientemente había sufrido una apoplejía que le dañó la parte del lóbulo parietal derecho implicada en la percepción espacial. Estaba consciente, 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 podía decir cuál está *encima* del otro. Su percepción de otras personas parecía ser absolutamente 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.

Solo tuvo 10 respuestas correctas de los 60 elementos de la prueba. Por el contrario, tuvo 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*].

La lesión de parte de la corteza asociativa del lóbulo parietal *izquierdo* puede producir una incapacidad para nombrar las partes del cuerpo. Este trastorno se denomina **autotopoagnosia**, o «deficiente conocimiento de la topografía de uno mismo». (Un término más adecuado hubiera sido *autotoponimia*: «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.

Como vimos en el Capítulo 8, la lesión de la región anterolateral del lóbulo temporal provoca *demencia semántica*—pérdida de memorias semánticas, incluyendo el nombre, e incluso la función, de objetos cotidianos—. Pero el habla también transmite conceptos abstractos, algunos de los cuales son bastante sutiles. Estudios de pacientes con lesiones cerebrales (Brownell y cols., 1983, 1990) sugieren que la comprensión de los aspectos más

sutiles y figurativos del habla implican en particular al hemisferio derecho —por ejemplo, comprender refranes tales como «Quienes viven en casas de cristal no deberían tirar piedras» o la moraleja de historias tales como la de la carrera entre la liebre y la tortuga—.

Los estudios de neuroimagen funcional confirman estas observaciones. 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. Sotillo y cols. (2005) encontraron que una tarea que requería comprender metáforas tales como «pulmón verde de la ciudad» (es decir, un parque) activaba la corteza temporal superior derecha (véase la **Figura 9.13**).

Pobric y cols. (2008) observaron que la alteración temporal de la actividad de la corteza temporal superior derecha mediante estimulación magnética transcranial dificultaba comprender nuevas metáforas, tales como «tormenta de conciencia». Dicha estimulación no repercutía en la capacidad de entender metáforas convencionales, tales como «dulce voz», que sin duda ya habían oído, o expresiones literales, como «tormenta de nieve». (Expresiones como «dulce voz» son tan frecuentes que muchas personas no caen en la cuenta de que son metáforas. El azúcar o la miel son dulces, pero una voz no se puede saborear).

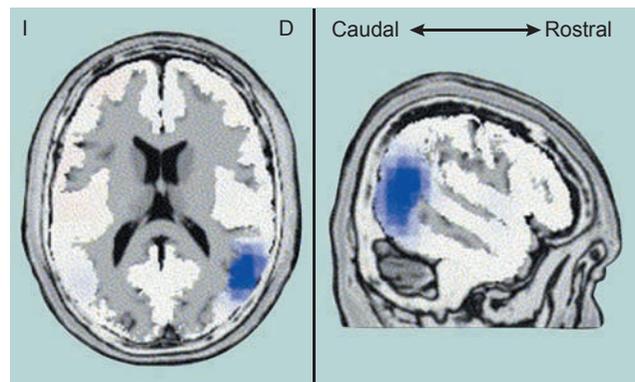
**Repetición: afasia de conducción** Como se vio anteriormente en este apartado, el hecho de que las personas

**autotopoagnosia** Incapacidad de nombrar partes del cuerpo o de identificar partes del cuerpo nombradas por otra persona.

### Figura 9.13 ▶ Evaluación de metáforas

Imágenes de la actividad neural que se producen al evaluar el significado de metáforas.

(De Sotillo, M., Carretié, L., Hinojosa, J. A., Tapia, M., Mercado, F., López-Martin, S. y Albert, J. *Neuroscience Letters*, 2005, 373, 5-9. Copyright © 2005, con autorización de Elsevier.)



con afasia sensitiva transcortical 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»)—. Al parecer, este haz de axones transmite información sobre los *sonidos* de las palabras, pero no de su *significado*. La mejor prueba de esta conclusión la aporta un síndrome denominado afasia de conducción, el cual se debe a una lesión de la región inferior del lóbulo parietal que se extiende a la sustancia blanca subcortical y daña al fascículo arqueado (Damasio y Damasio, 1980). (Véase la **Figura 9.14**).

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: cometió 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 **MyPsychKit 9.1: Voces de la afasia: afasia de conducción**).

**mypsyhkit**  
where learning comes to life!

### Animación 9.1

Voces de la afasia: afasia de conducción

*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 solo sonidos. Blaynge.

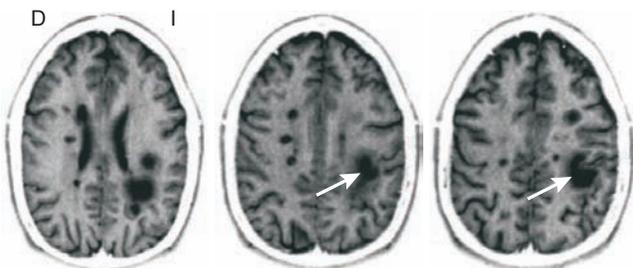
*Paciente:* Yo no...

*Examinador:* Palidecer.

### Figura 9.14 ▶ Afasia de conducción

Imágenes de RM que muestran el daño subcortical que originó un caso de una afasia de conducción. Esta lesión dañó el fascículo arqueado, un haz de fibras que conecta el área de Wernicke con el área de Broca.

(De Arnett, P. A., Rao, S. M., Hussain, M., Swanson, S. J. y Hammeke, T. A. *Neurology*, 1996, 47, 576-578. Reproducido con autorización.)



*Paciente:* Palidecer.

*Examinador:* Norte.

*Paciente:* Norte.

*Examinador:* Rilld.

*Paciente:* No p..., no puedo decirlo.

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, puede 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 *solo 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.

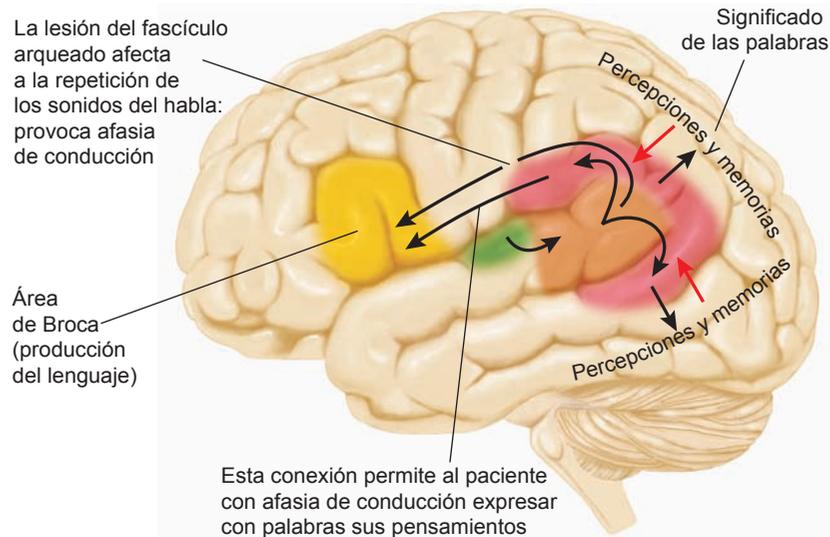
Los síntomas que se observan en la afasia sensitiva transcortical y en la afasia de conducción llevan a concluir que existen vías que conectan los mecanismos del lenguaje del lóbulo temporal con los del lóbulo frontal. La vía directa a través del fascículo arqueado solo transmite los sonidos del lenguaje 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 9.15**).

**fascículo arqueado** Haz de axones que conecta el área de Wernicke con el área de Broca. Su lesión causa afasia de conducción.

**afasia de conducción** Afasia caracterizada por incapacidad de repetir palabras que se escuchan, aunque se conserva la capacidad de hablar normalmente y comprender el discurso de los demás.

### Figura 9.15 ▶ Hipótesis explicativa de la afasia de conducción

Una lesión que dañe al fascículo arqueado interrumpe la transmisión de información auditiva, pero no de información relacionada con el significado, al lóbulo frontal.



Un estudio realizado por Catani, Jones y Ffytche (2005) proporcionó la primera prueba anatómica de la existencia de dos vías entre el área de Broca y la de Wernicke, que se representan en la Figura 9.15. Los investigadores utilizaron una versión especial de resonancia magnética (RM) que permite trazar el recorrido en el cerebro de extensas haces de fibras —procedimiento llamado *imágenes tensoriales de difusión*—. Los autores observaron una vía profunda que conecta directamente estas dos regiones y una vía más superficial, formada por dos segmentos. El segmento anterior conecta el área de Broca con la corteza parietal inferior, mientras que el segmento posterior conecta el área de Wernicke con la corteza parietal inferior. Cabría esperar que las lesiones de la vía directa produjeran afasia de conducción y que las lesiones de la vía indirecta no afectaran la capacidad de repetir el habla aunque podrían dificultar su comprensión (véase la **Figura 9.16**).

Los síntomas de la afasia de conducción indican que la conexión entre el área de Wernicke y 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 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

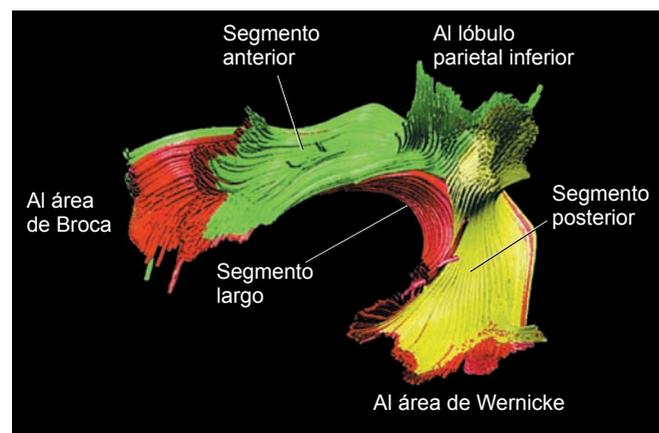
hacia atrás y hacia delante, manteniendo activa la memoria a corto plazo. Baddeley (1993) se refiere a este circuito como el *bucle fonológico*.

Aziz-Zadeh y cols. (2005) obtuvieron pruebas de que utilizamos el área de Broca cuando nos hablamos a nosotros mismos. Los investigadores aplicaron EMT al área de Broca mientras los sujetos contaban en silencio la cantidad de sílabas de palabras que se les presentaban en una

### Figura 9.16 ▶ Componentes del fascículo arqueado

Reconstrucción por ordenador de los componentes del fascículo arqueado, obtenida mediante la técnica de imágenes tensoriales de difusión.

De Catani, M., Jones, D. K. y Ffytche, D. H. *Annals of Neurology*, 2005, 57, 8-16. Reproducido con autorización.)



pantalla. Los parámetros de estimulación utilizados por los investigadores alteraron el habla manifiesta (real), y encontraron que esto alteraba asimismo el habla encubierta (a los sujetos les costó más tiempo contar las sílabas cuando estaban recibiendo la activación de la EMT).

## 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 9.1**. 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 **MyPsychKit 9.2: La voz de la afasia: afasia anómica**).

**mypsychkit**  
where learning comes to life!

### Animación 9.2

La voz de la afasia: afasia anómica

*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 [tomar] 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 solo las posteriores producen una anomia *fluida*. La localización más probable de las lesiones que producen anomia sin los otros síntomas de afasia, tales como dificultades de comprensión, agramaticalidad o dificultades de

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, pero 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 que esta 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 años pensé que nuestra paciente era un caso excepcional. Pero otros investigadores han comunicado patrones similares de alteraciones. Por ejemplo, Semenza y Zettin (1989) y Manning y Campbell (1992) describieron el caso de pacientes que tenían dificultad para 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.

Shapiro, Shelton y Caramazza (2000) informaron del caso de J. R., un hombre con afasia anómica fluida, quien, al igual que nuestra paciente, tenía más dificultades con los sustantivos que con los verbos. Por ejemplo, J. R. no tenía problemas para completar la siguiente frase: «These people *sail*; this person \_\_\_» (*sails*). Sin embargo, tenía dificultades con frases como esta: «These are *sails*; this is a \_\_\_» (*sail*). Obsérvese que J. R. tenía dificultades con la palabra «*sail*» solo cuando es sustantivo.

Varios estudios de neuroimagen funcional han confirmado la importancia del área de Broca y la región que la rodea en la producción de verbos. Por ejemplo, Hauk, Johnsrued y Pulvermüller (2004) pidieron a los sujetos de su estudio que leyeran verbos relacionados con

**circunloquio** Estrategia mediante la que las personas con anomia encuentran un modo alternativo de decir algo cuando no pueden recordar la palabra más apropiada.

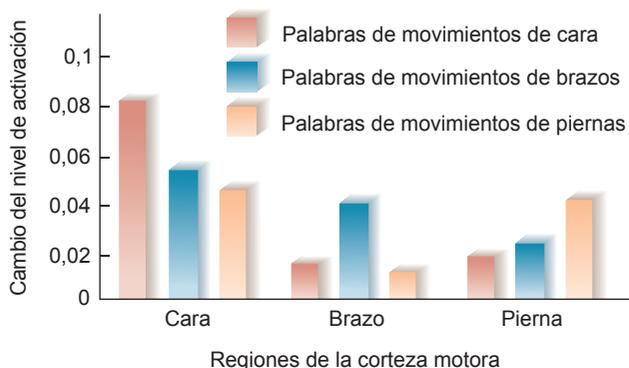
movimientos de diferentes partes del cuerpo. Por ejemplo, *morder*, *dar una palmada* y *dar una patada* implican movimientos de la cara, del brazo y de la pierna, respectivamente. Los investigadores encontraron que cuando los sujetos leían un verbo se activaba la región de la corteza motora que controla la parte pertinente del cuerpo (véase la **Figura 9.17**). En un estudio similar, realizado por Buccino y cols. (2005), se halló que escuchar frases que implican movimientos de las manos (por ejemplo, *giró la llave*) activaba la región de la corteza motora correspondiente a la mano, mientras que escuchar frases que implican movimientos del pie (por ejemplo, *dio un paso en la hierba*) activaba la región correspondiente al pie. Posiblemente, el hecho de pensar en una acción determinada activaba las regiones que controlan dicha acción.

El cuadro 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 sensitiva, las cuales contienen las memorias que aportan significado a las palabras. La producción del lenguaje espontáneo implica el flujo de información referente a las percepciones y memorias desde la corteza sensitiva y motora de asociación al área posterior del lenguaje, y luego al área de Broca. Este modelo es en verdad excesivamente simple, pero es un útil punto de partida para conceptuar 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 y el lóbulo temporal medial).

**Figura 9.17** ▶ Verbos y movimientos

Activación relativa de las regiones de la corteza motora que controlan los movimientos de la cara, el brazo y las piernas cuando se leen verbos que describen movimientos de estas regiones, tales como *morder*, *dar una palmada* y *dar una patada*.

(Modificado de Hauk, O., Johnsrude, I. y Pulvermüller, F. *Neuron*, 2004, 41, 301-307.)



## Afasia en personas sordas

Hasta ahora, nos hemos limitado a explicar 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. Este 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 todos 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 opinan 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. Como se mencionó anteriormente en este mismo capítulo, las neuronas espejo se activan cuando vemos o realizamos un determinado movimiento de asir, sujetar o manejar un objeto. Algunas de estas neuronas se encuentran en el área de Broca y posiblemente jueguen un papel importante en aprender cómo imitar los movimientos de manos de otras personas. De hecho, pueden haber estado implicadas en la evolución de los gestos de las manos que utilizaron nuestros antepasados para comunicarse, y sin duda los utilizan las personas sordas cuando se comunican mediante lenguaje de señas. En un estudio de neuroimagen funcional, de Iacoboni y cols. (1999), se halló que el área de Broca se activaba al observar e imitar movimientos de los dedos (véase la **Figura 9.18**).

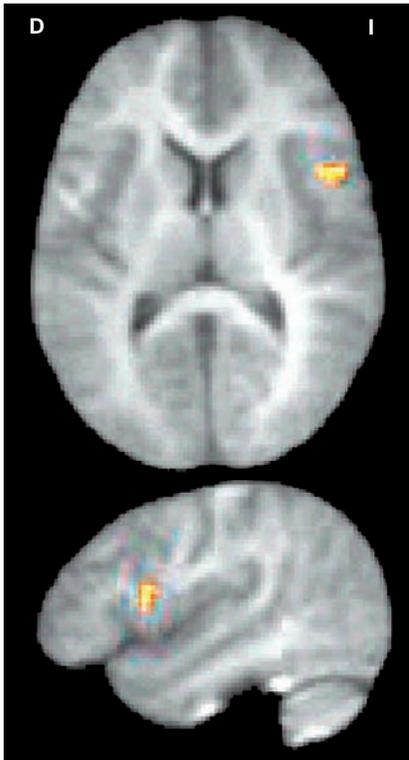
Varios estudios han encontrado una relación entre el habla y los movimientos de manos, lo que apoya la idea de que el lenguaje hablado de los humanos actuales ha evolucionado a partir de los gestos de manos. Por ejemplo, Gentilucci (2003) pidió a los sujetos de su estudio que dijeran las sílabas *ba* o *ga* mientras le observaban asir objetos de diferentes tamaños. Cuando el investigador asía un objeto grande, los sujetos abrían más la boca y decían la sílaba en voz más alta que cuando asía un objeto más pequeño. Estos resultados sugieren que la región del cerebro que controla el movimiento de asir participa asimismo en el control de los movimientos del habla (véase la **Figura 9.19**).

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

**Figura 9.18** ▶ Neuronas especulares del área de Broca

Imágenes de TEP en las que puede verse una región del lóbulo frontal izquierdo inferior que se activó al ver un movimiento de dedos o imitarlo. Arriba: sección horizontal. Abajo: vista lateral del hemisferio izquierdo.

(De Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C. y Rizzolatti, J. C. *Science*, 1999, 286, 2.526-2.528. Copyright © 1999 por la American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)



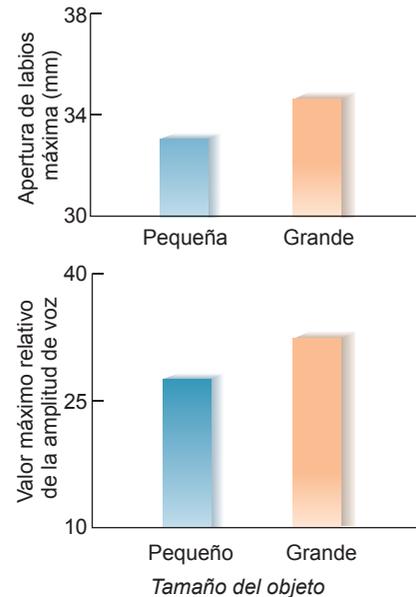
de amor. Como sin duda se habrá supuesto, está diciendo: «Juan quiere a María». Quienes se comunican con señas pueden también modificar el significado de estas a través de expresiones faciales o de la velocidad y la energía con que las hacen. Así pues, muchas de las preposiciones, adjetivos y adverbios 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 de las personas con sordera que usan el lenguaje de señas pueden deberse a lesiones del hemisferio derecho, el cual está implicado principalmente en la percepción espacial y la memoria.

**Figura 9.19** ▶ Correspondencia entre mano y boca

En el gráfico se representa la apertura de labios y la amplitud de la voz de sujetos que repiten sílabas mientras observan a alguien aspirar objetos grandes y pequeños.

(Modificado de Gentilucci, M. *European Journal of Neuroscience*, 2003, 17, 179-184.)

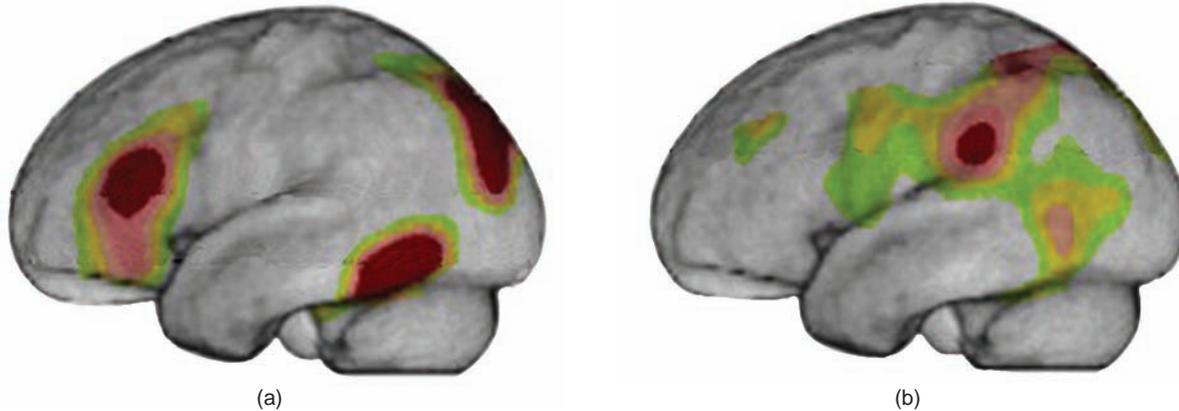


Sin embargo, todos los casos de personas sordas con afasia para las señas que hasta ahora se han recogido en la literatura se debían a lesiones del hemisferio izquierdo (Hickok, Bellugi y Klima, 1996). Los estudios de neuroimagen funcional confirman estos datos. Por ejemplo, Pettito y cols. (2000) descubrieron 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—; y cuando estos sujetos veían signos hechos por otros, se producía un aumento de actividad en la corteza temporal superior izquierda. Por lo tanto, el lenguaje de señas, así como el lenguaje auditivo y el escrito, al parecer dependen principalmente del hemisferio izquierdo en lo que se refiere a comprensión y expresión. En un estudio de Emmorey, Mehta y Grabowski (2007) se hizo que sujetos con sordera y sujetos con audición normal señalaran o dijieran el nombre de objetos que se les mostraban, y se observó activación de la corteza visual primaria, la corteza visual de asociación (corteza temporal inferior) y el área de Broca tanto en los sujetos con sordera como en los sujetos con audición normal. Además, en los sujetos con sordera que utilizaban el lenguaje de señas se activaron específicamente dos regiones de la corteza parietal, posiblemente debido a los movimientos con orientación espacial que realizaban (véase la **Figura 9.20**).

Figura 9.20 ► Hablar y hacer señas

Imágenes que muestran (a) la activación del área de Broca, corteza visual primaria y corteza temporal inferior cuando personas sordas y personas con audición normal hicieron gestos para indicar o pronunciaron, respectivamente, el nombre de objetos que habían visto; y (b) activación de dos regiones de la corteza parietal posterior de personas sordas que usan el lenguaje de señas.

(De Emmorey, K., Mehta, S. y Grabowski, T. J. *Neuroimage*, 2007, 36, 202-208. Reproducido con autorización.)



Antes se mencionó 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 las personas sordas que utilizan señas para comunicarse. 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 la coherencia del discurso y el otro para manejar sutilmente las características espaciales.

## 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 cerebrales posteriores, suena normal. Su habla es rítmica, con pausas tras las frases u oraciones, y tiene una entonación melódica. 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 la 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 solo alteran 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 que controla en especial el hemisferio derecho. Esta función sin duda se relaciona con la intervención más amplia de este hemisferio en el control de 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.

**prosodia** Uso de cambios de entonación y de énfasis para transmitir significado en el discurso además del que especifican las palabras concretas. Es un medio importante de comunicar la emoción.

Weintraub, Mesulam y Kramer (1981) presentaron a los sujetos de su estudio dos frases escritas y les hicieron una pregunta sobre ellas. Por ejemplo, les 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. «Intente hacer esto: lea la pregunta siguiente y después lea 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 esta, las personas normalmente enfatizan el elemento de información que se solicita; en este 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 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.

En un estudio de neuroimagen funcional, llevado a cabo por Meyer y cols. (2002), los sujetos escucharon frases normales o frases que contenían solo los elementos prosódicos del habla, habiéndose filtrado los sonidos con significado. Como se puede ver en la Figura 9.21, los componentes con significado del habla activaron principalmente el hemisferio izquierdo (regiones en azul y verde), mientras que los componentes prosódicos activaron principalmente el hemisferio derecho (regiones en naranja y amarillo). (Véase la *figura 9.21*).

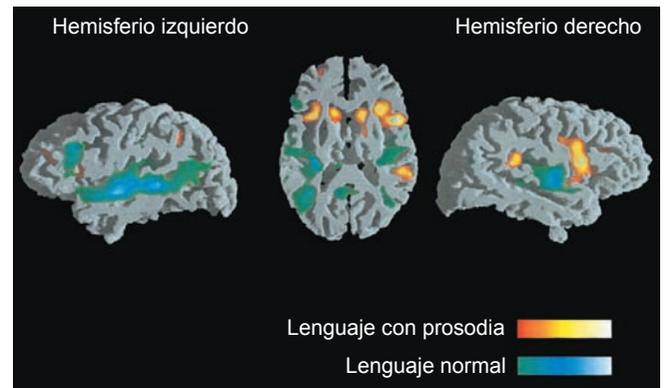
## Tartamudeo

El tartamudeo es un trastorno del lenguaje caracterizado por pausas frecuentes, prolongaciones de los sonidos o repeticiones de los sonidos, sílabas o palabras, que alteran el flujo normal del habla. El tartamudeo, en el que al parecer influyen factores genéticos, afecta aproximadamente al uno por ciento de la población y es tres veces más frecuente en los hombres que en las mujeres (Brown y cols., 2005). El tartamudeo rara vez ocurre cuando una persona dice una sola palabra o se le pide que lea una lista de palabras; por lo general ocurre al comienzo de una frase, especialmente si la frase que se pretende decir es larga o compleja gramaticalmente. Esto sugiere que es un trastorno de «la selección, inicio y ejecución de las secuencias motoras necesarias para la producción fluida del habla» (Watkins y cols., 2008, p. 50). Quizás una persona que tartamudea necesita más tiempo para planificar los movimientos necesarios para pronunciar una palabra.

**Figura 9.21 ▶ Atender al lenguaje normal o a sus componentes de prosodia**

Imágenes de RM funcional obtenidas mientras los sujetos atendían a los elementos normales del lenguaje (regiones en azul y verde) o a los elementos de prosodia del lenguaje con el componente de significado filtrado (regiones en naranja y amarillo).

(De Meyer, M., Alter, K., Friederici, A. D., Lohmann, G. y Von Cramon, D. Y. *Human Brain Mapping*, 2002, 17, 73-88. Reproducido con autorización.)

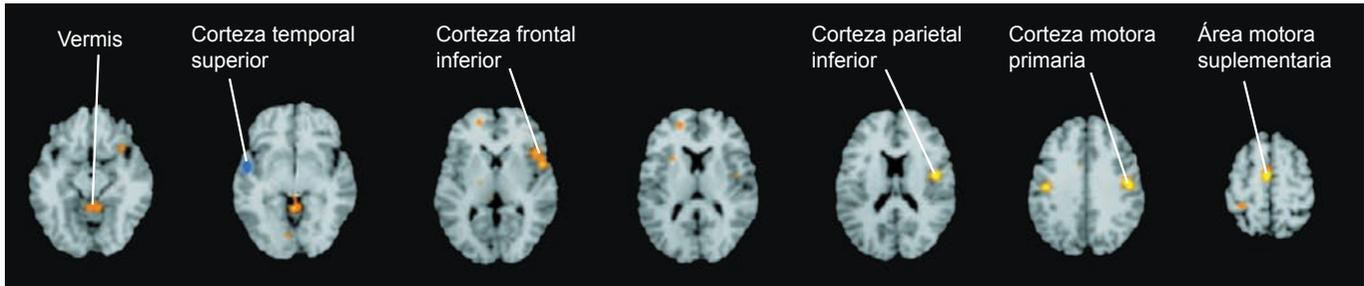


El tartamudeo no es consecuencia de anomalías en los circuitos neurales relacionados con los programas motores del habla. Por ejemplo, el tartamudeo se reduce o desaparece cuando una persona lee en voz alta junto con otro orador, canta o lee al compás de un estímulo rítmico. El problema parece radicar más bien en los mecanismos neurales implicados en la planificación y el inicio del habla. En un metanálisis de estudios de neuroimagen funcional, realizado por Brown y cols. (2005), se encontró que las personas que tartamudean suelen tener (en comparación con quienes hablan con fluidez) un exceso de activación del área de Broca y de la ínsula (regiones implicadas en la articulación), del área motora suplementaria y del vermis del cerebelo; y falta de activación de las regiones auditivas del lóbulo temporal. En la Figura 9.22 se compara la actividad cerebral regional de personas que hablan con fluidez y de personas que tartamudean. Las áreas sombreadas en naranja indican las regiones más activadas en el cerebro de los tartamudos; las áreas sombreadas en azul, las más activadas en el cerebro de personas que hablan con fluidez —la única región activada en esta última categoría se encuentra en el lóbulo temporal— (véase la *Figura 9.22*). Los autores sugieren que el problema puede deberse a una retroalimentación auditiva deficiente de los sonidos de la propia habla del tartamudo, como indica la falta de actividad en el lóbulo temporal, y señalan que en un estudio con magnetoencefalografía, realizado por Salmelin y cols. (2000), se hallaron alteraciones del tiempo

**Figura 9.22** ▶ Tartamudeo y cerebro

Imágenes generadas por ordenador que muestran los datos de un metanálisis de estudios de neuroimagen funcional de personas que hablan con fluidez (regiones en azul) y personas que tartamudean (regiones en naranja), obtenidas mientras hablaban.

(De Brown, S., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Laird, A. R. y Fox, P. T. *Human Brain Mapping*, 2005, 25, 105-11. Reproducido con autorización.)



normal de activación de las regiones cerebrales implicadas en la producción del habla.

Datos a favor de esta idea incluyen el hecho de que el retraso de la retroalimentación auditiva interfiere en el habla de personas que hablan con fluidez, pero de hecho facilita el habla de muchas personas que tartamudean (Foundas y cols., 2004a). El procedimiento de *retroalimentación auditiva demorada* consiste en que una persona que utiliza auriculares intenta hablar normalmente mientras escucha su propia voz, que se ha retrasado con medios electrónicos unos 50-200 ms (de hecho, existen en el mercado aparatos portátiles que incluyen un micrófono, auriculares y un elemento electrónico que posibilita el retraso). En realidad, si las personas que tartamudean solo tuvieran un problema de control de la articulación, no cabría esperar que la retroalimentación auditiva demorada influyera en su fluidez.

En un estudio de neuroimagen funcional más reciente, realizado por Watkins y cols. (2008), se encontró en personas que tartamudeaban una pauta de activación similar, pero no idéntica, a la observada por Brown y cols.: aumento de activación en la ínsula, el cerebelo y el mesencéfalo, y disminución de activación en la corteza premotora ventral, la región correspondiente a la cara en la corteza motora primaria y la corteza somatosensitiva y en una región más medial de la corteza temporal superior. Watkins y su equipo utilizaron asimismo imágenes tensoriales de difusión, encontrando disminución de la sustancia blanca subyacente a la corteza premotora ventral en personas que tartamudeaban. Sugirieron que los axones que forman esta sustancia blanca conectan la corteza premotora ventral con regiones de la corteza temporal superior y la corteza parietal inferior que participan en la retroalimentación auditiva de la propia voz.

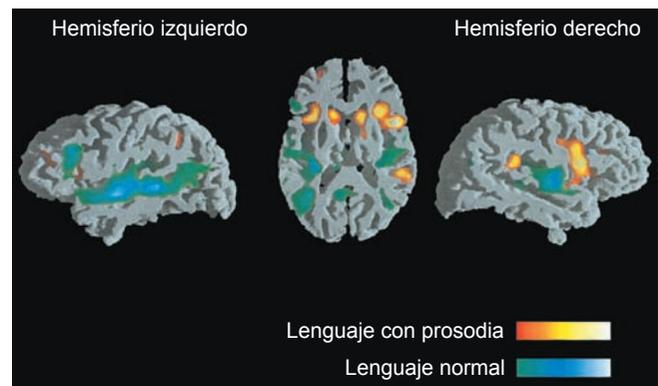
Neumann y cols. (2005) han aportado más pruebas de que la retroalimentación auditiva aparentemente

anormal de los tartamudos se refleja en un descenso de activación de su corteza temporal. Los autores utilizaron imágenes de resonancia magnética funcional (RMf) para estimar el grado de activación regional cerebral de tartamudos que estaban leyendo en voz alta frases durante dos sesiones, una antes y otra después de un curso de 12 semanas de una terapia para mejorar la fluidez, con resultados satisfactorios. En la Figura 9.23 puede verse que después de la terapia aumentó la activación del lóbulo temporal —región en la que tanto Brown y cols. (2005) como Watkins y cols. (2008) observaron descenso de la activación— (véase la Figura 9.23).

**Figura 9.23** ▶ Efectos de la terapia del tartamudeo

Imagen de RM funcional que muestra las regiones del lóbulo temporal superior que presentaron un aumento de actividad un año después de una terapia del tartamudeo satisfactoria.

(De Neumann, K., Preibisch, C., Euler, H. A., Von Gudenberg, A. W., Lanfermann, H., Gall, V. y Giraud, A.-L. *Journal of Fluency Disorders*, 2005, 30, 23-39. Reproducido con autorización.)



## Resumen intermedio

### 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 delante de la región de la corteza motora primaria que controla los músculos del habla, está implicada en su producción. En esta región se hallan los recuerdos de las secuencias de movimientos musculares que producen las palabras, cada uno de los cuales está conectado con su equivalencia auditiva en las regiones posteriores del cerebro. La afasia de Broca —que se debe a lesiones del área de Broca, regiones adyacentes de la corteza frontal y la sustancia blanca subyacente— se compone de diversos grados de agramaticalidad, anomia y dificultades de 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, en este texto denominada «área posterior del lenguaje», se necesita para comprender el habla y para convertir los pensamientos en palabras. Supuestamente, en el área de Wernicke se localizan las memorias de los sonidos de las palabras; cada una de estas memorias se conecta a través del área posterior del lenguaje con circuitos que contienen las memorias de las propiedades de lo que expresan las palabras y con circuitos responsables de pronunciar las palabras. El daño cerebral que se restringe al área de Wernicke origina sordera pura para palabras —pérdida de la capacidad de entender el habla, aunque conservando la producción del habla y la capacidad de lectura y de escritura—. El hemisferio izquierdo interviene en el análisis de los cambios rápidos de los sonidos, lo que coincide con su papel en el análisis de los sonidos del habla, que se caracterizan por dichos cambios. 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 pero sin significado. La afasia sensitiva transcortical, 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 pues, los síntomas de la afasia de Wernicke (AW) están formados por los de la afasia sensitiva transcortical (AST) más los de la sordera pura para palabras (SPP). Es decir:  $AW = AST + SPP$ . La retroalimentación procedente de neuronas espejo que se activan cuando se escucha el discurso de los demás puede facilitar el reconocimiento del habla. El hemisferio derecho participa en el procesamiento de los aspectos más sutiles, figurativos, del habla.

El hecho de que las personas con afasia sensitiva transcortical 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. La lesión de este haz de axones produce afasia de conducción: deterioro de la capacidad de repetir con exactitud lo que se ha escuchado sin que resulte alterada la capacidad de comprender o producir un habla con significado. La existencia de una vía paralela, formada por un haz anterior y uno posterior que establecen conexiones con la corteza parietal inferior, puede ser lo que explique la capacidad de las personas con afasia de conducción pura para entender y parafrasear lo que escuchan.

El significado de las palabras consiste en nuestras memorias de objetos, acciones y otros conceptos asociados con ellos. Estos significados son memorias y se almacenan en regiones de la corteza asociativa, no en las áreas del habla en sí mismas. La afasia anómica, provocada por daño del lóbulo parietal o del temporal, consiste en dificultad para encontrar las palabras, en particular para denominar los objetos. La lesión cerebral puede asimismo afectar las «definiciones» así como las «entradas» existentes en el diccionario mental: en efecto, el daño de regiones específicas de la corteza asociativa borra ciertas categorías de significados de palabras. La lesión del área de Broca y regiones adyacentes altera la capacidad de denominar acciones —de pensar en el verbo apropiado—.

El hemisferio izquierdo desempeña el papel más importante en las capacidades lingüísticas de las personas sordas que utilizan el lenguaje de señas, al igual que en las personas que se comunican acústicamente. El lenguaje mediante gestos puede haber sido el precursor del lenguaje vocal: las neuronas espejo del área de Broca son activadas por los movimientos de las manos.

La prosodia incluye cambios de entonación, ritmo y énfasis que añaden significado, especialmente significado emocional, a la frase que se dice. Parece ser que los mecanismos neurales que controlan los elementos de prosodia del habla residen en el hemisferio derecho.

El tartamudeo, al parecer, se debe a anomalías que afectan a los circuitos neurales implicados en la retroalimentación, planificación e inicio del habla, no a los circuitos que contienen los programas motores de la articulación. Las pruebas de neuroimagen funcional indican que la retroalimentación auditiva producida por la propia voz del tartamudo es deficiente. La retroalimentación auditiva demorada, que altera el habla de personas que hablan con fluidez, a menudo facilita el habla de las personas que tartamudean.

Considerando la gran cantidad de términos y síntomas que se han descrito en este apartado, se ofrece una tabla que los resume (véase la **Tabla 9.1**).

### Cuestiones a considerar

1. Suponga que se le pide determinar las capacidades y las alteraciones de personas con afasia. ¿Qué tareas

incluiría en su evaluación para comprobar la existencia de alteraciones específicas?

2. ¿Cómo podrían ser los pensamientos de una persona con afasia de Wernicke grave? Dado que el habla de estas personas tiene poco significado, ¿se le ocurre algún modo de examinar a estas personas para averiguar si sus pensamientos tienen más coherencia que sus palabras?

**Tabla 9.1** ▶ Síndromes afásicos producidos por daño cerebral

TRASTORNO	ÁREAS LESIONADAS	HABLA ESPONTÁNEA	COMPRENSIÓN	REPETICIÓN	DENOMINACIÓN
Afasia de Wernicke	Parte 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 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	Fluida	Buena	Deficiente
Afasia transcortical sensorial	Áreas posteriores del lenguaje	Fluida	Deficiente	Buena	Deficiente

\* Puede ser mejor que el habla espontánea.

## 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 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 sensitiva transcortical pueden leer en voz alta con exactitud, pero no logran comprender lo que leen.

## 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 caloso, y 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 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 de 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 9.24 se representa el escrito de otra persona con alexia pura (véase la *Figura 9.24*).

Aunque los pacientes con alexia pura no pueden leer, sí 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 9.25 explica la razón de que el primero de estos pacientes, visto por

**mypsychkit**  
where learning comes to life!

### Animación 9.3

#### Alexia pura

Déjérine, no pudiera leer. (En *MyPsychKit 9.3: 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 *solo 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.

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

Figura 9.24 ▶ Alexia pura

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 y 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 autorización.)

2. [redacted] Lane,  
Woodbury, [redacted].  
26 Sept. 1980.

Dear Dr. Warrington,

Thank you for your letter of September 16th. I shall be pleased to be at your office between 10 and 10:30 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 of seeing you.

Yours sincerely,  
Harry X.

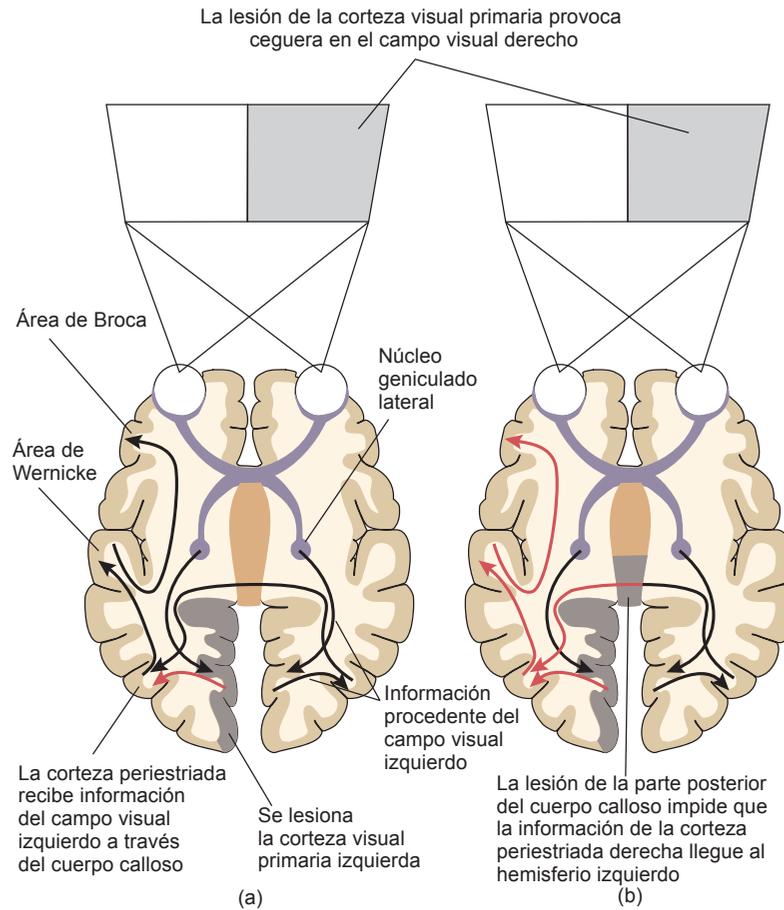
a la corteza estriada derecha (corteza visual primaria), y después a regiones de la corteza de asociación visual derecha. Desde ahí, la información cruza por la parte posterior del cuerpo caloso y se transmite a la corteza visual de asociación izquierda, donde se analiza más detalladamente. (Estas regiones se describirán más adelante). La información se transmite entonces a los mecanismos del habla localizados en el lóbulo frontal izquierdo. Así pues, la persona puede leer en voz alta (véase la *Figura 9.25a*).

En el segundo esquema se representa el caso del paciente de Déjérine. Adviértase cómo la lesión adicional

**alexia pura** Pérdida de la capacidad de leer sin que se afecte la capacidad de escribir. Se debe a daño cerebral.

**Figura 9.25 ▶ 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 cerebral 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.



del cuerpo calloso impide que la información visual relativa al texto escrito llegue a la parte posterior del hemisferio izquierdo. Sin esta información, el paciente no puede leer (véase la **Figura 9.25b**).

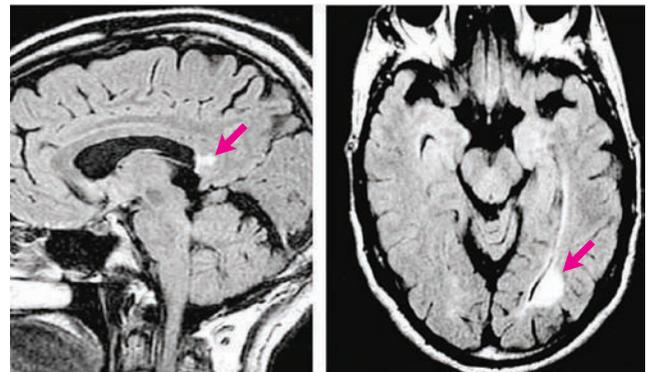
Mao-Draayer y Panitch (2004) presentaron el caso de un hombre con esclerosis múltiple que manifestó síntomas de alexia pura después de haber sufrido una lesión que le dañó tanto la sustancia blanca subcortical del lóbulo occipital izquierdo como la región posterior del cuerpo calloso. Como se puede ver en la **Figura 9.26**, las lesiones se encuentran precisamente en los lugares donde Déjérine predijo que podrían causar este síndrome (véase la **Figura 9.26**).

Hay que decir que los diagramas de la **Figura 9.26** son lo más simples y esquemáticos posible, tan solo ilustran la vía implicada en ver una palabra y pronunciarla, omitiendo las estructuras neurales que podrían participar en la comprensión de su significado. Como veremos mas adelante en este capítulo, los datos obtenidos en el

**Figura 9.26 ▶ Alexia pura en un paciente con esclerosis múltiple**

El daño corresponde al mostrado en la **Figura 9.25**.

(De Mao-Draayer, Y. y Panitch, H. *Multiple Sclerosis*, 2004, 10, 705-707. Reproducido con autorización.)



estudio de pacientes con lesiones cerebrales indican que ver y pronunciar palabras puede ocurrir independientemente de que se entiendan o no. Por lo tanto, aunque los diagramas estén simplificados no carecen de lógica, dado lo que se sabe acerca de los componentes neurales del proceso de lectura.

Se recordará que la escritura no es la única forma de lenguaje visible: las personas sordas pueden comunicarse por medio del lenguaje de señas igual de bien que las personas con audición normal pueden hacerlo mediante el lenguaje hablado. Hickok y cols. (1995) presentaron el informe de un caso de «ceguera para las señas» debido a una lesión similar a la que provoca alexia pura. El paciente, una mujer sorda diestra, sufrió una apoplejía que le dañó el lóbulo occipital izquierdo y la parte posterior del cuerpo caloso. La lesión no afectó a su capacidad de expresar mediante señas frases coherentes, de modo que no padecía una afasia tipo Wernicke. Sin embargo, ya no podía entender el lenguaje de señas de otras personas y perdió la capacidad de leer. Conservaba cierta capacidad de comprender señas por separado (correspondientes a palabras por separado), pero no podía comprender frases expresadas mediante señas.

## Comprender el proceso de lectura

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 las palabras**—. (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 estas. 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 es posible leer palabras sin pronunciarlas, utilizando el procedimiento de palabra global, la aportan estudios de pacientes con

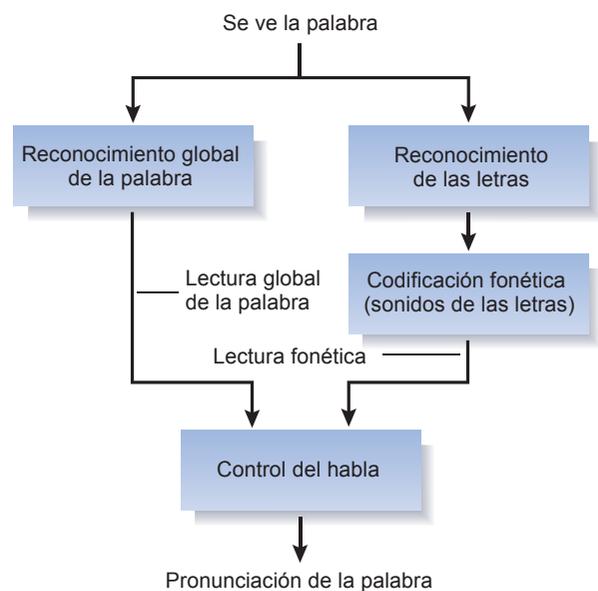
una dislexia adquirida (*dislexia* significa «lectura defectuosa»). Las dislexias *adquiridas* son aquellas causadas por lesiones cerebrales de personas que ya saben leer. Por contraposición, las dislexias *del desarrollo* se refieren a dificultades de lectura que se manifiestan cuando los niños están aprendiendo a leer. Las dislexias del desarrollo, que pueden implicar anomalías en los circuitos cerebrales, se discuten en un apartado posterior.

En la Figura 9.27 se representan 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 investigadores. En este esquema solo 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 9.27**).

Los investigadores han descrito varios tipos de dislexia adquirida; en este apartado se analizarán tres: la dislexia superficial, la dislexia fonológica y la dislexia

Figura 9.27 ▶ Modelo del proceso de lectura

Modelo simplificado del proceso de lectura. La lectura global se utiliza en el caso de la mayoría de las palabras conocidas; la lectura fonética se emplea cuando las palabras no resultan conocidas o no tienen significado (como, en inglés, *glab*, *trisk* o *chint*).



**lectura global de palabras** Leer reconociendo la palabra como un todo: «lectura mediante la vista».

**lectura fonética** Leer descifrando el significado fonético de una secuencia de letras: «lectura mediante el sonido».

directa. La **dislexia superficial** es una alteración que afecta a la lectura global de la palabra. El término *superficial* refleja el hecho de 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. Si leen la palabra *paint* 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 9.28**).

Los síntomas de la **dislexia fonológica** son los contrarios a los de la dislexia superficial: los pacientes con este trastorno pueden leer por el procedimiento de 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 Déroutesné, 1979;

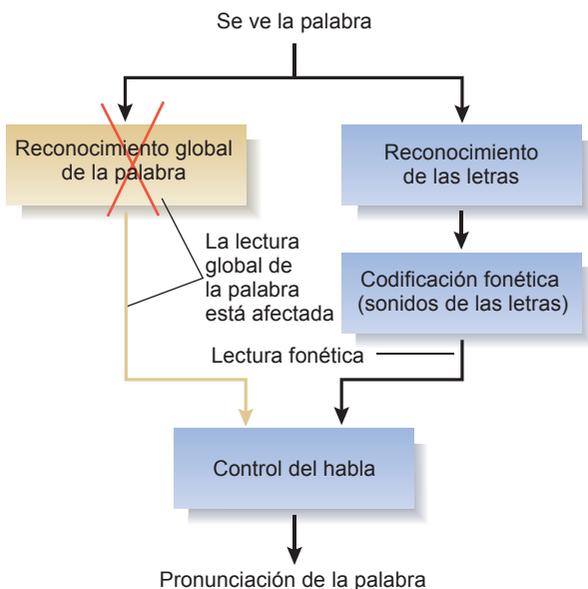
Déroutesné y Beauvois, 1979). (En este contexto, *fonología* —libremente traducida como «leyes del sonido»— se refiere a la relación entre las letras y los sonidos que representan). Quienes padecen dislexia fonológica pueden ser excelentes lectores si ya han adquirido un buen vocabulario de lectura antes 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 9.29**).

La lengua japonesa aporta una distinción particularmente interesante entre la lectura fonética y la lectura

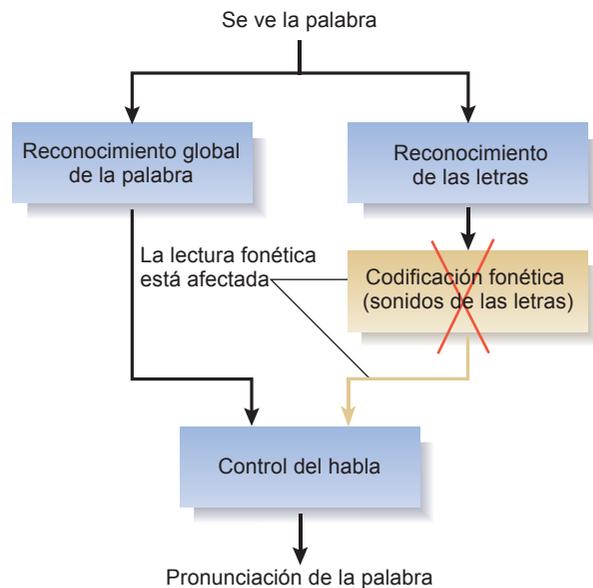
**Figura 9.28** ▶ **Dislexia superficial**

Según este modelo, la lectura global está afectada; solo se conserva la capacidad de lectura fonética.



**Figura 9.29** ▶ **Dislexia fonológica**

Según este modelo, la lectura fonética está afectada; solo se conserva la lectura global de la palabra.



**dislexia superficial** Trastorno de la lectura en el que se pueden leer palabras utilizando un procedimiento fonético, pero se tienen dificultades para leer palabras de ortografía irregular mediante un procedimiento de lectura global.

**dislexia fonológica** Trastorno de la lectura en el que se pueden leer palabras conocidas, pero se tienen dificultades para leer palabras no conocidas o palabras sin sentido pronunciables.

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 pronunciarlos. La lectura de palabras expresadas en símbolos *kanji* es, por lo tanto, análoga a la lectura global de la 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 la mayoría de los lectores 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* implica a 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 para leer símbolos *kana* es análoga a la dislexia fonológica. ¿Qué regiones están implicadas en estos dos tipos de lectura?

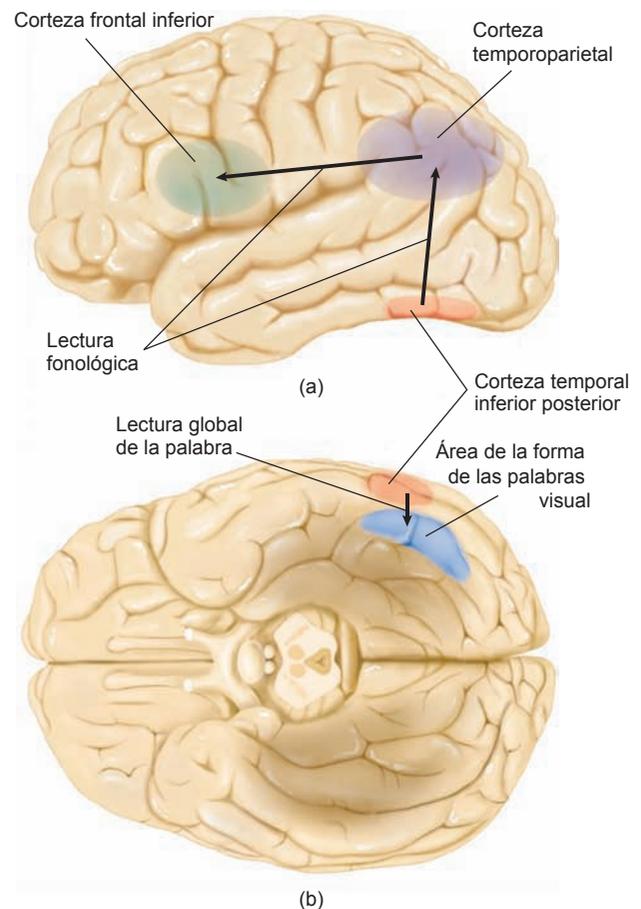
Los datos procedentes de estudios de lesión cerebral y de neuroimagen funcional realizados en lectores de inglés, chino y japonés sugieren que el proceso de lectura global de la palabra sigue el circuito de la vía ventral del sistema visual que llega a la circunvolución fusiforme, localizada en la base del lóbulo temporal. Por ejemplo, los estudios de neuroimagen realizados por Thuy y cols. (2004) y por Liu y cols. (2008) encontraron que la lectura de palabras en *kanji* o de caracteres chinos (lectura global de la palabra) activaba la circunvolución fusiforme izquierda. Esta región ha llegado a conocerse como **área de forma de las palabras visual (AFPV)**. Como vimos en el Capítulo 3, dicha región participa asimismo en la percepción de rostros y de otras formas que requieren experiencia en distinguir —y, sin duda, el reconocimiento global de la palabra o el reconocimiento de los símbolos *kanji* requiere experiencia—. El circuito que media la lectura fonológica al parecer sigue la vía dorsal que llega hasta la región que rodea a la confluencia del lóbulo parietal inferior y el lóbulo parietal superior (la corteza temporoparietal) y luego sigue un haz de fibras que va desde esta región hasta la corteza frontal inferior, la cual incluye al área de Broca (Sakurai y cols., 2000; Jobard, Crivello y Tzourio-Mazoyer, 2003; Thuy y cols., 2004; Tan Li y cols., 2005). El hecho de que la lectura fonológica implique al área de Broca sugiere que esta lectura puede realmente implicar articulación —que pronunciamos las palabras no tanto al «oírlas» en la cabeza como al sentirnos pronuciándolas en silencio—. Una vez que se han identificado las palabras —por cualquiera de estos medios—, se ha de

acceder a su significado, lo que significa que las dos vías convergen en regiones del cerebro que intervienen en el reconocimiento del significado de la palabra, estructura gramatical y semántica (véase la **Figura 9.30**).

De hecho, los circuitos neurales implicados en procesar la información auditiva y escrita han de converger finalmente, ya que ambos han de tener acceso a la misma información lingüística y semántica que identifica las palabras y su significado. Un interesante estudio, realizado por Marinkovic y cols. (2003), utilizó la técnica de magnetoencefalografía para determinar la activación cerebral regional cuando los sujetos escuchaban o leían palabras independientes. Como muestra la Figura 9.31, la activación neural responsable del análisis de la palabra hablada comienza en la corteza auditiva del lóbulo

**Figura 9.30** ▶ Lectura fonológica y lectura global de la palabra

(a) Lectura fonológica. (b) Lectura global de la palabra.



**área de forma de las palabras visual (AFPV)** Región de la circunvolución fusiforme localizada en la base del lóbulo temporal, que desempeña una función fundamental en el reconocimiento global de la palabra.

temporal y se extiende a la corteza auditiva de asociación del lóbulo temporal superior (incluyendo al área de Wernicke) y después a la corteza frontal inferior (incluyendo al área de Broca). Y la activación neural que corresponde al análisis de una palabra impresa comienza en la corteza visual y se extiende a la corteza temporal inferior y la base del lóbulo temporal (incluyendo a la circunvolución fusiforme) y luego a la corteza frontal inferior. La corteza temporoparietal recibe escasa activación, posiblemente porque los sujetos eran lectores expertos que no necesitaban decir en voz alta las palabras de uso corriente que se les pidió que leyeran (véase la *Figura 9.31*).

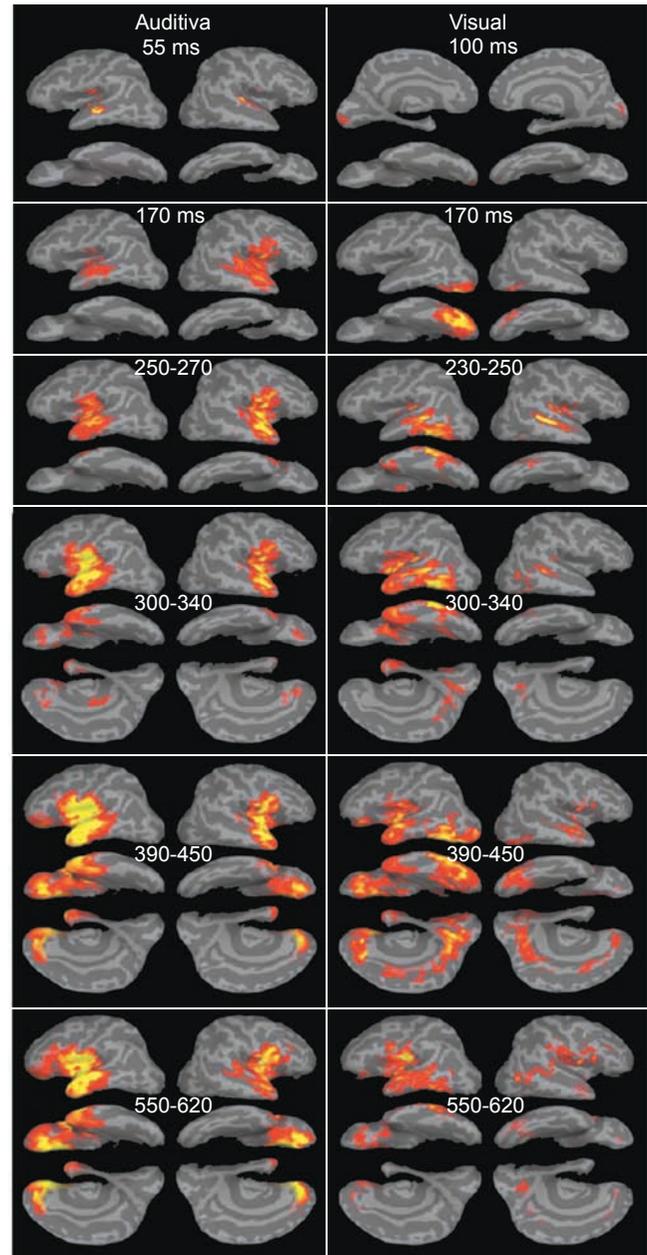
Consideremos el papel del AFPV. Obviamente, algunas partes de la corteza visual de asociación deben estar implicadas en la percepción de las palabras escritas. Se recordará del Capítulo 3 que la agnosia visual es una anomalía perceptiva por la que las personas con una lesión bilateral de la corteza visual de asociación no pueden reconocer los objetos mediante la vista. Sin embargo, las personas con agnosia visual conservan la capacidad de leer, lo que significa que el análisis perceptivo de los objetos y las palabras implica al menos algunos mecanismos cerebrales diferentes. Esto es a la vez interesante y desconcertante. Indudablemente, la capacidad de leer no puede haber modelado la evolución del cerebro humano, ya que la invención de la escritura solo cuenta con unos pocos miles de años de antigüedad y hasta hace poco la inmensa mayoría de la población mundial era analfabeta. Así pues, la lectura y el reconocimiento de objetos se sirven de mecanismos cerebrales que sin duda existían mucho antes de la invención de la escritura. No obstante, al igual que la experiencia de ver caras afecta al desarrollo del área facial fusiforme localizada en el hemisferio derecho, la experiencia de aprender a leer palabras sin duda afecta al desarrollo del área de forma de las palabras visual, la cual, posiblemente no por mera coincidencia, se encuentra en la corteza fusiforme del hemisferio izquierdo (McCandliss, Cohen y Dehaene, 2003).

Al menos dos lenguajes escritos fueron inventados por personas específicas. El hangul, la forma escrita del lenguaje coreano, fue inventado por el rey Sejong (y sus eruditos) en el siglo XIV. Los caracteres del alfabeto hangul se diseñaron para que se parecieran a las formas que adopta la boca cuando se pronuncian. A principios del siglo XIX, Sequoyah, un indio *cherokee* que vivía en lo que ahora es el Estado de Carolina del Norte, reconoció el valor de las «hojas parlantes» que los colonos europeos utilizaban para registrar información y enviarse mensajes entre ellos, y dedicó 12 años a desarrollar una versión escrita de su propio lenguaje. Al principio, intentó elaborar pictogramas para representar cada palabra, pero abandonó ese 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 y en algunos símbolos

**Figura 9.31** ▶ Escuchar y leer palabras

Progresión de la actividad regional estimada mediante magnetoencefalografía después de oír o leer una palabra.

(De Marinkovic, K., Dhond, R. P., Dale, A. M., Glessner, M., Carr, V. y Halgren, E. *Neuron*, 2003, 38, 487-497. Reproducido con autorización.)



adicionales que se inventó—. Desconocía los sonidos que las letras inglesas y griegas representaban, de modo que los sonidos que les asignó no guardaban relación con los del lenguaje del cual procedían. A los pocos meses de haber hecho público el alfabeto de Sequoyah, miles de *cherokees* aprendieron a leer y escribir.

El área facial fusiforme nos otorga la capacidad de reconocer rápidamente la configuración única de los ojos, la nariz, los labios y otros rasgos de la cara de una persona, incluso cuando haya pocas diferencias entre los rostros de dos personas. Por ejemplo, los padres y los amigos íntimos de los gemelos univitelinos, o idénticos, pueden saber de un vistazo a cuál de los gemelos están viendo. Del mismo modo, gracias al AFPV podemos reconocer una palabra incluso si esta se parece mucho a otra (véase la *Figura 9.32*). También podemos reconocer rápidamente palabras escritas en diferente *tipografía*, fuente, o en MAYÚSCULAS o minúsculas. Esto significa que el AFPV puede reconocer la palabra global aunque se presente con diferente forma: por supuesto, silla y SILLA no tienen la misma apariencia. A un lector experimentado le lleva el mismo tiempo leer palabras conocidas de tres letras que palabras conocidas de seis letras (Nazir y cols., 1998), lo que significa que el proceso de lectura global de la palabra no necesita identificar las letras una por una, así como el proceso de reconocimiento de caras en la corteza fusiforme derecha no tiene que identificar individualmente cada rasgo de una cara antes de reconocer un rostro. En vez de ello, reconocemos varias letras y su posición relativa respecto a las otras.

En un estudio de neuroimagen funcional, llevado a cabo por Vinckier y cols. (2007), se investigó cómo el cerebro reconoce una palabra global. En primer lugar, conviene definir algunos conceptos. Un *bigrama* es una secuencia de dos letras (*bi*: «dos», *grama*: «algo escrito»). Los *bigramas frecuentes* son secuencias de dos letras que a menudo se encuentran en un determinado idioma. Por ejemplo, el bigrama *SH* se encuentra con frecuencia en inglés. Por lo contrario, *LQ* es un bigrama *poco frecuente* en dicho idioma. Los *cuadrigramas* son una secuencia de cuatro letras y pueden clasificarse como frecuentes o infrecuentes. Revisemos ahora el estudio de Vinckier y su equipo. Pidieron a lectores adultos que miraran los siguientes estímulos: (1) secuencias de falsas fuentes

**Figura 9.32** ▶ Sutiles diferencias entre palabras escritas

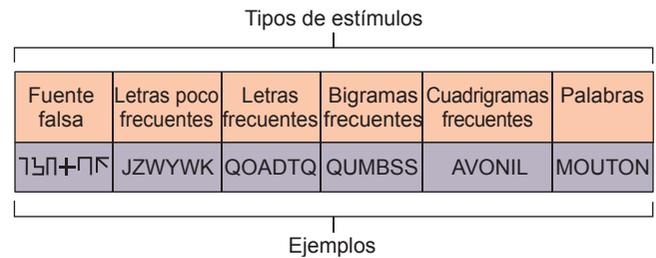
A menos que se sepa leer árabe, hindi o chino, hay que examinar cuidadosamente estas palabras en esas lenguas para encontrar las pequeñas diferencias en la grafía que existen entre ellas. Sin embargo, como lector de castellano, se reconocen inmediatamente las palabras *caras* y *varas* en esta lengua.

(Modificado de Devlin, J. T., Jamison, H. L., Gonnerman, L. M. y Matthews, P. M. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2006, 18, 911-922.)

Castellano	Árabe	Hindi	Chino (mandarín)
Caras	رمان	आज आजा	夫 天
Varas	granada tiempo/era	hoy ven	hombre cielo

**Figura 9.33** ▶ Reconocimiento de palabras en el área de la forma de las palabras visual (AFPV)

En el diagrama se presenta la estructura de secuencias de estímulo que se utilizó en el experimento de Vinckier y cols. (2007) y la frecuencia de sus componentes. *Mouton* es la palabra francesa para designar «oveja». (El experimento se realizó en Francia).



(símbolos sin sentido parecidos a letras), (2) secuencias de letras poco frecuentes, (3) secuencias que contenían solamente bigramas poco frecuentes, (4) secuencias que contenían bigramas frecuentes (5) secuencias que contenían cuadrigramas frecuentes y (6) palabras reales. (En la *Figura 9.33* pueden verse ejemplos de dichos estímulos).

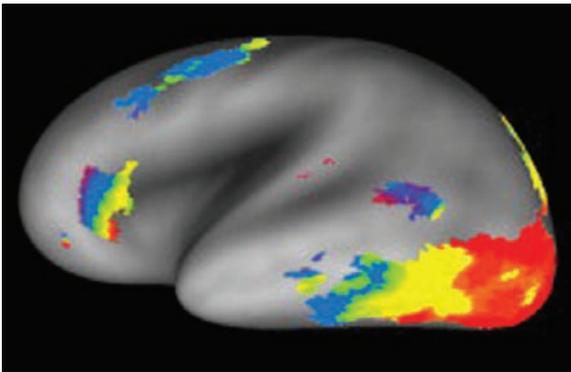
En las pruebas de neuroimagen funcional se observó que unas regiones del cerebro eran activadas por todos estos estímulos visuales, incluidos los símbolos similares a letras; otras regiones eran activadas por las letras pero no por los símbolos, y así sucesivamente, hasta las regiones que eran activadas por las palabras reales. La región más selectiva incluía a la región anterior de la corteza fusiforme izquierda, que solo era activada por palabras reales. De hecho, como se puede ver en la *Figura 9.34*, las imágenes revelaron un gradiente de selectividad en sentido posterior-anterior, desde los símbolos hasta la palabra global, a lo largo de la base del lóbulo occipital y temporal izquierdos. Se observó un segundo gradiente, más pequeño, en el área de Broca. Es de suponer que este gradiente representaba la lectura fonética —decodificación de los sonidos representados por los estímulos que veían los sujetos—. Obsérvese que los símbolos parecidos a letras (resaltados en rojo) produjeron muy poca actividad en el área de Broca. Esto tiene sentido, ya que no hay modo de pronunciar dichos símbolos (véase la *Figura 9.34*).

En muchos estudios se ha encontrado que la lesión del AFPV produce dislexia superficial, esto es, que dificulta la lectura de palabra global. Los resultados de un estudio realizado por Gaillard y cols. (2006) combinaron pruebas de RMf y de lesión cerebral obtenidas en un solo sujeto a favor de que la corteza fusiforme izquierda incluye, en efecto, dicha región. Un paciente con un trastorno de convulsiones epilépticas grave llegó a ser candidato para una intervención quirúrgica destinada a eliminar el foco epiléptico. Antes de que se le realizara la intervención, el paciente vio palabras impresas y fotos

**Figura 9.34** ▶ Reconocimiento de palabras en el área de la forma de las palabras visual (AFPV)

En la imagen pueden verse las regiones del cerebro que respondieron selectivamente a símbolos parecidos a letras, letras poco frecuentes, letras frecuentes, bigramas, cuádrigramas y palabras. Esta gama se indica mediante colores que van del rojo al violeta. Se observó un gradiente de respuesta en el área de la forma de las palabras visual (AFPV) y en el área de Broca.

(De Vinckier, F., Dehaene, S., Jobert, A., Dubus, J. P., Sigman, M. y Cohen, L. *Neuron*, 2007, 55, 143-156. Reproducido con autorización de Elsevier.)



de rostros, casas y utensilios mientras se escaneaba su cerebro. Se le advirtió de que el foco estaba localizado en una región que juega un importante papel en la lectura, pero sus síntomas eran tan graves que eligió someterse a la operación. Como se suponía, esta le produjo una alteración de la capacidad de lectura global de la palabra. Una combinación de técnicas de neuroimagen funcional y estructural reveló que la lesión —que era muy pequeña— se localizaba en la circunvolución fusiforme, la sede del AFPV (véase la **Figura 9.35**).

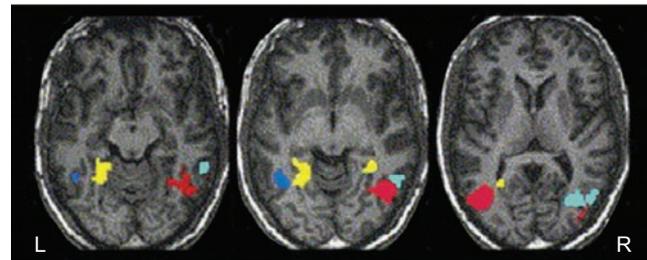
¿Y respecto a la lectura fonológica? Antes se mencionó que Thuy y cols. (2004) hallaron que la lectura fonológica activaba la corteza temporoparietal y el área de Broca. Un metanálisis de 35 estudios de neuroimagen, realizado por Joberd, Crivello y Tzourio-Mazoyer (2003), encontró que la lectura fonológica activa la región temporoparietal izquierda y el área de Broca.

Como se expuso antes en este capítulo, reconocer una palabra hablada es diferente a comprenderla. Por ejemplo, los pacientes con afasia sensitiva transcortical 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 parece a la afasia sensitiva transcortical salvo en 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

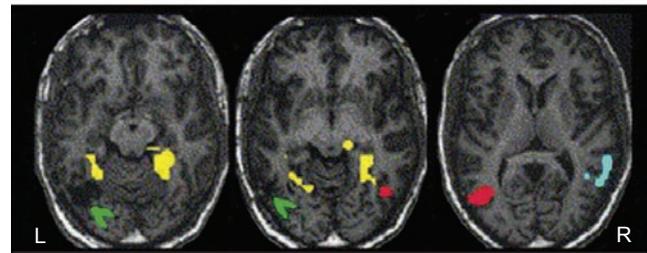
**Figura 9.35** ▶ Efectos de la lesión del área de la forma de las palabras visual (AFPV)

Imágenes que muestran la respuesta de regiones cerebrales a palabras, caras, casas e instrumentos antes y después de la extirpación quirúrgica de una pequeña región de AFPV. Obsérvese que no hay respuesta a las palabras (en azul oscuro), pero se sigue respondiendo a caras, casas e instrumentos. Las flechas verdes indican la sede de la lesión.

(De Gaillard, R., Naccache, L., Pinel, P., Clémenceau, S., Volle, E., Hasboun, D., Dupont, S., Baulac, M., Dehaene, S., Adan, C. y Cohen, L. *Neuron*, 2006, 50, 191-204. Reproducido con autorización de Elsevier.)



Antes de la neurocirugía



Después de la neurocirugía



el lóbulo frontal y temporal izquierdos, el paciente de Lytton y Brust perdió la capacidad de comunicarse verbalmente: su discurso no tenía sentido y no podía comprender lo que otros le decían. No obstante, podía leer palabras que le resultaban familiares, pero *no podía* leer palabras vacías pronunciables; por lo tanto, había perdido la capacidad de lectura fonética. Su dificultad 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 alteraciones, a excepción de que podía leer

**dislexia directa** Trastorno del lenguaje provocado por daño cerebral en el cual se pueden leer palabras en voz alta aunque no se comprendan.

fonéticamente: podía articular palabras vacías pronunciables. Estos datos indican que las regiones cerebrales responsables de la lectura fonética y de la lectura global de la palabra se conectan directamente cada una de ellas con las regiones cerebrales responsables del habla.

## Comprender el proceso de 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 (*disgrafía*). Además, la mayoría de los casos de dislexia se acompañan de disgrafía.

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 que se usan habitualmente, 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).

En el control de la escritura participan muchas regiones del cerebro. Por ejemplo, las lesiones que originan diversos tipos de afasia producirán dificultades de escritura similares a las observadas en el habla. La organización de los aspectos motores de la escritura implica a la región dorsal del lóbulo parietal y a la corteza premotora. Estas regiones (y, por supuesto, la corteza motora primaria) se activan cuando se escribe, y su lesión imposibilita escribir (Otsuki y cols., 1999; Katanoda, Yoshikawa y Sugishita, 2001; Menon y Desmond, 2001). En un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Rijntjes y cols. (1999), se les pidió a los sujetos que trazaran con el dedo su nombre, ya fuera con el dedo índice o con el dedo gordo del pie. En ambos casos, hacerlo activó la corteza premotora que controla los movimientos de la mano. Este hallazgo sugiere que cuando aprendemos a realizar una serie compleja de movimientos, la información importante se almacena en las regiones de la corteza motora de asociación que controla la parte del cuerpo que se está utilizando, pero que dicha información se puede utilizar para controlar movimientos similares de otras partes del cuerpo. Longcamp y cols. (2005) observaron que el simple hecho de mirar

caracteres alfabéticos activaba la corteza premotora: el lado izquierdo en personas diestras y el lado derecho en las zurdas (véase la *Figura 9.36*).

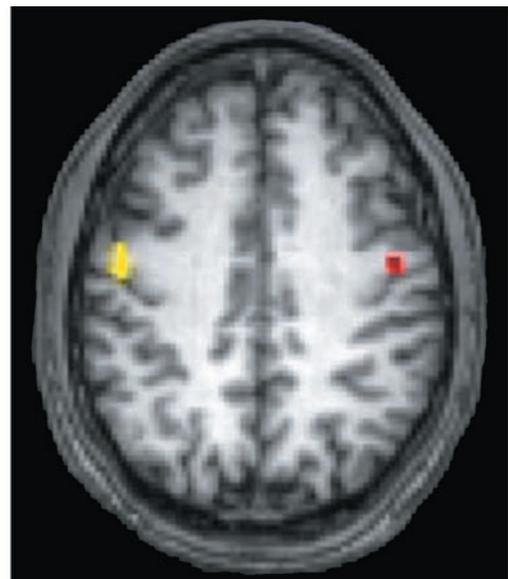
Un tipo más básico de trastorno de la escritura implica problemas de la capacidad de deletrear palabras, en contraposición a problemas para realizar movimientos de precisión con los dedos. El resto del presente apartado se dedicará a este tipo de trastorno. Al igual que leer, escribir (o, más específicamente, 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 conlleva transcribir una imagen del aspecto que presenta una palabra

### Figura 9.36 ▶ Escritura y corteza premotora ventral

Cuando los sujetos vieron letras se activó la corteza premotora ventral del hemisferio utilizado para escribir: el hemisferio izquierdo en sujetos diestros (en amarillo) y el hemisferio derecho en sujetos zurdos (en rojo).

(De Longcamp, M., Antón, J.-L., Roth, M. y Velay, J.-L. *Neuropsychología*, 2005, 43, 1.801-1.809. Reproducido con autorización.)



particular —copiar una imagen visual mental—. ¿Alguna vez ha examinado detenidamente la imagen de una palabra de modo que pudiera recordar 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.

Por último, el cuarto modo de escribir implica recordar motores. Sin duda, memorizamos secuencias motoras 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 tomar 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. Esta anomalía se denomina **disgrafía fonológica** (Shallice, 1981). (*Disgrafía* se refiere a una dificultad de escritura, así como *dislexia* alude a una dificultad de lectura). Las personas con dicho trastorno no pueden pronunciar palabras ni escribirlas fonéticamente. Así pues,

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 **disgrafía fonológica** parece deberse a lesión de las regiones del cerebro implicadas en el procesamiento fonológico y la articulación. Las lesiones del área de Broca, de la circunvolución precentral ventral y de la ínsula provocan este trastorno; y las tareas de deletreo fonológico activan estas regiones (Omura y cols., 2004; Henry y cols., 2007).

La **disgrafía ortográfica** es justo lo contrario de la **disgrafía fonológica**: consiste en un trastorno de la escritura que se basa en aspectos visuales. Las personas con **disgrafía ortográfica** *solo* 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*. La **disgrafía ortográfica** (dificultades de escritura fonológica), al igual que la **dislexia superficial**, se debe a una lesión del AFPV localizada en la base del lóbulo temporal (Henry y cols., 2007).

Tanto los estudios de lesión como los de neuroimagen funcional indican que la región posterior inferior de la corteza temporal está implicada en la escritura de palabras inglesas que se escriben de forma irregular o de símbolos *kanji* (Nakamura y cols., 2000; Rapsack y Beeson, 2004). Al parecer, esta región no participa en el control de los aspectos motores de la escritura sino en saber cómo se escriben palabras irregulares o qué trazos configuran un carácter *kanji*.

En la Figura 9.37 se representa el daño cerebral que causa la **disgrafía fonológica** y la **ortográfica** (véase la **Figura 9.37**).

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, y cuando le pidieron que

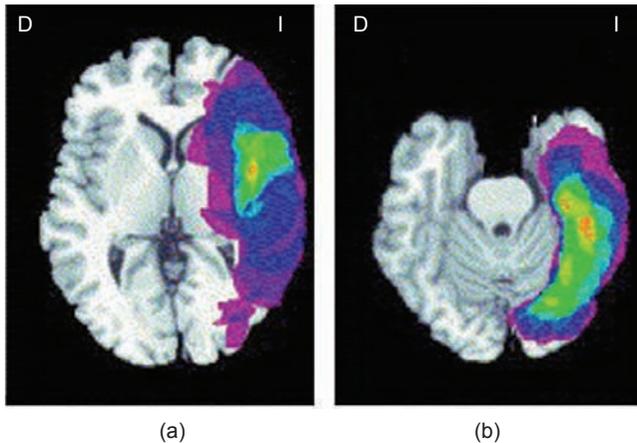
**disgrafía fonológica** Trastorno de la escritura en el que no se puede pronunciar en voz alta las palabras ni escribirlas fonéticamente.

**disgrafía ortográfica** Trastorno de la escritura en el que se puede escribir palabras de ortografía conocida, pero no las de ortografía irregular.

**Figura 9.37 ▶ Disgrafía fonológica y disgrafia ortográfica**

Superposición de las lesiones de (a) trece pacientes con disgrafia fonológica y (b) ocho pacientes con disgrafia ortográfica. El grado más alto de superposición se indica en rojo; el más bajo, en morado.

(De Henry, M. L., Beeson, P. M., Stark, A. J. y Rapisak, S. Z. *Brain and language*, 2007, 100, 44-52. Reproducido con autorización.)



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.

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 *disgrafía directa* sería más apropiado, dada su semejanza con la dislexia directa.

## Dislexias del desarrollo

Algunos niños tienen gran dificultad para 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 existencia de un componente genético (y por tanto, biológico). La tasa de concordancia de gemelos monocigóticos oscila entre el 84 por ciento y el cien por cien, y la de los gemelos dicigóticos entre el 20 y el 35 por ciento (Démonet, Taylor y Chaix, 2004). Los estudios genéticos de ligamiento sugieren que los cromosomas 1, 2, 3, 6, 15 y 18 pueden contener genes responsables de diferentes aspectos de este trastorno (Deffenbacher y cols., 2004).

Como se vio antes, el hecho de que el lenguaje escrito sea una invención reciente significa que la selección natural quizá no nos haya dotado de 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 alteraciones del lenguaje que *no* afectan directamente 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 estas 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).

La dislexia del desarrollo es un rasgo heterogéneo y complejo, por lo tanto, seguro que tiene más de una causa. Sin embargo, la mayoría de los estudios que han examinado detalladamente la naturaleza de las alteraciones descritas en personas con dislexia del desarrollo han encontrado que los trastornos fonológicos son los más frecuentes. Por ejemplo, en un estudio de 16 disléxicos, realizado por Ramus y cols. (2003), se encontró que todos ellos tenían dificultades fonológicas: 10 tenían también problemas auditivos, cuatro tenían también un problema motor y dos tenían también un problema visual. Estas alteraciones —especialmente las auditivas— agravaban su dificultad para leer, pero no parecían ser la causa principal de esta. Cinco tenían solo problemas fonológicos, que eran lo suficientemente graves para interferir en su capacidad de leer.

**dislexia del desarrollo** Dificultades de lectura en una persona con nivel de inteligencia y capacidad perceptiva normales. Es de origen genético o se debe a factores prenatales o perinatales.

Mediante pruebas de neuroimagen funcional, se han obtenido algunos datos indicativos de que el cerebro de personas con dislexia procesa la información escrita de modo distinto a como lo hace el de los lectores competentes. Por ejemplo, Shaywitz y cols. (2002) pidieron a 70 niños con dislexia y 74 sin dislexia que leyeran palabras reales y palabras sin sentido pronunciables, y encontraron pautas de activación cerebral significativamente distintas en los dos grupos. La capacidad lectora de un niño se relacionaba directamente con la activación de la corteza occipitotemporal izquierda. Hoeft y cols. (2007) encontraron que los disléxicos mostraban un descenso de la activación en la corteza temporoparietal izquierda (situada en posición dorsal a la región identificada por Shaywitz y colaboradores) y en el área visual de la forma de las palabras, en la corteza fusiforme. También observaron *hiperactivación* en la región inferior de la corteza frontal izquierda, incluida el área de Broca. Es de suponer que la activación del área de Broca reflejaba un intento de descodificar la fonología de la información incompleta que estaban recibiendo desde las zonas con un funcionamiento deficiente de las regiones cerebrales más posteriores implicadas en la lectura.

En la mayoría de los idiomas —entre ellos el inglés— hay muchas palabras irregulares<sup>3</sup>. Por ejemplo, consideremos 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

<sup>3</sup> En cuanto a la correspondencia entre su ortografía y su pronunciación. (N. de la T.)

contraposición, el italiano es mucho más regular: este idioma contiene 25 sonidos diferentes que pueden deletrearse con solo 33 combinaciones de letras (Helmuth, 2001). Paulesu y cols. (2001) encontraron que la dislexia del desarrollo es poco frecuente en personas que hablan italiano y mucho más habitual en quienes hablan inglés o francés (otra lengua con muchas palabras irregulares). Paulesu y su grupo localizaron estudiantes universitarios de Italia, Francia y Gran Bretaña con una historia clínica 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)—. 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 y aprendió a leer japonés normalmente, pero padecía dislexia en inglés (Recer, 2001). Si la ortografía de las palabras inglesas fuera regular<sup>3</sup> (por ejemplo, *frend* en vez de *friend*; *frate* en vez de *freight*; *coff* en vez de *cough*), muchos niños que llegan a padecer dislexia en las condiciones del sistema actual se convertirían en mejores lectores. Por una u otra razón, no vemos este hecho en un próximo futuro.

## Resumen intermedio

### Trastornos de la lectura y la escritura

El daño cerebral puede producir trastornos de escritura y de lectura. Salvo raras excepciones, las afasias se acompañan de dificultades de escritura semejantes a las dificultades de producción del habla, y de dificultades semejantes a las dificultades 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 parte posterior del cuerpo calloso.

Las investigaciones realizadas en las últimas décadas han puesto de manifiesto que los trastornos de lectura adquiridos (dislexias) pueden catalogarse en una de varias categorías, y el estudio de estos trastornos ha aportado a neuropsicólogos y psicólogos cognitivos información estimulante que les ha ayudado a entender los mecanismos

cerebrales implicados en la lectura. Al parecer, el análisis de las palabras escritas se inicia en la región posterior inferior de la corteza temporal izquierda. Después, la información fonológica se analiza en la corteza temporoparietal y el área de Broca, mientras que la información sobre la forma de la palabra se analiza en el área de forma de las palabras visual, localizada en la corteza fusiforme. La dislexia superficial consiste en una pérdida de la capacidad de lectura global de la palabra. La dislexia fonológica 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 la palabra. El daño de distintas partes del cerebro interfiere en estas dos formas de lectura. La dislexia directa es semejante a la afasia sensitiva transcortical: los pacientes pueden leer palabras en voz alta,

pero no pueden entender lo que leen. Algunos pueden leer tanto palabras reales como palabras vacías de significado, pero pronunciables, de manera que pueden conservar tanto la lectura fonética como la lectura global de la palabra.

El daño 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—. Según parece, la región dorsal de la corteza parietal es la región más importante para saber cuáles son los movimientos que producen las letras. Otras alteraciones afectan a 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 disgrafía —fonológica y ortográfica— dificultan llevar a cabo estrategias fonéticas y visuales, respectivamente. La existencia de estos dos trastornos indica que en el proceso de escribir intervienen varios mecanismos cerebrales diferentes. Se ha descrito un caso de distipia —una alteración específica 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 implicar un desarrollo anómalo de partes del cerebro que participan en el procesamiento del lenguaje. La mayoría de estos pacientes tienen dificultades con el procesamiento fonológico —tanto de las palabras habladas como de las escritas—. Los estudios de neuroimagen funcional indican que la disminución de activación de una región de la corteza occipitotemporal y la temporoparietal izquierdas junto con la hiperactivación del área de Broca pueden estar relacionadas con la dislexia del desarrollo. Los niños que aprenden a leer idiomas que tienen una escritura con una correspondencia regular entre la ortografía y la pronunciación (como es el caso del italiano) tienen menos probabilidad de llegar a ser disléxicos que los que aprenden a leer idiomas con ortografía irregular (como en el inglés o el francés). Un mejor conocimiento de los componentes de la lectura y la escritura nos puede ayudar a elaborar métodos de enseñanza eficaces que permitirán a las personas con dislexia sacar partido de las capacidades que poseen. En la Tabla 9.2 se resumen los trastornos descritos en esta sección.

#### Cuestión a considerar

Suponga que alguien conocido ha sufrido un traumatismo craneal que le ha provocado dislexia fonológica. ¿Qué intentaría hacer para ayudarlo a leer mejor? (Posiblemente lo mejor sería basarse en las capacidades que conserva). Suponga que esa persona necesita aprender a leer algunas palabras que no ha visto con anterioridad, ¿cómo le ayudaría a hacerlo?

Tabla 9.2 ▶ 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	
Dislexia fonológica	Buena	Deficiente	
Dislexia directa			No puede comprender las palabras
TRASTORNO DE ESCRITURA	ESCRITURA GLOBAL	ESCRITURA FONÉTICA	
Afasia de Wernicke	Buena	Deficiente	
Sordera pura para palabras	Deficiente	Buena	

## LECTURAS RECOMENDADAS

Davis, G. A.: *Aphasiology: Disorders and Clinical Practice*. Boston: Allyn and Bacon, 2000.

Démonet, J.-F., Taylor, M. J., y Chaix, Y.: «Developmental dyslexia». *Lancet*, 2004, 363, 1.451-1.460.

Démonet, J.-F., Thierry, G. y Cardebat, D.: «Renewal of the neurophysiology of language: Functional neuroimaging». *Physiological Review*, 2005, 85, 49-95.

Obler, L. K. y Gjerlow, K.: *Language and the Brain*. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1999.

Sarno, M. T.: *Acquired Aphasia* (3.ª ed.). New York: Academic Press, 1998.

Shaywitz, S.E. y Shaywitz, B.A.: «Dyslexia (specific reading disability)». *Biological Psychiatry*, 2005, 57, 1.301-1.309.

## OTROS RECURSOS

Para ampliar la revisión y práctica del tema tratado en este capítulo, visite [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com). En *MyPsychKit* puede hacer tests de práctica y recibir un plan de estudio personalizado que le ayude en su revisión. También puede disponer de cantidad de animaciones, tutorías y

enlaces web. Incluso puede realizar la revisión utilizando la versión electrónica interactiva de este libro de texto. Para acceder a *MyPsychKit* ha de registrarse. Para más información, consulte en [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com).



Capítulo  
**10**

# Trastornos neurológicos

## Sumario

- **Tumores**
- **Trastornos convulsivos**
- **Accidentes cerebrovasculares**  
*Resumen intermedio*
- **Trastornos del desarrollo**  
Sustancias químicas tóxicas  
Trastornos metabólicos hereditarios  
Síndrome de Down  
*Resumen intermedio*
- **Trastornos degenerativos**  
Encefalopatías espongiformes transmisibles  
Enfermedad de Parkinson  
Enfermedad de Huntington  
Enfermedad de Alzheimer  
Esclerosis lateral amiotrófica  
Esclerosis múltiple  
Síndrome de Korsakoff  
*Resumen intermedio*
- **Trastornos causados por enfermedades infecciosas**  
*Resumen intermedio*

La Sra. R., una profesora de educación básica, de 50 años de edad y divorciada, estaba sentada en su coche esperando que cambiara la luz del semáforo.

De repente, su pie derecho empezó a temblar. Temiendo que pudiera apretar sin querer el acelerador y quedarse atascada en el cruce, puso rápidamente el freno de mano y el cambio de marcha en punto muerto. Los temblores se extendieron de la parte inferior de la pierna a la superior. Horrorizada, sintió que su cuerpo y después su brazo comenzaban a temblar al mismo ritmo que su pierna. Los temblores se hicieron más lentos y finalmente cesaron. Para entonces, el semáforo había cambiado a verde y los coches que estaban detrás empezaron a hacer sonar sus bocinas. Perdió la oportunidad de pasar con esa luz verde, pero cuando el semáforo volvió a darle paso se había recuperado lo suficiente como para poner el coche en marcha y conducir hasta su casa.

Este suceso le había asustado, e intentaba en vano reflexionar sobre qué podría haber hecho para causarlo. La tarde siguiente, recibió en su casa a varios amigos íntimos para cenar. Le costaba concentrarse en la conversación y pensó en contarles su experiencia, pero finalmente decidió no hablar de ello. Después de cenar, mientras recogía la mesa, su pie derecho comenzó a temblar otra vez. En esta ocasión estaba

de pie y los temblores —mucho más violentos que la vez anterior— hicieron que se cayera. Sus amigos, que estaban sentados en la sala, oyeron el ruido y fueron corriendo a ver qué había ocurrido. Vieron a la Sra. R. caída en el suelo, con los brazos y las piernas extendidos rígidamente hacia delante y temblando de forma incontrolable. Tenía la cabeza echada hacia atrás y parecía no oír sus ansiosas preguntas. Las convulsiones cesaron pronto, en menos de un minuto recuperó la conciencia, pero parecía aturdida y confusa.

Llevaron a la Sra. R en ambulancia al hospital. Después de que le informaran acerca de su primer episodio y escuchar a sus amigos describir las convulsiones, el médico de guardia avisó inmediatamente a un neurólogo, quien pidió que le hicieran una prueba de TAC. El escáner reveló un pequeño punto circular blanco justo donde el neurólogo esperaba encontrarlo: entre los lóbulos frontales, por encima del cuerpo caloso. Dos días más tarde, un neurocirujano extirpó a la Sra. R. un pequeño tumor benigno y esta se recuperó sin problemas.

Cuando se nos remitió a la Sra. R., nos pareció una mujer agradable e inteligente, muy aliviada al saber que ese tipo de tumor rara vez produce daño cerebral si se elimina a tiempo. En verdad, aunque la examinamos cuidadosamente, no encontramos signos de deterioro intelectual.

Aunque el cerebro es el órgano más protegido, muchos procesos patológicos pueden dañarlo o alterar su funcionamiento. Dado que buena parte de lo que hemos aprendido sobre las funciones del cerebro humano se ha averiguado estudiando a personas con daño cerebral, ya se han descrito muchos trastornos neurológicos en este libro: trastornos de la percepción, tales como la agnosia visual y la ceguera causadas por lesiones del sistema visual; trastornos del lenguaje, tales como la afasia, la alexia y la agrafia, y trastornos de la memoria, como el síndrome de Korsakoff. En este capítulo se describen las principales categorías de enfermedades neurohistopatológicas que puede sufrir el cerebro —tumores, trastornos convulsivos, accidentes cerebrovasculares, trastornos del desarrollo, trastornos degenerativos y trastornos causados por enfermedades infecciosas—, analizando sus consecuencias comportamentales y su tratamiento.

## TUMORES

Un **tumor** es una masa de células que proliferan de modo incontrolado y que no desempeñan una función útil. Unos son **malignos**, o cancerosos, y otros son **benignos** («inocuos»). La principal distinción entre malignidad

y benignidad radica en si el tumor está *encapsulado*: si existe una delimitación precisa entre la masa de células del tumor y el tejido circundante. Si existe dicha delimitación, el tumor es benigno; el cirujano puede extirparlo y no se reproducirá. Sin embargo, si el tumor crece *infiltrándose* en el tejido circundante, no habrá una línea de corte clara entre el tumor y el tejido normal. Si el cirujano extirpa el tumor, pueden quedar algunas células y esas células producirán un nuevo tumor. Además, los tumores malignos con frecuencia originan **metástasis**. Un tumor metastásico esparcirá células que viajarán por la corriente sanguínea, se alojarán en los capilares y actuarán como semilla del desarrollo de nuevos tumores en diferentes lugares del cuerpo.

Los tumores dañan el tejido cerebral de dos maneras: por compresión y por infiltración. Obviamente, *cualquier*

**tumor** Masa de células que proliferan sin control y no cumplen una función útil.

**tumor maligno** Tumor canceroso (literalmente, «que produce daño»). No tiene límites definidos y puede metastatizarse.

**tumor benigno** Tumor no canceroso (literalmente, «inocuo»). Tiene límites definidos y no puede metastatizarse.

**metástasis** Proceso por el cual el tumor se desprende de la célula, viaja a través del sistema vascular y se desarrolla en cualquier otro lugar del cuerpo.

tumor que crezca en el cerebro, ya sea benigno o maligno, puede producir síntomas neurológicos y poner en riesgo la vida del paciente. Incluso un tumor benigno ocupa espacio y, por lo tanto, presiona el cerebro. La compresión puede destruir directamente el tejido cerebral o puede hacerlo indirectamente al bloquear el flujo del líquido cefalorraquídeo y producir hidrocefalia. Aún peores son los tumores malignos, que causan tanto compresión como infiltración. Cuando un tumor maligno crece, invade la región que lo rodea y destruye las células que encuentra en su camino. La Figura 10.1 ilustra el efecto de compresión de un tumor benigno grande. Como se puede ver, el tumor ha desplazado el ventrículo lateral y el tercer ventrículo (véase la *Figura 10.1*).

Los tumores no se originan en las células nerviosas, las cuales no pueden dividirse. En vez de ello, se originan en otras células que se encuentran en el cerebro o en metástasis originadas en cualquier otro parte del cuerpo. En la Tabla 10.1 se recogen los tipos más frecuentes (véase la *Tabla 10.1*). Los tipos más graves de tumores son las metástasis y los **gliomas** (que proceden de diversos tipos de neuroglíocitos o células gliales), los cuales por lo general son muy malignos y se desarrollan rápidamente. En las Figuras 10.2 y 10.3 se muestran gliomas localizados en los núcleos basales y en la protuberancia, respectivamente (véanse las *Figuras 10.2* y *10.3*), y en la Figura 10.4 se presenta un ependimoma en los ventrículos laterales (véase la *Figura 10.4*). Algunos

**Tabla 10.1** ▶ Tipos de tumores cerebrales

**Gliomas**

Glioblastoma multiforme (neuroglíocitos poco diferenciados)

Astrocitoma (astrocitos)

Ependimoma (células ependimarias que revisten los ventrículos)

Meduloblastoma (células de techo del cuarto ventrículo)

Oligodendrocitoma (oligodendrocitos)

**Meningioma** (células de las meninges)

**Adenoma hipofisario** (células de la hipófisis que segregan hormonas)

**Neurinoma** (células de Schwann o células de tejido conjuntivo que recubren los nervios craneales)

**Carcinoma metastásico** (depende de la naturaleza del tumor primario)

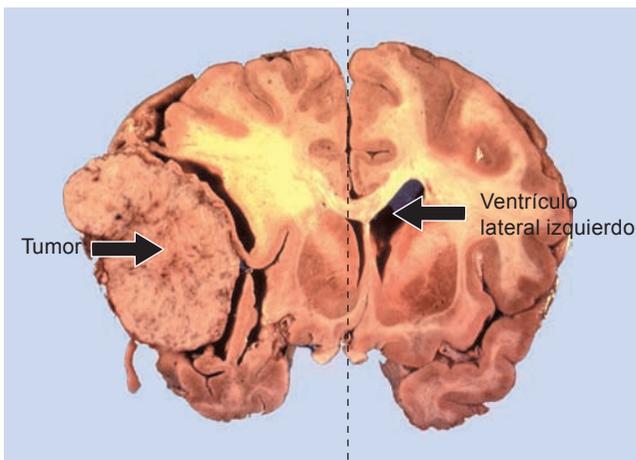
**Angioma** (células de los vasos sanguíneos)

**Pinealoma** (células de la glándula pineal)

**Figura 10.1** ▶ Meningioma

Fotografía de una sección del cerebro humano en la que se puede ver cómo un tumor benigno ha desplazado la parte derecha del cerebro hacia la izquierda. (La línea de guiones indica la localización de la línea media. El ventrículo lateral derecho está ocluido casi por completo).

(Cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)

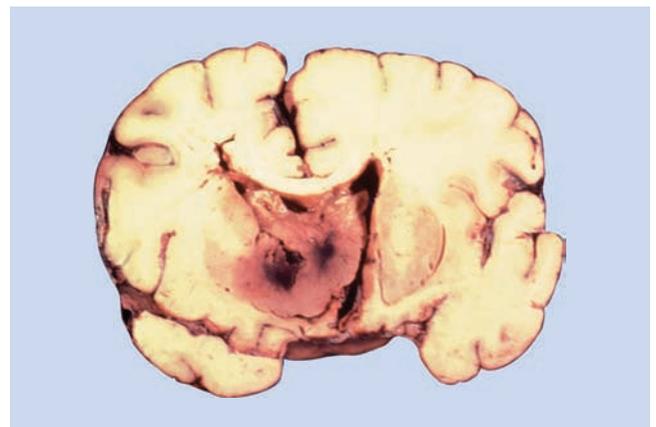


**glioma** Tumor cerebral cancerígeno compuesto por uno o varios tipos de neuroglíocitos (células gliales).

**Figura 10.2** ▶ Glioma

Fotografía de una sección del cerebro humano en la que puede verse un extenso glioma localizado en los núcleos basales que ha invadido tanto el ventrículo lateral izquierdo como el derecho.

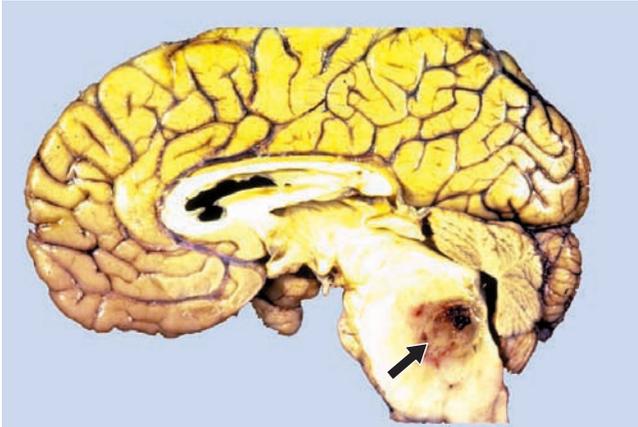
(Cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)



**Figura 10.3** ▶ Glioma pontino

Fotografía de una vista sagital media de un cerebro humano en la que puede verse un glioma localizado en la región dorsal de la protuberancia (flecha).

(Cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)



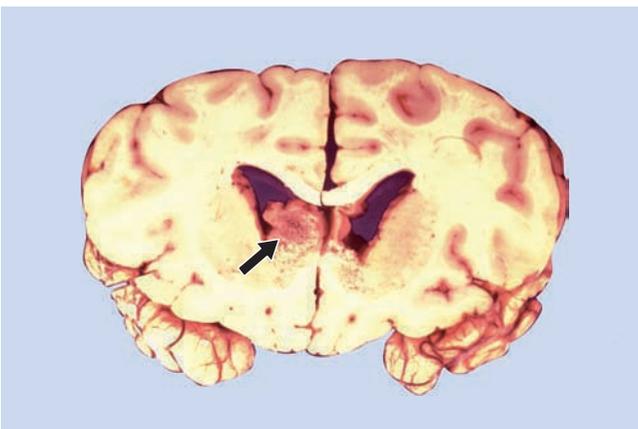
tumores son sensibles a la radiación y pueden destruirse con radiaciones. Por lo general, un neurocirujano elimina en primer lugar la mayor parte posible del tumor y luego se aplica la radiación a las células restantes.

En el prólogo del capítulo se describe el caso de una mujer en la que la repentina aparición de convulsiones sugería la existencia de un tumor cerca de la parte superior de la corteza motora primaria. En efecto, tenía un **meningioma**, un tumor benigno encapsulado, formado

**Figura 10.4** ▶ Ependimoma

Fotografía de una sección de un cerebro humano en la que puede verse un ependimoma localizado en el ventrículo lateral izquierdo (flecha).

(Cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)



por células que componen la membrana duramadre o la aracnoides. Este tipo de tumores suelen originarse en la parte de la duramadre que se encuentra entre los dos hemisferios cerebrales, o a lo largo de la tienda del cerebelo, la lámina de duramadre que hay entre los lóbulos occipitales y el cerebelo (véase la **Figura 10.5**).

## TRASTORNOS CONVULSIVOS

Debido a las connotaciones negativas que adquirió en el pasado, algunos médicos prefieren no utilizar el término *epilepsia*. En vez de ello emplean la expresión **trastorno convulsivo** para referirse a una enfermedad que tiene muchas causas. Los trastornos convulsivos representan la segunda categoría más importante de los trastornos neurológicos, después del accidente cerebrovascular. En la actualidad, aproximadamente 2,5 millones de personas en los Estados Unidos padecen un trastorno convulsivo. Una *crisis epiléptica* es un período de exceso de actividad repentino de las neuronas cerebrales. Algunas veces, si las neuronas que componen el sistema motor están afectadas, una de estas crisis puede dar lugar a una **convulsión**, que consiste en una actividad violenta e incontrolable de los músculos. Pero no todas las crisis

**meningioma** Tumor cerebral benigno compuesto por células que forman las meninges.

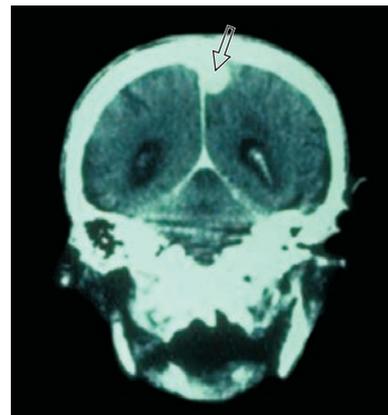
**trastorno convulsivo** Término preferido para referirse a la epilepsia.

**convulsión** Secuencia violenta de movimientos musculares incontrolables causados por una crisis epiléptica.

**Figura 10.5** ▶ Meningioma

Imagen de TAC en la que puede verse un meningioma (alrededor del punto blanco señalado por la flecha).

(Cortesía de J. C. A. Jones, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)



causan convulsiones; de hecho, la mayoría no lo hace. En las antiguas tradiciones religiosas, las crisis se consideraban un castigo divino o se atribuían a los demonios. Sin embargo, ya en el siglo v A. C. Hipócrates observó que los soldados y gladiadores que sufrían un traumatismo craneoencefálico a veces llegaban a padecer crisis similares a las que había visto en sus pacientes, lo que le sugirió que las crisis tenían un origen orgánico (Hoppe, 2006).

En la Tabla 10.2 se presenta un resumen de las categorías principales de trastornos convulsivos. Hay dos distinciones importantes: crisis *parciales* frente a crisis *generalizadas* y crisis *simples* frente a crisis *complejas*. Las **crisis parciales** tienen un *foco*, o fuente de irritación, definido: por lo general, o bien una región con tejido cicatricial causado por una antigua lesión, o bien una anomalía del desarrollo, tal como una malformación de un vaso sanguíneo. Las neuronas implicadas en estas crisis se circunscriben a una pequeña zona del cerebro. En cuanto a las **crisis generalizadas**, estas se propagan llegando a implicar a la mayor parte del cerebro. En muchos casos se originan en un foco, pero en algunos no se puede descubrir su origen. Las crisis simples y las complejas son dos categorías de crisis parciales. Las **crisis parciales simples** suelen provocar *cambios* del nivel de conciencia, pero no *pérdida* de conciencia (véase la **Tabla 10.2**).

La forma más grave de crisis a menudo se denomina **convulsión tonicoclónica generalizada** (también llamada de tipo «*grand mal*»). Este tipo de crisis es generalizada y, debido a que implica a los sistemas motores del cerebro, se acompaña de convulsiones. Con frecuencia, antes de

sufrir una crisis de convulsiones tonicoclónicas generalizadas el paciente tiene síntomas que le avisan, tales como cambios del estado de ánimo o quizá unas cuantas sacudidas musculares repentinas al despertarse (casi todo el mundo experimenta alguna vez esos sobresaltos cuando se está quedando dormido). Unos segundos antes de que ocurra la crisis, la persona suele sentir un **aura**, que probablemente se deba a la activación de las neuronas que rodean el foco de la crisis. Esta activación tiene efectos similares a los que produciría la estimulación eléctrica de la región. Obviamente, la naturaleza del aura varía según dónde se localice el foco. Por ejemplo, dado que estructuras del lóbulo temporal intervienen en el control de la conducta emocional, las crisis que se originan en un foco localizado allí suelen comenzar con sentimientos de miedo y terror o, en ocasiones, euforia.

**crisis parcial** Crisis que se inicia en un foco epiléptico y permanece restringida, sin generalizarse al resto del cerebro.

**crisis generalizada** Crisis que afecta a la mayor parte del cerebro, en contraposición a la crisis parcial, que se restringe al foco.

**crisis parcial simple** Crisis parcial que se inicia en un foco y permanece restringida. No produce pérdida de consciencia.

**crisis parcial compleja**. Crisis parcial que se inicia en un foco y permanece restringida. Produce pérdida de consciencia.

**crisis tonicoclónica generalizada (crisis de *grand mal*)**. Crisis epiléptica que desemboca en una convulsión.

**aura** Sensación que precede a la crisis epiléptica. Sus características específicas dependen de la localización del foco de la crisis.

**Tabla 10.2** ▶ Clasificación de los trastornos convulsivos

- I. Crisis generalizadas (comienzo local no evidente)
  - A) Tonicoclónica («*grand mal*»)
  - B) Ausencia («*petit mal*»)
  - C) Con atonía (pérdida del tono muscular; parálisis temporal)
- II. Crisis parciales (que comienzan en un foco)
  - A) Simple (sin cambios de conciencia significativos)
    1. Crisis motora localizada
    2. Crisis motora, con progresión de los movimientos a medida que la crisis se propaga a lo largo de la corteza motora primaria
    3. Sensitiva (somatosensitiva, visual, auditiva, olfativa, vestibular)
    4. Psíquica (pensamientos involuntarios forzados, miedo, ira, etc.)
    5. Neurovegetativa (p. ej., sudoración, salivación, etc.)
  - B) Compleja (con alteración de conciencia)
 

Incluye síntomas 1-5, como los citados antes
- III. Crisis parciales (simples o complejas) que evolucionan a una crisis cortical generalizada: comienzan como IIA o IIB, después se convierten en crisis tonicoclónica generalizada

Una crisis de convulsiones tónico-clónicas generalizadas comienza por una **fase tónica**. Todos los músculos del paciente se contraen con fuerza. Los brazos se extienden rígidos y el paciente puede lanzar un grito involuntario cuando los músculos tensos expulsan el aire de los pulmones. (Llegados a este punto, el paciente está completamente inconsciente). Mantiene una postura rígida durante unos 15 segundos y después comienza la **fase clónica** (*clónico* significa «agitado»). Los músculos empiezan a temblar, luego se agitan compulsivamente —deprisa al principio, después cada vez más despacio—. Mientras tanto, los ojos giran, la cara del paciente se contorsiona haciendo muecas violentas y puede morderse la lengua. La sudoración y la salivación ponen de manifiesto la intensa activación del sistema nervioso neurovegetativo. Tras unos 30 segundos, los músculos del paciente se relajan: solo entonces se reanuda la respiración. El paciente entra en un estado de estupor, de sueño en el que no reacciona, que suele durar unos 15 minutos. Después, el paciente puede despertarse brevemente, pero por lo general vuelve a caer extenuado en un sueño que puede durar unas cuantas horas.

Los registros realizados durante las crisis de convulsiones tónico-clónicas generalizadas con electrodos implantados en el cerebro del paciente indican que la descarga neural comienza en el foco en el momento del aura y después se propaga a otras regiones del cerebro (Adams y Victor, 1981). La actividad se extiende a las regiones que rodean el foco y luego a la corteza contralateral (a través del cuerpo calloso), los núcleos basales, el tálamo y varios núcleos de la formación reticular del tronco cerebral. En ese momento comienzan los síntomas. Las regiones subcorticales activadas envían mediante retroalimentación más activación a la corteza, amplificando la actividad allí existente. Las neuronas de la corteza motora comienzan a descargar continuamente, dando lugar a la fase tónica. El siguiente paso consiste en que las estructuras diencefálicas comienzan a extinguir la crisis, enviando mensajes inhibitorios a la corteza. Al principio, la inhibición llega en breves salvas; esto causa los movimientos espasmódicos de la fase clónica a medida que los músculos se relajan y se vuelven a contraer repetidamente. Luego, las salvas de inhibición se van prolongando cada vez más y las sacudidas musculares ocurren cada vez más lentamente. Finalmente, la inhibición vence y los músculos del paciente se relajan.

Otros tipos de crisis son mucho menos espectaculares. Las crisis parciales implican a partes relativamente pequeñas del cerebro, y sus síntomas pueden incluir cambios sensoriales, de actividad motora o ambos. Por ejemplo, una crisis parcial simple que se inicie en la corteza motora o cerca de ella puede ocasionar sacudidas musculares que comienzan en un lugar y se extienden por todo el cuerpo a medida que la activación se extiende a lo largo

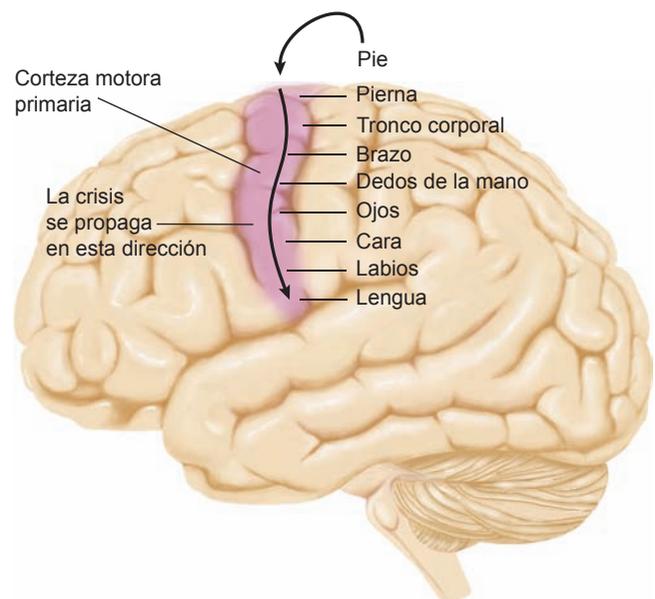
de la circunvolución precentral. En el caso que se relata al principio del capítulo se describe esta progresión, causada por una crisis debida a un meningioma. El tumor estaba presionando la región correspondiente al pie de la corteza motora primaria izquierda. Cuando la crisis comenzó afectó al pie y según se extendía fue afectando a otras partes del cuerpo (véase la **Figura 10.6**). El primer episodio de la Sra. R. fue una crisis parcial simple, pero el segundo —mucho más grave— puede considerarse una crisis parcial compleja, ya que perdió el conocimiento. Una crisis que comienza en el lóbulo occipital puede producir síntomas visuales, tales como puntos de color, destellos luminosos o ceguera temporal; una que se origina en el lóbulo parietal puede evocar sensaciones somáticas, tales como pinchazos o escalofríos. Las crisis que se originan en el lóbulo temporal pueden provocar alucinaciones que incluyen viejos recuerdos: posiblemente, los circuitos neurales implicados en dichos recuerdos son activados por la activación que va propagándose. Dependiendo de la localización y la extensión de la crisis, el paciente puede perder o no el conocimiento.

**fase tónica** La primera fase de una crisis tónico-clónica generalizada, en la cual se contraen todos los músculos esqueléticos del paciente.

**fase clónica** Fase de una crisis tónico-clónica generalizada en la que el paciente presenta movimientos espasmódicos rítmicos.

### Figura 10.6 ▶ Corteza motora primaria y crisis epilépticas

La crisis de la Sra. R. comenzó en la región del pie de la corteza motora primaria y a medida que se propagaba iba afectando progresivamente a más partes de su cuerpo.



Los niños son especialmente propensos a padecer trastornos convulsivos. Muchos de ellos no tienen episodios de convulsiones tonicoclónicas generalizadas sino crisis muy breves que se califican como accesos de **ausencia**. Durante una crisis de ausencia, que es un trastorno convulsivo *generalizado*, dejan de hacer lo que están haciendo y se quedan con la mirada perdida en la distancia durante unos cuantos segundos, a menudo parpadeando repetidamente. (Estos accesos a veces se llaman *ausencias típicas*, o crisis de tipo «*petit mal*»). Durante ese tiempo el niño no reacciona y por lo general no tiene conciencia de sus crisis. Puesto que las crisis de ausencia pueden ocurrir más de varios cientos de veces al día, pueden perjudicar el rendimiento escolar del niño. Lamentablemente, a menos que se les haya diagnosticado el trastorno, a muchos de estos niños se les considera como faltos de atención y de motivación.

Las crisis pueden tener consecuencias graves: pueden causar daño cerebral. Así, aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes con un trastorno convulsivo tienen signos de lesiones hipocámpicas. La importancia del daño se relaciona con la cantidad y la gravedad de las crisis que ha tenido el paciente. Un solo episodio de **estado epiléptico**, cuadro clínico en el que el paciente sufre una serie de crisis sin recobrar el conocimiento, puede ocasionar lesiones del hipocampo significativas. Según parece, la lesión se debe a una liberación excesiva de glutamato durante la crisis (Thomson y cols., 1996).

Las crisis tienen muchas causas, pero la más frecuente es una cicatrización patológica, que puede deberse a una lesión, un ictus, una anomalía del desarrollo o al efecto irritante (ectópico) del crecimiento de un tumor. En el caso de lesiones, puede pasar bastante tiempo antes de que se manifiesten las crisis. Con frecuencia, una persona que sufre un traumatismo craneoencefálico en un accidente de automóvil no empezará a tener crisis hasta varios meses más tarde.

También desencadenan crisis varias drogas e infecciones que provocan fiebre alta. Los episodios de fiebre alta son muy frecuentes en los niños, y aproximadamente el tres por ciento de los niños menores de cinco años tienen crisis asociadas a la fiebre (Berkovic y cols., 2006). Además, las crisis son habituales en adictos al alcohol o a los barbitúricos que dejan de tomar la droga repentinamente: la liberación repentina de los efectos inhibidores del alcohol o de los barbitúricos deja al cerebro en una situación de hiperexcitabilidad. De hecho, este estado se considera una emergencia médica ya que puede ser mortal.

Los datos sugieren que los receptores NMDA pueden estar implicados en las crisis causadas por la abstinencia de alcohol. Como vimos en el Capítulo 7, los receptores NMDA son receptores de glutamato especializados que controlan los canales del calcio. Estos canales solo

se abren cuando el glutamato se une con el receptor y la membrana está despolarizada. Esta doble contingencia es lo que parece explicar al menos un tipo de modificación sináptica relacionada con el aprendizaje. Varios estudios han demostrado que el alcohol bloquea los receptores NMDA (Gonzales, 1990). Quizá, entonces, la supresión a largo plazo de los receptores NMDA causada por la ingesta crónica de alcohol resulte en una excesiva sensibilidad o «regulación por incremento», mecanismo de compensación producido por la inhibición a largo plazo de los receptores. Cuando un alcohólico deja de beber bruscamente, los receptores NMDA que han estado suprimidos durante tanto tiempo tienen de pronto un rebote de actividad. Este aumento de actividad provoca las crisis.

Los factores genéticos contribuyen a la incidencia de los trastornos convulsivos (Berkovic y cols., 2006). Casi todos los genes que se sabe juegan un papel en los trastornos convulsivos controlan la producción de canales iónicos. Esto no es de sorprender si se considera el hecho de que los canales iónicos controlan la excitabilidad de la membrana neural y median la propagación de los potenciales de acción. Sin embargo, la mayoría de los trastornos convulsivos se deben a factores que no son genéticos. En el pasado, muchos casos se consideraban *idiopáticos* (de causa desconocida o, literalmente, de «propio padecimiento»). Sin embargo, el desarrollo de técnicas de RM cada vez con más resolución y sensibilidad ha hecho posible que sea más probable visualizar pequeñas anomalías cerebrales responsables del desencadenamiento de las crisis.

Los trastornos convulsivos se tratan con fármacos antiepilépticos, muchos de los cuales actúan aumentando la eficacia de las sinapsis inhibitorias. La mayoría de los trastornos responden lo suficientemente bien como para que el paciente pueda llevar una vida normal. En unos cuantos casos, los fármacos proporcionan poca o ninguna ayuda. En ocasiones, los focos de las crisis siguen siendo tan ectópicos que, pese al tratamiento farmacológico, se precisa cirugía cerebral: el cirujano extirpa la región del cerebro que rodea al foco (localizado habitualmente en el lóbulo temporal medial), y la mayoría de los pacientes se recuperan bien, sus crisis desaparecen o su frecuencia se reduce. El tratamiento de la Sra. R., descrito en el caso que introduce este capítulo, fue un asunto distinto: en su caso, la extirpación de un meningioma eliminó la fuente de la irritación y puso fin a sus crisis. No se extirpó tejido cerebral sano.

**ausencia** Tipo de trastorno convulsivo frecuente en niños. Se caracteriza por períodos de falta de atención, que no se recuerdan posteriormente. También se le llama crisis de *petit mal*.

**estado epiléptico** Cuadro clínico en el cual el paciente sufre una serie de crisis epilépticas sin recobrar la consciencia.

Puesto que la cirugía de la epilepsia a menudo implica extirpar una cantidad considerable de tejido cerebral (frecuentemente, de uno de los lóbulos temporales), podría esperarse que esto causara alteraciones comportamentales. Pero en la mayoría de los casos sucede lo contrario: el rendimiento de los pacientes en pruebas neuropsicológicas por lo general *mejora*. ¿Cómo puede mejorar el rendimiento la extirpación de tejido cerebral?

Obtenemos respuesta considerando qué sucede en el cerebro, no *durante* las crisis sino *entre* ellas. El foco de las crisis, habitualmente una región de tejido cicatricial, irrita el tejido cerebral que lo rodea, lo que causa un aumento de la actividad neural que tiende a propagarse a las regiones adyacentes. Entre crisis, dicho aumento de actividad excitadora es controlado por un aumento de la actividad inhibitoria, que lo compensa. Es decir, las neuronas inhibitorias de la región que rodea al foco de la crisis se vuelven más activas. (Este fenómeno se denomina *inhibición interictal*; *ictus* significa «golpe» en latín). Una crisis ocurre cuando la activación sobrepasa la inhibición.

El problema es que la inhibición compensatoria hace algo más que contener la activación: también suprime las funciones normales de una región de tejido más bien amplia que rodea al foco de la crisis. Así pues, aunque el foco pueda ser pequeño, sus efectos repercuten en un área mucho más grande, incluso entre crisis. Eliminar el foco de la crisis y algo del tejido cerebral circundante elimina la fuente de irritación y hace innecesaria la inhibición compensatoria. Libre de la inhibición interictal, el tejido cerebral localizado cerca del lugar del foco original de la crisis puede funcionar ahora normalmente y el rendimiento neuropsicológico del paciente mejora.

Muchos pacientes con trastornos convulsivos consiguen aliviar las crisis siguiendo una *dieta cetógena* (Sinha y Kossoff, 2005). La mayoría de las calorías de esa dieta proceden de las grasas, con una cantidad moderada de proteínas y una muy baja de carbohidratos. Esta dieta lleva a la producción de compuestos cetónicos que se producen cuando las cadenas grasas se degradan en el hígado y la concentración sanguínea de glucosa es baja. En ese estado, el cerebro se alimenta principalmente de cetonas. Los beneficios de una dieta cetógena se conocen desde al menos 80 años, pero hace poco que los investigadores han comenzado a estudiar cómo actúa (Rho, 2008). En un estudio con ratas, realizado por Garriga-Canut y cols. (2006), se les aplicó diariamente estimulación eléctrica en la vía perforante, el principal haz de fibras que aporta información al hipocampo. Este tratamiento acaba por originar crisis convulsivas, posiblemente de un modo muy parecido a como los traumatismos craneoencefálicos a menudo originan trastornos convulsivos. Los investigadores administraron luego 2-DG, una sustancia que interfiere el metabolismo de la glucosa, y encontraron cambios en el nivel de varias

sustancias químicas cerebrales, lo que puede proporcionar pistas que ayuden en la búsqueda de fármacos antiepilépticos más eficaces.

## ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

Ya hemos estudiado los *efectos* de los accidentes cerebrovasculares, o *ictus*, en los capítulos anteriores. Hemos visto, por ejemplo, que los ictus pueden producir alteraciones de la percepción, el reconocimiento y la expresión de la emoción, la memoria y el lenguaje. En este apartado se describirán tan solo sus causas y tratamientos.

La incidencia de los ictus en los Estados Unidos es de aproximadamente 600.000 casos por año. La probabilidad de sufrir un ictus se relaciona con la edad: esta se duplica cada década después de los 45 años y alcanza un uno o dos por ciento anual a los 75 años (Wolfe y cols., 1992). Los dos tipos principales de ictus son los *hemorrágicos* y los *obstructivos*. Los **ictus hemorrágicos** se deben a una hemorragia en el cerebro, por lo general procedente de un vaso sanguíneo con malformaciones o de uno que se ha debilitado por tensión arterial elevada. La sangre que brota del vaso defectuoso se acumula dentro del cerebro, presionando el tejido cerebral circundante y dañándolo. Los **ictus obstructivos** —los que taponan un vaso sanguíneo e impiden el flujo sanguíneo— suelen deberse a trombos o a émbolos. (La pérdida de aporte sanguíneo a una región se denomina **isquemia**, del griego *ischein*, «retener», y *haima*, «sangre»). Un **trombo** es un coágulo que se forma en el interior de un vaso sanguíneo, especialmente en lugares donde sus paredes ya están dañadas. En ocasiones, los trombos se hacen tan grandes que la sangre no puede fluir a través del vaso, lo que causa un ictus. A las personas propensas a desarrollar trombos se les suele aconsejar que tomen fármacos tales como la aspirina, que ayuda a impedir que se formen coágulos. Un **émbolo** consiste en partículas

**ictus hemorrágico** Accidente cerebrovascular causado por la rotura de un vaso sanguíneo.

**ictus obstructivo** Accidente cerebrovascular causado por la oclusión de un vaso sanguíneo.

**isquemia** Interrupción del aporte sanguíneo a una región del cuerpo.

**trombo** Coágulo que se forma en el interior de un vaso sanguíneo y que puede obstruirlo.

**émbolo** Partículas (un coágulo sanguíneo, grasa o residuos bacterianos) que se desplazan de su lugar de origen y obstruyen una arteria. En el cerebro, un émbolo puede provocar un accidente cerebrovascular.

que se forman en una parte del sistema vascular, se desprenden y son transportadas por el torrente circulatorio hasta que llegan a una arteria demasiado pequeña como para pasar a su través. Se instala allí, perjudicando el flujo de sangre a través del resto de las ramificaciones vasculares (las «ramas» grandes y pequeñas que surgen de la arteria). Los émbolos pueden estar formados por diversas sustancias, entre ellas residuos bacterianos procedentes de una infección en las paredes del corazón o partículas desprendidas de un coágulo sanguíneo. Como veremos en un apartado posterior, los émbolos pueden introducir una infección bacteriana en el cerebro (véase la **Figura 10.7**).

Los ictus producen daño cerebral permanente, pero dependiendo del tamaño del vaso sanguíneo afectado, la importancia del daño puede variar de insignificante a masivo. Si un ictus hemorrágico se debe a tensión arterial elevada, se prescribe medicación para disminuirla. Si se debe a vasos sanguíneos frágiles y con malformaciones, se puede utilizar cirugía cerebral para sellar los vasos defectuosos y prevenir otra hemorragia. Si el ictus lo ha producido un trombo, se administran fármacos anticoagulantes para hacer que la sangre sea menos propensa a coagularse, reduciendo así la probabilidad de que ocurra otro ictus. Si se desprende un émbolo de una infección bacteriana, se administran antibióticos para eliminar la infección.

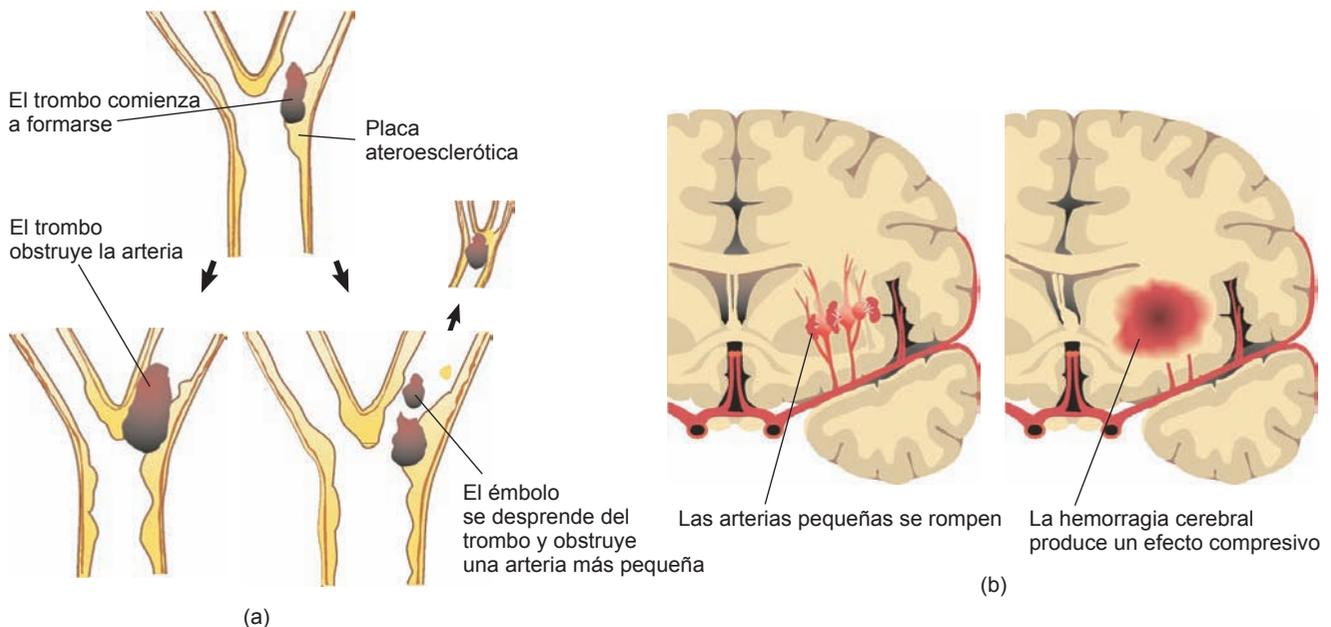
¿Qué es, exactamente, lo que causa la muerte de las neuronas cuando se interrumpe el aporte sanguíneo a una región del cerebro? Se podría esperar que las

neuronas sencillamente murieran por inanición debido a la pérdida de suministro de glucosa y oxígeno necesario para metabolizarla. Sin embargo, las investigaciones indican que la causa inmediata de la muerte neuronal es una cantidad excesiva de glutamato. En otras palabras, el daño producido por la pérdida de flujo sanguíneo en una región del cerebro es en realidad una lesión excitotóxica, igual que la que se produce en un animal de laboratorio inyectándole una sustancia química como ácido caínico. (Para revisión, véase Koroshetz y Moskowitz, 1996).

Cuando se interrumpe el suministro sanguíneo a una región del cerebro, el oxígeno y la glucosa en esa región se empobrecen rápidamente. Como consecuencia, los transportadores de sodio y potasio, que regulan el equilibrio iónico dentro y fuera de las células, dejan de funcionar y las membranas neuronales se despolarizan, lo que causa la liberación del glutamato. La activación de los receptores de glutamato aumenta más aún el flujo hacia el interior de la neurona de iones de sodio y hace que la célula absorba una cantidad excesiva de calcio a través de los canales NMDA. Una cantidad excesiva de sodio y calcio dentro de la célula es tóxica. El sodio intracelular hace que la célula absorba agua y se hinche. La inflamación atrae a los microglíocitos y los activa, haciendo que se conviertan en fagocitos. Los microglíocitos fagocíticos empiezan a destruir las células dañadas. La inflamación también atrae a los leucocitos, que pueden adherirse a las paredes de los capilares próximos a la región isquémica y obstruirlos. El exceso de calcio en

### Figura 10-7 ▶ Accidentes cerebrovasculares

En la figura se representa (a) cómo se forma un trombo y un émbolo y (b) hemorragia cerebral.



las células activa a diversas enzimas reguladas por el calcio, muchas de las cuales destruyen las moléculas que son vitales para el normal funcionamiento de la célula. Finalmente, las mitocondrias dañadas producen **radicales libres** —moléculas con electrones no apareados que actúan como potentes oxidantes—. Los radicales libres son extremadamente tóxicos: destruyen los ácidos nucleicos, las proteínas y los ácidos grasos.

Los investigadores han encontrado modos de minimizar la cuantía del daño cerebral provocado por los ictus. Una aproximación ha sido administrar fármacos que disuelvan los coágulos sanguíneos en un intento de restablecer la circulación en una región isquémica del cerebro. Este enfoque ha tenido un éxito relativo. La administración de un fármaco que disuelve los coágulos —llamado activador tisular del plasminógeno (tPA) (*tissue plasminogen activator*)— después de que se inicie un ictus tiene claros beneficios si se administra en las tres primeras horas (NINDS, 1995). El tPA es una enzima que convierte el *plasminógeno*, una proteína presente en la sangre, en *fibrinolisisina*, una enzima que disuelve la *fibrina*, una proteína implicada en la formación de los coágulos. El tPA puede ser sintetizado y liberado por las neuronas y la neuroglia del sistema nervioso central e interviene en la migración celular y el desarrollo neural.

Investigaciones más recientes indican que si bien el tPA ayuda a disolver los coágulos sanguíneos y restaurar la circulación cerebral, también tiene efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central, pues tanto el tPA como la fibrinolisisina pueden ser neurotóxicos si logran cruzar la barrera hematoencefálica y alcanzar el líquido intersticial. Los datos sugieren que en caso de ictus grave, en el cual la barrera hematoencefálica resulta lesionada, el tPA aumenta la excitotoxicidad, provoca mayores daños en la barrera hematoencefálica y puede incluso ocasionar una hemorragia cerebral (Benchenane y cols., 2004; Klaur y cols., 2004). No obstante, en los casos en los que el tPA restaura rápidamente el flujo sanguíneo es menos probable que la barrera hematoencefálica resulte dañada y la enzima permanecerá en el sistema vascular, donde no causará daño.

Como se sabe, los murciélagos vampiro se alimentan de la sangre de otros animales de sangre caliente u homeotermos. Con sus afilados dientes hacen una pequeña incisión en la piel de un animal que está durmiendo y lamen la sangre con la lengua. Un compuesto de su saliva actúa como anestésico local y evita que el animal se despierte. Otro compuesto (y este es el que nos interesa) actúa como anticoagulante y evita que la sangre se coagule. Esta enzima se llama DSPA (*Desmodus rotundus plasminogen activator*), también conocida como *desmoteplasa* (*Desmodus rotundus* es el nombre en latín del murciélago vampiro). Las investigaciones realizadas con animales de laboratorio indican que, al contrario que

el tPA, la desmoteplasa no causa daños excitotóxicos cuando se inyecta directamente en el cerebro (Reddrop y cols., 2005). En un ensayo clínico en fase II sobre la desmoteplasa, estudio de doble anonimato controlado con grupo tratado con placebo (Hacke y cols., 2005), se encontró que esta enzima restauraba el flujo sanguíneo y reducía los síntomas clínicos en la mayoría de los pacientes si se administraba en un plazo de nueve horas después de haberse producido el ictus (véase la **Figura 10.8**).

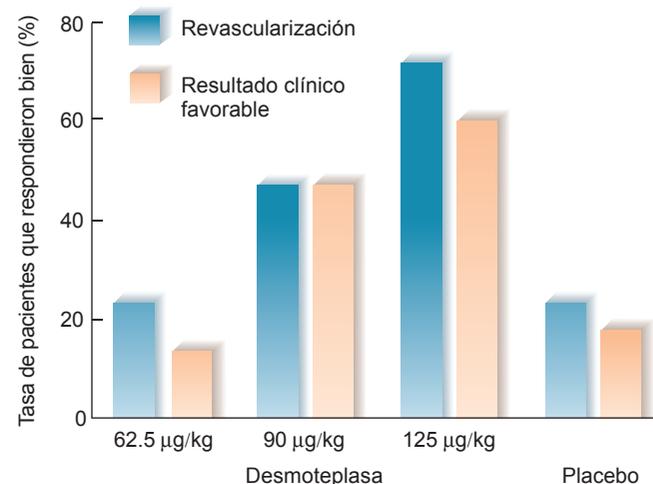
¿Como se pueden prevenir los ictus? Los factores de riesgo que se pueden reducir mediante medicación o cambios en el estilo de vida incluyen la alta tensión arterial, tabaquismo, diabetes y nivel elevado de colesterol en sangre. Las medidas que se pueden tomar para reducir estos factores de riesgo son bien conocidas, así que no hay necesidad de describirlas aquí. La *ateroesclerosis*, un proceso en el cual se desarrolla una capa de placas en la pared interna de las arterias, placas formadas por depósitos de colesterol, grasas, calcio y productos de desecho celular, es un precursor de las crisis cardíacas (infartos de miocardio) y de ictus obstructivos causados

**radical libre** Molécula con electrones no apareados. Actúa como un potente oxidante y es tóxico para las células.

**Figura 10.8** ▶ Desmoteplasa en el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares

En el gráfico se representan el efecto de la desmoteplasa y de un placebo sobre el restablecimiento del riego sanguíneo cerebral al área afectada (*revascularización*) y el resultado clínico favorable.

(Modificado de Hacke, W., Albers, G., Al-Rawi, Y., Bogousslavsky, J., Davalos, A., Eliasziw, M., Fischer, M., Furlan, A., Kaste, M., Lees, K.R., Soehngen, M., Warach, S. y el DIAS Study Group. *Stroke*, 2005, 36, 66-73.)



por coágulos que se forman alrededor de las placas ateroscleróticas en los vasos sanguíneos cerebrales y cardíacos.

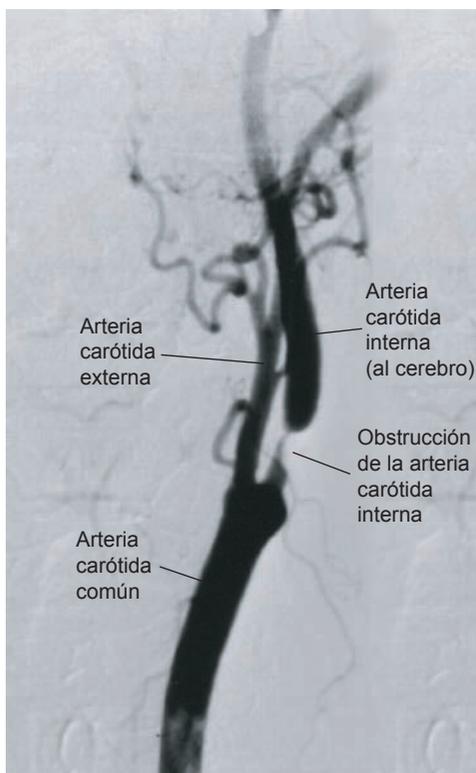
Las placas ateroscleróticas a menudo se forman en la arteria carótida interna —la arteria que proporciona la mayoría del flujo sanguíneo a los hemisferios cerebrales— y causan una grave constricción del interior de la arteria y aumentan considerablemente el riesgo de que ocurra un ictus masivo. Esta constricción se puede visualizar en un angiograma, que se realiza inyectando en sangre una tinción opaca para la radiación y examinando la arteria con un aparato computarizado de rayos X (véase la **Figura 10.9**). Si la constricción es grave se puede practicar una *endoarteriectomía carotídea*. El cirujano realiza una incisión en el cuello que deja al descubierto la arteria carótida, inserta una derivación (*shunt*) en la arteria, abre esta, elimina la placa y cose la arteria (también el cuello, por supuesto). Se ha demostrado que la endoarteriectomía reduce el riesgo de ictus en un 50 por ciento de los pacientes menores de 75 años.

Un tratamiento quirúrgico aún más eficaz —y posiblemente más inocuo— consiste en colocar un *stent*

#### Figura 10.9 ▶ Placa aterosclerótica

Angiograma que muestra una obstrucción de la arteria carótida interna causada por una placa aterosclerótica.

(De Staff, C. y Mohr, J. P. *Anual Review of Medicine*, 2002, 53, 453-475. Reproducido con autorización.)



(endoprótesis vascular) en un arteria carótida gravemente obstruida (Yadav y cols., 2004). Un *stent* arterial es un dispositivo de malla quirúrgica que se implanta y se utiliza para expandir y mantener abierta una arteria parcialmente ocluida. Consiste en una malla cilíndrica hecha de un metal elástico plegado dentro de un catéter —un tubo de plástico flexible—. El cirujano abre una arteria de gran tamaño en la ingle y hace pasar el catéter a través de grandes arterias hacia el cuello hasta que el *stent* alcanza la parte obstruida de la arteria carótida. El extremo del catéter tiene un filtro en forma de un paracaídas plegado. Cuando se retira el catéter, el *stent* se expande y dilata la arteria obstruida. El filtro también se abre y recoge cualquier residuo que se desprenda de la placa y que de otra manera viajaría a través de la corriente sanguínea y quedaría atrapado en alguna arteria pequeña, causando un infarto. Entonces se retira el filtro, se saca la cánula y se deja el *stent* expandido en su lugar para mantener la arteria abierta (véase la **Figura 10.10**).

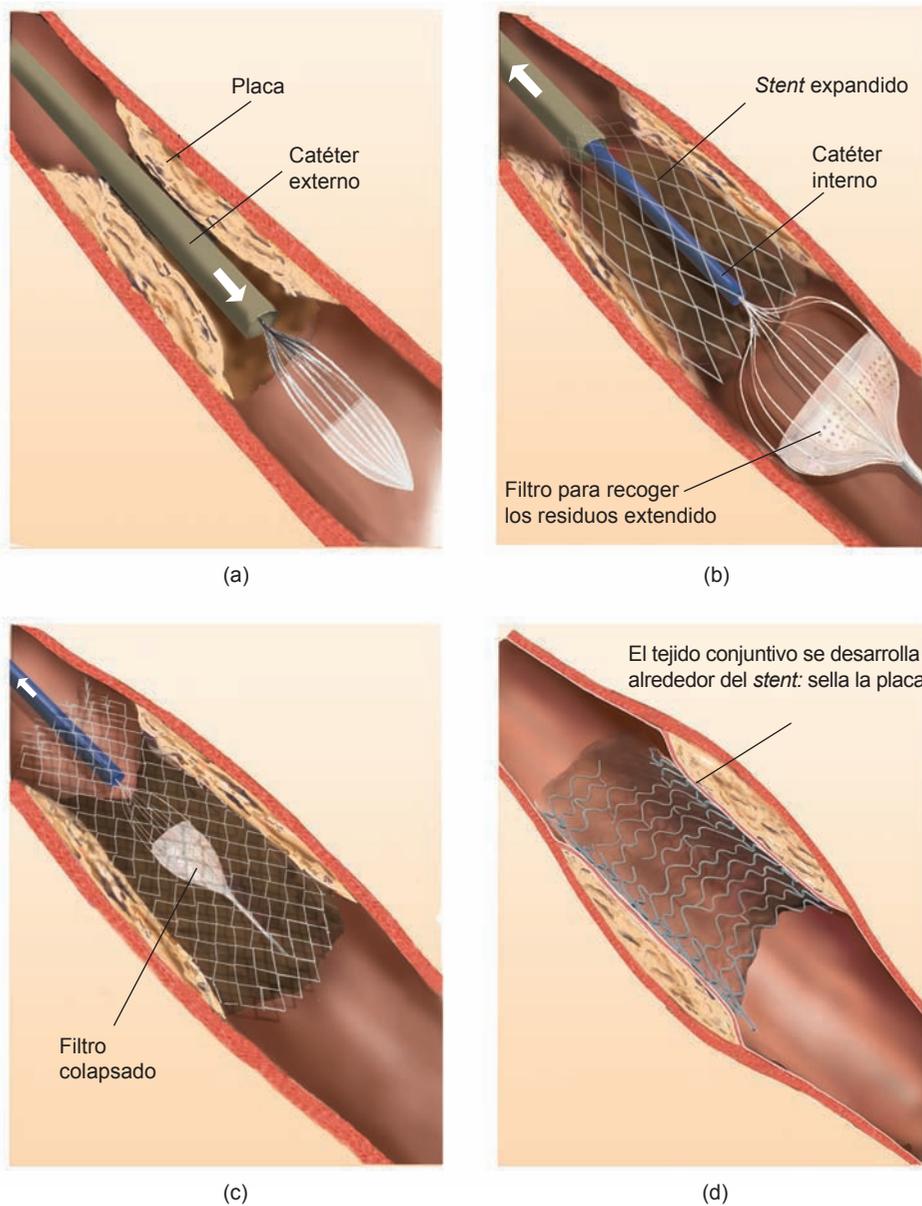
Dependiendo de la localización del daño cerebral, a los pacientes que han sufrido un ictus se les recomienda fisioterapia y quizás logoterapia para ayudarles a recuperarse de su incapacidad. Varios estudios han demostrado que el ejercicio físico y la estimulación sensitiva pueden ayudar a recuperarse de los efectos de un daño cerebral (Cotman, Berchtold y Christie, 2007). Por ejemplo, Taub y cols. (2006) estudiaron a pacientes con ictus que habían afectado su capacidad de utilizar un brazo y una mano. Los investigadores colocaron el brazo *no afectado* en un cabestrillo durante dos semanas y dieron a los pacientes sesiones de entrenamiento en las que se les obligaba a utilizar el brazo imposibilitado. Un grupo de referencia siguió terapia cognitiva, relajación y ejercicios de gimnasia durante el mismo periodo de tiempo. Este procedimiento (que se llama *terapia de constricción inducida del movimiento*) llevó a una mejoría a largo plazo de la capacidad de los pacientes para utilizar el miembro afectado (véase la **Figura 10.11**).

Un estudio realizado por Liepert y cols. (2000) encontró que la terapia de constricción inducida del movimiento causaba cambios en las conexiones de la corteza motora primaria. Los investigadores utilizaron estimulación magnética transcranial para cartografiar el área de la corteza motora contralateral que intervenía en el control del brazo afectado antes y después del tratamiento. Además de mejorar el uso del brazo afectado de los pacientes, el tratamiento produjo que dicha región se expandiera —al parecer, en áreas adyacentes de la corteza motora—, lo que persistía cuando se examinó a los pacientes seis meses más tarde.

Las neuronas especulares del lóbulo parietal y la corteza premotora ventral se activan cuando se realiza una acción o se ve a alguien realizarla. Ertelt y cols. (2007)

## Figura 10.10 ▶ Stent arterial

En la figura puede verse cómo se coloca un *stent* en una arteria carótida interna obstruida.



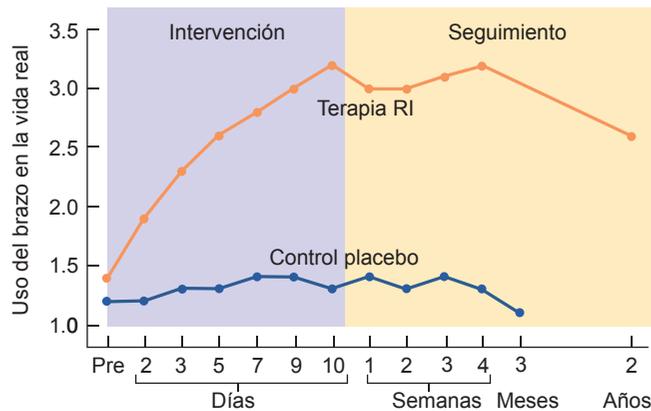
inscribieron a pacientes de ictus crónicos en un curso de terapia que combinaba practicar repetitivamente movimientos de brazo y mano utilizados en la vida diaria con ver vídeos de actores realizando los mismos movimientos. Las funciones motoras de los pacientes mejoraron a largo plazo en comparación con las de los pacientes de un grupo de referencia que realizaron los mismos ejercicios pero vieron vídeos de secuencias de símbolos geométricos. Además, las pruebas de neuroimagen funcional revelaron un aumento de actividad en las regiones cerebrales que participan en el control del movimiento, incluidas la corteza premotora ventral y el área motora suplementaria.

En algunos casos de daño del cerebro o de la médula espinal, los pacientes no pueden realizar movimientos útiles con las extremidades, incluso después de una terapia intensiva. En dichos casos, los investigadores han intentado desarrollar conexiones cerebro-ordenador que permitan al paciente controlar dispositivos electrónicos y mecánicos para realizar acciones útiles. Los creadores de dichas conexiones han implantado directamente en la corteza motora de los pacientes matrices de microelectrodos y han colocado electrodos sobre el cuero cabelludo para registrar los cambios en la actividad EEG que se transmite a través del cráneo y el cuero

**Figura 10.11** ▶ Terapia de restricción inducida del movimiento

Efectos de la terapia de restricción inducida (RI) y la terapia placebo en la utilización de una extremidad cuyo movimiento estaba afectado por un accidente cerebrovascular.

(De Taub, E., Uswatte, F., King, D. K., Morris, D., Crago, J. E. y Chatterjee, S. *Stroke*, 2006, 37, 1.045-1.049.)



cabelludo. Estos dispositivos, aunque aún son experimentales, permiten a los pacientes mover manos protésicas, realizar acciones con brazos robot de múltiples

piezas, así como mover el cursor en una pantalla de ordenador y manejar este (Wolpaw y McFarland, 2004; Hochberg y cols., 2006).

## Resumen intermedio

### Tumores, trastornos convulsivos y accidentes cerebrovasculares

Los trastornos neurológicos pueden deberse a muchas causas. Puesto que mucho de lo que se sabe acerca de las funciones del cerebro humano se ha aprendido estudiando la conducta de pacientes con diversos trastornos neurológicos, el lector ya ha visto muchas de ellas en los capítulos previos de este libro. Los tumores cerebrales están causados por la proliferación incontrolada de varios tipos de células *distintas* de las neuronas. Pueden ser benignos o malignos. Los tumores benignos están encapsulados y por lo tanto tienen una delimitación clara: cuando se extirpa uno quirúrgicamente, el cirujano tiene una buena oportunidad de eliminarlo por completo. Los tumores producen daño cerebral por compresión y, en el caso de los tumores malignos, por infiltración.

Las crisis epilépticas son episodios periódicos de actividad eléctrica anómala en el cerebro. Las crisis parciales están localizadas, comienzan en un foco —por lo general, un tejido cicatricial causado por una lesión previa o un tumor—. Cuando comienzan suelen producir un aura, consistente en sensaciones especiales o en cambios de estado de ánimo. Las crisis parciales simples no producen cambios significativos en el nivel de conciencia; las crisis parciales complejas sí. Las crisis generalizadas pueden o no originarse en un único foco, pero implican a la mayoría

del cerebro. Algunas crisis conllevan actividad motora. Las más graves son las convulsiones tonicoclónicas generalizadas (o de tipo *grand mal*) que acompañan a las crisis generalizadas. Las convulsiones se deben a la activación de sistemas motores del cerebro: el paciente presenta primero una fase tónica, en la que se produce rigidez durante unos pocos segundos; y después una fase clónica, en la que se producen sacudidas musculares rítmicas. Las crisis de ausencia, también llamadas ausencias típicas (o de tipo *petit mal*) son frecuentes en los niños. Estas crisis generalizadas se caracterizan por períodos de falta de atención y pérdida temporal de conciencia. Las crisis producidas por la abstinencia después de una época prolongada de ingesta excesiva de alcohol al parecer se deben a la excesiva sensibilidad (regulación por incremento) de los receptores NMDA. Las crisis se tratan con fármacos anti-epilépticos y, en el caso de trastornos convulsivos resistentes al tratamiento debidos a un foco anómalo, mediante cirugía de la epilepsia, que habitualmente afecta al lóbulo temporal medial. Una dieta cetogénica, que es rica en grasas, moderada en proteínas y baja en carbohidratos, alivia asimismo los síntomas de las crisis en algunos pacientes.

Los accidentes cerebrovasculares dañan parte del cerebro debido a la ruptura de un vaso sanguíneo o a su oclusión (obstrucción) por un trombo o un émbolo. Un trombo es un coágulo sanguíneo que se forma dentro de un vaso sanguíneo. Un émbolo es una partícula de sustancias de

desecho que es transportada por el torrente circulatorio y se aloja en una arteria. Los émbolos pueden proceder de infecciones dentro de las cavidades del corazón o pueden estar formados por fragmentos de trombos. Al parecer, la falta de flujo sanguíneo daña a las neuronas principalmente estimulando la liberación masiva de glutamato, lo que causa inflamación, fagocitosis por parte de los microglíocitos activados, producción de radicales libres y activación de enzimas reguladas por el calcio. En la actualidad, el mejor tratamiento para el ictus es administrar un fármaco que disuelve los coágulos. El activador tisular del plasminógeno (tPA) se ha de administrar en las tres primeras horas después del inicio del ictus. Parece ser que en algunos casos causa lesiones cerebrales. La desmoteplasa, una enzima que contiene la saliva de los murciélagos

vampiro, es eficaz durante un plazo superior a nueve horas después de un ictus y, al parecer, no causa lesiones. La endoarteriectomía carotídea o la inserción de un *stent* en la carótida pueden reducir la probabilidad de padecer un ictus en personas con placas ateroscleróticas que obstruyan la arteria carótida. Después de que haya ocurrido un ictus, la fisioterapia puede facilitar la recuperación y minimizar los problemas del paciente. La terapia de constricción inducida de movimientos ha demostrado ser especialmente provechosa para restaurar el movimiento útil de las extremidades después de una lesión unilateral de la corteza motora. Esta terapia junto con la observación de movimientos que se están realizando tiene efectos beneficiosos, quizá debido a que se estimula el sistema de neuronas especulares.

## TRASTORNOS DEL DESARROLLO

Como se expondrá en este apartado, el desarrollo cerebral puede resultar afectado por la acción de sustancias químicas tóxicas durante la gestación y por anomalías genéticas, tanto hereditarias como no hereditarias. En algunos casos esto desemboca en retraso mental.

### Sustancias químicas tóxicas

Una causa frecuente de retraso mental es la exposición durante la gestación a toxinas que alteran el desarrollo fetal. Por ejemplo, si una mujer contrae la rubéola (sarampión alemán) en las primeras etapas del embarazo, las sustancias químicas tóxicas que libera el virus interfieren las señales químicas que controlan el desarrollo normal del cerebro. La mayoría de las mujeres que reciben una atención médica adecuada estarán vacunadas contra la rubéola para prevenir que la contraigan durante la gestación.

Además de las toxinas producidas por virus, varias drogas pueden afectar adversamente el desarrollo del feto. Por ejemplo, el retraso mental puede deberse a la ingesta de alcohol durante la gestación, especialmente durante la tercera y cuarta semanas (Sulik, 2005). Los bebés de madres alcohólicas suelen ser más pequeños de lo normal y se desarrollan más despacio. Muchos de ellos presentan **fetopatía alcohólica**, síndrome que se caracteriza por un desarrollo facial anómalo y un desarrollo cerebral deficiente. En la Figura 10.12 se presentan fotografías del rostro de un niño con fetopatía alcohólica, de un feto de ratón cuya madre fue alimentada con alcohol durante la gestación y de un feto normal de ratón. Como se puede ver, el alcohol produce anomalías similares en la descendencia de ambas especies. Las

anomalías faciales son relativamente poco importantes. Por supuesto, mucho más graves son las anomalías del desarrollo cerebral (véase la *Figura 10.12*).

Las investigaciones sugieren que el alcohol altera el desarrollo cerebral normal al interferir en una **proteína de adhesión neural** —una proteína que ayuda a guiar el crecimiento de las neuronas en el cerebro en vías de desarrollo— (Braun, 1996; Abrevalo, 2008). La exposición prenatal al alcohol parece tener incluso efectos directos sobre la plasticidad neural. Así, Sunderland, McDonald y Savage (1997) encontraron que la descendencia de ratas hembra a las que se les dio una cantidad moderada de alcohol durante la gestación mostraba una menor cantidad de potenciación a largo plazo (descrita en el Capítulo 7).

No es necesario que una mujer sea alcohólica para que el desarrollo de su descendencia resulte perjudicado. Algunos investigadores opinan que la fetopatía alcohólica puede derivarse de una sola borrachera durante un periodo crítico del desarrollo fetal. Ahora que se conocen los peligros de este síndrome, se aconseja a las mujeres embarazadas que se abstengan de tomar alcohol (y otras sustancias que no hayan sido específicamente prescritas por su médico) mientras su cuerpo se dedica a la tarea de sustentar el desarrollo de otro ser humano.

### Trastornos metabólicos hereditarios

Varios «errores del metabolismo» hereditarios pueden causar daño cerebral o perjudicar el desarrollo del

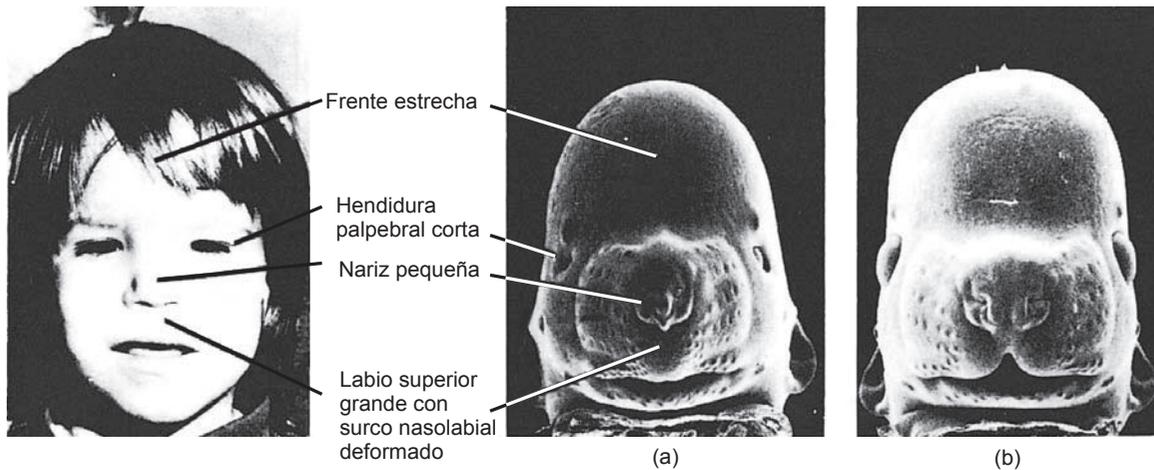
**fetopatía alcohólica** Anomalía congénita debida a la ingesta de alcohol por una mujer gestante. Incluye anomalías faciales características y un desarrollo cerebral defectuoso.

**proteína de adhesión neural** Proteína que interviene en el desarrollo cerebral. Contribuye a guiar el crecimiento de las neuronas.

### Figura 10.12 ▶ Malformaciones faciales en el síndrome de fetopatía alcohólica

En la figura puede verse un niño con síndrome de fetopatía alcohólica junto con vistas ampliadas de fetos de ratón. (a) Feto de ratón a cuya madre se le administró alcohol durante la gestación. (b) Feto de ratón normal.

(Fotografía por cortesía de Katherine K. Sulik.)



cerebro. El normal funcionamiento de las células precisa intrincadas interacciones entre innumerables sistemas bioquímicos. Como sabemos, estos sistemas dependen de las enzimas, las cuales son responsables de la producción o la degradación de compuestos químicos concretos. Las enzimas son proteínas y, por lo tanto, son producidas por mecanismos que implican a los cromosomas, los cuales contienen las fórmulas de su síntesis. Un «error del metabolismo» se refiere a una anomalía genética en la cual la fórmula de una enzima concreta es errónea, de modo que la enzima no se puede sintetizar. Si la enzima juega un papel decisivo, los resultados pueden ser muy graves.

Existen al menos un centenar de trastornos metabólicos hereditarios diferentes que pueden afectar el desarrollo del cerebro. El más frecuente y mejor conocido se llama **fenilcetonuria (FCU)**. Esta enfermedad 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 la mielinización de las neuronas del sistema nervioso central. Gran parte de la mielinización de los hemisferios cerebrales tiene lugar después del nacimiento. Así pues, cuando un niño que ha nacido con fenilcetonuria recibe alimentos que contienen fenilalanina, el aminoácido se acumula y el cerebro no logra desarrollarse normalmente. El resultado es un retraso mental grave, con un CI medio de 20 a los seis años de edad.

Afortunadamente, la FCU se puede tratar haciendo que el niño siga una dieta baja en fenilalanina. La dieta mantiene bajo el nivel de fenilalanina en sangre y la

mielinización del sistema nervioso central tiene lugar normalmente. Una vez finalizada la mielinización, las restricciones alimentarias se pueden relajar algo, dado que un alto nivel de fenilalanina ya no pone en riesgo el desarrollo cerebral. Durante el desarrollo prenatal el feto está protegido por el metabolismo normal de la madre, que elimina la fenilalanina de su circulación. Sin embargo, si la *madre* padece fenilcetonuria, debe seguir una dieta estricta durante la gestación o su hijo nacerá con lesiones cerebrales. Si ingiere una dieta normal, rica en fenilalanina, la elevada concentración sanguínea de este compuesto no perjudicará a su cerebro, pero sí a la de su hijo.

Diagnosticar la FCU inmediatamente después del nacimiento es absolutamente necesario, de modo que el cerebro del niño nunca esté expuesto a un nivel alto de fenilalanina. Consecuentemente, muchos gobiernos han promulgado leyes que hacen obligatorios los análisis de FCU para todos los recién nacidos. El análisis es barato y exacto, y ha prevenido muchos casos de retraso mental.

Otros errores genéticos del metabolismo se pueden tratar de modo similar. Por ejemplo, la **dependencia de la piridoxina** no tratada puede originar lesiones

**fenilcetonuria (FCU)** Trastorno hereditario causado por la falta de una enzima que convierte el aminoácido fenilalanina en tiroxina. La acumulación de fenilalanina provoca daño cerebral a no ser que se siga una dieta especial desde poco después de nacer.

**dependencia de la piridoxina** Trastorno metabólico por el cual un niño requiere una cantidad de piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) superior a la normal para no padecer síntomas neurológicos.

en la sustancia blanca cerebral, el tálamo y el cerebelo. Se trata con grandes dosis de vitamina B<sub>6</sub>. Otro error del metabolismo, la **galactosemia**, consiste en dificultad para metabolizar la galactosa, un azúcar que se encuentra en la leche. Si no se trata, también provoca daños en la sustancia blanca cerebral y en el cerebelo. El tratamiento consiste en recurrir a un sustituto de la leche que no contenga galactosa. (No se debe confundir la galactosemia con la *intolerancia a la lactosa*, que se debe a una producción insuficiente de lactasa, la enzima digestiva que descompone la lactosa. La intolerancia a la lactosa produce trastornos digestivos, no daño cerebral).

Algunos otros trastornos metabólicos hereditarios aún no se pueden tratar satisfactoriamente. Por ejemplo, la **enfermedad de Tay-Sachs**, que se da principalmente en niños de Europa del Este descendientes de judíos, hace que el cerebro se hinche y choque contra el interior del cráneo y los pliegues de la duramadre que lo revisten. Los síntomas neurológicos comienzan a manifestarse a los cuatro meses de edad e incluyen una respuesta de sobresalto exagerada a los sonidos, apatía, irritabilidad, espasmos, convulsiones, demencia y, finalmente, muerte.

La enfermedad de Tay-Sachs es uno de los diversos trastornos metabólicos de tesaurismosis («almacenamiento»). Todas las células contienen depósitos de sustancias recubiertos de membrana, llamados lisosomas («cuerpos disolventes»). Estos depósitos constituyen el sistema de eliminación de residuos de las células: contienen enzimas que degradan las sustancias de desecho que producen las células en el curso de su actividad normal. Los productos de degradación luego se reciclan (son utilizados otra vez por las células) o se excretan. Los trastornos de tesaurismosis son errores genéticos del metabolismo en los que se pierden una o más enzimas imprescindibles. Determinados tipos de sustancias de desecho no pueden ser destruidos por los lisosomas, de modo que se acumulan. Los lisosomas se hacen cada vez más grandes, las células se hacen cada vez más grandes y finalmente el cerebro comienza a hincharse y resulta dañado.

Los investigadores que estudian los errores del metabolismo hereditarios confían en poder prevenir o tratar estas enfermedades de varios modos. Algunas se tratarán como la FCU o la galactosemia, evitando en la dieta el elemento que no se tolera. Otros, como la dependencia de la piridoxina, se tratarán administrando una sustancia que requiere el cuerpo. Y otros se curarán algún día mediante técnicas de ingeniería genética. Los virus infectan las células insertando en ellas su propio material genético y tomando así el control de la maquinaria genética de las células, utilizándola para reproducirse. Los investigadores confían en desarrollar genéticamente virus modificados que «infectarán» las células con la

información genética que se necesita para producir las enzimas de las que carecen las células y dejarán intacto el resto de las funciones de las células.

## Síndrome de Down

El **síndrome de Down** es un trastorno congénito que provoca un desarrollo anómalo del cerebro, lo que produce retraso mental de diversos grados. *Congénito* no significa necesariamente *hereditario*: se refiere a un trastorno con el cual se nace. El síndrome de Down no se debe a que se herede un gen defectuoso sino a que se tiene un cromosoma 21 supernumerario. El síndrome se asocia estrechamente con la edad de la madre: en la mayoría de los casos algo está mal en algunos de sus óvulos y el resultado es que se producen dos (en vez de uno) cromosomas 21. Cuando ocurre la fertilización, la adición del vigésimo primer cromosoma del padre da como resultado la existencia de tres cromosomas 21 en vez de dos. Supuestamente, el cromosoma supernumerario origina cambios bioquímicos que alteran el desarrollo normal del cerebro. La *amniocentesis*, procedimiento en el cual se extrae líquido del útero de una mujer gestante mediante una jeringa hipodérmica, ha permitido a los médicos identificar células fetales con anomalías cromosómicas y así determinar si el feto sufre el síndrome de Down.

Este síndrome, descrito en 1866 por John Langdon Down, se observa aproximadamente en uno de cada 700 nacimientos. Un observador experimentado puede reconocer a las personas con este trastorno: tienen la cabeza redonda, la lengua gruesa y abultada que tiende a mantener la boca abierta la mayor parte del tiempo, manos pequeñas y gruesas, estatura baja, orejas de implantación baja y párpados un poco oblicuos. Tardan en aprender a hablar, pero la mayoría lo hace hacia los cinco años de edad. El cerebro de una persona con síndrome de Down pesa aproximadamente un 10 por ciento menos que el de una persona normal, los relieves (surcos y circunvoluciones) son menos pronunciados y más pequeños, los lóbulos frontales están poco desarrollados, al igual que la circunvolución temporal superior (la sede del área de Wernicke). Pasados los 30 años de edad, se empiezan a desarrollar en el cerebro estructuras microscópicas anómalas y este comienza a degenerarse. Puesto que esta

**galactosemia** Trastorno metabólico hereditario por el cual no se puede metabolizar con facilidad la galactosa (lactosa).

**enfermedad de Tay-Sachs** Trastorno metabólico de tesaurismosis (almacenamiento), hereditario y letal. La falta de enzimas en los lisosomas hace que se acumulen productos de desecho en el cerebro y se hinchen las células cerebrales.

**síndrome de Down** Trastorno causado por la existencia de un cromosoma 21 supernumerario, que se caracteriza por retraso mental de moderado a grave y a menudo anomalías físicas.

degeneración recuerda la de la enfermedad de Alzheimer, se analizará en el próximo apartado.

En un estudio realizado por Fernandez y cols. (2007) se encontró que inyecciones repetidas de dosis bajas de picrotoxina o pentilinetetrazol, fármacos que actúan como antagonistas gabérgicos, aumentaba la

potenciación a largo plazo y el rendimiento en tareas de aprendizaje declarativo en una cepa de ratones que sirven de modelo genético del síndrome de Down. Al parecer, los fármacos mejoran el rendimiento cognitivo de los animales al suprimir el exceso de inhibición que se observa en su cerebro.

## Resumen intermedio

### Trastornos del desarrollo

Los trastornos del desarrollo pueden provocar lesiones cerebrales lo suficientemente graves como para causar retraso mental. Durante la gestación el feto es especialmente sensible a toxinas tales como el alcohol o las sustancias químicas que producen algunos virus. Varios trastornos metabólicos hereditarios pueden asimismo perjudicar el desarrollo del cerebro. Por ejemplo, la fenilcetonuria se debe a la falta de una enzima que convierte la fenilalanina en tiroxina. El daño cerebral se puede evitar alimentando al recién nacido con una dieta baja en fenilalanina, por lo que un diagnóstico temprano es esencial. Otros trastornos metabólicos hereditarios incluyen la dependencia de piridoxina, que se puede tratar

con vitamina B<sub>6</sub>, y la galactosemia, que se puede tratar con una dieta que no contenga lactosa. La tesarismosis —por ejemplo, la enfermedad de Tay-Sachs— se debe a la incapacidad de las células de destruir los productos de desecho en los lisosomas, lo que hace que las células se hinchen y finalmente mueran. Hasta ahora, estos trastornos no pueden tratarse. El síndrome de Down se debe a la existencia de un cromosoma 21 supernumerario. El desarrollo del cerebro de las personas con síndrome de Down es anómalo y después de los 30 años su cerebro desarrolla anomalías similares a las observadas en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Un estudio realizado con un modelo animal del síndrome de Down sugiere que la administración de antagonistas gabérgicos podría ser útil.

## TRASTORNOS DEGENERATIVOS

Muchas enfermedades causan degeneración de las células del cerebro. Algunas dañan a tipos concretos de células, un hecho que aporta la esperanza de que la investigación desvele las causas del daño y encuentre un modo de detenerlo y prevenir que ocurra en otras personas.

### Encefalopatías espongiformes transmisibles

La epidemia de encefalopatía espongiforme bovina (EEB o «enfermedad de las vacas locas») en Gran Bretaña a finales de 1980 y principios de 1990 atrajo la atención del público sobre una forma peculiar de enfermedad cerebral. La EEB es una **encefalopatía espongiforme transmisible** (EET) —una enfermedad cerebral contagiosa letal («encefalopatía») cuyo proceso degenerativo hace que el cerebro adquiera un aspecto parecido a una esponja (o a un queso suizo)—. Además de la EEB, estas encefalopatías incluyen la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el insomnio familiar letal y el kuru, que afectan a los seres humanos, así como el *scrapie*, que afecta principalmente a las ovejas. Aunque el *scrapie* no puede transmitirse a los seres humanos, la EEB sí, y

produce una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (véase la *Figura 10.13*).

Al contrario que otras enfermedades transmisibles, las EET no están causadas por microorganismos sino por simples proteínas, que se han denominado **priones**, o «agentes infecciosos proteínicos» (Prusiner, 1982). Las proteínas príon se encuentran principalmente en la membrana de las neuronas, donde se cree que intervienen en la función sináptica. Son resistentes a las enzimas proteolíticas —enzimas que pueden destruir proteínas rompiendo los enlaces peptídicos que mantienen juntos los aminoácidos— y también son resistentes a los niveles de calor que desnaturalizan las proteínas normales, lo que explica por qué cocinar la carne de reses con EEB no destruye el agente infeccioso. La secuencia de aminoácidos de las proteínas príon normales (PrPc) y de las infecciosas (PrPSc) son idénticas. Entonces, ¿cómo pueden dos proteínas con la misma secuencia de

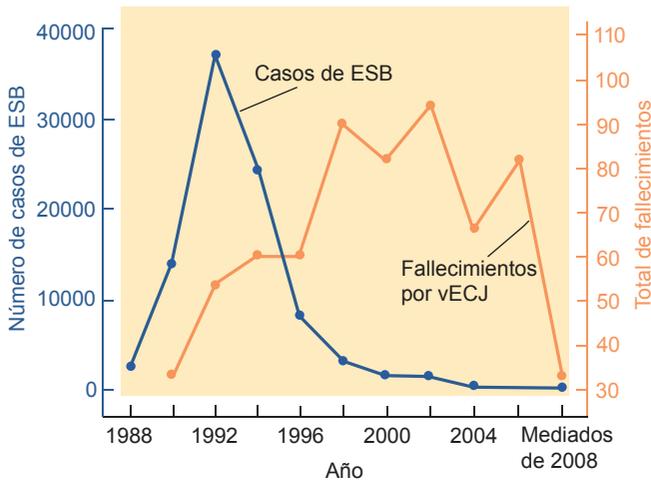
**encefalopatía espongiforme transmisible** Enfermedad cerebral contagiosa cuyo proceso degenerativo hace que el cerebro adquiera un aspecto esponjoso. Se debe a la acumulación de proteínas príon desnaturalizadas.

**prión** Proteína que puede presentar dos formas que tan solo difieren en su configuración tridimensional. La acumulación de proteínas príon desnaturalizadas es la causa de las encefalopatías espongiformes transmisibles.

**Figura 10.13** ▶ Encefalopatía espongiforme bovina y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Número de casos de ESB en ganado y la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) en seres humanos en Gran Bretaña entre 1988 y 31 de marzo de 2008.

(Datos de OIE-World Organization for Animal Health and the CJD Surveillance Unit.)



aminoácidos tener efectos tan diferentes? La respuesta es que las funciones de las proteínas están determinadas en gran medida por su configuración tridimensional. La única diferencia entre la PrP<sup>c</sup> y la PrP<sup>Sc</sup> es el modo en el que está plegada la proteína. Una vez que la PrP<sup>Sc</sup> con un plegamiento erróneo se introduce en una célula hace que la PrP<sup>c</sup> normal se pliegue también erróneamente, y el proceso de esta transformación termina por destruirlas. (Para revisión, véase Hetz y cols., 2003).

Una forma familiar de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se transmite como un rasgo dominante, causado por una mutación del gen *PRNP* localizado en el brazo corto del cromosoma 20, que codifica el gen de la proteína prión humana. Sin embargo, la mayoría de los casos de esta enfermedad son **esporádicos**. Esto es, ocurren en personas sin historia familiar de la enfermedad de la proteína prión. Las enfermedades de la proteína prión son excepcionales no solo porque pueden transmitirse mediante una proteína simple, sino también porque además pueden ser genéticas o esporádicas —y tanto las formas genéticas como las esporádicas se pueden transmitir a otros—. La forma más frecuente de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en los seres humanos es a través del trasplante de tejidos tales como la duramadre o la córnea, obtenidos de cadáveres de personas infectadas con una enfermedad priónica. Una forma de enfermedad de la proteína prión humana, el kuru, se transmitió mediante el canibalismo. Como muestra de respeto a sus familiares recientemente

fallecidos, miembros de una tribu del Pacífico Sur comían su cerebro y en ocasiones contraían así la enfermedad. Esta práctica se ha abandonado.

Cualquiera que sea la función que desempeña la PrP<sup>c</sup> normal, no parece ser esencial para la vida de una célula. Bueler y cols. (1993) encontraron que las células de ratones con una mutación dirigida contra el gen de la proteína prión no producían en absoluto proteína prión y no desarrollaban el *scrapie* de los ratones cuando se les inyectaban los priones desnaturalizados que causan esta enfermedad. Los ratones inoculados con dichos priones morían en el plazo de seis meses.

Un estudio realizado por Steele y cols. (2006) sugiere que la proteína prión normal juega un papel en el desarrollo neural y en la diferenciación en los fetos, así como en la neurogénesis en los adultos. Los investigadores produjeron una cepa de ratones genéticamente manipulada que producía una cantidad elevada de PrP<sup>c</sup> y encontraron un mayor número de células en proliferación en la zona subventricular y más neuronas en la circunvolución dentada, en comparación con los ratones normales. Los ratones con una mutación dirigida contra el gen de la proteína prión tenían menos cantidad de células en proliferación.

Algunos investigadores (por ejemplo, Bailey, Kandel y Si, 2004) han sugerido que un mecanismo similar al de las proteínas prión podría participar en el establecimiento y mantenimiento de las memorias a largo plazo. Estas pueden durar décadas, y las proteínas prión, que son resistentes a los efectos destructivos de las enzimas, podrían mantener los cambios sinápticos durante largos periodos de tiempo. Criado y cols. (2005) hallaron que los ratones con una mutación dirigida contra el gen *PRNP* tenían dificultades en tareas de aprendizaje espacial y en el establecimiento de potenciación a largo plazo en la circunvolución dentada. Papassotiropoulos y cols. (2005) descubrieron que las personas con un alelo particular del gen de la proteína prión recordaban un 17 por ciento más de información 24 horas después de una tarea de aprendizaje de lista de palabras que personas normales con un alelo diferente. (Ambos alelos se consideran normales y se asocian con una enfermedad de la proteína prión).

Mallucci y cols. (2003) crearon una cepa de ratones modificada genéticamente cuyas neuronas producían una enzima a las 12 semanas de edad que destruía las proteínas prión normales. Cuando los animales tenían pocas semanas de edad, los investigadores les infectaron con priones desnaturalizados de *scrapie* de los ratones. Poco después, los animales comenzaron a presentar agujeros espongiformes en el cerebro, lo que indicaba que

**enfermedad esporádica** Enfermedad que es poco frecuente y no es obvio que se deba a factores hereditarios o infecciosos.

estaban infectados con el *scrapie* de los ratones. Después, a las 12 semanas, la enzima se activó y comenzó a destruir la PrPc normal. Aunque los análisis demostraron que los neurogliocitos del cerebro aún contenían PrPc desnaturalizado, el proceso de la enfermedad se detuvo. Las neuronas dejaron de fabricar PrPc normal, el cual ya no pudo convertirse en PrPsc, de modo que los ratones volvieron a vivir una vida normal. El proceso de la enfermedad continuó avanzando en los ratones sin la enzima especial y esos animales murieron pronto. Los autores concluyeron que el proceso de conversión de la PrPc en PrPsc es lo que destruye las células: la mera presencia de PrPsc en el cerebro (encontrada en las células no neuronales) no causa la enfermedad. En la Figura 10.14 puede verse la evolución de la degeneración espongiiforme y cómo desaparece después de que se activara la enzima que destruye la PrPc a las 12 semanas de edad (véase la **Figura 10.14**).

¿Cómo podrían las proteínas prión desnaturalizadas destruir a las neuronas? Como se expondrá más adelante en este capítulo, en el cerebro de las personas con otras muchas enfermedades degenerativas, incluidas la enfermedad de Parkinson, la de Alzheimer, la de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica, hay conglomerados de proteínas desnaturalizadas (Soto, 2003). Las células poseen medios mediante los cuales pueden suicidarse —proceso conocido como *apoptosis*—. La apoptosis puede desencadenarse tanto externamente, mediante una señal química que le dice a la célula que ya no es necesaria (por ejemplo, durante el desarrollo),

como internamente, por el hecho de que los procesos bioquímicos de la célula se han alterado de modo que la célula ya no está funcionando adecuadamente. Tal vez, la acumulación de proteínas anómalas, desnaturalizadas, proporciona dicha señal. La apoptosis implica la producción de «enzimas agresoras», llamadas **caspasas**. Mallucci y cols. (2003) han sugerido que la inactivación de la caspasa-12, la enzima que parece ser responsable de la muerte de las neuronas infectadas con PrPsc, puede aportar un tratamiento que podría detener la evolución de las encefalopatías espongiiformes transmisibles. Esperemos que estén en lo cierto.

## Enfermedad de Parkinson

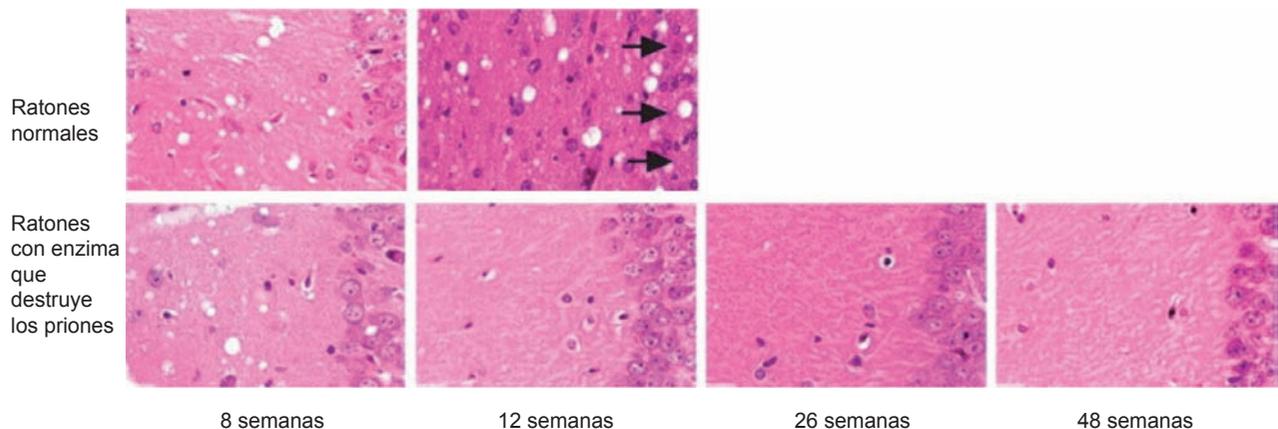
Uno de los trastornos neurológicos degenerativos más frecuentes es la enfermedad de Parkinson, cuya causa es la degeneración del sistema nigroestriatal —las neuronas de la sustancia negra secretoras de dopamina que envían axones a los núcleos basales—. La enfermedad de Parkinson afecta aproximadamente al uno por ciento de las personas de más de 60 años de edad. Los primeros síntomas de esta enfermedad son rigidez muscular, lentitud de movimientos, temblor en estado de reposo e inestabilidad postural. Por ejemplo, una vez que

**caspasa** Enzima «agresora» que interviene en la apoptosis o muerte celular programada.

### Figura 10.14 ▶ Tratamiento experimental de una infección por proteínas priónicas

Se impidió la muerte neuronal y se neutralizó la incipiente espongiosis en ratones infectados con *scrapie* después de que una enzima de ingeniería genética empezara a destruir la PrPc a las 12 semanas de edad. Las flechas señalan las neuronas en proceso de degeneración en ratones sin la enzima que destruye los priones. La espongiosis se manifiesta por orificios en el tejido cerebral.

(De Mallucci, G., Dickinson, A., Linehan, J., Klöhn, P. C., Brandner, S. y Collinge, J. *Science*, 2003, 302, 871-874. Copyright © 2003 por la American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)



Tiempo pasado desde la infección por priones *scrapies*

un paciente con enfermedad de Parkinson se ha sentado, tiene dificultades para levantarse; y una vez que ha empezado a andar, tiene dificultades para pararse. Así pues, un paciente con enfermedad de Parkinson no puede moverse con facilidad de un lado a otro de una habitación. El movimiento de alcanzar un objeto puede ser preciso, pero habitualmente comienza con un considerable retraso. La escritura es lenta y laboriosa y se va haciendo cada vez más pequeña a medida que progresa. Los movimientos de control de la postura están afectados. Cuando se empuja a una persona normal mientras está de pie, esta se moverá rápidamente para recuperar el equilibrio —por ejemplo, dando un paso en la dirección de la inminente caída, o sujetándose con las manos a un mueble—. Sin embargo, una persona con enfermedad de Parkinson fallará en el intento y, sencillamente, se caerá. Una persona con este trastorno es incapaz incluso de extender los brazos para frenar la caída.

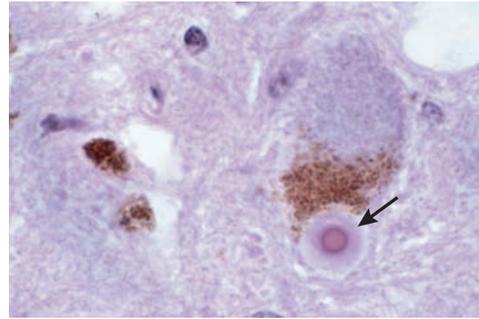
La enfermedad de Parkinson también provoca temblores en estado de reposo —movimientos vibratorios de brazos y manos que disminuyen algo cuando el sujeto realiza movimientos dirigidos a conseguir un fin—. El temblor se acompaña de rigidez: las articulaciones parecen agarrotadas. No obstante, el temblor y la rigidez no son la causa de la lentitud de movimientos. De hecho, algunos de estos pacientes presentan una marcada lentitud de movimientos, pero poco o ningún temblor.

El examen del cerebro de pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson revela, por supuesto, la casi total desaparición de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales, y en muchas de las neuronas dopaminérgicas supervivientes se observan **cuerpos de Lewy**, estructuras circulares anómalas que se encuentran dentro del citoplasma. Los cuerpos de Lewy tienen un núcleo proteico denso, rodeado por una aureola de fibras que irradian de él (Forno, 1996) (véase la **Figura 10.15**). Aunque la mayoría de los casos de la enfermedad de Parkinson al parecer no son de origen genético, los investigadores han descubierto que una mutación de un determinado gen, localizado en el cromosoma 4, llega a ocasionar este trastorno (Polymeropoulos y cols., 1996). Dicho gen produce una proteína conocida como  **$\alpha$ -sinucleína**, la cual se encuentra normalmente en los terminales presinápticos y al parecer está implicada en la transmisión sináptica de las neuronas dopaminérgicas (Moore y cols., 2005). La mutación da lugar a lo que se conoce como **ganancia tóxica de función**, ya que produce una proteína cuyos efectos son tóxicos para la célula. Las mutaciones que causan una ganancia tóxica de función normalmente son dominantes puesto que la sustancia tóxica se produce si uno o los dos miembros del par de cromosomas contienen el gen mutado. La  $\alpha$ -sinucleína anómala se desnaturaliza y forma conglomerados, especialmente en las neuronas dopaminérgicas (Goedert,

**Figura 10.15** ▶ **Cuerpos de Lewy**

Microfotografía de la sustancia negra de un paciente con enfermedad de Parkinson en la que puede verse un cuerpo de Lewy, señalado con la flecha.

(Fotografía por cortesía del Dr. Don Born, Universidad de Washington.)



2001). El núcleo denso de los cuerpos de Lewy está formado principalmente por estos conglomerados, junto con neurofilamentos y proteínas de vesículas sinápticas.

Otra forma hereditaria de la enfermedad de Parkinson se debe a la mutación de un gen del cromosoma 6 que produce un gen al que se ha llamado *parkin* (Kitada y cols. 1998). Esta mutación causa una **pérdida de función**, lo que la convierte en un trastorno recesivo. Si una persona es portadora de un gen *parkin* mutado en un solo cromosoma, el alelo normal del otro cromosoma puede producir una cantidad suficiente de *parkin* normal para el correcto funcionamiento celular. El *parkin* normal interviene en el transporte de las proteínas defectuosas o desnaturalizadas a los **proteosomas** —pequeños orgánulos cuya función es destruir estas

**cuerpos de Lewy** Estructuras circulares anómalas con núcleo denso formado por proteína  $\alpha$ -sinucleína. Se encuentra en el citoplasma de las neuronas nigroestriatales en pacientes con enfermedad de Parkinson.

**$\alpha$ -sinucleína** Proteína que se halla habitualmente en la membrana presináptica, donde al parecer participa en la plasticidad sináptica. Una acumulación anormal es la causa de la degeneración neural que ocurre en la enfermedad de Parkinson.

**ganancia tóxica de función** Se dice de un trastorno genético causado por una mutación dominante que implica un gen defectuoso que produce una proteína con efectos tóxicos.

***parkin*** Proteína que interviene en el transporte de proteínas defectuosas o desnaturalizadas (con plegamiento erróneo) a los proteosomas. La mutación del gen *parkin* es la causa de la forma familiar de la enfermedad de Parkinson.

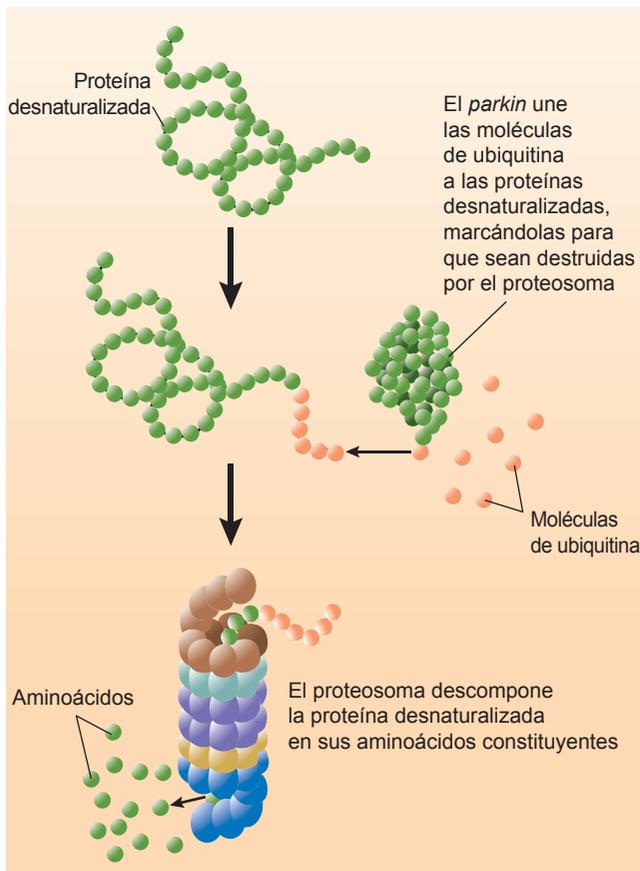
**pérdida de función** Se dice de un trastorno genético provocado por un gen recesivo que no logra producir una proteína necesaria para la salud.

**proteosoma** Orgánulo cuya función es destruir las proteínas defectuosas o degradadas en el interior de la célula.

proteínas— (Moore y cols., 2005). Esta mutación permite que se acumulen altos niveles de proteínas defectuosas en las neuronas dopaminérgicas y, por último, las dañen. En la Figura 10.16 se ilustra la función del *parkin* en la acción de los proteosomas. El *parkin* ayuda a etiquetar las proteínas anómalas o desnaturalizadas con numerosas moléculas de **ubiquitina**, una pequeña proteína globular compacta. La «ubiquitinación» (como se ha llamado a este proceso) marca las proteínas anómalas que han de ser destruidas por los proteosomas, los cuales las descomponen en sus aminoácidos constituyentes. El *parkin* defectuoso no logra ubiquitinar las proteínas anómalas y estas se acumulan en la célula hasta que finalmente la destruyen. Por algún motivo, las neuronas dopaminérgicas son especialmente sensibles a esta acumulación (véase la **Figura 10.16**).

#### Figura 10.16 ► Función del parkin en la enfermedad de Parkinson

El *parkin* está implicado en la destrucción de las proteínas anómalas por el sistema ubiquitina-proteosoma. Si el *parkin* es defectuoso debido a una mutación, las proteínas anómalas o desnaturalizadas no pueden destruirse, de modo que se acumulan en la célula. Si la  $\alpha$ -sinucleína es defectuosa debido a una mutación, el *parkin* no puede etiquetarla con ubiquitina y se acumula en la célula.



Se han descubierto otras mutaciones que producen la enfermedad de Parkinson: el UCH-L1 está implicado en el sistema ubiquitina-proteosomas, el DJ-1 contribuye a consolidar el ARN mensajero y modular su producción y el PINK1 de alguna manera se relaciona con las mitocondrias (Vila y Przedborski, 2004). Además, un estudio epidemiológico encontró una mutación en el ADN mitocondrial que causaba la enfermedad de Parkinson, la cual se transmitió de la madre al hijo (Swerdlow y cols., 1998). (Los espermatozoides no transfieren mitocondrias al óvulo fecundado, todo el ADN mitocondrial se hereda de la madre).

La inmensa mayoría de los casos de enfermedad de Parkinson (aproximadamente el 95 por ciento) son esporádicos. Esto es, se manifiestan en personas sin antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson. ¿Qué es, entonces, lo que desencadena la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína y la destrucción de las neuronas dopaminérgicas? Las investigaciones sugieren que la causa de la enfermedad de Parkinson pueden ser toxinas ambientales, un metabolismo deficiente o trastornos infecciosos desconocidos. Por ejemplo, los insecticidas rotenona y paraquat pueden provocar asimismo la enfermedad de Parkinson y, posiblemente, lo mismo suceda con otras toxinas no identificadas. Todas estas sustancias químicas inhiben las funciones mitocondriales, lo que conduce a la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína desnaturalizada, especialmente en las neuronas dopaminérgicas. Estas proteínas acumuladas llegan a destruir las células (Dawson y Dawson, 2003).

El tratamiento habitual de la enfermedad de Parkinson es administrar L-dopa (levodopa), el precursor de la dopamina. Un aumento de la cantidad de L-dopa en el cerebro hace que las neuronas dopaminérgicas nigroestriales que conserva un paciente con enfermedad de Parkinson produzcan y liberen más dopamina y, durante un tiempo, se alivien los síntomas de la enfermedad. Pero esta compensación no dura indefinidamente. Con el tiempo, la cantidad de neuronas dopaminérgicas nigroestriales desciende a un nivel tan bajo que los síntomas empeoran. Además, los altos niveles de L-dopa producen efectos colaterales al actuar sobre otros sistemas dopaminérgicos además del nigroestriatal. Algunos pacientes —especialmente aquellos cuyos síntomas comenzaron cuando eran relativamente jóvenes— permanecen postrados ya que apenas pueden moverse.

Otro fármaco, el *deprenil*, se prescribe con frecuencia a los pacientes de Parkinson, habitualmente junto con L-dopa. Varias personas presentaron síntomas de la enfermedad de Parkinson después de tomar una droga

**ubiquitina** Proteína que se liga a proteínas con plegamiento erróneo, o desnaturalizadas, y así las etiqueta para que las destruyan los proteosomas.

ilícita contaminada con MPTP, y estudios posteriores, realizados con animales de laboratorio, revelaron que los efectos tóxicos de esta droga se podían prevenir administrando deprenil, un fármaco que inhibe la actividad de la enzima MAO-B. La razón inicial de administrar MAO-B a los pacientes con enfermedad de Parkinson era que podría evitar que toxinas desconocidas dañaran más aún a las neuronas dopaminérgicas. Además, Kumar y Andersen (2004) observaron que existe un aumento de la actividad de la MAO-B en función de la edad que podría aumentar el nivel de la agresión oxidativa de las neuronas dopaminérgicas. La degradación intracelular de la dopamina mediante la MAO-B origina peróxido de hidrógeno (agua oxigenada), que puede dañar las células. Así pues, un efecto beneficioso de los inhibidores de la MAO-B podría ser disminuir la agresión oxidativa normal, relacionada con la edad. Por su parte, Czerniczyniec y cols. (2007) encontraron que el *deprenil* aumentaba las funciones mitocondriales en el cerebro de los ratones. Resulta curioso que en los fumadores la incidencia de la enfermedad de Parkinson sea más baja, tal vez porque algún componente del tabaco inhiba la actividad de la MAO-B (Fowler y cols., 2003). Por supuesto, el aumento de la incidencia del cáncer de pulmón, el enfisema y otras enfermedades relacionadas con el tabaquismo supera con creces cualquier posible efecto beneficioso en la incidencia de la enfermedad de Parkinson.

¿Cuáles son los efectos de la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el normal funcionamiento del cerebro? Los estudios de neuroimagen funcional han revelado que la *acinesia* (dificultad para iniciar los movimientos) se asocia con un descenso de actividad en el área motora suplementaria, y los temblores, con anomalías de un sistema neural que incluye la protuberancia, el mesencéfalo, el cerebelo y el tálamo (Grafton, 2004). En un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Buhmann y cols. (2003), se estudió a pacientes exentos de drogas y con hemiparkinsonismo acinético —dificultad para iniciar los movimientos en una mitad del cuerpo—. (La enfermedad de Parkinson a menudo afecta a un lado del cuerpo más que al otro, especialmente en las etapas iniciales de la enfermedad). Los investigadores encontraron un descenso de la activación del área motora suplementaria y la corteza motora primaria contralateral al lado afectado mientras los pacientes realizaban una tarea que les requería tocar su dedo pulgar con otro dedo. Cuando se les daba a los pacientes una dosis de L-dopa, la activación de esas regiones aumentaba y su rendimiento motor mejoraba. De hecho, la mejoría del rendimiento motor se relacionaba positivamente con el aumento de activación cerebral.

Los neurocirujanos han puesto a punto tres procedimientos estereotáxicos destinados a aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson que ya no responden al tratamiento con L-dopa. El primero de ellos, trasplantes

de tejido embrionario, pretende restablecer la secreción de dopamina en el neostriado. El tejido se obtiene de la sustancia negra de fetos humanos malogrados y se implanta en el núcleo caudado y el putamen mediante una cánula guiada estereotáxicamente. Como vimos en el Capítulo 2, las imágenes de TEP han puesto de manifiesto que las células embrionarias dopaminérgicas pueden desarrollarse en su nuevo anfitrión y segregar dopamina, reduciendo los síntomas del paciente (al menos, inicialmente).

En un estudio de 32 pacientes con trasplantes de tejido embrionario, Freed (2002) encontró 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 núcleos basales una cantidad suficiente de neuronas con receptores que pudieran ser estimulados por la dopamina segregada, ya sea gracias a la medicación o al tejido trasplantado. Desafortunadamente, muchos pacientes con trasplante manifestaron más tarde *discinesias* graves y persistentes —movimientos involuntarios molestos y a menudo dolorosos—. En consecuencia, los trasplantes de células dopaminérgicas fetales ya no se recomiendan (Olanow y cols., 2003).

Una posible fuente de neuronas dopaminérgicas podría ser el cultivo de células madre (hemocitoblastos) neurales —células indiferenciadas que tienen la capacidad, si se las estimula adecuadamente, de convertirse en diversos tipos de células, incluyendo neuronas dopaminérgicas (Snyder y Olanow, 2005)—. Una ventaja significativa de las células madre humanas es que pueden trasplantarse una gran cantidad de ellas, lo que aumenta el número de células supervivientes en el cerebro del paciente. Redmond y cols. (2007) produjeron síntomas parkinsonianos en monos inyectándoles MPTP, lo que destruyó la mayoría de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales de los animales. Los investigadores implantaron entonces células madre neurales en el núcleo caudado y encontraron que las células madre se diferenciaban no solo en neuronas secretoras de dopamina, sino también en astrocitos y otras células que protegen y restauran las neuronas. Los implantes también tuvieron una repercusión funcional: la conducta motora de los monos mejoró.

Otro procedimiento tiene una larga historia, pero ha sido hace relativamente poco tiempo cuando los avances tecnológicos en métodos de neuroimagen y técnicas electrofisiológicas han aumentado su popularidad. El principal *output* de los núcleos basales surge de la **división interna del globo pálido (GP<sub>i</sub>)**. (El núcleo caudado,

**división interna del globo pálido (GP<sub>i</sub>)** División del globo pálido que proporciona *input* inhibitorio a la corteza motora a través del tálamo. Algunas veces se lesiona mediante cirugía estereotáxica para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson

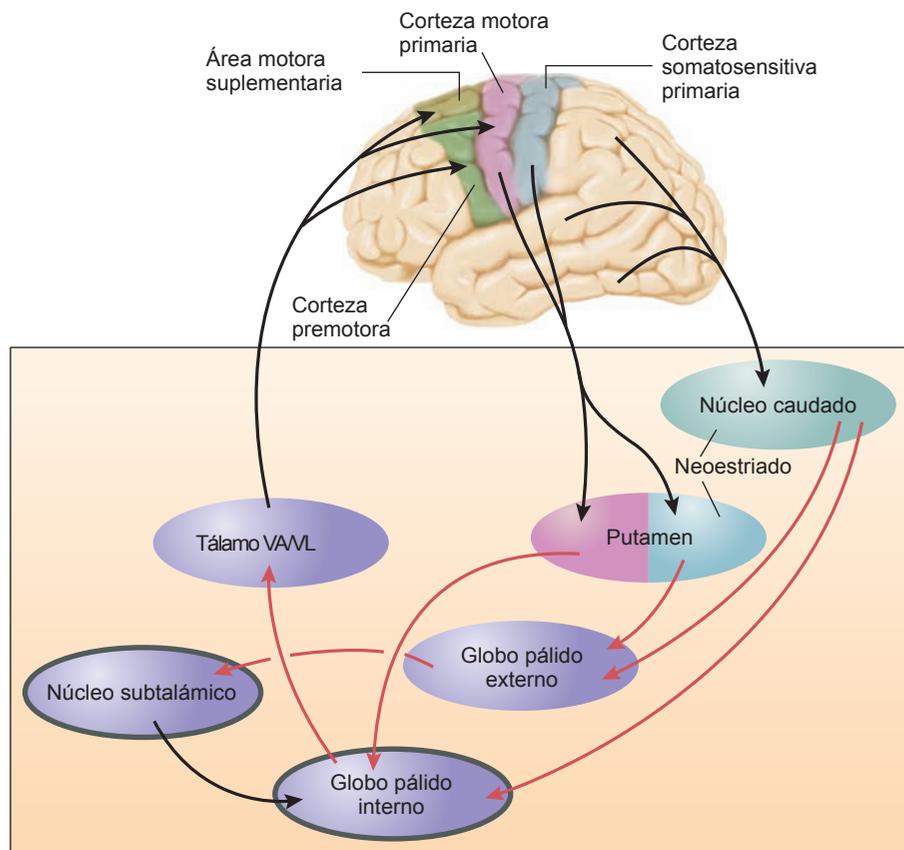
el putamen y el globo pálido son los tres componentes principales de los núcleos basales). Estas eferencias, que se dirigen directamente hacia la corteza cerebral a través del tálamo, son inhibitorias. Además, un descenso de actividad del *input* dopaminérgico al núcleo caudado y al putamen produce un *aumento* de actividad de la GPi. Por lo tanto, sería de esperar que la lesión de la GPi mejorase los síntomas de la enfermedad de Parkinson (véase la **Figura 10.17**).

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 de la GPi).

Al establecerse 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 periodo 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; Lai y cols., 2000). Esta vez utilizaron imágenes de RM para localizar la GPi 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 está consciente durante la intervención), se consideraba que el electrodo estaba situado en el lugar correcto. Para realizar la lesión, el cirujano aplicaba una

#### Figura 10.17 ▶ Conexiones de los núcleos basales

Principales conexiones de los núcleos basales y estructuras asociadas. Las conexiones excitadoras se representan con líneas negras; las inhibitorias, con líneas rojas. Para simplificar, se han omitido muchas conexiones, tales como las aferencias a la sustancia negra. Se resaltan en gris dos regiones que han sido el objetivo de la cirugía estereotáxica en la enfermedad de Parkinson (la división interna del globo pálido y el subtálamo). La lesión de estas regiones reduce el *input* inhibitorio al tálamo y facilita el movimiento.



corriente de radiofrecuencias con la intensidad suficiente para excitar y destruir el tejido cerebral. Los resultados de este procedimiento han sido tan prometedores que varios equipos de neurólogos han comenzado a apoyarlo como tratamiento preferente de pacientes relativamente jóvenes cuyos síntomas ya no responden a la L-dopa. En estudios con TEP se ha observado que, tras la palidotomía, la actividad metabólica de las áreas premotora y motora suplementaria de los lóbulos frontales, habitualmente disminuida en pacientes con Parkinson, retorna a sus niveles normales (Grafton y cols., 1995), lo cual indica que las lesiones de la GP<sub>i</sub> liberan, en efecto, a la corteza motora de la inhibición.

Los neurocirujanos también han elegido como objetivo de actuación el núcleo subtalámico en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, especialmente en los que presentan temblores discapacitantes. Como se representa en la Figura 10.17, el núcleo subtalámico ejerce un efecto excitador sobre la GP<sub>i</sub>; por lo tanto, el daño del núcleo subtalámico disminuye la actividad de dicha región y suprime parte de la inhibición sobre el *output* motor (véase la **Figura 10.17**). En condiciones normales, la lesión del núcleo subtalámico provoca contracciones y espasmos involuntarios. 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).

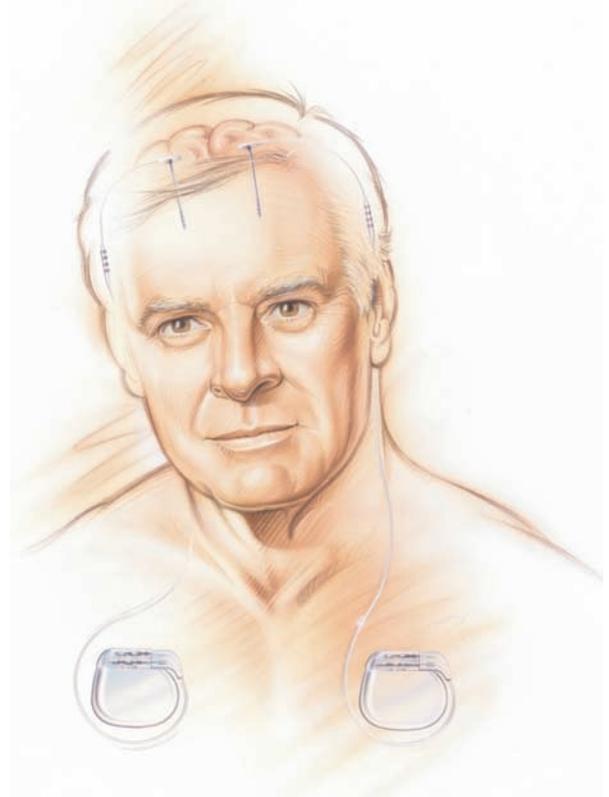
El tercer procedimiento estereotáxico orientado a aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson consiste en implantar electrodos en el núcleo subtalámico, uniéndolos a un dispositivo que permite al paciente estimular eléctricamente su cerebro a través de los electrodos (véase la **Figura 10.18**). Según algunos 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). Además, un estudio de seguimiento de tres años de duración no encontró signos de deterioro cognitivo en pacientes a quienes se les habían implantado electrodos para estimulación cerebral profunda (Funkiewiez y cols., 2004). El hecho de que, o 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.

Kaplitt y cols. (2007) crearon un valioso procedimiento que podría suponer una alternativa (o un complemento) a la estimulación cerebral profunda. Como puede verse en la Figura 10.17, el efecto excitador que ejerce el núcleo subtalámico sobre la GP<sub>i</sub> tiene un efecto inhibitorio sobre el tálamo y, por lo tanto, sobre la conducta. En un ensayo clínico dirigido a evaluar los efectos secundarios del nuevo procedimiento, Kaplitt y su equipo inyectaron un virus modificado genéticamente en el núcleo subtalámico de pacientes con enfermedad

### Figura 10.18 ▶ Estimulación cerebral profunda

Se implantan los electrodos en el cerebro 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.)



de Parkinson que liberó un gen para la producción de la decarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la enzima responsable de la biosíntesis del principal neurotransmisor inhibitorio, el GABA. La producción de GAD hizo que algunas de las neuronas excitadoras que producen glutamato del núcleo subtalámico se convirtieran en neuronas inhibitorias, productoras de GABA. Como resultado, la actividad de la GP<sub>i</sub> disminuyó, la actividad del área motora suplementaria aumentó y los síntomas de los pacientes mejoraron (véase la **Figura 10.19**).

## Enfermedad de Huntington

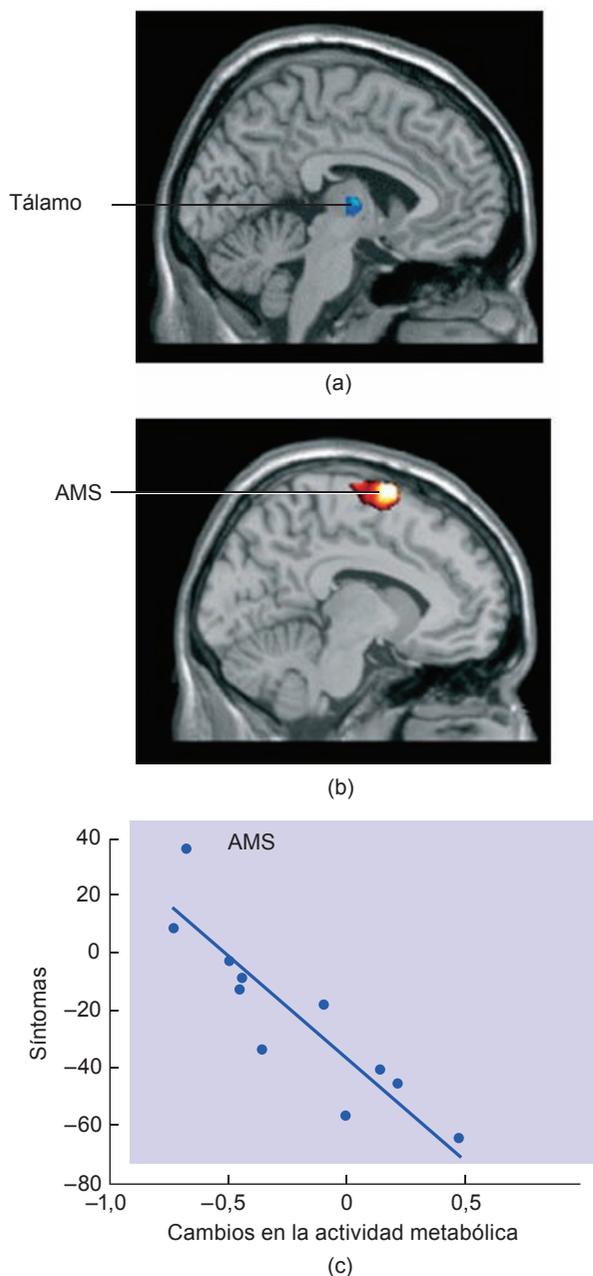
Otra enfermedad de los núcleos basales, la **enfermedad de Huntington (EH)**, se debe a la degeneración del núcleo caudado y el putamen. Mientras que

**enfermedad de Huntington (EH)** Trastorno hereditario que provoca la degeneración de los núcleos basales. Se caracteriza por movimientos espasmódicos incontrolables cada vez más graves, movimientos de torsión, demencia y, finalmente, muerte.

### Figura 10.19 ▶ Tratamiento genético de la enfermedad de Parkinson

Se inyectó en las células del núcleo subtalámico de pacientes con enfermedad de Parkinson el gen del GAD, la enzima responsable de la biosíntesis del GABA, mediante un virus modificado genéticamente. Las imágenes de RM funcional muestran (a) descenso de la activación del tálamo y (b) aumento de la activación del área motora suplementaria. (c) El gráfico muestra la relación entre cambios de activación del área motora suplementaria y síntomas de la enfermedad de Parkinson.

(De Kaplitt, M- G. y cols. *Lancet*, 2007, 369, 2.097-2.105. Reproducido con autorización.)



la enfermedad de Parkinson produce carencia de movimientos, la enfermedad de Huntington provoca movimientos incontrolables, especialmente sacudidas musculares de las extremidades. Los movimientos de la enfermedad de Huntington se parecen a fragmentos de movimientos dirigidos a un fin, pero ocurren de forma involuntaria. Esta es una enfermedad progresiva, incluye alteraciones cognitivas y emocionales y acaba por causar la muerte, por lo general entre los 10-15 años después del comienzo de los síntomas.

Los síntomas de la enfermedad de Huntington suelen manifestarse en torno a los 30 o 40 años de edad, pero a veces aparecen al comienzo de la década de los 20 años. Los primeros signos de degeneración neural se observan en el putamen, en un grupo específico de neuronas inhibitorias: las neuronas espinosas de tamaño medio gabérgicas. El daño de estas neuronas suprime algún tipo de control inhibitorio que ejercen sobre las áreas premotora y motora suplementaria de la corteza frontal, y la pérdida de dicho control desemboca en movimientos involuntarios. Conforme progresa la enfermedad, la degeneración neural se observa en otras muchas regiones del cerebro, incluida la corteza cerebral.

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** (*htt*)— contenga una prolongada cadena de glutamina. La *htt* anómala se desnatura y forma conglomerados que se acumulan en el núcleo. Se ha observado que los pacientes cuyos síntomas comenzaron a una edad más temprana presentan cadenas de glutamina más largas, lo cual indica que este fragmento anómalo de la molécula de huntingtina es la causa de la enfermedad. Estos datos sugieren que la mutación causa la enfermedad mediante una ganancia tóxica de función —en otras palabras, que la *htt* anómala es perjudicial—. De hecho, la causa de la muerte neuronal en la enfermedad de Huntington es la apoptosis (el «suicidio» celular). Li y cols. (2000) encontraron que los ratones EH vivían más tiempo si se les administraba un inhibidor de la caspasa, lo cual suprime la apoptosis. La *htt* anómala puede desencadenar la apoptosis al alterar la función del sistema ubiquitina-proteosomas, que activa la caspasa, una de las enzimas implicadas en la apoptosis (Hague, Klaffke y Bandmann, 2005).

**huntingtina** (*htt*) Proteína que puede servir para facilitar la producción y el transporte de un factor neurotrófico cerebral. La alteración de la huntingtina causa la enfermedad de Huntington.

La htt normal se encuentra en las células de todo el cuerpo, pero alcanza un nivel especialmente alto en las neuronas y en las células de los testículos. Dicha proteína desempeña una función decisiva en el desarrollo: O’Kusky y cols. (1999) encontraron que los ratones a los que se les había suprimido el gen que codifica la huntingtina (ratones *knockout*) morían antes del día 8,5 de su desarrollo embrionario. Los ratones *knockout* heterocigóticos, con un gen htt intacto, sobreviven hasta la edad adulta, pero debido a la disminución del nivel de htt presentan un exceso de actividad motora así como degeneración neuronal en los núcleos basales y núcleos subtalámicos. Estos hallazgos sugieren que la mutación responsable de la enfermedad de Huntington puede asimismo causar daño cerebral mediante una pérdida de función. Al parecer, una de las funciones más importantes de la htt normal en la edad adulta es facilitar la producción y el transporte del *factor neurotrófico de origen cerebral* (*brain-derived neurotrophic factor*; *BDNF*). El BDNF es una sustancia química necesaria para la supervivencia de las neuronas del núcleo caudado y el putamen. Esta sustancia se produce en la corteza cerebral y se transporta a través de axones a los núcleos basales. La htt anómala interfiere la actividad del BDNF en el núcleo caudado y el putamen de dos maneras: en primer lugar, inhibe la expresión del gen del BDNF (Zuccato y cols., 2001, 2003); en segundo lugar, interfiere en el transporte del BDNF desde la corteza cerebral a los núcleos basales (Gauthier y cols., 2004).

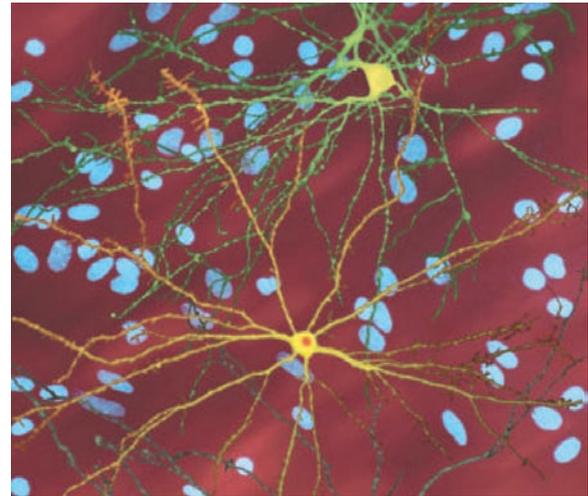
Los investigadores han examinado el papel que juegan las acumulaciones de htt desnaturalizada en el núcleo (denominadas *cuerpos de inclusión*) en la evolución de la enfermedad. Estas inclusiones podrían causar degeneración neural, podrían tener un papel de protección o podrían no tener papel alguno. Un estudio de Arrasate y cols. (2004) indica claramente que en verdad los cuerpos de inclusión protegen a las neuronas. Los investigadores prepararon cultivos de tejido de neuronas estriatales de rata que infectaron con genes que expresaban fragmentos de htt anómala. Algunas de las neuronas que produjo la htt mutante formaron cuerpos de inclusión y otras no. Arrasate y sus colaboradores utilizaron un microscopio robot para observar lo que sucedía en las células durante un período de casi 10 días y encontraron que los cuerpos de inclusión parecían tener una función protectora. Así, las neuronas que incluían cuerpos de inclusión tenían un nivel más bajo de htt mutante en cualquier lugar de la célula y sobrevivían más tiempo que las neuronas que no los incluían (véase la *Figura 10.20*).

En la actualidad no existe tratamiento para la enfermedad de Huntington. Sin embargo, un estudio llevado a cabo por DiFiglia y cols. (2007) sugiere una posible aproximación. Los investigadores se sirvieron de un virus modificado genéticamente para insertar en ratones un gen de htt humana mutante en el estriado y la

### Figura 10.20 ▶ Infección con huntingtina anómala

Microfotografía que muestra dos neuronas que se han infectado con genes que expresan fragmentos de huntingtina anómala. La neurona inferior presenta un cuerpo de inclusión (en naranja), y la superior no. Arreste y cols. (2004) encontraron que neuronas con cuerpos de inclusión sobrevivían más tiempo que las que no los tenían. Los óvalos azules son el núcleo de las neuronas no infectadas.

(Foto por cortesía de Steven Finkbeiner, Gladstone Institute of Neurological Disease y la Universidad de California, San Francisco.)



corteza que lo recubre, lo cual provocó alteraciones neuropatológicas y motoras. El equipo de DiFiglia inyectó entonces un pequeño ARN de interferencia (ARN-Si) (*small interfering RNA*; *siRNA*) en el estriado que bloqueó la transcripción de los genes de htt —y por lo tanto, la producción de htt mutante— en dicha región. El tratamiento disminuyó el tamaño de los cuerpos de inclusión en las neuronas estriatales, prolongó la vida de esas neuronas y redujo los síntomas motores de los animales.

## Enfermedad de Alzheimer

Varios trastornos neurológicos desembocan en **demenia**, un deterioro de las capacidades intelectuales consecuente a un trastorno cerebral orgánico. Una forma frecuente de demencia es la llamada **enfermedad de Alzheimer**, que ocurre aproximadamente en un 10 por

**demenia** Pérdida de capacidades cognitivas tales como memoria, percepción, capacidad verbal y razonamiento. Causas frecuentes son los accidentes cerebrovasculares múltiples y la enfermedad de Alzheimer.

**enfermedad de Alzheimer** Trastorno cerebral degenerativo de origen desconocido. Produce pérdida de memoria progresiva, alteraciones motoras y, finalmente, la muerte.

ciento de la población de edad superior a los 65 años y en casi un 50 por ciento de las personas de más de 85 años. Esta enfermedad se caracteriza por una pérdida progresiva de memoria y otras funciones mentales. Al principio, el paciente puede tener dificultades para recordar citas y algunas veces no logra recordar una palabra o el nombre de una persona. A medida que pasa el tiempo presenta mayor grado de confusión y mayor grado de dificultad en tareas tales como hacer un balance de cuentas. Los problemas de memoria afectan principalmente a los acontecimientos recientes, y en esto se parece a la amnesia anterógrada del síndrome de Korsakoff. Si una persona con enfermedad de Alzheimer sale sola a la calle, probablemente se perderá. En las fases finales de la enfermedad permanecen postrados, después se quedan completamente indefensos y finalmente fallecen (Terry y Davies, 1980).

La enfermedad de Alzheimer produce una grave degeneración del hipocampo, la corteza entorrinal, la neocorteza (especialmente, la corteza de asociación de los lóbulos frontal y temporal), el núcleo basal, el *locus coeruleus* y los núcleos del rafe. En la Figura 10.21 se presentan fotografías del cerebro de un paciente con enfermedad de Alzheimer y de un cerebro normal. Se puede ver que los surcos son mucho más anchos en el cerebro del paciente, especialmente en los lóbulos frontal y temporal, lo que indica una pérdida sustancial de tejido cortical (véase la **Figura 10.21**).

Antes se mencionó que en el cerebro de los pacientes con síndrome de Down suelen desarrollarse estructuras

anómalas que también se observan en pacientes con enfermedad de Alzheimer: las *placas amiláceas* y los *ovillos neurofibrilares*. Las **placas amiláceas** (o amiloides) son depósitos extracelulares formados por un núcleo denso de una proteína conocida como  **$\beta$ -amilácea**, rodeado de axones y dendritas en proceso de degeneración, junto con microglíocitos activados y astrocitos reactivos, células que están implicadas en la destrucción de las células dañadas. Finalmente, los neuroglíocitos fagocíticos destruyen los axones y las dendritas degenerados, dejando tan solo un núcleo  $\beta$ -amilácea (denominado habitualmente  $A\beta$ ).

Los **ovillos neurofibrilares** constan de neuronas en proceso de extinción que contienen acumulaciones intracelulares de filamentos entrelazados de **proteína tau** hiperfosforilada. La proteína *tau* normal es un

**placa amilácea** Depósito extracelular que contiene un núcleo denso de proteína  $\beta$ -amilácea rodeado de axones y dendritas en degeneración, así como microglíocitos activados y astrocitos reactivos.

**$\beta$ -amilácea ( $A\beta$ )** Proteína que se encuentra en una cantidad excesiva en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

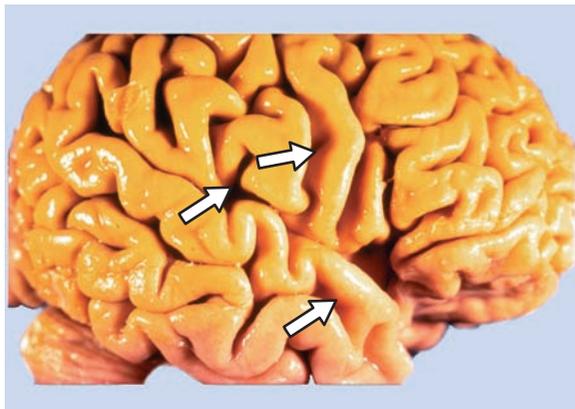
**ovillo neurofibrilar** Neurona en proceso de extinción que contiene acumulaciones intracelulares de filamentos de proteína *tau* anormalmente fosforilados que anteriormente sirvieron como esqueleto interno de la célula.

**proteína tau** Proteína que normalmente es un componente de los microtúbulos, los cuales proporcionan el mecanismo de transporte y el citoesqueleto de la célula.

### Figura 10.21 ▶ Enfermedad de Alzheimer

(a) Fotografía que muestra una vista lateral del lado derecho del cerebro de un paciente con enfermedad de Alzheimer. (El plano rostral se sitúa hacia la derecha, el dorsal hacia arriba). Obsérvese que los surcos del lóbulo temporal y parietal son muy anchos, lo que indica degeneración de la neocorteza (*flechas*). (b) Esta fotografía muestra una vista lateral del lado derecho de un cerebro normal.

(Foto del cerebro lesionado por cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon; foto del cerebro normal © Dan McCoy/Rainbow.)



(a)



(b)

componente de los microtúbulos, que proporcionan el mecanismo de transporte de la célula. Durante la evolución de la enfermedad de Alzheimer, se adhiere a las hebras de la proteína *tau* una cantidad excesiva de iones de fosfato, cambiando así su estructura molecular. Estos filamentos anómalos se observan en el soma y en las dendritas proximales de las células piramidales de la corteza cerebral. Alteran el transporte de sustancias en el interior de la célula, de modo que esta muere, dejando tras de sí un ovillo de filamentos de proteínas (véase la **Figura 10.22**).

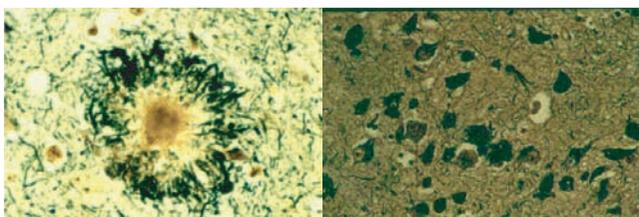
La formación de las placas amiláceas se debe a la producción de una forma defectuosa de  $A\beta$ . La producción de  $A\beta$  sigue varias etapas. En primer lugar, un gen codifica la producción de la **proteína precursora  $\beta$ -amilácea (PPA)**, una cadena de aproximadamente 700 aminoácidos. Después la PPA es escindida en dos partes por enzimas llamadas **secretasas** para que se produzca  $A\beta$ . La primera, la  $\beta$ -secretasa, secciona la «cola» de una molécula de PPA. La segunda, la  $\gamma$ -secretasa, secciona la «cabeza». El resultado es una molécula de  $A\beta$  que contiene, o bien 40, o bien 42 aminoácidos (véase la **Figura 10.23**).

El lugar donde la  $\gamma$ -secretasa secciona la molécula de PPA determina qué forma se produce. En un cerebro normal, el 90-95 por ciento de las moléculas de  $A\beta$  son de la forma corta y el otro 5-10 por ciento son de la forma larga. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer, la proporción de  $A\beta$  largo asciende tanto como al 40 por ciento del total. Las altas concentraciones de la forma larga tienden a plegarse inadecuadamente y formar conglomerados, los cuales tienen efectos tóxicos en las células. (Como se expuso antes en este capítulo, los priones y las proteínas de  $\alpha$ -sinucleína plegados erróneamente, o desnaturalizados, forman conglomerados que causan degeneración cerebral). Las cantidades pequeñas de  $A\beta$  largo pueden eliminarse fácilmente de la

### Figura 10.22 ▶ Enfermedad de Alzheimer

Microfotografías de pacientes con enfermedad de Alzheimer fallecidos que muestran (a) una placa amilácea, que contiene proteína  $\beta$ -amilácea, y (b) ovillos neurofibrilares.

(Fotos por cortesía de D. J. Selkoe, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

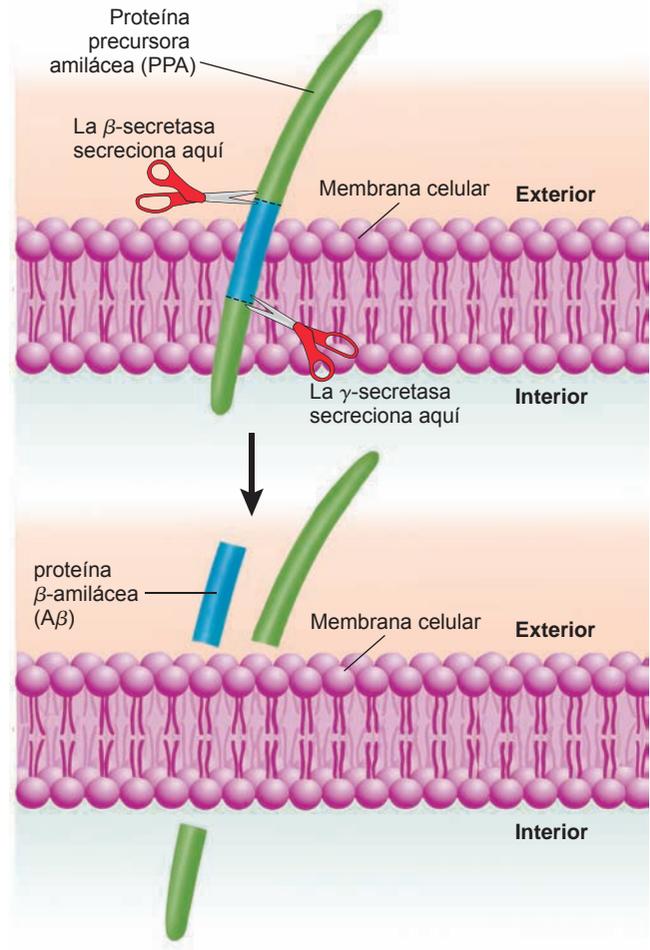


(a)

(b)

### Figura 10.23 ▶ Proteína $\beta$ -amilácea

En el esquema se representa la producción de proteína  $\beta$ -amilácea ( $A\beta$ ) a partir de la proteína precursora amilácea.



célula. Las moléculas son etiquetadas por la ubiquitina, que las marca para que sean destruidas, y son transportadas a los proteosomas, donde resultan inofensivas. Sin embargo, este sistema no puede mantenerse con niveles anormalmente altos de producción de  $A\beta$  largo.

Las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal son unas de las primeras células afectadas por la enfermedad de Alzheimer. El  $A\beta$  actúa como ligando del receptor *neurotrófico p75*, un receptor que normalmente responde a las señales de estrés y estimula la apoptosis (Sotthibundhu y cols., 2008). Las neuronas de ACh del

**proteína precursora  $\beta$ -amilácea (PPA)** Proteína producida y segregada por las células que actúa como precursor de la síntesis de la proteína  $\beta$ -amilácea.

**secretasas** Tipo de enzimas que escinden la proteína precursora de la  $\beta$ -amilácea en fragmentos más pequeños, incluyendo la  $\beta$ -amilácea.

prosencefalo basal contienen altos niveles de este receptor; así pues, una vez que el nivel de la forma larga del  $A\beta$  alcanza un valor suficientemente alto, estas neuronas comienzan a morir.

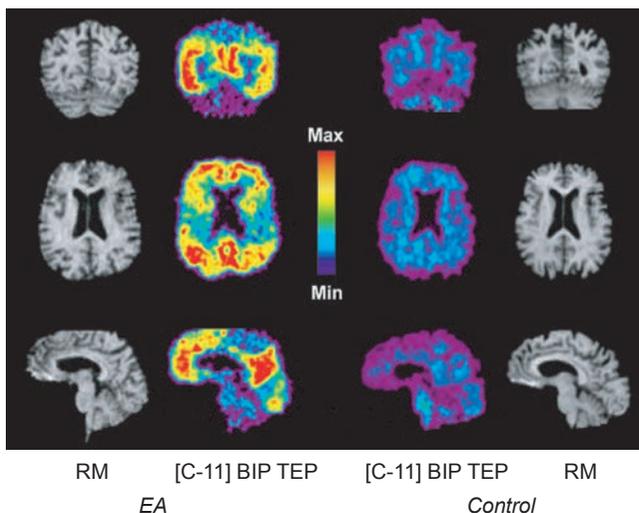
En la Figura 10.24 se muestra la acumulación anómala de  $A\beta$  en el cerebro de un paciente con la enfermedad de Alzheimer. Klunk y su equipo (Klunk y cols., 2003; Mathis y cols., 2005) obtuvo una sustancia química que se une al  $A\beta$  y cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. Dieron al paciente y a un sujeto de control sano una inyección de una forma radioactiva de esta sustancia y se les realizó una exploración cerebral con TEP. Se puede ver la acumulación de proteína en la corteza cerebral del paciente (véase la **Figura 10.24**). La posibilidad de determinar el nivel de  $A\beta$  en el cerebro de los pacientes con Alzheimer permitirá a los investigadores evaluar la eficacia de posibles tratamientos de la enfermedad. Si se descubre tal tratamiento, poder identificar la acumulación de  $A\beta$  en una fase inicial de la evolución de la enfermedad permitirá comenzar el tratamiento de un paciente antes de que se haya producido una degeneración neural significativa —y el declive asociado de capacidades cognitivas—.

La investigación ha demostrado que al menos ciertas formas de la enfermedad de Alzheimer ocurren en una misma familia y, por lo tanto, parecen ser hereditarias.

#### Figura 10.24 ▶ Detección de la proteína $\beta$ -amilóidea

La imagen de TEP revela la acumulación de proteína  $\beta$ -amilóidea ( $A\beta$ ) en el cerebro de un paciente con enfermedad de Alzheimer. EA = enfermedad de Alzheimer; RM = imagen de resonancia magnética estructural; [C-11] BIP TEP = imagen TEP del cerebro tras inyección de un ligando radioactivo para  $A\beta$ .

(Cortesía de William Klunk, Western Psychiatric Institute and Clinic, Pittsburgh, PA.)



Puesto que en el cerebro de personas con síndrome de Down (causado por un cromosoma 21 supernumerario) también hay depósitos de  $A\beta$ , algunos investigadores han sugerido que el cromosoma 21 podría estar implicado en la producción de esta proteína. De hecho, St. George-Hyslop y cols. (1987) encontraron que el cromosoma 21 *contiene* el gen que produce la PPA.

Desde el descubrimiento del gen de la PPA, varios estudios han encontrado mutaciones específicas de este gen que producen la forma familiar de la enfermedad de Alzheimer (Martínez y cols., 1993; Farlow y cols., 1994). Además, otros estudios han encontrado numerosas mutaciones de dos genes de **presenilina**, localizados en los cromosomas 1 y 14, que también producen la enfermedad de Alzheimer. Tanto la PPA anómala como los genes de la presenilina hacen que se produzca la forma larga defectuosa de  $A\beta$  (Hardy, 1997). Las dos proteínas de la presenilina, PS1 y PS2, son subunidades de la  $\gamma$ -secretasa, que no es una enzima simple sino que está formada por un gran complejo multiproteínico (De Strooper, 2003).

Otra causa genética de la enfermedad de Alzheimer es una mutación del gen de la **apolipoproteína E (ApoE)**, una glucoproteína que transporta el colesterol en la sangre y que también interviene en la restauración celular. Un alelo del gen de la ApoE, conocido como E4, aumenta el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer de aparición tardía, al parecer interfiriendo la eliminación de la forma larga de  $A\beta$  del medio extracelular del cerebro (Roses, 1997; Price y Sisodia, 1998; Mahley y Rall, 2000). Se ha comprobado que el alelo ApoE puede prevenir la manifestación de la enfermedad de Alzheimer (Wilhelmus y cols., 2005). El traumatismo craneoencefálico es asimismo un importante factor de riesgo de enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, cuando se examina el cerebro de personas que han sufrido un traumatismo craneoencefálico (incluidos los ocurridos en competiciones deportivas) con frecuencia se observan placas amilóideas distribuidas por todo él. El riesgo de la enfermedad de Alzheimer tras un traumatismo craneoencefálico es especialmente alto en las personas que tienen el alelo ApoE4 (Lesné y cols., 2005; Luukinen y cols., 2005). La obesidad, la hipertensión, los altos niveles de colesterol y la diabetes son asimismo factores de riesgo; y el riesgo de estos factores, también, se agrava cuando existe el alelo ApoE4 (Martins y cols., 2006).

**presenilina** Proteína producida por un gen defectuoso que hace que la proteína precursora de la  $\beta$ -amilóidea se transforme en la forma corta anómala. Puede ser una de las causas de la enfermedad de Parkinson.

**apolipoproteína E (ApoE)** Glucoproteína que transporta el colesterol en la sangre e interviene en la restauración celular. El alelo E4 del gen ApoE aumenta el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío.

Como se vio anteriormente, en el cerebro de los pacientes de Alzheimer se encuentran formas anómalas de dos tipos de proteínas:  $A\beta$  y *tau*. Parece ser que una cantidad excesiva de  $A\beta$  anómala, pero no así de proteína *tau*, es causa de la enfermedad. Las mutaciones del precursor de  $A\beta$ , la PPA, producen ambas formas de proteínas anómalas y ocasionan el desarrollo de placas amiláceas y ovillos neurofibrilares. Sin embargo, las mutaciones del gen de la proteína *tau* (que se encuentra en el cromosoma 17) tan solo producen ovillos neurofibrilares. El resultado de dichas mutaciones es un trastorno llamado *demencia frontotemporal*, que causa degeneración de la corteza temporal y frontal junto con los síntomas de la enfermedad de Parkinson (Goate, 1998; Goedert y Spillantini, 2000). Según parece, la causa de la degeneración neural es la cantidad excesiva de  $A\beta$  en el citoplasma de las células, y no la formación de placas amiláceas en sí misma (Bossy-Wetzel, Schwarzenbacher y Lipton, 2004). Los oligómeros de  $A\beta$  (conglomerados de varias moléculas de  $A\beta$ ) activan los microglíocitos, causando una respuesta inflamatoria que desencadena la liberación de *citocinas* tóxicas —sustancias químicas producidas por el sistema inmunitario que habitualmente destruyen las células infectadas—. Los oligómeros de  $A\beta$  también desencadenan una liberación excesiva de glutamato por parte de los neuroglíocitos, lo que causa excitotoxicidad debido a la excesiva entrada de iones de calcio a través de los receptores NMDA neurales. También originan disfunciones sinápticas y suprimen el establecimiento de la potenciación a largo plazo, quizás debido a que interfieren el transporte axónico y dendrítico.

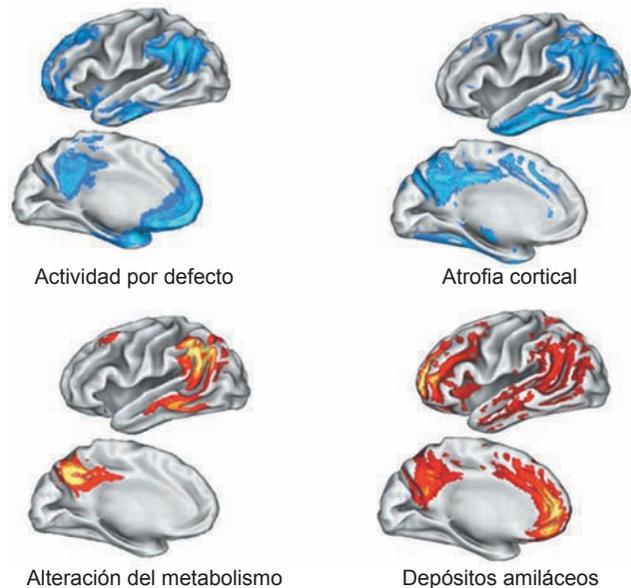
Un estudio de Buckner y cols. (2005) sugiere que el aumento de  $A\beta$  —y la consecuente degeneración— se observa en primer lugar en las regiones cerebrales que tienen el nivel más alto de *actividad por defecto* —actividad que ocurre cuando una persona está descansando y no trabajando en una tarea o resolviendo un problema—. En la Figura 10.25 se representan vistas laterales y mediales de un cerebro humano en las que se indican las regiones de alta actividad por defecto, los depósitos de  $A\beta$ , la alteración del metabolismo y la atrofia cortical (véase la **Figura 10.25**).

Aunque los estudios citados indican que la producción de  $A\beta$  anómala activada genéticamente juega un papel importante en la aparición de la enfermedad de Alzheimer, el hecho es que la mayoría de los tipos de esta enfermedad son esporádicos, no hereditarios. Hasta ahora, el principal factor no genético conocido de riesgo de enfermedad de Alzheimer (aparte de la edad) es el traumatismo craneoencefálico. También se ha comprobado que otro factor, el nivel de educación, juega un papel importante. En el *Estudio de Órdenes Religiosas*, patrocinado por el U.S. National Institute on Aging, se evalúa el rendimiento cognitivo de clérigos católicos (sacerdotes, monjas y monjes) ancianos y se examina

### Figura 10.25 ▶ Actividad por defecto en el cerebro con Alzheimer

Imágenes que muestran la relación entre altos niveles de actividad por defecto y depósitos amiláceos, atrofia y alteración del metabolismo en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

(De Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., Sheline, Y. I., Klunk, W. F., Mathis, C. A., Morris, J. C. y Mintun, M. A. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 7.709-7.717. Copyright © 2005 por la Society for Neuroscience.)



su cerebro después de su muerte. Un informe de Bennett y cols. (2003) señaló una relación positiva entre el aumento del número de años de enseñanza oficial y el rendimiento cognitivo, incluso en personas en cuyo cerebro había una cantidad significativa de placas amiláceas. Por ejemplo, las personas que habían realizado estudios de posgrado tuvieron puntuaciones significativamente más altas en las pruebas cognitivas que las personas con la misma cantidad de placas amiláceas pero con menor nivel de estudios. Así pues, la enseñanza oficial al parecer permite mantener un nivel más alto de rendimiento cognitivo incluso en caso de degeneración cerebral. El 90 por ciento de las personas que están participando en el estudio realizaron algún tipo de estudios universitarios. Probablemente, si se estudiara a personas con un nivel de estudios mucho menor se observaría una relación aún más fuerte entre nivel de educación y resistencia a la demencia. Por supuesto, es posible que variables tales como diferencias individuales en la capacidad cognitiva afecten la probabilidad de que una persona curse estudios superiores, y esas diferencias, por sí mismas, podrían jugar un papel importante. En cualquier caso, desarrollar una intensa actividad intelectual

(y llevar un estilo de vida que favorezca un buen estado de salud general) es probablemente lo más importante que una persona puede hacer para evitar la demencia.

Billings y cols. (2007) llevaron a cabo un experimento con *ratones EA*, una cepa de ratones modificados genéticamente que porta un gen humano mutante de la PPA que conduce a la aparición de la enfermedad de Alzheimer. Los investigadores empezaron a entrenar a los ratones en una edad temprana en la tarea del laberinto de agua, descrita en el Capítulo 8. Se entrenó a los ratones con intervalos de tres meses entre la edad de dos y 18 meses. El entrenamiento retrasó la acumulación de  $A\beta$  y condujo a un declive más lento del rendimiento de los animales. Los resultados de este estudio apoyan la conclusión de que la actividad intelectual (si se puede emplear este término con ratones) retrasa la aparición de la enfermedad de Alzheimer.

En la actualidad, el único tratamiento farmacológico aprobado para la enfermedad de Alzheimer son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepecilo, rivastigmina y galantamina) y un antagonista de los receptores NMDA (memantina). Dado que las neuronas colinérgicas figuran entre las primeras que resultan dañadas por la enfermedad de Alzheimer y dado que estas neuronas participan en la activación cortical y en la memoria, se ha observado que los fármacos que inhiben la eliminación de la ACh y, por lo tanto, potencian su actividad proporcionan un moderado aumento de la capacidad cognitiva de los pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, estos fármacos no influyen sobre el proceso de degeneración neural y no prolongan la supervivencia de los pacientes. La memantina, un antagonista de los receptores NMDA no competitivo, parece producir una ligera mejoría de los síntomas de demencia al retrasar la destrucción excitotóxica de las neuronas colinérgicas causada por la entrada de una cantidad excesiva de calcio (Rogawski y Wenk, 2003).

Quizás, la aproximación más prometedora para prevenir la enfermedad de Alzheimer proceda de las recientes investigaciones inmunitarias realizadas con ratones EA. Schenk y cols. (1999) y Bard y cols. (2000) intentaron sensibilizar el sistema inmunitario contra el  $A\beta$ . Inyectaron a ratones EA una vacuna que, según esperaban, estimularía al sistema inmunitario para que destruyera el  $A\beta$ . El tratamiento tuvo éxito: la vacuna suprimió el desarrollo de placas amiláceas en el cerebro de los ratones que habían recibido la vacuna desde una edad temprana y detuvo, o incluso invirtió, el desarrollo de las placas en los ratones que recibieron la vacuna a una edad más avanzada. Siguiendo un enfoque diferente, Dovey y cols. (2001) elaboraron un fármaco que inhibe la  $\gamma$ -secretasa, encontrando que reducía el nivel de  $A\beta$  en el cerebro de los ratones EA. Pero Saura y cols. (2004) encontraron que una mutación dirigida contra los genes responsables del complejo  $\gamma$ -secretasa desembocaba en

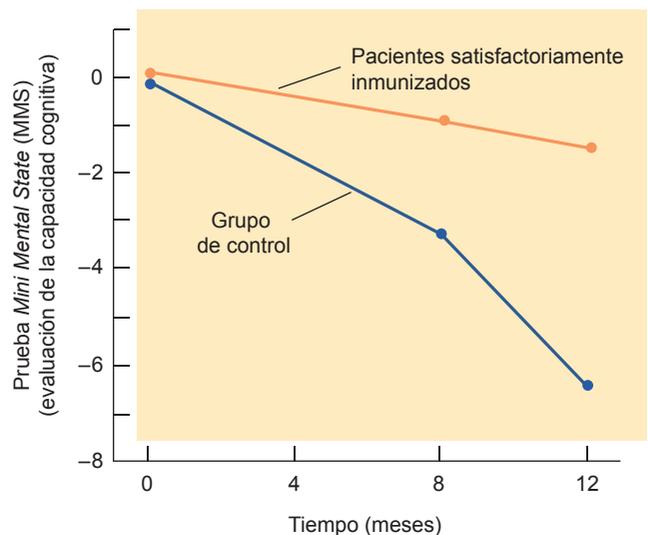
degeneración neural, lo que sugiere que la  $\gamma$ -secretasa desempeña un papel importante en el normal funcionamiento celular. En un estudio más reciente, realizado por Tong y cols. (2007), se ha encontrado que una inhibición moderada de la  $\gamma$ -secretasa tiene efectos terapéuticos, pero que una inhibición intensa tiene los efectos colaterales observados por Saura y cols., de modo que este enfoque sigue siendo prometedor.

En un ensayo clínico realizado con pacientes de Alzheimer se intentó destruir el  $A\beta$  sensibilizando el sistema inmunitario del paciente a esa proteína (Monson y Weiner, 2003). En un estudio de doble anonimato se les inyectó a 30 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada un fragmento de la proteína  $A\beta$ . Veinte de estos pacientes generaron anticuerpos frente al  $A\beta$ , lo que hizo que la enfermedad evolucionara más despacio, probablemente porque su sistema inmunitario comenzó a destruir el  $A\beta$  existente en su cerebro y a reducir la destrucción neuronal causada por la acumulación de esta proteína. Hock y cols. (2003) compararon la capacidad cognitiva de los pacientes que generaban anticuerpos  $A\beta$  con la de los que no los generaban. Como puede verse en la Figura 10.26, la producción de anticuerpos redujo significativamente el deterioro cognitivo (véase la **Figura 10.26**).

**Figura 10.26** ▶ Inmunización contra el  $A\beta$

El gráfico representa el efecto de la inmunización contra el  $A\beta$  en el declive cognitivo de pacientes que generaron anticuerpos  $A\beta$  (pacientes satisfactoriamente inmunizados) y los que no (grupo de control).

(Modificado de Hock, C. M., Konietzko, U., Streffer, J. R., Tracy, J., Signorell, A., Müller-Tillmans, B., Lemke, U., Hemke, K., Moritz, E., García, E., Wollmer, M. A., Umbricht, D., de Quervain, D. J. F., Hoffmann, M., Maddalena, A., Papassotiropoulos, A. y Nitsch, R. M. *Neuron*, 2003, 38, 547-554.)



Uno de los pacientes cuyo sistema inmunitario generó anticuerpos contra el A $\beta$  murió de una embolia pulmonar (un coágulo en un vaso sanguíneo de los pulmones). Nicoll y cols. (2003) examinaron el cerebro de este paciente y encontraron pruebas de que el sistema inmunitario había eliminado el A $\beta$  de muchas regiones de la corteza cerebral. Desafortunadamente, la inyección del antígeno de A $\beta$  produjo una reacción inflamatoria en el cerebro del cinco por ciento de los pacientes, por lo que se puso fin a la prueba clínica.

En un estudio de Nikolic y cols. (2007) se aplicó un método diferente para intentar inducir al sistema inmunitario a atacar al A $\beta$ . Se vacunó a ratones normales y a ratones EA con A $\beta$ , inyectándoles la proteína en la piel. Las vacunas estimularon el sistema inmunitario de los ratones a producir anticuerpos de A $\beta$ . No se observaron signos de neuropatología en ninguno de los animales y la cantidad de placas de A $\beta$  en el cerebro disminuyó.

## Esclerosis lateral amiotrófica

La **esclerosis lateral amiotrófica (ELA)** es un trastorno degenerativo que afecta a la médula espinal y a las neuronas motora de los pares craneales (Bruijn, Miller y Cleveland, 2004). La incidencia de esta enfermedad es aproximadamente de cinco de cada 100.000 personas. Los síntomas incluyen la espasticidad (aumento de la tensión muscular, que provoca movimientos rígidos y torpes), reflejos de estiramiento exagerados, debilidad y atrofia muscular progresiva y, finalmente, parálisis. Por lo general el paciente muere a los 5-10 años después de la aparición de la enfermedad, como resultado de un fallo de los músculos respiratorios. Los músculos que controlan los movimientos oculares quedan preservados. No es frecuente que las capacidades cognitivas resulten afectadas.

El 10 por ciento de los casos de ELA es hereditario, y el 90 por ciento restante es esporádico. En los casos hereditarios, un porcentaje comprendido entre el 10 y el 20 por ciento se debe a una mutación del gen que produce la enzima *superóxido dismutasa 1* (SOD1), localizado en el cromosoma 21. Esta mutación ocasiona una ganancia tóxica de función que lleva a desnaturalización y agregación de las proteínas, alteraciones del transporte axónico y disfunción mitocondrial. También afecta a la recaptación de glutamato al interior de los neurogliocitos, lo que aumenta el nivel extracelular de glutamato y origina excitotoxicidad en las neuronas motoras (Bossy-Wetzel, Schwarzenbacher y Lipton, 2004).

La principal causa de la ELA esporádica parece ser una anomalía de la edición del ARN. En la mayoría de los casos, las proteínas se producen en un proceso de dos etapas: una copia de un gen activo se transcribe a una cadena de ARN mensajero que luego se traduce

en una secuencia de aminoácidos en un ribosoma. Sin embargo, en algunos casos las enzimas alteran las moléculas de ARN entre la transcripción y la traducción, de modo que se produce una proteína diferente. En la ELA esporádica, la edición defectuosa del ARN que codifica una determinada subunidad del receptor de glutamato (GluR2) en las neuronas motoras tiene como resultado la producción de receptores AMPA glutamatérgicos que dejan pasar una elevada cantidad de iones de calcio al interior de estas neuronas. En consecuencia, las células mueren por excitotoxicidad.

Kawahara y cols. (2004) examinaron la médula espinal y el cerebro de cinco pacientes que habían fallecido de ELA y encontraron pruebas de anomalías en la edición del ARN en las neuronas motoras de la médula espinal de todos ellos. La edición de ARN en todas las neuronas motoras de las personas sin ELA era normal. Kuner y cols. (2005) produjeron una mutación genética en ratones que ocasionó la producción de receptores AMPA con una permeabilidad al calcio aumentada. Los ratones padecieron una degeneración de comienzo tardío de las motoneuronas de la médula espinal y alteraciones del movimiento similares a las de la ELA. Kawahara y cols. (2005) elaboraron un modelo animal de ELA insertando genes SOD1 humanos mutados en ratas. No encontraron pruebas de una edición de ARN anómala en las motoneuronas en degeneración de dichos animales, lo cual sugiere que la ELA esporádica y la familiar están causadas por mecanismos diferentes.

El único tratamiento farmacológico actual para la ELA es el riluzole, un fármaco que reduce la excitotoxicidad inducida por el glutamato, probablemente disminuyendo la liberación de glutamato. Los ensayos clínicos han encontrado que los pacientes tratados con riluzole viven por término medio entre uno y tres meses más que los que han recibido placebo (Bensimon, Lacomblez y Meininger, 1994). No obstante, un estudio realizado por Kaspar y cols. (2003) utilizando ratones con una mutación de la SOD1 conseguida mediante ingeniería genética proporciona cierta esperanza de conseguir un tratamiento más eficaz, al menos para la forma familiar de ELA. Estos investigadores inyectaron en los músculos de las patas de ratones un virus inocuo que contenía un gen que causa la producción del *factor del crecimiento seudoinsulínico-1* (IGF-1). El virus fue captado por los botones terminales de las motoneuronas y transportado mediante flujo axoplásmico retrógrado a los cuerpos celulares de dichas neuronas, localizadas en el asta ventral de la médula espinal. El gen insertado estimuló la producción de IGF-1, una proteína que

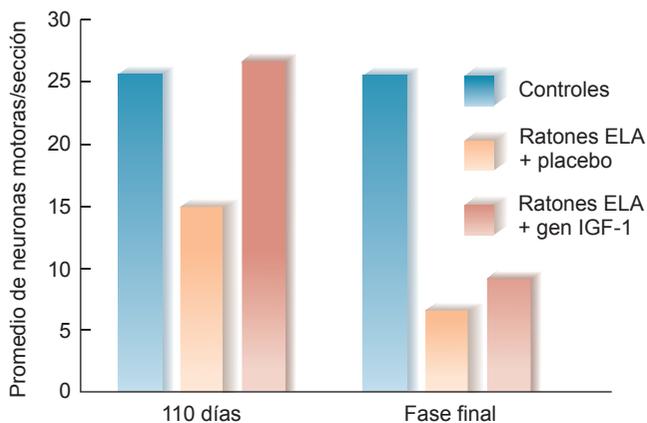
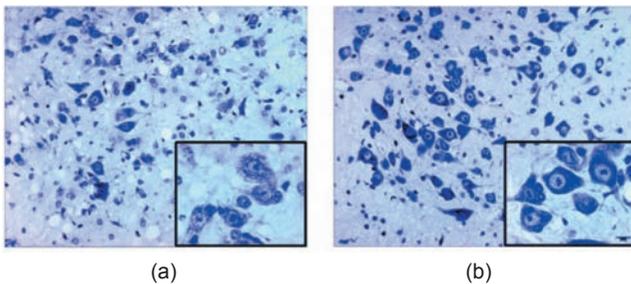
**esclerosis lateral amiotrófica (ELA)** Trastorno degenerativo que afecta a la médula espinal y a las neuronas motoras de los pares craneales.

ha demostrado prolongar la vida de las motoneuronas dañadas, al menos en parte bloqueando la activación de la caspasa. Los animales vivían un 30 por ciento más que los ratones tratados con placebo si el tratamiento se empezaba antes de que se manifestaran los síntomas físicos, y un 18 por ciento más si el tratamiento se empezaba después (véase la **Figura 10.27**). Las ventajas de este tratamiento son que el virus utilizado para insertar el gen en las motoneuronas es inocuo para los seres humanos al igual que para los ratones, y que la expresión del

### Figura 10.27 ▶ Factor de crecimiento pseudoinsulínico y ELA

Efecto de la inyección de un gen para el factor de crecimiento pseudoinsulínico (IGF-1) en las neuronas motoras raquídeas de ratones ELA (ratones con una mutación de la DSO-1 que produce los síntomas de la ELA). El gen de IGF-1 estaba ligado a un virus inocuo y se inyectó en un músculo de la pata, fue captado por los botones terminales y transportado de vuelta a las neuronas motoras, donde se produjo IGF-1. (a) Microfotografía de neuronas motoras raquídeas de ratones ELA de 110 días de edad a los que se les había inyectado placebo a los 60 días de edad. Las células están en proceso de degeneración. (b) Microfotografía de ratones ELA de 110 días de edad a los que se les había inyectado el gen de IGF-1. Las células están en estado normal. (c) Promedio de neuronas motoras observadas en cada sección de tejido a los 110 días de edad y en la fase final de la enfermedad.

(De Kaspar, B. K., Lladó, J., Sherkat, N., Rothstein, J. D. y Gage, F. H. *Science*, 2003, 301, 839-842. Copyright © 2003 por la American Association for the Advancement of Science. Reproducido con autorización.)



gen dura largo tiempo. Hasta ahora, los resultados de los ensayos clínicos con seres humanos no han sido concluyentes (Mitchell, Wokke y Borasio, 2007).

## Esclerosis múltiple

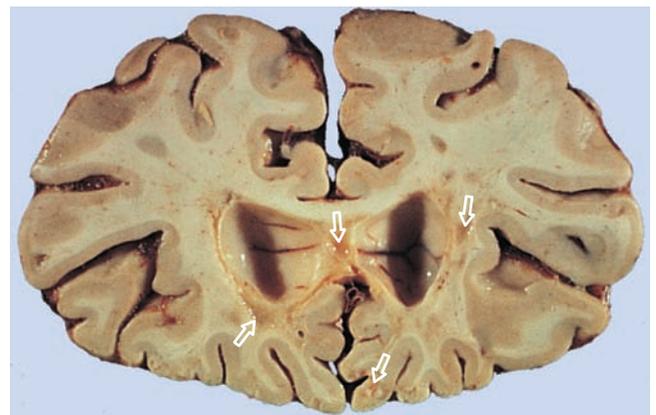
La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmunitaria desmielinizante. En localizaciones dispersas del sistema nervioso central el sistema inmunitario del paciente ataca la vaina de mielina dejando parches duros de residuos, llamados *placas escleróticas* (véase la **Figura 10.28**), de modo que la transmisión normal de los mensajes neurales a través de los axones desmielinizados se interrumpe. Puesto que el daño ocurre en la sustancia blanca que se localiza en todo el cerebro y en la médula espinal, se observa una gran diversidad de trastornos neurológicos.

La esclerosis múltiple afecta algo más a las mujeres que a los hombres y el trastorno suele manifestarse al final de la veintena o en la treintena. Las personas que pasan su infancia en lugares alejados del Ecuador son más vulnerables a dicha enfermedad que las que viven más cerca de este. Por lo tanto, es más probable que una enfermedad contraída durante la infancia en una región en la cual el virus está extendido haga que el sistema inmunitario del paciente ataque su propia mielina. Quizás un virus debilite la barrera hematoencefálica, permitiendo el paso de la proteína de mielina a la circulación general y sensibilizando en su contra al sistema inmunitario; o quizás el virus se una a la mielina. Por otra parte, las personas nacidas a finales del invierno o principios de la primavera tienen un alto riesgo, lo que sugiere que

### Figura 10.28 ▶ Esclerosis múltiple

Sección de tejido del cerebro de un paciente que padeció esclerosis múltiple. Las flechas señalan las placas escleróticas en la sustancia blanca.

(Cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)



las infecciones contraídas por una mujer embarazada (por ejemplo, una enfermedad vírica contraída durante el invierno) pueden asimismo aumentar la vulnerabilidad a esta enfermedad. En cualquier caso, es un proceso de larga duración, que pervive muchas décadas.

Solo dos tratamientos de la esclerosis múltiple ofrecen cierta esperanza. El primero es el *interferón  $\beta$* , una proteína que modula la reactividad del sistema inmunitario. Se ha comprobado que la administración del interferón  $\beta$  reduce la frecuencia y la gravedad de las crisis y retrasa la progresión de la discapacidad neurológica en algunos pacientes con esclerosis múltiple (Aranson, 1999). Sin embargo, el tratamiento solo es eficaz en parte. Otro tratamiento relativamente eficaz es el *acetato de glatiramer* (también conocido como copaxone o copolímero-1). El acetato de glatiramer es una mezcla de péptidos sintéticos compuesta a partir de secuencias aleatorias de los aminoácidos tirosina, glutamato, alanina y lisina. Este compuesto se produjo por primera vez en un intento de inducir los síntomas de la esclerosis múltiple en animales de laboratorio.

Una enfermedad desmielinizante inducida experimentalmente denominada *encefalitis alérgica experimental (EAE)* se puede producir en animales de laboratorio inyectándoles una proteína que se encuentra en la mielina. El sistema inmunitario se sensibiliza entonces a la proteína de mielina y ataca la vaina de mielina del animal. El acetato de glatiramer resultó hacer justo lo contrario: en vez de *causar* la EAE, impidió que ocurriera, al parecer estimulando ciertas células del sistema inmunitario para que segregaran sustancias químicas antiinflamatorias, tales como *interleucina-4*, la cual suprime la actividad de las células inmunitarias que de otra manera atacarían la mielina del paciente (Farina y cols., 2005). Como se podría esperar, los investigadores probaron el acetato de glatiramer en pacientes con esclerosis múltiple y encontraron que el fármaco reducía los síntomas de los pacientes que presentaban la forma de recaída-remisión de la enfermedad: aparición periódica de síntomas neurológicos seguida de remisión parcial. El fármaco ya está aprobado para el tratamiento de este trastorno. En un estudio de neuroimagen estructural, realizado por Sormani y cols. (2005), se encontró una reducción del 20-54 por ciento de las lesiones de la sustancia blanca en un 95 por ciento de los pacientes tratados con acetato de glatiramer.

Aunque el interferón  $\beta$  y el acetato de glatiramer proporcionan cierta mejoría, ningún tratamiento detiene la progresión de la EM. Se siguen necesitando mejores tipos de terapia. Dado que los síntomas de la EM suelen ser episódicos —aparición de síntomas nuevos o empeoramiento de los existentes seguido de recuperaciones parciales— los pacientes y su familia a menudo atribuyen los cambios en los síntomas a cualquier hecho que haya

ocurrido recientemente. Por ejemplo, si el paciente ha tomado una nueva medicación o ha iniciado una nueva dieta y los síntomas empeoran, el paciente achacará ese empeoramiento a la medicación o a la dieta. Al contrario, si el paciente mejora, lo atribuirá a esa medicación o esa dieta.

## Síndrome de Korsakoff

El último trastorno degenerativo que vamos a comentar, el síndrome de Korsakoff, no es ni hereditario ni contagioso, sino que está causado por factores ambientales, que habitualmente (pero no siempre) implican al alcoholismo crónico. En realidad, el trastorno es consecuencia de una deficiencia de tiamina (vitamina B<sub>1</sub>) provocada por el alcoholismo (Adams, 1969; Haas, 1988). Debido a que los alcohólicos obtienen una cantidad sustancial de calorías procedentes del alcohol que ingieren, suelen seguir una dieta deficiente y, en consecuencia, su ingesta de vitaminas es baja. Además, el alcohol interfiere en la absorción intestinal de la tiamina. El déficit resultante produce daño cerebral. La tiamina es esencial para una etapa del metabolismo: la carboxilación del piruvato, un producto intermedio en la degradación de los carbohidratos, las grasas y los aminoácidos. A veces el síndrome de Korsakoff se da en personas que han estado gravemente mal nutridas y luego han recibido una inyección intravenosa de glucosa. La repentina disponibilidad de glucosa para las células del cerebro sin la tiamina adecuada para metabolizarla daña las células, posiblemente debido a que acumulan piruvato. De aquí

### Figura 10.29 ▶ Síndrome de Korsakoff

Sección del cerebro que muestra la degeneración de los cuerpos mamilares en un paciente con síndrome de Korsakoff.

(Cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon.)



que la práctica médica habitual sea administrar tiamina junto con glucosa intravenosa a los pacientes con malnutrición grave.

Como se estudió en el Capítulo 8, el daño cerebral que ocurre en el síndrome de Korsakoff causa

amnesia anterógrada. Aunque se observa degeneración en muchas partes del cerebro, el daño que caracteriza este trastorno se produce en los cuerpos mamilares, localizados en la base del cerebro, en el hipotálamo posterior (véase la **Figura 10.29**).

## Resumen intermedio

### Trastornos degenerativos

Las encefalopatías espongiiformes transmisibles tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el *scrapie* y la encefalopatía espongiiforme bovina («mal de las vacas locas») son excepcionales entre las enfermedades contagiosas: están producidas por una molécula proteica simple, no por un virus o un microbio. La secuencia de aminoácidos de la proteína prión normal (PrPc) y la de la proteína prión infecciosa (PrPSc) son idénticas, pero su forma tridimensional difiere en cómo están plegadas. De alguna manera, la existencia de una proteína prión desnaturalizada en una neurona hace que las proteínas prión normales se desnaturalicen y entonces comienza una reacción en cadena. La transformación de la PrPc en PrPSc destruye la célula, al parecer activando la apoptosis. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es hereditaria así como transmisible, pero la forma más frecuente es esporádica —de origen desconocido—. La proteína prión normal puede jugar un papel en el desarrollo neural y en la neurogénesis, las cuales a su vez pueden afectar el establecimiento y mantenimiento de las memorias a largo plazo.

La enfermedad de Parkinson se debe a la degeneración de las neuronas secretoras de dopamina de la sustancia negra que envían axones a los núcleos basales. El estudio de formas hereditarias poco frecuentes de la enfermedad de Parkinson ha puesto de manifiesto que la muerte de estas neuronas se produce por la agregación de una proteína desnaturalizada, la  $\alpha$ -sinucleína. Una mutación produce  $\alpha$ -sinucleína defectuosa y otra produce *parkin* defectuoso, una proteína que ayuda a etiquetar las proteínas anómalas para que las destruyan los proteosomas. Ciertas toxinas también pueden desencadenar la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína, lo cual sugiere que las formas no hereditarias de la enfermedad pueden deberse a sustancias tóxicas ambientales. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede consistir en administración de L-dopa, implantación de neuronas dopaminérgicas fetales en los núcleos basales, destrucción estereotáxica de una parte del globo pálido o del subtálamo e implantación de electrodos que permiten que el paciente se estimule eléctricamente el subtálamo. Los trasplantes fetales de neuronas dopaminérgicas han tenido menos éxito del que se esperaba inicialmente, pero los trasplantes de células madre neurales son más prometedores. Un ensayo clínico de

terapia genética dirigida a reducir la activación del núcleo subtalámico ha obtenido resultados esperanzadores.

La enfermedad de Huntington, un trastorno hereditario dominante autosómico, produce la degeneración del núcleo caudado y el putamen. La huntingtina mutante se desnaturaliza y forma conglomerados que se acumulan en el núcleo de las neuronas gabérgicas del putamen. Aunque el efecto primordial de la huntingtina mutante es una ganancia de función tóxica, parece ser que la enfermedad también implica una pérdida de función: la huntingtina normal facilita la producción y el transporte de BDNF, una proteína necesaria para la supervivencia de las neuronas en el estriado. Los datos también sugieren que los cuerpos de inclusión tienen una función protectora y que el daño se debe a la huntingtina mutante dispersa en toda la célula. Un estudio con animales de laboratorio en el que se transfirió un pequeño ARN de interferencia dirigido al gen de la *htt* sugiere que esta aproximación podría ser fructífera.

La enfermedad de Alzheimer, otro trastorno degenerativo, afecta a una región mucho mayor del cerebro: el proceso de la enfermedad acaba por destruir la mayor parte del hipocampo y la sustancia gris cortical. En el cerebro de las personas afectadas se encuentran muchas placas amiláceas, que contienen un núcleo de la forma larga de la proteína  $A\beta$  desnaturalizada, rodeado de axones y dendritas en degeneración, y ovillos neurofibrilares, compuestos por neuronas en proceso de extinción que contienen acumulaciones intracelulares de filamentos entrelazados de proteína tau. Las formas hereditarias de la enfermedad de Alzheimer implican genes defectuosos de la proteína precursora amilácea (PPA), las secretasas que seccionan la PPA en fragmentos más pequeños, o la apolipoproteína E (ApoE), una glucoproteína implicada en el transporte del colesterol y en la restauración de las membranas celulares. Un tratamiento prometedor es la vacunación contra la  $A\beta$ . La administración transcutánea del antígeno puede proporcionar un modo de evitar que se desencadene una reacción inflamatoria. En algunos pacientes tratados con fármacos anticolinérgicos o fármacos que actúan como antagonistas NMDA se observa una reducción temporal de los síntomas. El ejercicio físico y la actividad intelectual al parecer retrasan el comienzo de la enfermedad de Alzheimer; mientras que la obesidad, un nivel alto de colesterol y la diabetes son factores de riesgo significativos.

La esclerosis lateral amiotrófica es un trastorno degenerativo que daña a las neuronas motoras. El 10 por ciento de los casos son hereditarios, causados por una mutación del gen de SOD1; el 90 por ciento restante son casos esporádicos. La causa principal de la ELA parece ser una anomalía en la edición del ARN, lo que desemboca en la producción de subunidades del receptor AMPA que permiten la entrada de una cantidad excesiva de calcio en las células. El único tratamiento farmacológico es el riluzole, un fármaco que reduce la excitotoxicidad inducida por el glutamato. La introducción mediante un virus de un gen del IGF-1 puede convertirse en un útil modelo animal de la ELA.

La esclerosis múltiple, una enfermedad desmielinizante, se caracteriza por crisis periódicas de síntomas neurológicos, que habitualmente remiten en parte entre crisis. Según

parece, el daño está causado por el sistema inmunitario, que ataca a la proteína contenida en la mielina. La mayoría de los investigadores opinan que una infección vírica en una etapa temprana de la vida sensibiliza de algún modo al sistema inmunitario contra la proteína de la mielina. Los únicos tratamientos eficaces de la EM son el interferón  $\beta$  y el acetato de glatiramer, una mezcla de péptidos sintéticos que parece estimular a determinadas células inmunitarias para que segreguen sustancias antiinflamatorias.

El síndrome de Korsakoff suele ser consecuencia de un abuso crónico de alcohol, pero también puede deberse a malnutrición que desemboca en una deficiencia de tiamina. Las lesiones cerebrales son más evidentes en los cuerpos mamilares, pero también se observan lesiones en otras muchas partes del cerebro.

## TRASTORNOS CAUSADOS POR ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Varios trastornos neurológicos pueden estar causados por enfermedades infecciosas transmitidas por bacterias, hongos u otros parásitos o virus. Los más frecuentes son la encefalitis y la meningitis. La **encefalitis** es una infección que invade la totalidad del cerebro. Suele deberse a un virus transmitido por los mosquitos, que adquieren el agente infeccioso de caballos, aves o roedores. Los síntomas de la encefalitis aguda incluyen fiebre, irritabilidad y náuseas, que a menudo se siguen de convulsiones, delirio y signos de daño cerebral tales como afasia o parálisis. Desafortunadamente, no existe un tratamiento específico sino cuidados paliativos, y en un 15-20 por ciento de los casos el desenlace es mortal, mientras que el 20 por ciento de los supervivientes presentan algunos síntomas neurológicos residuales.

También puede provocar encefalitis el **virus del herpes simple**, que es la causa del herpes labial (o «calenturas») que la mayoría de las personas padecen en los labios o alrededor de vez en cuando. Normalmente, los virus viven tranquilamente en los nódulos de los *ganglios del nervio trigémino* en el quinto par craneal que contiene los cuerpos celulares de las neuronas somatosensitivas que inervan la cara. Los virus proliferan periódicamente, descendiendo hasta el final de las fibras nerviosas, donde causan ampollas que se desarrollan en las membranas mucosas. Lamentablemente, a veces (aunque no es frecuente) viajan en sentido contrario hacia el cerebro. El herpes de la encefalitis es una enfermedad grave: el virus ataca en particular los lóbulos frontal y temporal, y puede dañarlos gravemente.

Otras dos formas de encefalitis vírica nos pueden resultar conocidas: la polio y la rabia. La **poliomielitis**

**anterior aguda** («polio») afortunadamente es muy poco frecuente en los países desarrollados desde que se inventaron vacunas que inmunizan contra la enfermedad. El virus lesiona específicamente neuronas motoras del cerebro y la médula espinal: las neuronas de la corteza motora primaria; de los núcleos motores del tálamo, hipotálamo y tronco cerebral; del cerebelo y de las astas ventrales de la sustancia gris de la médula espinal. Sin duda, estas neuronas motoras contienen alguna sustancia química que, o bien atrae los virus, o bien de alguna manera hace que los virus les resulten letales.

La **rabia** está causada por un virus que se transmite directamente por la saliva de un mamífero infectado a la carne de una persona mediante una mordedura. El virus viaja a través de los nervios periféricos hasta el sistema nervioso central y allí causa graves lesiones. También se desplaza a órganos periféricos tales como las glándulas salivales, lo que hace posible que el virus pueda transmitirse a otro huésped. Los síntomas incluyen un corto periodo de fiebre y dolor de cabeza, seguido por ansiedad, exceso de movimientos y habla, dificultades para tragar, trastornos de los movimientos, dificultades para hablar, convulsiones, confusión y, finalmente, la muerte tras dos o siete días de la aparición de los síntomas. El virus tiene una afinidad especial por las células del cerebelo y del hipocampo; y las lesiones del hipocampo probablemente expliquen los cambios emocionales que se observan en los síntomas iniciales.

**encefalitis** Inflamación del cerebro. Provocada por virus, bacterias o sustancias químicas tóxicas.

**virus del herpes simple** Virus que normalmente causa el herpes labial, pero que también puede causar daño cerebral.

**poliomielitis anterior aguda** Enfermedad vírica que destruye las neuronas motoras del cerebro y la médula espinal.

**rabia** Enfermedad vírica letal que produce daño cerebral. Por lo general se transmite por el mordisco de un animal infectado.

Afortunadamente, el periodo de incubación de la rabia dura varios meses, mientras el virus asciende a través de los nervios periféricos. (Si la mordedura se recibe en la cara o en el cuello, el período de incubación será mucho más corto debido a que el virus tiene que viajar una distancia menor para alcanzar el cerebro). Durante el periodo de incubación, se puede recibir una vacuna que inmuniza contra la enfermedad: el propio sistema inmunitario de la persona llega a destruir el virus antes de que este alcance el cerebro.

Varias enfermedades infecciosas originan daño cerebral aunque básicamente no son enfermedades del sistema nervioso central. Una de ellas es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Las autopsias han revelado que al menos en el 75 por ciento de las personas que mueren de sida se observan lesiones cerebrales (Levy y Bredesen, 1989). Estas a menudo desembocan en un síndrome llamado *complejo demencia sida* (CDS), que se caracteriza por daños sinápticos y muerte neuronal en el hipocampo, la corteza cerebral y los núcleos basales (Mattson, Haughey y Nath, 2005). El daño cerebral produce pérdida de funciones cognitivas y motoras y es la principal causa de deterioro cognitivo en pacientes menores de 40 años. En la fase inicial, el paciente puede volverse olvidadizo, pensar y razonar más lentamente y tener dificultades para encontrar la palabra apropiada (anomia). En la fase final, se vuelve prácticamente mudo. Las alteraciones motoras pueden comenzar por temblor y dificultades para realizar movimientos complejos, pero después pueden progresar tanto que el paciente queda postrado (Maj, 1990).

Durante varios años a los investigadores les ha intrigado el hecho de que si bien el sida, por supuesto, causa daños neurales, las neuronas en sí mismas no resultan infectadas por el virus VIH (el organismo responsable de la enfermedad). En vez de ello, el CDS está causado por la cubierta de glucoproteína gp120 que reviste el ARN responsable de la infección del sida. El gp120 se une con otras proteínas que activan la apoptosis o

«suicidio» celular (Mattson, Haughey y Nath, 2005; Alirezai y cols., 2007).

Otra categoría de enfermedades infecciosas del cerebro implica la inflamación de las meninges, las capas de tejido conjuntivo que rodean el sistema nervioso central. La **meningitis** puede deberse a la acción de un virus o una bacteria. Los síntomas de todos sus tipos incluyen dolor de cabeza, rigidez de cuello y, dependiendo de la gravedad del trastorno, convulsiones, confusión o pérdida de conciencia y, en ocasiones, la muerte. La rigidez del cuello es uno de los síntomas más importantes. Los movimientos del cuello hacen que las meninges se estiren y, puesto que están inflamadas, el estiramiento produce un intenso dolor. Por tanto, los pacientes se resisten a mover el cuello.

El tipo más frecuente de meningitis vírica no suele ocasionar lesiones cerebrales significativas. Sin embargo, diversas formas de meningitis bacteriana sí lo hacen. La causa habitual es que se propague una infección desde el oído medio al cerebro, que se produzca una infección en el cerebro debido a un traumatismo craneoencefálico o que haya émbolos que se han desplazado desde una infección bacteriana en las cavidades del corazón. Con frecuencia esta infección se debe a agujas hipodérmicas contaminadas, por lo tanto, los drogadictos tienen mayor riesgo de contraer meningitis (al igual que otras muchas enfermedades). La inflamación de las meninges puede dañar al cerebro al interferir la circulación sanguínea o al bloquear el flujo del líquido cefalorraquídeo en el espacio subaracnoideo, causando hidrocefalia. Además, los pares craneales pueden resultar afectados. Afortunadamente, las meningitis bacterianas por lo general pueden tratarse eficazmente con antibióticos. Por supuesto, un diagnóstico precoz y un tratamiento rápido son esenciales, dado que ni los antibióticos ni otro tratamiento conocido pueden subsanar un cerebro dañado.

**meningitis** Inflamación de las meninges. Puede deberse a un virus o a una bacteria.

## Resumen intermedio

### Trastornos causados por enfermedades infecciosas

Las enfermedades infecciosas pueden dañar el cerebro. La encefalitis, habitualmente causada por un virus, afecta a todo el cerebro. Un tipo se debe al virus del herpes simple, que infecta los ganglios del nervio trigémino de la mayoría de la población. Este virus tiende a atacar los lóbulos frontal y temporal. El virus de la polio ataca a las neuronas motoras del cerebro y la médula espinal, provocando alteraciones motoras o incluso parálisis. El virus de la rabia,

que se contrae por la mordedura de un animal, viaja a través de los nervios periféricos y ataca al cerebro, particularmente al cerebelo y el hipocampo. La infección del sida también produce daño cerebral cuando la cubierta de la proteína gp120 del virus VIH se une con otras proteínas que desencadenan la apoptosis. La meningitis es una infección de las meninges causada por virus o por bacterias. El tipo bacteriano, que suele ser el más grave, por lo general se debe a una infección del oído, un traumatismo craneoencefálico o un émbolo procedente de una infección del corazón.

## LECTURAS RECOMENDADAS

Bossy-Wetzel, E., Schwarzenbacher, R. y Lipton, S. A.: «Molecular pathways to neurodegeneration». *Nature Medicine*, 2004, 10, S2-S9.

Hardy, J.: «Toward Alzheimer therapies based on genetic knowledge». *Annual Review of Medicine*, 2004, 55, 15-25.

Moore, D. J., West, A. B., Dawson, V. L. y Dawson, T. M.: «Molecular pathophysiology of Parkinson's disease». *Annual Review of Neuroscience*, 2005, 28, 57-87.

Ropper, A. H. y Brown, R. H.: *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 8ª ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2005.

Weissmann, C. y Aguzzi, A.: «Approaches to therapy of prion diseases». *Annual Review of Medicine*, 2005, 56, 321-344.

## OTROS RECURSOS

Para ampliar la revisión y práctica del tema tratado en este capítulo, visite [www.mypsyckit.com](http://www.mypsyckit.com). En *MyPsychKit* puede hacer tests de práctica y recibir un plan de estudio personalizado que le ayude en su revisión. También puede disponer de cantidad de animaciones, tutorías y

enlaces web. Incluso puede realizar la revisión utilizando la versión electrónica interactiva de este libro de texto. Para acceder a *MyPsychKit* ha de registrarse. Para más información, consulte en [www.mypsyckit.com](http://www.mypsyckit.com).



Capítulo

# 11

## Esquizofrenia y trastornos afectivos

### Sumario

#### ■ Esquizofrenia

Descripción

Herencia

Farmacología de la esquizofrenia:  
la hipótesis dopaminérgica

La esquizofrenia en tanto que  
trastorno neurológico

*Resumen intermedio*

#### ■ Trastornos afectivos graves

Descripción

Herencia

Tratamientos biológicos

Hipótesis monoaminérgica

Amígdala y corteza prefrontal:  
función del transportador de  
serotonina

Función de la neurogénesis

Función de los ritmos circadianos

*Resumen intermedio*

L. se había convertido en un residente permanente del hospital local. Al principio, sus padres confiaban 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.

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 a fin de poder guardar su propia comida, que decía preferir a la comida «contaminada con pesticidas» que comían sus padres. Sus notas escolares, nunca 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 claramente psicótico. Oía voces que le hablaban y a veces sus padres podían oírle gritando a las voces que se fueran. Estaba convencido de que sus padres intentaban envenenarle y solo comía alimentos precintados que abría él mismo. Aunque cuidaba su aseo personal —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, la insultó cruelmente y se precipitó por las escaleras hacia ella. La 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. Esta 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 internarlo. 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 con frecuencia 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 pronosticado su médico. Las voces seguían hablándole de vez en cuando, 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 averiguó 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 al parecer L. es 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 y hasta podría ser peor. Todo lo que podemos hacer es intentar tratar los síntomas con otro fármaco, como hemos estado haciendo. Lo cierto 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 texto se ha centrado en la fisiología de la conducta normal, adaptativa. En los tres últimos capítulos se resumen las investigaciones sobre la naturaleza y la fisiología de los síndromes que se caracterizan por una conducta no adaptativa: los trastornos mentales y la drogadicción. Los síntomas de los

trastornos mentales incluyen conducta social anómala o inapropiada; pensamientos ilógicos, incoherentes u obsesivos; respuestas emocionales inadecuadas, tales 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 cerebro, tanto estructurales como bioquímicas.

En este capítulo se analizan dos trastornos mentales graves: la esquizofrenia y los trastornos afectivos mayores. En el Capítulo 12 se revisan los trastornos de ansiedad, el autismo, el trastorno de déficit de atención y los trastornos ocasionados por el estrés. El Capítulo 13 se dedica a la drogadicción.

## ESQUIZOFRENIA

### Descripción

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que afecta aproximadamente al uno por ciento de la población mundial. Su coste económico para la sociedad es enorme: en EE UU supera al de todos los cánceres (Thaker y Carpenter, 2001). El hecho de que se describan sus síntomas en las escrituras antiguas indica que este trastorno se ha reconocido 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). *Esquizofrenia* quizás sea el término psicológico que más se ha utilizado impropriamente. Literalmente significa «mente escindida», pero *no* implica personalidad dividida o múltiple. Se dice 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. Eugen Bleuler (1911—1950), quien acuñó el término, pretendía referirse a una ruptura con la realidad, producida por la desorganización de las diversas funciones mentales, de modo que pensamientos y sentimientos por lo general ya no van al unísono.

La **esquizofrenia** se caracteriza por tres categorías de síntomas: positivos, negativos y cognitivos (Mueser y McGurk, 2004). Los **síntomas positivos** se hacen patentes por su presencia e 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 porque 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 cree (por ejemplo) que otros le están controlando mediante medios tales como un radar o un minúsculo receptor de radio implantado en su cerebro.

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 reprenden por sus acciones indignas, y otras, solo son frases sin sentido. Las alucinaciones olfativas son también bastante frecuentes. A menudo contribuyen al delirio de que otras personas están intentando envenenar al individuo con un gas (véase la *Tabla 11.1*).

En contraposición a los síntomas positivos, los **síntomas negativos** de la esquizofrenia se caracterizan por la ausencia de conductas normales: falta de reactividad emocional, habla escasa, falta de iniciativa y constancia, *anhedonia* (incapacidad para experimentar placer) y aislamiento social. Los **síntomas cognitivos** de la esquizofrenia se relacionan estrechamente con los síntomas negativos y pueden deberse a anomalías en las mismas regiones del cerebro. Estos síntomas abarcan dificultades para mantener la atención, baja *velocidad psicomotriz* (capacidad para realizar con rapidez y soltura movimientos de los dedos, manos y piernas), dificultades de aprendizaje y memoria, razonamiento abstracto deficiente y escasa capacidad de resolución de problemas.

**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.

**síntoma cognitivo** Síntoma de esquizofrenia que implica alteraciones cognitivas, tales como dificultad en mantener la atención, problemas de aprendizaje y memoria, pensamiento abstracto deficiente y escasa capacidad de resolver problemas.

**Tabla 11.1** ▶ Síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia

**SÍNTOMAS ESQUIZOFRÉNICOS**

**Positivos**

Alucinaciones  
Trastornos del pensamiento  
Delirios  
de persecución  
de grandeza  
de control

**Negativos**

Falta de reactividad emocional  
Habla escasa  
Falta de iniciativa y constancia  
Anhedonia  
Aislamiento social

**Cognitivos**

Dificultad para mantener la atención  
Baja velocidad psicomotriz  
Dificultades de aprendizaje y memoria  
Pensamiento abstracto deficiente  
Resolución de problemas deficiente

Los síntomas negativos y los cognitivos no son específicos de la esquizofrenia: se observan también en muchos trastornos neurológicos que implican daño cerebral, especialmente de los lóbulos frontales. Como se expondrá más adelante en este capítulo, los síntomas positivos al parecer implican un exceso de actividad en ciertos circuitos neurales en los que participa la dopamina como neurotransmisor; mientras que los síntomas negativos y los cognitivos parecen deberse a procesos evolutivos o degenerativos que alteran el funcionamiento normal de ciertas regiones cerebrales (véase la **Tabla 11.1**).

Los síntomas de la esquizofrenia suelen manifestarse de forma gradual y lenta, a lo largo de un período de tres a cinco años. Los síntomas negativos son los que primero aparecen, seguidos de los cognitivos. Los síntomas positivos comienzan varios años más tarde. Como se explicará más adelante, esta progresión de síntomas proporciona algunas pistas sobre la naturaleza de las anomalías cerebrales que los causan.

## 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, cabría esperar que este trastorno se manifestara en, al menos, el 75 por ciento de los hijos de dos padres con esquizofrenia 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.

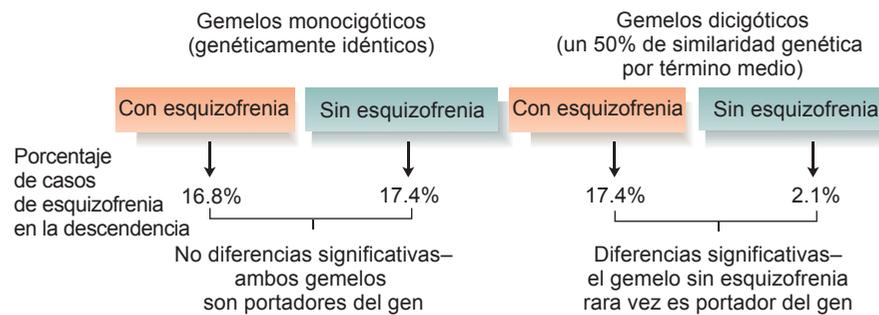
Si la hipótesis de la vulnerabilidad es acertada, podría esperarse que algunos individuos fueran portadores de un «gen de la esquizofrenia» pero que este no se manifestara; es decir, su entorno sería tal que la esquizofrenia nunca se desencadenaría. Uno de tales individuos sería el miembro sin esquizofrenia 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 con esquizofrenia y 17,4 por ciento en los padres sin esquizofrenia. En cuanto a los gemelos dicigóticos, los porcentajes eran el 17,4 por ciento 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 padecerla (véase la **Figura 11.1**).

Otro factor genético es la edad de los padres (Brown y cols., 2002; Sipos y cols., 2004). Varios estudios han encontrado que los hijos de padres mayores tienen más probabilidades de llegar a padecer esquizofrenia. La mayoría de los investigadores opinan que el aumento de la incidencia de la esquizofrenia se debe a mutaciones en los espermatoцитos, las células que producen el esperma. Estas células se dividen cada 16 días después de la pubertad, lo que significa que se han dividido aproximadamente 540 veces al llegar a los 35 años. En contraposición, los ovocitos de la mujer se dividen 23 veces antes del momento del nacimiento y solo una vez después de este. Como la probabilidad de un error de transcripción en las réplicas de ADN cuando se divide una célula aumenta con el número de divisiones celulares, un aumento de los errores de transcripción 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

Figura 11.1 ▶ Herencia y esquizofrenia

En el diagrama se resumen los datos que indican que se puede tener un «gen de la esquizofrenia» que no se manifiesta.



se han encontrado varios candidatos. En la revisión realizada por Crow (2007) se indica que se han hallado pruebas de ligamiento respecto a la vulnerabilidad a la esquizofrenia en 21 de los 23 pares de cromosomas, pero muchos de los resultados no se han replicado. Hasta ahora, no se ha demostrado que un único gen cause por sí mismo esquizofrenia del modo en que las mutaciones de los genes de la  $\gamma$ -secretasa o de la proteína precursora amilácea parecen producir la enfermedad de Alzheimer. Walsh y cols. (2008) sugieren que una gran cantidad de mutaciones poco frecuentes intervienen en el desarrollo de la esquizofrenia. Por ejemplo, se han encontrado mutaciones del *DISC1* (*disrupted in schizophrenia 1*), un gen implicado en la regulación de la migración neuronal durante el desarrollo, en algunas familias con una alta incidencia de esquizofrenia (Chubb y cols., 2008). Las mutaciones que afectan a la diferenciación y la proliferación neuronal, la guía de los axones durante el desarrollo del cerebro, la integración de los componentes de los receptores de neurotransmisores y los factores que controlan el establecimiento de sinapsis podrían ser la razón de la vulnerabilidad a la esquizofrenia en diferentes familias, pero los estudios genéticos de extensas poblaciones podrían no advertir estas mutaciones.

Tsankova y cols. (2007) sugieren que mecanismos epigenéticos, así como mutaciones, pueden contribuir al desarrollo de la esquizofrenia. Los mecanismos *epigenéticos* («sobre los genes») controlan la expresión de los genes. Las largas cadenas de ADN que constituyen los cromosomas envuelven una serie de proteínas, llamadas *histonas*. Grupos de átomos se pueden unir a los aminoácidos de las proteínas histonas y cambiar sus características. Por ejemplo, cuando los grupos metilo ( $-\text{CH}_3$ ) se unen a las proteínas histonas, las regiones de ADN enrolladas a su alrededor se ciñen más estrechamente, lo que impide la traducción de estas regiones en ARN mensajero. Así pues, la metilación de las proteínas histonas impide la expresión de determinados genes. (Otros grupos de átomos pueden asimismo unirse a las proteínas

histonas y, o bien inhibir, o bien favorecer la expresión de los genes). Muchos cambios epigenéticos se inician debido a sucesos ambientales, como por ejemplo la exposición a toxinas, y algunos de ellos se pueden transmitir a la descendencia. Tsankova y su equipo observaron que el análisis del tejido cerebral de pacientes con esquizofrenia fallecidos sugiere que los cambios epigenéticos podrían explicar el descenso de expresión de reelina, una proteína implicada en la migración neuronal.

Gran parte del genoma humano está formado por secuencias de bases que producen ARN no codificante (ARNnc) (del inglés *non-coding RNA*, ncRNA) —moléculas de ARN que no conduce a la producción de proteínas—. Aunque aún se sabe relativamente poco sobre el ARNnc, parece ser que juega un papel regulando diversos mecanismos celulares (Szymansky y cols., 2005). Así, muchos ARNnc se producen tan solo en ciertos tipos de células o en ciertos momentos del desarrollo prenatal o posnatal, algunos pueden unirse a proteínas y alterar sus propiedades, otros pueden estimular el transporte de proteínas a determinadas localizaciones en el interior de la célula y otros pueden activar o desactivar la expresión de genes que codifican proteínas. Debido a que la síntesis de muchos ARNnc está controlada por factores ambientales, pueden estar involucrados en alteraciones ambientales de la expresión genética. Las anomalías de los ARNnc pueden ocasionar una cantidad excesiva o inadecuada de proteínas normales durante períodos críticos del desarrollo, lo cual podría tener efectos tan nocivos como los causados por las proteínas mutantes (Perkins, Jeffries y Sullivan, 2005).

## 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 aceptada por los investigadores

ha sido la *hipótesis dopaminérgica*, la cual sostiene que los síntomas positivos de la esquizofrenia se originan por un exceso de actividad de sinapsis entre neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y neuronas del 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 traumatismo quirúrgico parecía reducir asimismo la ansiedad. Una empresa farmacéutica francesa elaboró un compuesto análogo, denominado **clorpromacina**, que parecía ser aún más eficaz (Snyder, 1974). La clorpromacina se probó en sujetos que padecían diversos trastornos mentales: manía, depresión, ansiedad, neurosis y esquizofrenia (Delay y Deniker, 1952a, 1952b). El fármaco no resultó ser 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 fuera innecesaria una estancia prolongada en el hospital para muchos de ellos (de los pacientes, claro está). La eficacia de los fármacos antipsicóticos se ha demostrado en muchos estudios de doble ciego (Baldessarini, 1977). Estos fármacos realmente suprimen, o al menos disminuyen, los síntomas positivos del paciente. Los 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. Desde que se descubrió la clorpromacina se han elaborado 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  $D_2$  y  $D_3$  (Creese, Burt y Snyder, 1976; Strange, 2008).

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: 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 sustancias 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 expuso en el Capítulo 8, los sistemas más importantes de neuronas dopaminérgicas se originan en dos grupos de 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, que comienza en el área tegmental ventral y finaliza en el núcleo *accumbens* y la amígdala, la vía que se relacione con los síntomas positivos de la esquizofrenia. Como se explicó en el Capítulo 8, la actividad de las sinapsis dopaminérgicas del núcleo *accumbens* parece ser un eslabón esencial en el proceso de refuerzo cerebral. Las drogas que actúan como agonistas en estas sinapsis (por ejemplo, la cocaína y las anfetaminas) refuerzan intensamente la conducta y, si se ingieren dosis altas, producen asimismo los síntomas positivos de la esquizofrenia. Quizás estos dos efectos de las drogas guarden una relación. Si los mecanismos cerebrales del refuerzo se activaran en momentos inadecuados, las conductas inadecuadas —entre ellas, los 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 neurales del refuerzo llegaran a activarse mientras tienen lugar esos pensamientos tenderíamos a tomarlos más en serio y, con el tiempo, se podrían desarrollar auténticos delirios. Fibiger (1991) sugiere que los delirios paranoides pueden deberse a un aumento de la actividad del *input* dopaminérgico que recibe la amígdala. Como vimos en el Capítulo 6, la amígdala participa en las respuestas emocionales condicionadas que producen los estímulos aversivos. Por tanto, la amígdala recibe una densa proyección procedente del sistema dopaminérgico mesolímbico, así que la sugerencia de Fibiger en verdad es plausible.

## Búsqueda de anomalías de la transmisión dopaminérgica en el cerebro de pacientes con esquizofrenia

¿Hay alguna prueba de que, en efecto, la actividad dopaminérgica que ocurre en el cerebro de los pacientes con esquizofrenia sea anómala? Examinemos algunas de las pruebas. Hay estudios que han encontrado datos a favor de que, de hecho, las neuronas dopaminérgicas podrían liberar más dopamina (Laruelle y cols., 1996; Breier y cols., 1997). En un estudio de neuroimagen funcional, Laruelle y sus colaboradores determinaron la liberación de dopamina producida por una inyección intravenosa

**clorpromacina** Bloqueante de los receptores dopaminérgicos. Fármaco contra la esquizofrenia que se prescribe frecuentemente.

de anfetamina. Las anfetaminas estimulan la liberación de dopamina, al parecer haciendo que los transportadores de dopamina existentes 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 su grupo 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 11.2**).

Otra posibilidad —que en el cerebro de los pacientes con esquizofrenia existe una cantidad de receptores dopaminérgicos mayor de lo normal— se ha contemplado durante varios años. Ya que los primeros fármacos antipsicóticos al parecer actuaban bloqueando los receptores  $D_2$ , los estudios iniciales buscaron un aumento de la cantidad de estos receptores en el cerebro de los pacientes con esquizofrenia. Para ello, los investigadores realizaron dos tipos de análisis: autopsias del cerebro de pacientes con esquizofrenia fallecidos y exploraciones con TEP después de tratamiento con ligandos radioactivos de receptores dopaminérgicos. En revisiones de estos estudios (Kestler, Walter y Vega, 2001; Stone, Morrison y Pilowsky, 2007) se concluye que podría haber un

aumento moderado de la cantidad de receptores  $D_2$  en el cerebro de pacientes con esquizofrenia, pero que no parece probable que dicho aumento sea la causa principal del trastorno.

## Consecuencias de los tratamientos farmacológicos prolongados de la esquizofrenia

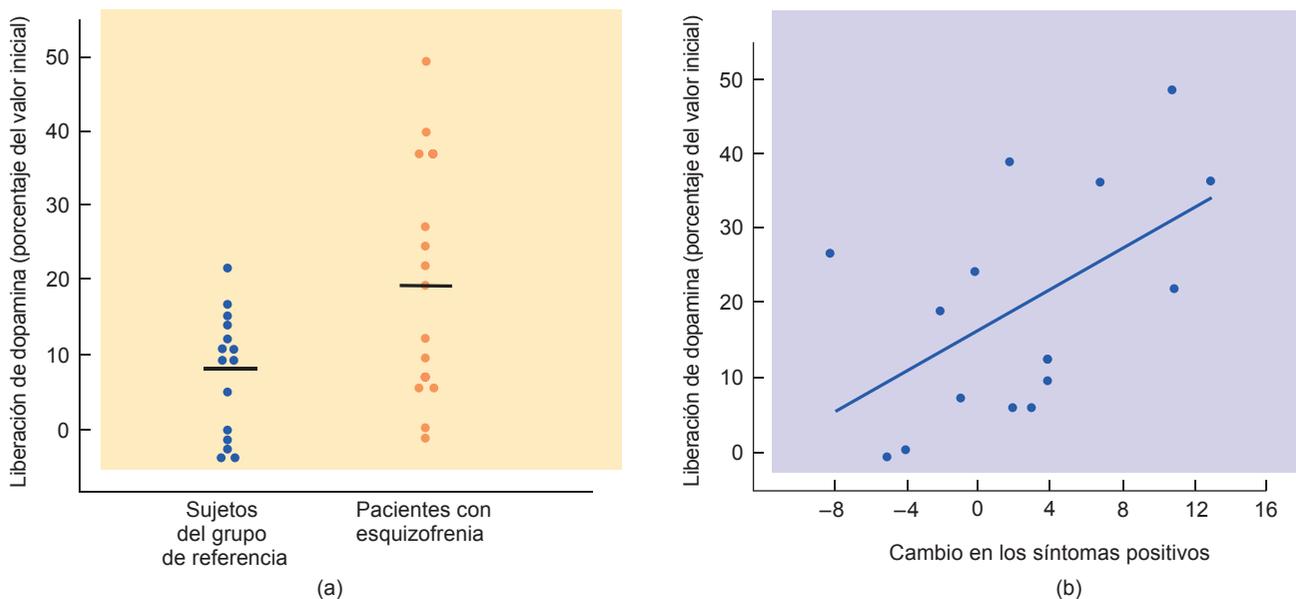
El descubrimiento de fármacos que reducen o suprimen los síntomas de la esquizofrenia tuvo un efecto revolucionario sobre el tratamiento del trastorno. Hasta hace poco, todos los fármacos usados habitualmente para tratar la esquizofrenia provocaban, como mínimo, algunos síntomas parecidos a los de la enfermedad de Parkinson: lentitud de movimientos, falta de expresión facial y debilidad general. En la mayoría de los pacientes estos síntomas son transitorios. Lamentablemente, un efecto secundario más grave se observa en alrededor de un tercio de los pacientes que toman los fármacos «clásicos» contra la esquizofrenia durante un período prolongado.

Como resultado de tomar una medicación antipsicótica, L., el muchacho que padecía esquizofrenia cuyo caso se describió en la introducción de este capítulo, llegó a presentar un trastorno neurológico llamado

**Figura 11.2** ▶ 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, 9.235-9.240).



**discinesia tardía.** *Tardus* significa «lento» y discinesia, «movimiento deficiente»; de manera que la discinesia tardía es un trastorno del movimiento que se manifiesta en una etapa avanzada del 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. Así, mientras que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen dificultad para moverse, los pacientes con discinesia tardía no pueden dejar de hacerlo. (De hecho, la discinesia es habitual cuando a los pacientes con enfermedad de Parkinson se les administra demasiada L-dopa). La discinesia tardía se ha explicado por un fenómeno conocido como **hipersensibilidad**, mecanismo de compensación por el que algunos tipos de receptores se vuelven más sensibles si durante un cierto tiempo son inhibidos por una sustancia que los bloquea. Se supone que cuando los receptores D<sub>2</sub> 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, haciendo que se manifiesten síntomas neurológicos.

Afortunadamente, el deseo del médico de L. se ha hecho realidad. Los investigadores han logrado medicamentos que tratan los síntomas de la esquizofrenia sin producir efectos neurológicos secundarios: al parecer, la discinesia tardía se ha convertido en cosa del pasado y, lo que es mejor aún, estos nuevos fármacos, la *medicación antipsicótica atípica*, reducen tanto los síntomas positivos como los negativos —incluso los de muchos de los pacientes a los que no les beneficiaban significativamente los antiguos fármacos antipsicóticos—. A la **clozapina**, el primero de los medicamentos antipsicóticos atípicos, le han seguido muchos otros; entre ellos risperidona, olanzapina, ziprasidone y aripiprazole. Para entender cómo operan estos fármacos, necesitamos primero saber más acerca de la neuropatología de la esquizofrenia, lo que nos lleva al próximo apartado.

## La esquizofrenia en tanto que trastorno neurológico

Hasta aquí se ha revisado la fisiología de los síntomas positivos de la esquizofrenia —principalmente, de las alucinaciones, los delirios y las alteraciones del pensamiento—. Estos síntomas muy bien podrían estar relacionados con una de las conocidas funciones de las neuronas dopaminérgicas: el refuerzo. Pero los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia son muy diferentes. Mientras que los síntomas positivos son un signo específico de esquizofrenia (y de psicosis producidas por amfetaminas o cocaína), los negativos y los cognitivos son similares a los que produce un daño cerebral debido a diversas

causas (de hecho, muchos investigadores no establecen diferencias entre los síntomas negativos y los cognitivos). Muchos indicios sugieren que estos síntomas de la esquizofrenia son, en efecto, consecuencia de alteraciones cerebrales. Como veremos, estas anomalías dan lugar a un aumento de la secreción de dopamina en el núcleo *accumbens* y a los síntomas positivos que la acompañan.

## 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 particular, los síntomas catalogados como síntomas negativos y síntomas cognitivos—. Estos síntomas pueden estar ocasionados por diversos estados neuropatológicos y, por lo tanto, no son exclusivos de la esquizofrenia, pero su existencia sugiere que dicha enfermedad podría asociarse con algún tipo de daño cerebral (o, tal vez, de anomalías del desarrollo cerebral).

En muchos estudios se han observado signos 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 de 80 de estos pacientes crónicos y de 66 sujetos control normales equiparados en edad (edad media = 29 años). Sin saber el diagnóstico de los pacientes, midieron el área que ocupaban los ventrículos laterales en las imágenes, considerando su eje de mayor extensión, y determinaron el tamaño de esa área en comparación con el área que ocupaba el tejido cerebral en la misma imagen, hallando que el tamaño relativo de estos ventrículos en los pacientes con esquizofrenia era más de dos veces mayor que en los sujetos control normales (véase la *Figura 11.3*). La causa más probable de esta dilatación de los ventrículos es la 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, si bien todos perdemos algo de sustancia gris a medida que envejecemos, la tasa de pérdida de tejido es mayor en los pacientes con esquizofrenia (véase la *Figura 11.4*).

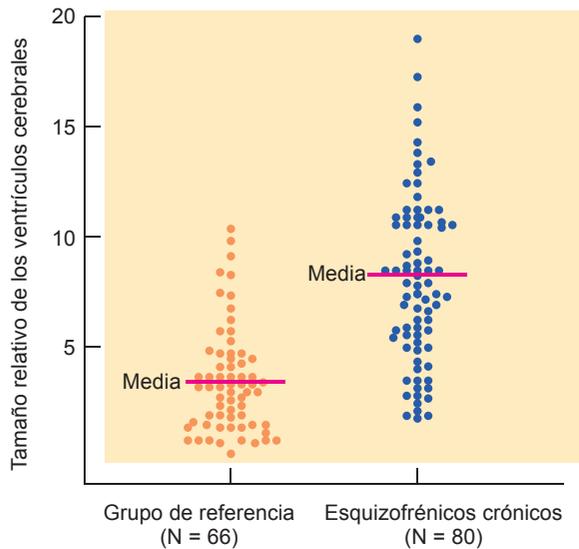
**discinesia tardía** Trastorno del movimiento que puede ocurrir tras un tratamiento prolongado con medicación antipsicótica. Se caracteriza por movimientos involuntarios de la cara y el cuello.

**hipersensibilidad** Aumento de sensibilidad de los receptores de neurotransmisores. Se debe a daño de los axones aferentes o a bloqueo de larga duración de la liberación del neurotransmisor.

**clozapina** Fármaco antipsicótico atípico. Bloquea los receptores D<sub>4</sub> del núcleo *accumbens*.

**Figura 11.3** ▶ Comparación del tamaño de los ventrículos cerebrales en pacientes esquizofrénicos crónicos y en sujetos del grupo de referencia

(Modificado de Weinberg, D. R. y Wyatt, R. J., en *Schizophrenia as a Brain Disease*, editado por F. A. Henn y H. A. Nasrallah. New York: Oxford University Press, 1982.)

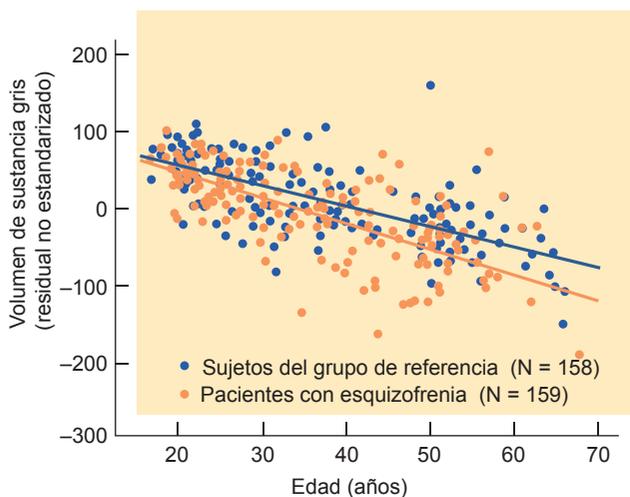


Muchos estudios han investigado la localización específica de las anomalías en el cerebro de los pacientes con esquizofrenia. Estos estudios se describen en un apartado posterior de este capítulo.

**Figura 11.4** ▶ Sustancia gris cerebral y esquizofrenia

Cambios con la edad en el volumen de sustancia gris cerebral en sujetos normales y pacientes 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.)



## Posibles causas de las anomalías cerebrales

Como se mencionó antes, la esquizofrenia es una enfermedad hereditaria, pero su carácter hereditario 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 herede sea una anomalía 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 esta enfermedad: algunos casos 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.

**Estudios epidemiológicos** La **epidemiología** es el estudio de la distribución y las causas de las enfermedades en las poblaciones. Así pues, 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 en la que ocurre el nacimiento, epidemias víricas, densidad de población, malnutrición prenatal 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 tienen más probabilidades 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 y encontraron que una cantidad desproporcionada de pacientes habían nacido en febrero, marzo, abril y mayo (véase la *Figura 11.5*). Estos resultados fueron confirmados

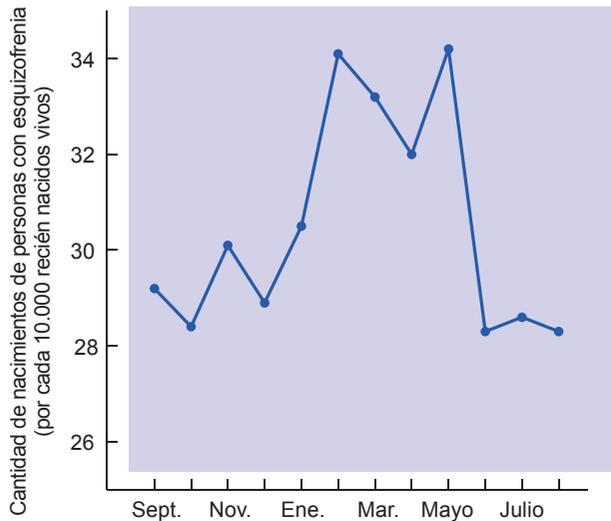
**epidemiología** Estudio de la distribución y las causas de los trastornos en poblaciones.

**efecto de la estación** Aumento de incidencia de la esquizofrenia en personas nacidas a finales del invierno o principios de la primavera.

**Figura 11.5** ▶ Efecto de la estación

Cantidad de nacimientos de personas con esquizofrenia por cada 10.000 recién nacidos vivos.

(Basado en datos de Kendall, R. E. y Adams, W. *British Journal of Psychiatry*, 1991, 158, 758-763).



por estudios en diferentes lugares del hemisferio norte (Davies y cols., 2003). En el hemisferio sur, algunos estudios han informado de un número desproporcionadamente alto de nacimientos de personas con esquizofrenia durante la última parte del invierno y los inicios de la primavera —durante los meses de agosto a diciembre—, mientras que otros no han encontrado tal efecto (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, de modo que 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. Pallast y cols. (1994) señalan que 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 más adelante, 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 coincide 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, Pederesen y Mortensen (2001) encontraron que por encima de los 15 años, cuanto más tiempo se vive en una ciudad, mayor es la probabilidad de sufrir esquizofrenia. Así pues, un entorno urbano puede también afectar a la vulnerabilidad a la esquizofrenia tanto en la etapa posnatal como en la prenatal.

Si la hipótesis vírica es cierta, se debería observar un aumento de la incidencia de esquizofrenia en bebés nacidos pocos meses después de una epidemia de gripe, sea cual sea la época en que ocurran. Y esto es precisamente lo que han observado varios estudios (Mednick, Machon y Huttunen, 1990; Sham y cols., 1992). En un estudio realizado por Brown y cols. (2004) se examinaron muestras de suero sanguíneo obtenidas durante el período de embarazo en mujeres cuyos hijos padecieron más tarde esquizofrenia. Encontraron niveles elevados de interleucina-8, una proteína segregada por las células del sistema inmunitario. Esta sustancia indica que existe una infección u otro proceso inflamatorio, y apoya la idea de que las infecciones maternas durante el segundo trimestre del embarazo pueden aumentar la incidencia de la esquizofrenia en los hijos de esas mujeres. Brown (2006) señala que las investigaciones han encontrado que las infecciones maternas junto con al menos otras dos enfermedades infecciosas —la rubéola y la toxoplasmosis— se asocian con un aumento de la incidencia de la esquizofrenia.

Aunque el tiempo frío y las aglomeraciones pueden contribuir al efecto estacional al aumentar la posibilidad de sufrir una enfermedad infecciosa, otra variable que también puede jugar un cierto papel es la carencia de vitamina D. Dealberto (2007) indica que los investigadores de Europa del norte han observado un aumento del triple en la incidencia de la esquizofrenia en inmigrantes e hijos de inmigrantes —especialmente entre las personas de color—. La vitamina D es una vitamina liposoluble que se produce en la piel por la acción de los rayos ultravioleta sobre una sustancia química derivada del colesterol. Las personas cuyos antepasados vivieron cerca del ecuador, donde la luz solar es intensa durante todo el año, tienen la piel oscura; mientras que aquellos cuyos antepasados vivieron en latitudes más extremas

(como los europeos del norte) tienen la piel clara. El cambio evolutivo del color de la piel de los europeos del norte de la piel oscura original a la piel clara es una adaptación que les permitió formar más vitamina D en condiciones de luz solar menos intensa. Cuando las personas de piel oscura se trasladan a regiones más septentrionales, ellos y su descendencia son más propensos a padecer una carencia de vitamina D, ya que la pigmentación de su piel bloquea gran parte de la radiación ultravioleta. Además, muchas personas de origen africano no toleran la lactosa y en consecuencia beben menos leche, que ahora está enriquecida con vitamina D. Dado que la vitamina D juega un papel importante en el desarrollo cerebral, la falta de esta puede ser un factor de riesgo de esquizofrenia. Estas consideraciones sugieren que al menos parte del aumento de la incidencia de la esquizofrenia en quienes habitan en ciudades y en climas fríos puede atribuirse a una carencia de vitamina D. Algunos investigadores han sugerido que dado el aumento del uso de productos de protección solar, que pueden reducir la producción de la piel de vitamina D en más de un 98 por ciento, se debería tomar diariamente aportes complementarios de esta vitamina para compensar el descenso de absorción de radiación ultravioleta por la piel (Tavera-Mendoza y White, 2008).

Otro efecto prenatal fue descubierto por el equipo de Susser (Susser y Lin, 1992; Susser y cols., 1996), quienes encontraron que la incidencia de esquizofrenia aumentó el doble en 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—. Davis y Bracha (1996) sugieren que la causa específica de la esquizofrenia relacionada con la hambruna puede haber sido una carencia de tiamina —o, más exactamente, la súbita formación de toxinas en el cerebro 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 mencionó en el Capítulo 10, volver a comer repentinamente tras una carencia de tiamina puede ocasionar daño cerebral. 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 que nacen con bajo peso la incidencia de esquizofrenia es mayor (Kunugi, Nanko y Murria, 2001; Wahlbeck y cols., 2001).

**Complicaciones obstétricas** Una gran cantidad de datos indican que también las complicaciones obstétricas pueden causar esquizofrenia. De hecho, en varios estudios se ha encontrado que si una persona con esquizofrenia *no* tiene familiares con esquizofrenia, es muy probable que haya tenido una historia de complicaciones

en o en torno al momento de su nacimiento, y que es muy posible que presente síntomas de esquizofrenia en una edad temprana. Un metanálisis de ocho estudios, realizado por Cannon, Jones y Murray (2002), halló que los factores más importantes son las *complicaciones durante el embarazo*, incluyendo diabetes de la madre, incompatibilidad Rh entre la madre y el feto, hemorragias y preeclampsia (también conocida como *toxemia*, un trastorno caracterizado por presión arterial alta, edema y proteínas en la orina); el *desarrollo fetal anómalo*, incluyendo bajo peso al nacer, malformaciones congénitas y perímetro cefálico reducido, y las *complicaciones del parto*, incluyendo cesárea de emergencia, atonía del útero y privación de oxígeno por parte del feto. Según Boksa (2004), la particularidad más importante de las complicaciones del parto es la interrupción del flujo sanguíneo o del aporte de oxígeno al cerebro.

Un estudio de Rehn y cols. (2004) proporcionó pruebas indiscutibles de que la privación del suministro adecuado de riego sanguíneo al útero y a la placenta puede tener efectos perjudiciales en el desarrollo del cerebro. Los investigadores produjeron insuficiencia placentaria crónica en cobayas preñadas ligando una arteria uterina a mitad de la gestación. Cuando la camada de dichos animales llegó a la adolescencia se observó reducción del peso cerebral y aumento de tamaño de los ventrículos cerebrales, pero no signos de gliosis en el cerebro. Como veremos en el siguiente subapartado, estos síntomas también se observan en el cerebro de personas con esquizofrenia.

**Pruebas de un desarrollo cerebral anómalo** Tanto las pruebas comportamentales como las anatómicas indican que un desarrollo prenatal anómalo se asocia con la esquizofrenia. Consideremos en primer lugar las pruebas comportamentales. Walker y sus colaboradores (Walker, Savoie y Davis, 1994; Walker, Lewine y Neumann, 1996) filmaron películas caseras de familias que tenían un niño con esquizofrenia y pidieron a observadores independientes que examinaran la conducta de los niños. En comparación con sus hermanos normales, los niños que posteriormente llegaron a padecer esquizofrenia manifestaban más afectos negativos en sus expresiones faciales y tendían más a realizar movimientos anómalos. (Las evaluaciones se realizaron a ciegas, sin que los observadores supieran cuáles de los niños llegarían a padecer esquizofrenia más tarde).

El estudio de Schiffman y cols. (2004) confirmó estos resultados. En 1972, se filmó un breve vídeo de 265 niños daneses de edades comprendidas entre 11 y 13 años mientras almorzaban. En 1991, los investigadores examinaron la historia clínica de estos niños y determinaron cuáles de ellos habían llegado a sufrir esquizofrenia. Los evaluadores, que no conocían la identidad de los niños,

observaron que los que más tarde padecieron esquizofrenia mostraban menos sociabilidad y un funcionamiento psicomotor deficiente. Los resultados de estos estudios concuerdan con la hipótesis de que, aunque los síntomas de la esquizofrenia no se observan en la infancia, el desarrollo cerebral temprano de los niños que más tarde presentan esquizofrenia no es del todo normal.

Algunas 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 11.2**). 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. Así, encontraron que quienes tienen parientes con esquizofrenia por lo general presentan una probabilidad del 11,9 por ciento de llegar a padecerla, probabilidad que 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, al menos en parte, 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 padecerla y el otro no. Suddath y cols. (1990) obtuvieron pruebas de que diferencias en la estructura cerebral podrían explicar

la discordancia. Los investigadores examinaron imágenes 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 tenían un tamaño mayor. Además, en este gemelo la región anterior del hipocampo era más pequeña y había una reducción de la cantidad total de sustancia gris en el lóbulo temporal.

La Figura 11.6 muestra imágenes de RM de un par de gemelos, y, como se puede observar, los ventrículos laterales son mayores en el cerebro del gemelo con esquizofrenia (véase la **Figura 11.6**). Como se verá más adelante, las investigaciones recientes han encontrado que en los gemelos con esquizofrenia se observan 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 de cada gemelo a ciertos factores ambientales después del nacimiento. Los gemelos monocigóticos no solo son genéticamente idénticos, sino que además comparten el mismo ambiente intrauterino. Por lo tanto, ya que todos los factores prenatales deberían ser idénticos, cualquier diferencia tiene que ser consecuencia de factores del ambiente posnatal. 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 y bivitelinos. Se originan gemelos monocigóticos cuando el blastocito (el organismo en desarrollo) se divide en dos

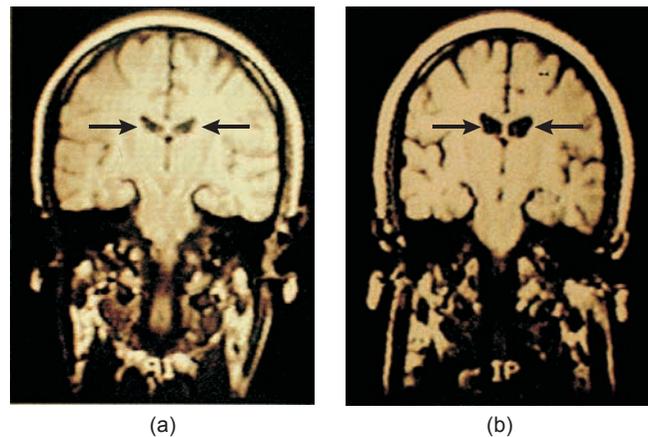
**Tabla 11.2** ▶ Ejemplos de anomalías físicas menores asociadas a la esquizofrenia

LOCALIZACIÓN	DESCRIPCIÓN
Cabeza	Dos o más remolinos en el cabello Perímetro cefálico fuera del rango normal
Ojos	Pliegue conjuntival en el ángulo interno del ojo Ojos separados
Boca	Paladar muy abovedado Lengua con estrías
Manos	Dedo meñique curvado Pliegue transversal único en la palma de la mano
Pies	Dedo corazón más largo que dedo índice Unión parcial de los dedos corazón y anular

**Figura 11.6** ▶ Imágenes de RM del cerebro de gemelos discordantes para la esquizofrenia

Las flechas señalan los ventrículos laterales. (a) Gemelo normal. (b) Gemelo con esquizofrenia.

(Cortesía del Dr. R. Weinberger, National Institute of Mental Health, Saint Elizabeth's Hospital, Washington, DC.)



(a)

(b)

—cuando se clona a sí mismo—. Si la división 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 *corión* es la capa externa del blastocito, que da lugar a la placenta). Si ocurre después del día 4, los dos organismos se convierten en *univitelinos*, compartiendo una única placenta (véase la **Figura 11.7**).

La placenta juega un papel extremadamente importante en el desarrollo prenatal. Transporta los nutrientes desde el aparato circulatorio de la madre al organismo en desarrollo, así como los productos de desecho de este último al aparato circulatorio de la madre, para que esta los metabolice en su hígado o los excrete a través de su orina. Asimismo, constituye la barrera que han de atravesar las toxinas o los organismos 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 bivitelinos. Así pues, se podría esperar que la tasa de concordancia para la esquizofrenia de los gemelos *univitelinos* fuera más alta que la de los *bivitelinos*; y, según informaron Davis, y Bracha (1995), lo es. Davis y su equipo examinaron parejas de gemelos monocigóticos que eran, o bien concordantes, o bien discordantes para la esquizofrenia, y utilizaron varios índices para determinar si los miembros de una determinada pareja de gemelos eran univitelinos o bivitelinos. (Por ejemplo, los gemelos con ciertos rasgos físicos idénticos, como las huellas dactilares, la preferencia manual, las marcas de nacimiento o los remolinos en

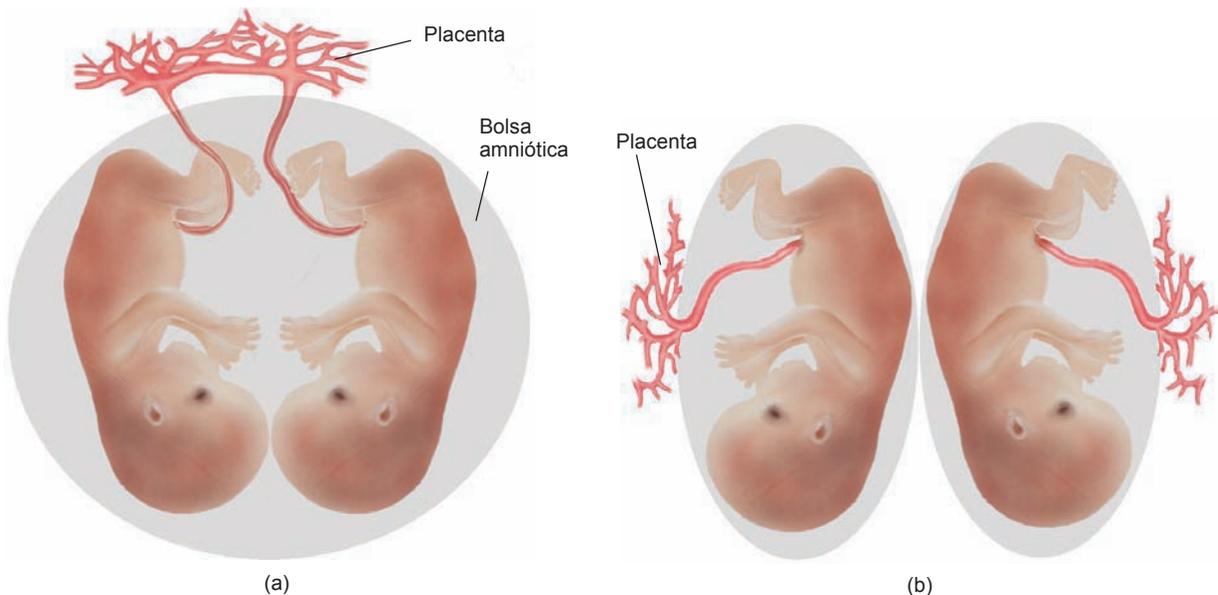
el cabello, tienen mayor probabilidad de ser univitelinos). Los investigadores estimaron que la tasa de concordancia para la esquizofrenia era del 10,7 por ciento en los gemelos bivitelinos y del 60 por ciento en los univitelinos. Tales resultados aportan una sólida prueba de que se da una interacción entre herencia y ambiente durante el desarrollo prenatal.

Aunque hay estudios que han encontrado que las personas que padecen esquizofrenia presentan ciertas anomalías ya desde la infancia, los síntomas de esquizofrenia en sí mismos rara vez se manifiestan antes del final de la adolescencia o principios de la edad adulta. Si la esquizofrenia aparece durante la vida adulta, es más probable que los síntomas sean más graves. En la **Figura 11.8** se presenta una gráfica de la edad de aparición de los primeros signos de trastorno mental en varones y mujeres diagnosticados de esquizofrenia (véase la **Figura 11.8**).

En una revisión de la literatura, Woods (1998) señala que los estudios con RM sugieren que la esquizofrenia no se debe a un proceso degenerativo, como sucede en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer, patologías en las que las neuronas siguen muriendo durante un período de años. En vez de de ello, por lo general se produce una pérdida rápida y súbita de volumen cerebral durante el comienzo de la vida adulta, con pocos indicios de degeneración continuada. Woods opina que el proceso patológico en la esquizofrenia comienza en la etapa prenatal y después permanece latente hasta la pubertad, momento en el que algún mecanismo

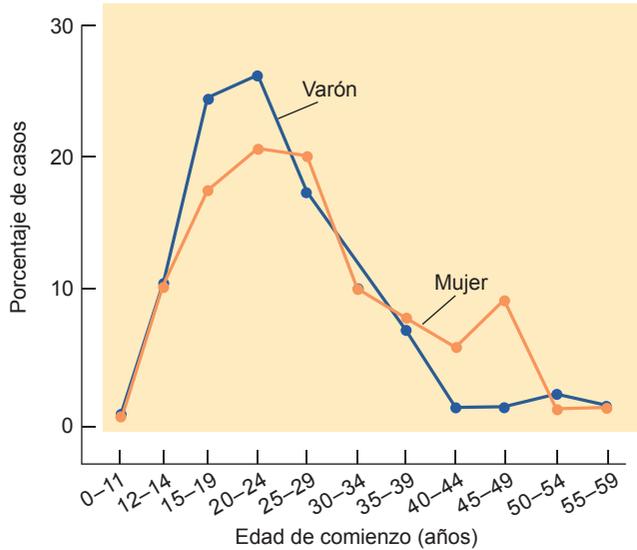
**Figura 11.7** ▶ Gemelos monocigóticos

(a) Gemelos univitelinos, que comparten la misma placenta. (b) Gemelos bivitelinos, cada uno con su propia placenta.



**Figura 11.8** ▶ Edad de manifestación de los primeros signos psicóticos en pacientes con esquizofrenia

(Modificado de Häfner, H., Riecher-Rössler, A., Van der Heiden W., Maurer, K., Fätkenheuer, B. y Löffler, W. *Psychological Medicine*, 1993, 23, 925-940.)



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 deficiente rendimiento escolar que se observan en quienes más tarde padecerán esquizofrenia. Luego, algo después de la pubertad, cuando ocurren en el cerebro muchos cambios evolutivos, tiene lugar una degeneración más grave y comienzan a aparecer los síntomas de esquizofrenia.

En un estudio de Thompson y cols. (2001) se encontraron pruebas concluyentes de pérdida de sustancia gris cortical durante la adolescencia en pacientes con comienzo temprano de esquizofrenia. Los investigadores utilizaron la técnica de RM para estimar 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. La adolescencia es un período en el que ocurre una «poda sináptica» en el cerebro, y las imágenes de RM pusieron de manifiesto la supuesta pérdida de sustancia gris cortical de aproximadamente 0,5-1,0 por ciento en los sujetos que no padecían esquizofrenia, mientras que 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, llegando al lóbulo temporal, la corteza somatosensitiva y motora y a la corteza prefrontal dorsolateral. Los síntomas que presentaban los pacientes guardaban relación con las funciones mediadas por las regiones corticales en las que estaba ocurriendo la

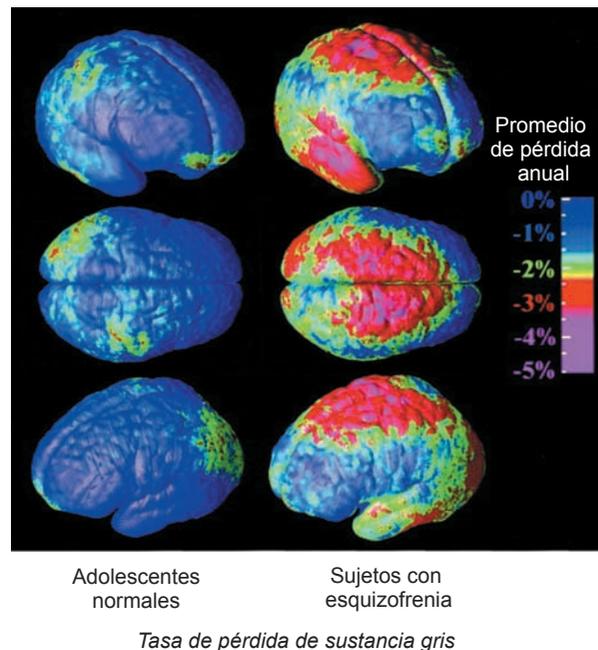
pérdida de tejido. Por ejemplo, las alucinaciones auditivas se dieron junto con cambios en el lóbulo temporal, y su gravedad se relacionaba con la cantidad de tejido que se había perdido. En la Figura 11.9 pueden verse las regiones del cerebro que sufrieron la mayor cantidad de pérdida de tejido (véase la Figura 11.9). 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 la enfermedad. También se encontraron pruebas de que la corteza prefrontal dorsolateral era la región del cerebro más afectada por los factores genéticos. (En el próximo apartado se analizará más extensamente la función de esta región del cerebro).

Los datos expuestos hasta aquí indican que la causa más importante de la esquizofrenia es una alteración del desarrollo cerebral prenatal normal, y posiblemente los factores genéticos hacen que algunos fetos sean más sensibles a sucesos que pueden perjudicar el desarrollo. Además, los daños causados por complicaciones obstétricas pueden desembocar en esquizofrenia incluso sin que existan factores hereditarios.

**Figura 11.9** ▶ Sustancia gris cortical en adolescentes con esquizofrenia

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 of the National Academy of Science, USA*, 2001, 98, 11.650-11.655. Reproducido con autorización.)



## Relación entre los síntomas positivos y negativos: función de la corteza prefrontal

Sabemos que en la esquizofrenia existen síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los positivos pueden deberse a hiperactividad de sinapsis dopaminérgicas, mientras que los negativos y cognitivos a cambios evolutivos o degenerativos en el cerebro. ¿Existe una relación entre estas categorías de síntomas esquizofrénicos? Se ha acumulado una considerable cantidad de datos que indican que en efecto es así.

Una gran cantidad de estudios han aportado pruebas procedentes de exploraciones con RM y necropsias del tejido cerebral de que la esquizofrenia se relaciona con anomalías en muchas partes del cerebro (Shenton y cols., 2001). En los últimos años se ha prestado una atención considerable a la corteza prefrontal. Weinberger (1988) fue quien primero sugirió que los síntomas negativos de la esquizofrenia se deben básicamente a **hipofrontalidad**, o disminución de actividad de los lóbulos frontales —en concreto, 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. La Figura 11.10 muestra imágenes de RMf mixta, procedentes de un estudio de McDonald y cols. (2005), de sujetos con esquizofrenia y sujetos de referencia normales, mientras estaban realizando una tarea que requería concentración y atención centrada en un estímulo. Como se puede apreciar, la corteza prefrontal dorsolateral estaba activada en los sujetos normales pero no en los sujetos con esquizofrenia (véase la *Figura 11.10*).

¿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 funcionamiento normal de la corteza prefrontal: estudios con monos indican que la destrucción del *input* dopaminérgico a la corteza prefrontal reduce su índice metabólico y produce alteraciones cognitivas (Brozowski y cols., 1979). De hecho, Sawaguchi y Goldman-Rakic (1994) observaron que la inyección de antagonistas dopaminérgicos en la corteza prefrontal provocaba alteraciones comportamentales similares a las que originan las lesiones prefrontales.

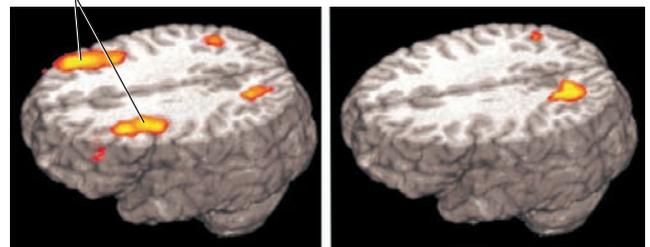
Como se explicó al revisar la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, los agonistas de la dopamina tales como la cocaína y las anfetaminas pueden provocar los síntomas positivos de esquizofrenia. Otras dos sustancias, la PCP (fenciclidina, también conocida como «polvo de ángel») y la ketamina (*Special K*) pueden causar los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia (Adler y cols., 2000; Lahti y cols., 2001; Avila y cols.,

**Figura 11.10** ▶ Hipofrontalidad en la esquizofrenia

Imágenes de RM funcional mixta de sujetos con esquizofrenia y sujetos de referencia normales obtenidas mientras realizaban una tarea que requería concentración y atención centrada en un estímulo. En los sujetos con esquizofrenia se observó escasa activación de la corteza prefrontal dorsolateral (hipofrontalidad).

(De MacDonald, A. W., Carter, C. S., Kerns, J. G., Ursu, S., Barch, D. M., Holmes, A. J., Stenger, V. A. y Cohen, J. D. *American Journal of Psychiatry*, 2005, 162, 475-484. Copyright © 2005 American Psychiatric Association.)

Corteza prefrontal dorsolateral



Sujetos normales

Pacientes con esquizofrenia

2002). Puesto que la PCP y la ketamina inducen el espectro completo de síntomas de la esquizofrenia, muchos investigadores piensan que estudiando los efectos fisiológicos y comportamentales de estas sustancias se contribuirá a resolver el enigma de la esquizofrenia.

Los síntomas negativos y cognitivos que producen la ketamina y la PCP al parecer se deben a una disminución de la actividad metabólica de los lóbulos frontales. Jentsch y cols. (1997) administraron PCP a monos dos veces al día durante dos semanas. Luego, una semana después, examinaron el rendimiento de los animales en una tarea que implica alcanzar un objeto evitando una barrera, tarea que realizan deficientemente los monos con lesiones en la corteza prefrontal. Los monos normales la realizaron bien, mientras que los que habían sido tratados con PCP mostraron un déficit grave (véase la *Figura 11.11*).

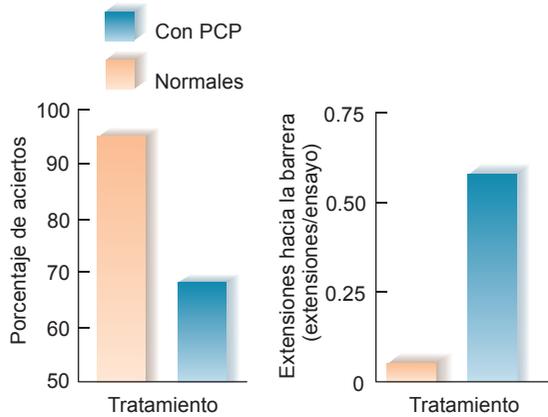
La PCP es un antagonista indirecto de los receptores NMDA (al igual que la ketamina). Al inhibir la actividad de los receptores NMDA, la PCP suprime la actividad de varias regiones del cerebro —en especial, de la corteza prefrontal dorsolateral—. Estas sustancias disminuyen asimismo el nivel de utilización de dopamina en dicha región (Ellsworth y cols., 2008), posiblemente como resultado de su efecto inhibitorio sobre los receptores NMDA.

**hipofrontalidad** Disminución de actividad de la corteza prefrontal. Se cree que es la causa de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

**Figura 11.11** ▶ Tratamiento crónico con PCP y perseveración

Efectos de dos semanas de tratamiento con PCP sobre el rendimiento de monos en una tarea de alcanzar un objeto evitando una barrera. Un elevado número de extensiones del brazo hacia la barrera que impide cogerlo es 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.)



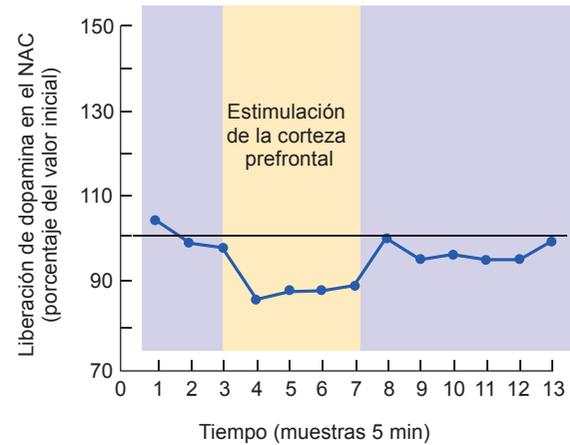
La hipoactividad de los receptores NMDA y los dopaminérgicos parece jugar un importante papel en la producción de síntomas negativos y cognitivos: la supresión de estos receptores causa hipofrontalidad, la cual parece ser la causa primordial de los síntomas. Pero ¿cómo podría la hipoactividad de los receptores NMDA y dopaminérgicos de la corteza prefrontal originar los síntomas positivos de la esquizofrenia si estos, al parecer, se deben a la *hiperactividad* de sinapsis dopaminérgicas en el núcleo *accumbens*?

Los datos indican que estos fenómenos están vinculados —que la hipoactividad prefrontal causa la hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas—. Las neuronas glutamatérgicas excitadoras de la corteza prefrontal envían axones al área tegmental ventral, donde establecen sinapsis con las neuronas dopaminérgicas que proyectan retroactivamente a la corteza prefrontal. También forman sinapsis con las neuronas gabérgicas del área tegmental ventral que inhiben a otro grupo de neuronas dopaminérgicas que proyectan al núcleo *accumbens* (Carr y Sesack, 2002). Jackson, Frost y Moghaddam (2001) encontraron que la estimulación eléctrica de la corteza prefrontal inhibe la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, estimado mediante microdiálisis (véase la **Figura 11.12**). Por el contrario, Jentsch y cols. (1998) hallaron que la infusión de PCP directamente en la corteza prefrontal (lo cual suprime la actividad en dicha región) aumentaba la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. Así pues, el descenso de activación de la corteza prefrontal origina un aumento de liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*.

**Figura 11.12** ▶ Inhibición prefrontal de la liberación de dopamina

Efectos de la estimulación eléctrica de la corteza prefrontal sobre 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, 922-923.)



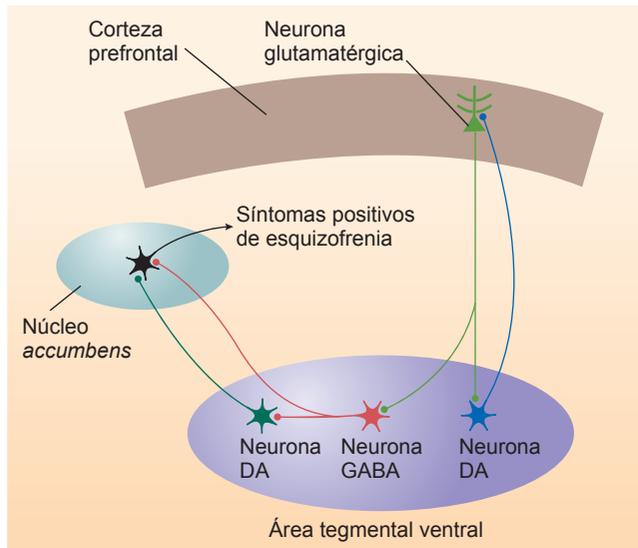
También hemos mencionado que el fármaco antipsicótico atípico clozapina alivia los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia; e igualmente reduce los síntomas psicóticos desencadenados por la ketamina en los seres humanos (Malhotra y cols., 1997) (Debido a sus efectos tóxicos, la PCP normalmente no se utiliza en estudios con sujetos humanos). En un estudio con monos, 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*.

Como se expuso antes en este capítulo, la esquizofrenia comienza de forma gradual, empieza a manifestarse por síntomas negativos a los que pronto siguen síntomas cognitivos y, varios años después, síntomas positivos. La evolución de la enfermedad y los datos revisados en este subapartado sugieren que un proceso patológico, que habitualmente ocurre alrededor del final de la adolescencia, causa la hipofrontalidad, la cual implica un descenso de la activación de los receptores NMDA. Esta hipofrontalidad hace que emerjan los síntomas negativos y cognitivos, y a medida que la hipofrontalidad se hace más grave, la disminución del *output* de la corteza prefrontal al área tegmental ventral causa una reducción de la transmisión dopaminérgica al área prefrontal y un aumento de la transmisión dopaminérgica al núcleo *accumbens*. Los síntomas cognitivos empeoran y comienzan los síntomas positivos (véase la **Figura 11.13**).

¿Qué causa la hipofrontalidad, que al parecer es el primer paso en la evolución de la esquizofrenia? Una posible causa es la poda sináptica que tiene lugar

### Figura 11.13 ► Hipofrontalidad y síntomas esquizofrénicos

Posible explicación del papel de la hipofrontalidad en la manifestación de síntomas positivos y negativos de esquizofrenia.



durante la adolescencia, que podría disminuir la actividad de las sinapsis glutamatergicas por debajo de un valor crítico. Si la disminución de la actividad de los receptores NMDA en la corteza prefrontal provoca los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, entonces podría esperarse que las sustancias que actúan

como agonistas NMDA redujeran estos síntomas. No se pueden utilizar agonistas NMDA directos (tales como el NMDA mismo), ya que aumentan el riesgo de crisis epilépticas e incluso podrían ocasionar daño cerebral por excitotoxicidad. Pero los receptores NMDA tienen otros muchos lugares de fijación en los que los ligandos pueden unirse, además de los del glutamato y los de la PCP. La glicina y la D-serina se ligan a uno de estos lugares, donde actúan como agonistas indirectos. De hecho, si no hay glicina o D-serina, el canal iónico de un receptor NMDA no se abrirá, incluso si hay glutamato y la membrana postsináptica está despolarizada. Por lo general, hay una cantidad suficiente de glicina o de D-serina, pero es posible que administrar glicina o D-serina —o agonistas de la glicina, tales como *sarcosina*— pudiera facilitar la actividad NMDA y reducir los síntomas esquizofrénicos.

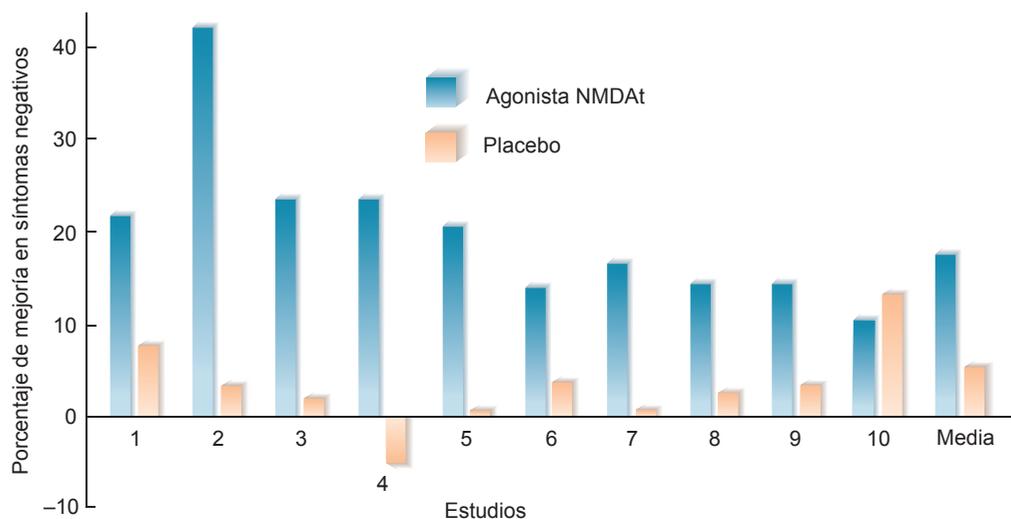
Varios estudios han encontrado precisamente esto. (Para revisión, véase Javitt, 2008 y Shim, Hammonds, y Kee, 2008.) La Figura 11.14 resume los resultados de 10 estudios que evaluaron los efectos de la glicina, la D-serina o la sarcosina en los síntomas negativos de la esquizofrenia. En todos menos en uno se encontró mejoría de estos síntomas (véase la **Figura 11.14**).

Los datos de investigación presentados en este subapartado explican por qué los fármacos antiesquizofrénicos «clásicos» no reducen los síntomas negativos y cognitivos: una de las causas de estos síntomas es la disminución de actividad de los receptores dopaminérgicos en la corteza prefrontal, y las sustancias que

### Figura 11.14 ► Tratamiento de la esquizofrenia con agonistas NMDA

Resultados de 10 estudios en los que se trató a pacientes con esquizofrenia con un agonista NMDA (glicina, D-serina, o sarcosina). Excepto en un estudio, se observó reducción de los síntomas con el tratamiento.

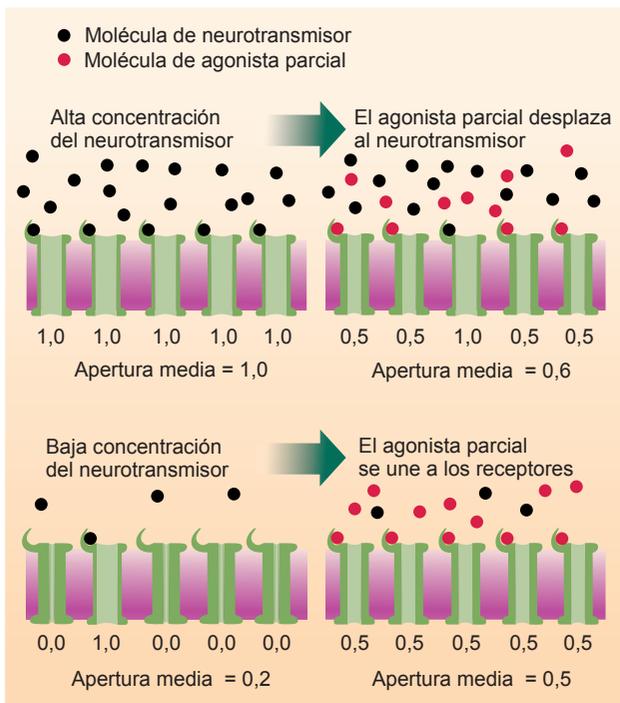
(Modificado de Javitt, D. C. *Biological Psychiatry*, 2008, 63, 6-8.)



bloquean los receptores dopaminérgicos podrían, en todo caso, agravar esos síntomas. ¿Qué diferencia hay en los fármacos antiesquizofrénicos atípicos más recientes que les permiten reducir las tres categorías de síntomas esquizofrénicos? Los fármacos antiesquizofrénicos atípicos parecen lograr lo imposible: aumentan la actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal y la reducen en el núcleo *accumbens*. Examinemos la acción de uno de estos nuevos fármacos atípicos, el *aripiprazole* (Winans, 2003; Lieberman, 2004). El aripiprazole actúa como *agonista parcial* de los receptores dopaminérgicos. Un **agonista parcial** es una sustancia que tiene una afinidad muy alta por un receptor determinado, pero activa dicho receptor menos que un ligando normal. Esto significa que en un paciente con esquizofrenia el aripiprazole actúa como antagonista en regiones tales como el núcleo *accumbens*, donde hay una alta concentración de dopamina, pero actúa como agonista en regiones como la corteza prefrontal donde la cantidad de dopamina es escasa. Dicha acción parece explicar la capacidad del aripiprazole para reducir las tres categorías de síntomas esquizofrénicos (véase la **Figura 11.15**).

**Figura 11.15** ▶ Efectos de un agonista parcial

Efectos diferenciales de un agonista parcial en regiones de alta y baja concentración del ligando normal. Los números debajo de cada receptor indican el grado de apertura del canal iónico: 1,0 = totalmente abierto, 0,0 = completamente cerrado. Los agonistas parciales disminuyen la apertura media cuando la concentración extracelular del neurotransmisor es alta, y la aumentan cuando la concentración es baja.



Antes de concluir este apartado, nos gustaría mencionar un detalle interesante que podría tener cierta importancia respecto a las causas de la esquizofrenia. Como se mencionó, la ketamina y la PCP tienen efectos similares. La ketamina se utiliza como anestésico en niños y animales, pero no se suele emplear como anestésico en seres humanos adultos porque provoca episodios psicóticos cuando la persona se despierta tras la intervención quirúrgica. La ketamina no tiene este efecto en niños prepúberales y la administración de PCP no causa daños en el cerebro de las ratas hasta que los animales llegan a la pubertad (Marshall y Longnecker, 1990; Stone, Morrison, y Pilowsky, 2007). No se sabe por qué la ketamina (y probablemente la PCP) provoca conductas psicóticas solo en los adultos. Tal vez la explicación se relacione con el hecho de que los síntomas de la esquizofrenia se manifiestan asimismo tras la pubertad. Cualquier cambio evolutivo que ocurra después de la pubertad que haga al cerebro vulnerable a los efectos psicóticos de los antagonistas de receptores NMDA puede igualmente relacionarse con la aparición de síntomas esquizofrénicos en dicho período.

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 prepúberales. Entre la pubertad y la plenitud de la edad adulta, el cerebro de los animales se hacía cada vez más sensible a los efectos de la sustancia. Estos datos refuerzan la hipótesis de que cambios evolutivos que comienzan en torno a 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 suscitado ingeniosas hipótesis 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 aquí revisadas) son erróneas, o que una de las que aquí no se han mencionado 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. Junto con el descubrimiento de las causas confiamos descubrir los métodos de prevención, no solo los de tratamiento.

**agonista parcial** Fármaco que tiene una afinidad muy alta por un determinado receptor pero activa dicho receptor menos de lo que lo hace el ligando normal. Actúa como agonista en regiones de baja concentración del ligando normal y como antagonista en regiones de alta concentración.

## 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 consta de síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los primeros implican una conducta extraña y los dos últimos la ausencia o deficiencia de alguna conducta normal. Puesto que la esquizofrenia tiene un carácter marcadamente hereditario, ha de tener una base biológica. Los datos existentes indican que no todos los casos se deben a factores hereditarios, y muchas personas que al parecer son portadoras de «genes de la esquizofrenia» no llegan a padecerla. Datos recientes sugieren que la edad del padre 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. Una amplia gama de mutaciones poco frecuentes o factores epigenéticos pueden predisponer a la esquizofrenia, y algunos investigadores sospechan que ciertos genes que afectan a la vulnerabilidad a la esquizofrenia están implicados en la producción de ARN no codificante, el cual desempeña importantes funciones reguladoras.

La hipótesis dopaminérgica, inspirada por el hallazgo de que los antagonistas dopaminérgicos alivian los síntomas positivos de la esquizofrenia mientras que los agonistas dopaminérgicos los aumentan o incluso los producen, sostiene que los síntomas positivos de la esquizofrenia se deben a hiperactividad de las sinapsis dopaminérgicas en el núcleo *accumbens* y la amígdala. 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. 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 anfetaminas causa una mayor liberación de dopamina en el cerebro de pacientes con esquizofrenia. Los datos indican que en estos puede haber una cantidad ligeramente aumentada de receptores dopaminérgicos D2, pero este aumento no parece jugar un papel importante en la incidencia de la esquizofrenia. El hecho de que los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia no se alivien con fármacos antipsicóticos «clásicos» supone un problema no resuelto para la hipótesis dopaminérgica. Además, estos fármacos provocan efectos secundarios parkinsonianos (por lo general transitorios) y a menudo, en pacientes que reciben tratamientos a largo plazo, discinesia tardía. Es mucho menos probable que los fármacos antipsicóticos atípicos, entre ellos clozapina, risperidona,

olanzapina, ziprasidone y aripiprazole, produzcan efectos secundarios parkinsonianos y, al parecer, no producen discinesia tardía. Además, estos fármacos reducen tanto los síntomas positivos como los negativos y disminuyen los síntomas de algunos pacientes a quienes no les beneficia la medicación antipsicótica tradicional.

Las exploraciones con RM y los signos de afectación neurológica indican que los pacientes con esquizofrenia tienen anomalías cerebrales. Los estudios epidemiológicos de la esquizofrenia señalan que la estación del año en que se nace, las epidemias víricas durante el embarazo, un clima frío, la alta densidad de población y la malnutrición prenatal son todos ellos factores que contribuyen a que ocurra la esquizofrenia. El período de mayor susceptibilidad parece darse durante el segundo trimestre de la gestación. La carencia de vitamina D, debida a exposición insuficiente a la luz solar o a ingesta insuficiente de esta vitamina, puede explicar al menos en parte los efectos de la estación del año en que se nace, la densidad de población, el clima frío y la nutrición de la madre. Las complicaciones obstétricas aumentan asimismo el riesgo de padecer esquizofrenia, incluso en personas que no tienen antecedentes familiares del trastorno. Por otra parte, las grabaciones en vídeo de niños pequeños que han llegado a padecer esquizofrenia revelan la existencia temprana de movimientos y expresiones faciales anómalos. Otros datos son el aumento de tamaño de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo y el menor tamaño del hipocampo en el miembro con esquizofrenia de una pareja de gemelos monocigóticos discordantes para la esquizofrenia. El aumento de la tasa de concordancia de los gemelos monocigóticos univitelinos es una prueba más de que los factores hereditarios y los factores ambientales prenatales pueden interactuar.

Los síntomas de esquizofrenia suelen manifestarse poco después de la pubertad, cuando en el cerebro están ocurriendo importantes cambios madurativos. Algunos investigadores opinan que el proceso patológico de la esquizofrenia comienza en la etapa prenatal, permanece latente hasta la pubertad y después provoca un período de degeneración neural que hace que aparezcan los síntomas.

Los síntomas negativos de la esquizofrenia al parecer son consecuencia de la hipofrontalidad (disminución de actividad de la corteza prefrontal dorsolateral), la cual puede deberse a un descenso de la liberación de dopamina en dicha región. Los pacientes con esquizofrenia tienen un bajo rendimiento en tareas que requieren la actividad de la corteza prefrontal, y los estudios de neuroimagen funcional indican que en esta región hay un bajo grado de actividad cuando los pacientes intentan realizar dichas tareas.

La PCP y la ketamina inducen tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia. La administración prolongada de PCP a monos afecta su ejecución de una tarea que implica a la corteza prefrontal. Además, la alteración se relaciona con la disminución de actividad dopaminérgica prefrontal provocada por la sustancia. Los datos sugieren que la hipofrontalidad ocasiona un aumento de actividad de las 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 tareas de alcanzar 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—. Un fármaco antipsicótico atípico aún más reciente, el aripiprazole, actúa como agonista parcial de los receptores dopaminérgicos, aumentando su activación en las regiones que contienen escasa dopamina (tales como la corteza prefrontal) y disminuyéndola en las regiones que contienen una cantidad excesiva de dopamina (como el núcleo *accumbens*).

La PCP y la ketamina actúan como antagonistas indirectos de los receptores NMDA. La glicina, la D-serina y

la sarcosina, agonistas de los receptores NMDA, reducen los síntomas negativos de la esquizofrenia; esto aporta un apoyo adicional al modelo PCP de este trastorno. La ketamina produce reacciones psicóticas en adultos, pero no en niños. Igualmente, la PCP provoca anomalías cerebrales en las ratas adultas, pero no en las jóvenes. Estas discrepancias podrían relacionarse con los evidentes cambios cerebrales que originan la aparición de los síntomas de esquizofrenia tras la pubertad.

### Cuestión para reflexionar

Supongamos que una mujer joven con esquizofrenia insiste en vivir en la calle y se niega a tomar medicación antipsicótica. Está gravemente desequilibrada, mal alimentada y con frecuencia se droga por vía intravenosa, lo que la expone al riesgo de contraer sida. Sus padres han intentado que busque ayuda, pero ella cree que están con fabulados en su contra. Supongamos además que podemos predecir con un 90 por ciento de precisión que morirá en el plazo de pocos años. No es violenta y nunca hablado de suicidarse, de modo que no podemos probar que su conducta constituya una amenaza para sí misma o para los demás. ¿Deberían sus padres forzarla a recibir tratamiento o tiene ella absoluto derecho a que la dejen sola, incluso si tiene una enfermedad mental?

## TRASTORNOS AFECTIVOS GRAVES

*Afecto*, como sustantivo, se refiere a los sentimientos o las emociones. Así como el síntoma primordial de la esquizofrenia consiste en una alteración del pensamiento, los trastornos afectivos graves (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. Ellos tienen sentimientos de euforia extrema (*manía*) o de desesperación (*depresión*) que no están justificados por lo que sucede 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 empatía de amigos y parientes o incluso a la psicoterapia— es patológica. La prevalencia estimada de la depresión es de un tres por ciento en los hombres y un siete por ciento en las mujeres, lo que la convierte en la cuarta causa de discapacidad (Kessler y cols., 2003)

Hay dos tipos principales de trastornos afectivos graves. El primero se caracteriza por períodos de manía y depresión que se van alternando —un estado que se denomina **trastorno bipolar**—. Este trastorno afecta más o menos por igual a hombres y mujeres. Los episodios de manía pueden durar unos pocos días o varios meses, pero habitualmente perduran unas cuantas semanas. Los episodios de depresión que les siguen por lo general persisten tres veces más que los de manía. El segundo

**trastorno bipolar** Grave trastorno del estado de ánimo caracterizado por períodos cíclicos de manía y depresión.

tipo es el **trastorno depresivo mayor (TDM)**, que se caracteriza por depresión sin manía. Esta depresión puede ser continua, sin períodos de mejoría, o, lo que es más frecuente, puede consistir en episodios depresivos. La manía sin períodos de depresión ocurre algunas veces, pero es poco frecuente.

Las personas gravemente deprimidas suelen sentirse extremadamente indignas y tienen intensos sentimientos de culpabilidad. Los trastornos afectivos son peligrosos: una persona que padece un trastorno afectivo grave corre un riesgo considerable de suicidarse. Según Chen y Disalver (1996), el 15,9 por ciento de las personas con TDM y el 29,2 por ciento de las personas con trastorno bipolar intentan suicidarse. Schneider, Muller y Phillip (2001) encontraron que el índice de mortalidad por causas no naturales (no todos los suicidios se diagnostican como tales) en personas con un trastorno afectivo era 28,8 veces más alto de lo esperado en personas de la misma edad en la población general.

Las personas deprimidas tienen muy poca energía y se mueven y hablan lentamente, a veces llegan a estar casi aletargados. 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. Tienen alteraciones del sueño: por lo general les cuesta conciliar el sueño y se despiertan pronto, resultándoles difícil volver a dormirse. Incluso disminuyen sus funciones corporales: a menudo tienen estreñimiento y una disminución de la secreción de saliva.

«[Un psiquiatra] me preguntó si 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 posibles 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. Para mí, los cuchillos de cocina en sus estantes 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 fantaseado provocarme una neumonía —una larga y helada caminata en manga corta por un bosque lluvioso—. No se me había pasado por alto un ostensible accidente... poniéndome frente a un camión en la autopista cercana...».

Ideas tan horribles, que hacen estremecerse a la gente sencilla, son para las mentes profundamente deprimidas lo que los sueños lascivos diurnos son para las personas con una vigorosa sexualidad. (Styron, 1990, pp. 52-53)

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. Quienes padecen 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 suelen enfadarse o ponerse 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; George F. Handel escribió *El Mesías*, una de las obras maestras de la música coral, durante uno de sus períodos de manía).

## Herencia

Los datos existentes indican que la tendencia a padecer un trastorno afectivo es un rasgo hereditario. (Para revisión, véase Hamet y Tremblay, 2005). 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 el contrario, la tasa de concordancia para los gemelos dicigóticos era solo del 13 por ciento. El hecho de que los trastornos afectivos se puedan heredar implica que tienen una base fisiológica.

Los estudios genéticos han encontrado pruebas de que genes de varios cromosomas pueden ser responsables de que se produzca un trastorno afectivo, pero los hallazgos de la mayoría de los estudios de ligamiento no se han replicado (Hamet y Tremblay, 2005). Como se expondrá más adelante en este capítulo, el principal candidato es el gen del transportador de serotonina, que juega un papel importante en el desarrollo cerebral. Este gen se localiza en el cromosoma 17.

## Tratamientos biológicos

Hay varios tratamientos biológicos experimentales y confirmados para el tratamiento depresivo grave: los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), los fármacos que inhiben la recaptación de noradrenalina o serotonina o interfieren los receptores NMDA, la terapia electroconvulsiva, la estimulación magnética transcranial,

**trastorno depresivo mayor (TDM)** Grave trastorno del estado de ánimo que consiste en depresión que no remite o períodos de depresión que no alternan con períodos de manía.

la estimulación profunda del cerebro, la estimulación del nervio vago, la terapia de luz brillante (fototerapia) y la privación del sueño. (La fototerapia y la privación de sueño se discuten más adelante, en otro apartado de este capítulo). El trastorno bipolar puede tratarse con litio y ciertos fármacos anticonvulsivos. El hecho de que estos trastornos suelen responder al tratamiento biológico proporciona una prueba adicional de que tienen una base fisiológica. Además, el hecho de que el litio sea eficaz para tratar el trastorno afectivo bipolar, pero no el trastorno depresivo grave, 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, pero 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. Posteriormente, los investigadores descubrieron que un derivado de estos fármacos, la iproniácida, reducía los síntomas de la depresión psicótica (Crane, 1957). La iproniácida inhibe la actividad de la MAO, la cual destruye el exceso de las sustancias transmisoras monoaminérgicas en el interior de los botones terminales. Así pues, este fármaco aumenta la liberación de dopamina, noradrenalina y serotonina. Pronto se descubrieron otros inhibidores de la MAO. Desafortunadamente, estos fármacos pueden tener efectos secundarios nocivos, por lo que deben utilizarse con precaución.

Afortunadamente, pronto se descubrieron otro tipo de fármacos antidepresivos que no tenían dichos efectos colaterales, los **antidepresivos tricíclicos**. Se observó que estos fármacos inhiben la recaptación de 5-HT y de noradrenalina por parte de 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 la invención de los antidepresivos tricíclicos se han elaborado otros fármacos con efectos similares. Los más importantes son los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**, cuyo nombre describe su acción. Estos fármacos (por ejemplo, la fluoxetina (Prozac), el citalopram (Celexa) y la paroxetina (Paxil), se prescriben mucho debido a sus propiedades antidepresivas y a su capacidad de reducir los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo y de las fobias sociales (descritos en el Capítulo 12). Recientemente se han obtenido otro tipo de fármacos antidepresivos, los **inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)**, que hacen lo que su nombre indica. Estos fármacos tienen escasas acciones inespecíficas y, por lo tanto, menos efectos colaterales, que

los antidepresivos tricíclicos, los cuales también repercuten en la recaptación de la noradrenalina y la serotonina (Stahl y cols., 2005). La categoría de los IRNS incluye el milnacipran, la duloxetina y la venlafaxina, cuyos efectos relativos sobre los transportadores de 5-HT y de NA son 1:1, 1:10 y 1:30, respectivamente.

Otro tratamiento biológico para la depresión tiene una historia interesante. Al comienzo del siglo xx, un médico llamado Von Meduna advirtió que los pacientes con psicosis que también sufrían convulsiones epilépticas presentaban una mejoría inmediatamente después de cada crisis. Pensó que la violenta tormenta de actividad neural en el cerebro que constituye una crisis epiléptica de alguna manera mejoraba el estado mental del paciente, e ideó un medio para producir crisis utilizando un fármaco, pero el procedimiento era peligroso para los pacientes. En 1937, Ugo Cerletti, un psiquiatra italiano, desarrolló un procedimiento menos peligroso para producir crisis (Cerletti y Bini, 1938). Se había enterado de que en el matadero local aplicaban una descarga eléctrica en la cabeza de los animales antes de sacrificarlos: la electricidad al parecer producía una crisis que recordaba a una crisis epiléptica, por lo que decidió intentar el uso de la electricidad para producir crisis con mayor seguridad.

Cerletti ensayó el procedimiento con perros y encontró que una descarga eléctrica en el cráneo producía una crisis y los animales se recuperaban sin efectos adversos aparentes. Luego utilizó el procedimiento con seres humanos y lo encontró más seguro que el procedimiento químico que se utilizaba anteriormente. Como resultado de los experimentos de Cerletti, la **terapia electroconvulsiva (TEC)** se convirtió en un tratamiento habitual de las enfermedades mentales. Antes de aplicar la terapia electroconvulsiva a un paciente, se le anestesia y se le administra un fármaco similar al curare, el cual paraliza los músculos, previniendo así las lesiones que podrían producir las convulsiones. (Por supuesto, el paciente está conectado a un respirador hasta que se disipan los efectos de esta sustancia). Se colocan electrodos

**antidepresivo tricíclico** Tipo de fármaco que se utiliza para tratar la depresión. Inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina pero también afecta a otros neurotransmisores. Llamado así por su estructura molecular.

**inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)** Fármaco antidepresivo que inhibe específicamente la recaptación de serotonina sin afectar a la recaptación de otros neurotransmisores.

**inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)** Fármaco antidepresivo que inhibe específicamente la recaptación de noradrenalina y serotonina sin afectar la recaptación de otros neurotransmisores.

**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 grave.

sobre el cuero cabelludo del paciente (casi siempre en el hemisferio no dominante para el lenguaje a fin de evitar el perjuicio de la memoria de recuerdos verbales) y mediante una descarga eléctrica se desencadena una crisis convulsiva. Por lo general un paciente recibe tres tratamientos a la semana hasta que se observa la máxima mejoría, lo que suele requerir entre seis y 12 tratamientos. La eficacia de la TEC se ha determinado mediante estudios con un grupo de referencia, en los cuales se anestesiaba a unos pacientes pero no se les aplicaba la descarga eléctrica (Weiner y Kristal, 1994). Aunque la TEC se utilizó originalmente 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 11.16*).

El tratamiento con fármacos antidepresivos tiene ciertos efectos colaterales adversos, entre ellos náuseas, ansiedad, disfunción sexual y ganancia de peso. No obstante, el mayor problema es que en un porcentaje sustancial de pacientes el fármaco no alivia la depresión. Entre el 20 y el 40 por ciento de los pacientes con un trastorno depresivo grave no responden significativamente al tratamiento inicial con antidepresivos. Cuando los pacientes no responden, los médicos prueban con fármacos diferentes. Algunos de estos pacientes responden finalmente al tratamiento, pero otros no, manifestando una **depresión resistente al tratamiento**. El motivo de que la lista de tratamientos biológicos que se presenta en el primer párrafo de este apartado sea tan larga es que no hay un tratamiento válido para todos los pacientes —y en el caso de algunos pacientes, no hay ninguno—. El hecho de que haya tantos pacientes con depresión resistente al tratamiento ha motivado a los investigadores para intentar obtener modos de aliviar los síntomas de estos pacientes que continúan sufriendo.

**Figura 11.16** ▶ Paciente preparado para la terapia electroconvulsiva

(Will y Deni McIntyre / Photo Researchers, Inc.)



Incluso cuando los pacientes con depresión responden al tratamiento con fármacos antidepresivos, no lo hacen inmediatamente: la mejoría de 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, provocando un deterioro duradero de la memoria (Squire, 1974), si se utiliza prudentemente 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.

¿Cómo ejerce exactamente la TEC su efecto antidepresivo? Desde hace tiempo se sabe que las crisis convulsivas tienen un efecto anticonvulsivo: la TEC disminuye la actividad cerebral y eleva el umbral convulsivo en el cerebro, haciendo menos probable que ocurra otra crisis (Sackeim y cols., 1983; Nobler y cols., 2001). El aumento de este umbral al parecer se debe a un aumento de liberación de GABA y del neuropéptido Y (Bolwig, Woldbye y Mikkelsen, 1999; Sanacora y cols., 2003). Estos cambios pueden también ser los que expliquen la reducción de los síntomas depresivos.

Los investigadores han estudiado otro procedimiento destinado a proporcionar al menos algunas de las ventajas de la TEC sin correr el riesgo de deterioro cognitivo o pérdida de memoria. Como se explicó en el capítulo 2, la estimulación magnética transcraneal (EMT) se lleva a cabo aplicando un fuerte campo magnético localizado en el cerebro, haciendo pasar una corriente eléctrica mediante una bobina colocada sobre el cuero cabelludo, de modo que el campo magnético induce una débil corriente eléctrica en el cerebro. Los resultados de varios estudios sugieren que si se aplica EMT a la corteza prefrontal se reducen los síntomas depresivos sin provocar efectos secundarios adversos evidentes (Padberg y Moller, 2003; Fitzgerald, 2004). No obstante, una revisión de la literatura realizada por Mitchell y Loo (2006) concluyó que aunque algunos estudios han obtenido resultados estadísticamente significativos, el efecto es por lo general demasiado pequeño como para ser clínicamente significativo.

Las investigaciones preliminares sugieren que la estimulación eléctrica directa en el interior del cerebro (estimulación cerebral profunda) puede ser también una terapia útil para la depresión resistente al tratamiento (Mayberg y cols., 2005; Lozano y cols., 2008). Los investigadores implantaron electrodos de estimulación justo

**depresión resistente al tratamiento** Trastorno depresivo mayor cuyos síntomas no se alivian después de probar con diferentes tratamientos.

debajo de la **corteza cingulada anterior subcallosa** (o subgenual) (CCA), una región de la corteza prefrontal medial. Si se observa una vista sagital del cuerpo caloso, se verá que la parte delantera de esta estructura se parece a una rodilla doblada —*genu*, en latín—. La CCA subcallosa se localiza debajo de la «rodilla» en la parte delantera del cuerpo caloso. La respuesta a la estimulación comienza pronto y aumenta con el tiempo. Un mes después de la intervención quirúrgica, el 35 por ciento de los pacientes mejoraron de sus síntomas y un 10 por ciento tuvo una remisión completa. Seis meses después de la intervención, el 60 por ciento mostraba mejoría y el 35 por ciento remisión.

Otro tratamiento experimental para la depresión, la estimulación eléctrica del nervio vago, ofrece cierta esperanza de reducir los síntomas depresivos (Groves y Brown, 2005). La estimulación del nervio vago proporciona una forma indirecta de estimulación cerebral. Es indolora y no induce crisis —de hecho, el procedimiento se desarrolló originalmente como un tratamiento para prevenir las crisis en pacientes con trastornos convulsivos—. La estimulación se lleva a cabo mediante un dispositivo implantado, parecido al que se utiliza para la estimulación profunda, descrita en el apartado correspondiente a la enfermedad de Parkinson del Capítulo 10, excepto en que los electrodos de estimulación se conectan al nervio vago. Aproximadamente el 80 por ciento de los axones que contiene el nervio vago son aferentes, por lo que la estimulación eléctrica de este activa varias regiones del tronco cerebral. Una revisión de la literatura existente, realizada por Daban y cols., 2008, concluyó que el procedimiento era prometedor para tratar a pacientes con depresión resistente al tratamiento, pero que se necesitaban más pruebas clínicas de doble ciego para confirmar su eficacia.

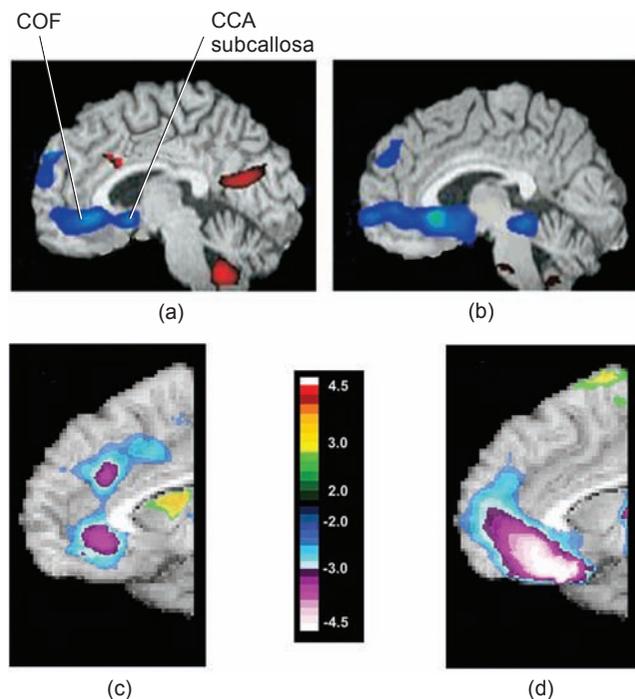
Los estudios de neuroimagen funcional han demostrado que tanto la estimulación del nervio vago como la estimulación cerebral profunda ocasionan cambios progresivos en la actividad de varias regiones del cerebro, incluyendo la CCA subcallosa (Lozano y cols., 2008; Pardo y cols., 2008). Como se verá más adelante en este capítulo, otras investigaciones señalan que esta región interviene en el desarrollo de la depresión (véase la **Figura 11.17**).

Como se mencionó antes, la mayoría de los fármacos antidepresivos que se utilizan en la actualidad actúan como agonistas noradrenérgicos o serotoninérgicos inhibiendo la recaptación de estos neurotransmisores. Los datos preliminares sugieren que un antagonista NMDA, la ketamina, puede aliviar los síntomas de la depresión resistente al tratamiento. Los estudios realizados con animales de laboratorio han encontrado que las inyecciones de ketamina reducen conductas similares a las que se observan en los seres humanos deprimidos, mien-

### Figura 11.17 ▶ Efectos de la estimulación cerebral profunda y de la estimulación del nervio vago

Las neuroimágenes muestran los efectos de tres meses (a) y seis meses (b) de estimulación cerebral profunda, y los efectos de seis meses (c) y un año (d) de estimulación del nervio vago en pacientes con depresión que no respondía al tratamiento. En (a) y (b), los colores cálidos indican aumento de actividad; los fríos, disminución de actividad.

([a] y [b], de Lozano, A. M., Mayberg, H. S., Giacobbe, P., Hamani, C., Craddock, R. C. y Kennedy, S. H. *Biological Psychiatry*, 2008, 64, 461-467; [c] y [d], de Pardo, J. V., Sheikh, S. A., Schwindt, G. C., Lee, J. T., Kuskowski, M. A., Surerus, C., Lewis, S. M., Abuzzahab, F. S., Adson, D. E. y Rittberg, B. R. *Neuroimage*, 2008, 42, 879-889.)



tras que los estudios de neuroimagen con seres humanos sugieren que los pacientes con depresión tienen niveles altos de glutamato, lo cual sugiere que la interferencia en la transmisión glutamatérgica podría tener efectos terapéuticos (Yilmaz y cols., 2002; Sanacora y cols., 2004). Zarate y cols. (2006) administraron inyecciones de ketamina o placebo a pacientes con depresión resistente al tratamiento, y en menos de dos horas después de las inyecciones de ketamina, el 71 por ciento de los pacientes mostró una mejoría en sus síntomas y el 29 por ciento una remisión. Esta respuesta positiva duró

**corteza cingulada anterior subcallosa (CCA subcallosa)** Región de la corteza prefrontal medial localizada debajo de la «rodilla» en la parte delantera del cuerpo caloso. Interviene en los síntomas de la depresión.

al menos una semana (véase la **Figura 11.18**). Se recordará de la exposición de la esquizofrenia en un apartado anterior de este capítulo que la administración crónica de ketamina o de PCP, otro antagonista del NMDA, produce síntomas de esquizofrenia. Está claro, pues, que la depresión no se puede tratar administrando ketamina durante un tiempo prolongado, pero los investigadores están trabajando actualmente en la elaboración de fármacos que actúen sobre subunidades particulares del receptor NMDA y que, por lo tanto, no provoquen síntomas psicóticos.

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 esta 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 período de una o dos semanas (Price y Heninger, 1994).

El litio tiene efectos secundarios adversos y su 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.

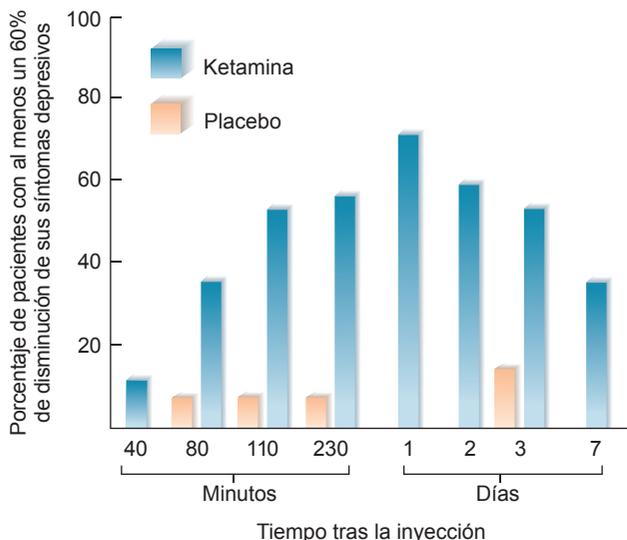
Los investigadores han observado que el litio tiene muchos efectos fisiológicos, pero todavía no han descubierto cuáles son los efectos farmacológicos que explican su capacidad de suprimir la manía (Phiel y Klein, 2001). Algunos sugieren que el fármaco estabiliza la población de ciertos tipos de receptores de neurotransmisores en el cerebro (especialmente, receptores serotoninérgicos), evitando así que se produzcan marcados cambios en la sensibilidad neural (Jope y cols., 1996). Otros han demostrado que el litio puede aumentar la producción de proteínas neuroprotectoras 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 cerebro del paciente, dato que sugiere que el litio facilita la proliferación neural o glial.

Dado que algunos pacientes no toleran los efectos secundarios del litio; considerando el peligro potencial de una sobredosis, los investigadores han estado buscando medicaciones alternativas para el trastorno bipolar. Los resultados más prometedores proceden del uso de fármacos anticonvulsivos tales como lamotrigina, valproato y carbamacepina (Grunze, 2005).

**Figura 11.18** ▶ Tratamiento de la depresión con ketamina

Efectos de la ketamina en los síntomas de depresión.

(Modificado de Zarate, C. A., Jaskaran, B. S., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., Charney, D. S. y Mani, H. K. *Archives of General Psychiatry*, 2006, 63, 856-864.)



## Hipótesis monoaminérgica

El hecho de que la depresión pueda tratarse eficazmente con inhibidores de la MAO y con fármacos que inhiben la recaptación de monoaminas 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

**litio** Un elemento químico. El carbonato de litio se utiliza para tratar el trastorno bipolar.

**hipótesis monoaminérgica** Hipótesis que defiende que la depresión se debe a un bajo nivel de actividad de una o más sinapsis monoaminérgicas.

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 y sus antagonistas pueden reducirlos. Del mismo modo, la hipótesis monoaminérgica de la depresión se basó en el hecho de que los antagonistas monoaminérgicos pueden producir síntomas depresivos mientras que los agonistas monoaminérgicos pueden reducirlos. Así, la *reserpina*, que bloquea la actividad de los transportadores que llenan de neurotransmisor las vesículas sinápticas en los terminales sinápticos monoaminérgicos, se utilizaba antes para disminuir la tensión arterial bloqueando la liberación de noradrenalina en los músculos de las paredes de los vasos sanguíneos, lo que hace que estos músculos se relajen. Sin embargo, la reserpina tiene un grave efecto secundario: al interferir la liberación de serotonina y noradrenalina en el cerebro, causa depresión. De hecho, en los primeros años que se utilizó como fármaco hipotensor, hasta un 15 por ciento de las personas que lo utilizaban se tornaron depresivos (Sachar y Baron, 1979). Como se puede apreciar, los antagonistas monoaminérgicos provocan síntomas depresivos, mientras que los agonistas monoaminérgicos los mitigan.

Delgado y cols. (1990) concibieron un ingenioso enfoque para estudiar el papel que desempeña la serotonina en la depresión: el **procedimiento de reducción del triptófano**. Estudiaron a pacientes depresivos que estaban tomando medicación antidepresiva y que en el momento se encontraban bien. Sometieron a los pacientes durante un día a 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 absorción 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 cerebro, por lo que su nivel se redujo drásticamente. Como se recordará, el triptófano es el precursor de la 5-HT o serotonina. Así pues, el tratamiento disminuyó el nivel de serotonina en el cerebro.

Delgado y su equipo observaron que la reducción de triptófano provocaba 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 en el cerebro. En estudios posteriores se han confirmado dichos resultados. Tales estudios apuntan asimismo que la reducción de triptófano tiene

poco o ningún efecto sobre el estado de ánimo de personas sanas, pero perjudica el de los sujetos con antecedentes familiares de trastornos afectivos (Young y Leyton, 2002; Neumeister y cols., 2004).

La mayoría de los investigadores opinan que la sencilla hipótesis monoaminérgica —que la depresión se debe a un nivel bajo de noradrenalina o de serotonina— es precisamente eso: demasiado simple. Los efectos de reducción del triptófano sugieren que la serotonina juega un papel en la depresión, pero la reducción causa depresión solo en personas con una historia clínica personal o familiar de depresión. Una breve disminución de actividad serotoninérgica en personas sanas sin historia familiar de depresión no repercute en el estado de ánimo. De modo que parece haber diferencias fisiológicas en el cerebro de las personas vulnerables. También, aunque los ISRS y los IRNS hacen que el nivel de 5-HT o de noradrenalina en el cerebro cambie muy rápidamente, los fármacos no alivian los síntomas de depresión si no se toman durante varias semanas. Esto sugiere que la vuelta a la normalidad del estado de ánimo se debe a algo más que a un simple aumento de la actividad monoaminérgica. Muchos investigadores sostienen que el aumento del nivel extracelular de monoaminas producido por la administración de fármacos antidepresivos inicia una cadena de acontecimientos que acaba por ocasionar cambios en el cerebro que, en última instancia, son los responsables del efecto antidepresivo.

## La amígdala y la corteza prefrontal: función del transportador de serotonina

Tras revisar la literatura de interés, Drevets (2001) sugiere que la amígdala y varias regiones de la corteza prefrontal desempeñan un papel significativo en la evolución de los síntomas depresivos. Como se vio en el Capítulo 6, la amígdala participa de modo decisivo en la expresión de emociones negativas. Los estudios de neuroimagen funcional han observado un aumento del 50 al 75 por ciento en el flujo sanguíneo y el metabolismo de la amígdala de los pacientes de depresión (Drevets y cols., 1992; Links y cols. 1996). En un estudio de Abercrombie y cols. (1998) se encontró que el grado de actividad de la amígdala en pacientes depresivos se relacionaba con la gravedad de su depresión. Además, la actividad metabólica de la amígdala aumenta en sujetos normales cuando ven imágenes de caras con expresiones de

**procedimiento de reducción del triptófano** Procedimiento que incluye una dieta baja en triptófano y un «cóctel» de aminoácidos sin triptófano, el cual disminuye el nivel cerebral de triptófano y, en consecuencia, disminuye la síntesis de 5-HT.

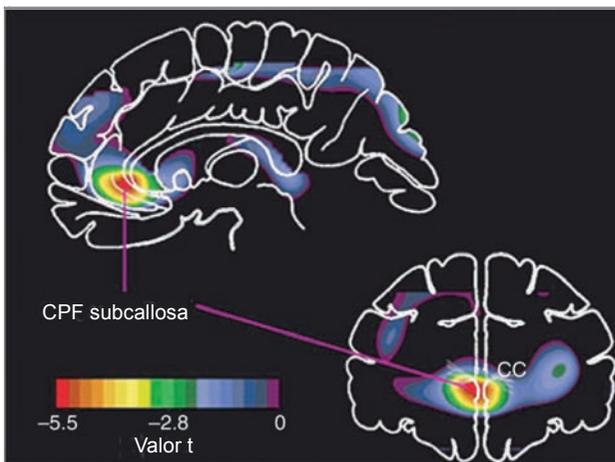
tristeza, y aumenta igualmente cuando los sujetos depresivos recuerdan episodios de su vida que les ponen tristes (Drevets, 2000b; Liotti y cols., 2002).

Otra región de la corteza prefrontal medial, la CCA subcallosa, está *menos* activada en los pacientes con depresión (Drevets y cols., 1997). La Figura 11.19 ilustra la disminución de actividad en la CCA subcallosa de estos pacientes. Como indica el gráfico de barras, la actividad de dicha región es *elevada* durante un episodio maníaco en pacientes con trastorno bipolar (Drevets y cols., 1997). Por lo tanto, la actividad de esta región disminuye durante las fases de estado de ánimo negativo y aumenta durante las fases de estado de ánimo positivo (véase la *Figura 11.19*).

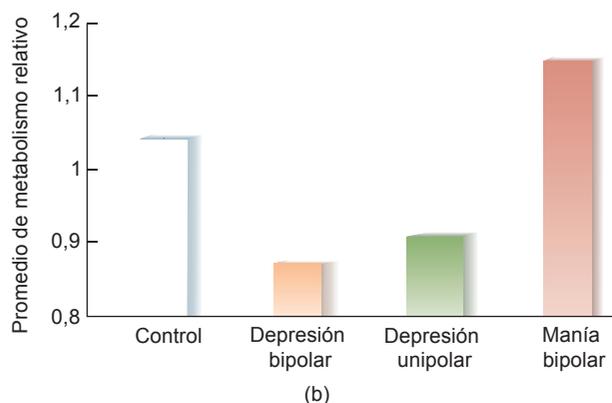
### Figura 11.19 ▶ Índice metabólico de la CCA subcallosa en la manía y la depresión

(a) Imágenes de RM funcional mixta que muestran disminución de la actividad metabólica de dicha región en pacientes deprimidos. (b) Promedio de índice metabólico relativo de la corteza prefrontal subcallosa en controles normales y en pacientes deprimidos y maníacos.

(De Drevets, W. C. *Current Opinión in Neurobiology*, 2001, 11, 240-249. Reproducido con autorización.)



(a)



(b)

Antes se mencionó que dos terapias experimentales de la depresión resistente al tratamiento, la estimulación cerebral profunda de la CCA subcallosa y la estimulación del nervio vago, disminuyen la actividad de la CCA subcallosa. Tales resultados parecen ir en contra del hallazgo de que el nivel de actividad de esta región es *menor* en pacientes con depresión. Hasta el momento no hemos encontrado pruebas en las publicaciones científicas que puedan explicar esta discrepancia, pero todos los experimentos resaltan la importancia de la CCA subcallosa. Otro estudio más apunta que esta región juega un papel en la depresión. Un estudio de neuroimagen funcional, realizado por Siegel, Carter y Thase (2006), encontró que los pacientes con depresión que inicialmente presentaban baja respuesta en la CCA subcallosa y alta respuesta en la amígdala ante estímulos emocionales respondían mejor a la terapia cognitivo conductual. (La investigación ha demostrado que la terapia cognitivo conductual es el tipo de psicoterapia más eficaz para la depresión).

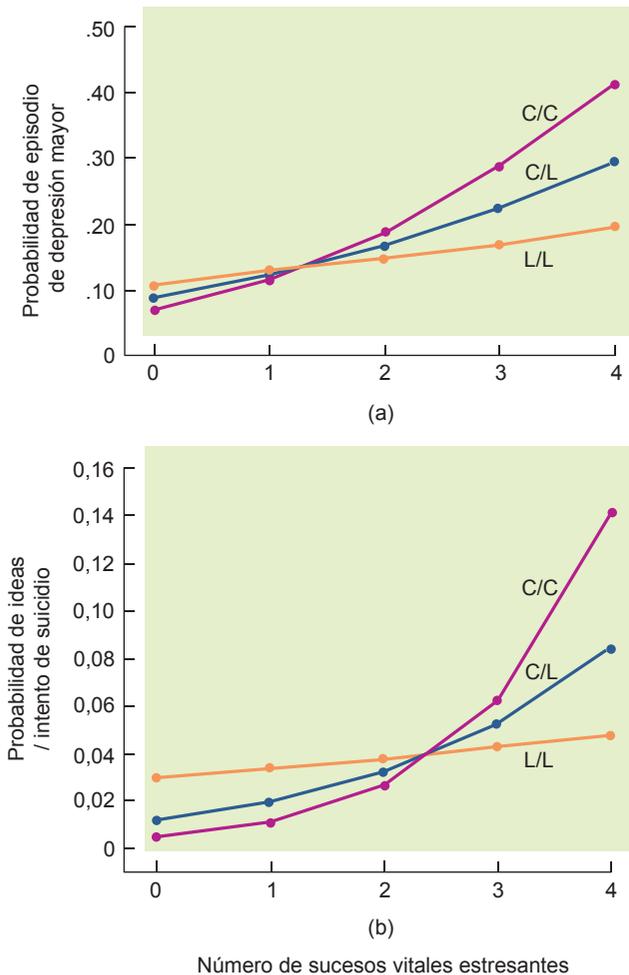
En los últimos años se han ido acumulando datos que implican al transportador de serotonina en la depresión. Una parte del gen —la *región promotora*— para el transportador de 5-HT (5-HTT) se presenta en dos formas, corta y larga. (La mayoría de los investigadores se refieren a esta región promotora como 5-HTTLPR, aunque algunos la llaman SLC6A4. Lo mencionamos aquí por si alguien quiere buscar información sobre más investigaciones de este tema). Como vimos en el Capítulo 6, las personas con uno o dos alelos cortos muestran mayor activación de la amígdala cuando contemplan fotografías de caras que expresan ira o miedo. En un estudio longitudinal, realizado por Caspi y cols. (2003), se hizo un seguimiento de 847 personas durante un período de más de 20 años, comenzando a los tres años de edad, y se registró la incidencia de acontecimientos estresantes en sus vidas, incluyendo abusos durante la infancia, problemas sentimentales, desgracias, enfermedades y problemas laborales. Los investigadores hallaron que la probabilidad de depresión grave y de suicidio aumentaba con el número de acontecimientos estresantes que habían experimentado los sujetos. Por otra parte, el aumento era mucho mayor en quienes tenían una o dos copias de los alelos cortos para la región promotora del 5-HTT. Este estudio demuestra claramente la interacción entre factores ambientales y factores genéticos (véase la *Figura 11.20*).

Otros estudios han confirmado la importancia del promotor del 5-HTT en la manifestación de depresión. Por ejemplo, Rausch y cols. (2002) encontraron que era más probable que respondieran al tratamiento con anti-depresivos las personas deprimidas que tenían dos alelos largos para este gen que las que tenían uno o dos alelos cortos. De hecho, era incluso más probable que

**Figura 11.20** ▶ Sucesos vitales estresantes, 5-HTT y depresión

Probabilidad de depresión mayor e ideas o intentos de suicidio en función de la cantidad de sucesos vitales estresantes previos de personas con dos alelos largos (L/L), un alelo corto (C/L) o dos alelos cortos (C/C) de la región activadora del gen transportador de 5-HT.

(Modificado de Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. y Poulton, R. *Science*, 2003, 301, 386-389.)



las personas con dos alelos largos respondieran a un tratamiento placebo. En un estudio de Lee y cols. (2004) se halló que personas deprimidas que tenían dos alelos largos y recibieron tratamiento con fármacos antidepresivos tuvieron una evolución a largo plazo (hasta tres años) mucho mejor que las personas con uno o dos alelos cortos. Neumeister y cols. (2002) encontraron que era más probable que la reducción del triptófano produjera síntomas depresivos en personas con uno o dos alelos cortos. Por último, en un estudio de neuroimagen de Rhodes y cols. (2007) se observó que en las personas con

niveles altos de transportador de 5-HT en la amígdala, esta se activaba menos cuando veían caras con expresión emocional.

¿Cuáles son los efectos fisiológicos de los alelos largos y los cortos del promotor de 5-HTT? El hecho de que existan alelos cortos significa que se producen menos transportadores de 5-HT, lo que a su vez significa una velocidad de recaptación de 5-HT más lenta y un aumento de la cantidad de 5-HT en el líquido extracelular del cerebro. Pero los ISRS también aumentan el nivel extracelular de 5-HT, así que podríamos predecir que los alelos largos, no los cortos, se asociarían con un mayor riesgo de depresión. En esta cuestión, hay datos que podrían explicar la aparente contradicción. Resulta que la serotonina juega un papel importante en el desarrollo prenatal, así como en el funcionamiento cerebral posnatal (Gaspar, Cases y Maroteaux, 2003); de hecho, algunas neuronas glutamatérgicas del hipocampo y de la corteza cingulada anterior captan serotonina durante un breve período de tiempo del desarrollo. Posiblemente esta absorción repercute en el desarrollo de esas regiones del cerebro.

La existencia de altos niveles de serotonina en el cerebro durante el desarrollo cerebral tiene un efecto muy diferente al que tiene durante la vida adulta. Por ejemplo, cuando se trata a ratones recién nacidos con un potente ISRS presentan en la edad adulta signos de depresión, tales como patrones anómalos de sueño y disminución de motivación. Sin embargo, cuando el fármaco se administra tan solo en la edad adulta no se observan esos efectos (Popa y cols., 2008).

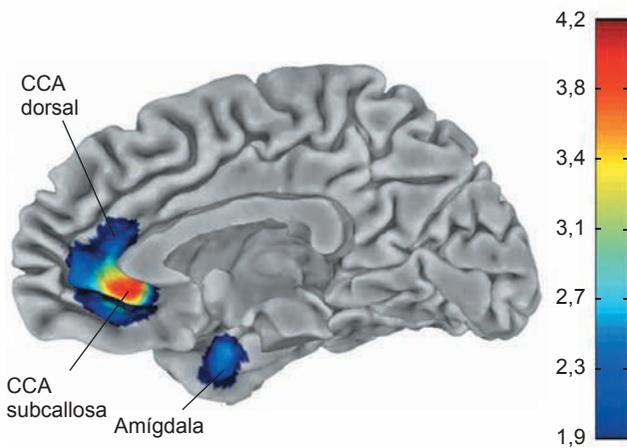
Un estudio de neuroimagen estructural y funcional, de Pezawas y cols. (2005), sugiere un mecanismo que podría explicar la interacción entre los transportadores de serotonina y las regiones cerebrales implicadas en el control del estado de ánimo. Los investigadores estudiaron a sujetos sanos sin historia de depresión y encontraron que las personas con uno o más alelos cortos tenían una reducción del 15 por ciento en el volumen de la amígdala y del 25 por ciento en la sustancia gris de la región que rodea la rodilla del cuerpo calloso. La mayor reducción se encontró en la CCA subcallosa. Estos hallazgos se representan en la Figura 11.21. La consecuencia de tener un alelo corto en uno o en ambos cromosomas es que se produzca una cantidad significativamente más baja del transportador de 5-HT. Como se acaba de mencionar, la 5-HT interviene en el desarrollo prenatal de la corteza cingulada anterior. Es posible que tener uno o dos alelos cortos del promotor del 5-HTT aumente el nivel extracelular de 5-HT, afecte al desarrollo prenatal y cause una reducción del tamaño de la CCA subcallosa (véase la **Figura 11.21**).

Pezawas y sus colegas también presentaron a los sujetos imágenes de caras que expresaban miedo o ira, los

**Figura 11.21** ▶ Sustancia gris de la amígdala y la CCA subcallosa

Reducción de la cantidad de sustancia gris de la amígdala y la corteza cingulada anterior subcallosa (CCA) en sujetos normales con uno o dos alelos cortos de la región activadora del gen transportador de 5-HT en comparación con sujetos con dos alelos largos. Los colores más cálidos indican menor cantidad de tejido cerebral.

(De Pezawas, L., Meyer-Linderberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Egan, M. F., Mattay, V. S., Hariri, A. R. y Weinberger, D. R. *Nature Neuroscience*, 2005, 8, 828-834. Reproducido con autorización.)



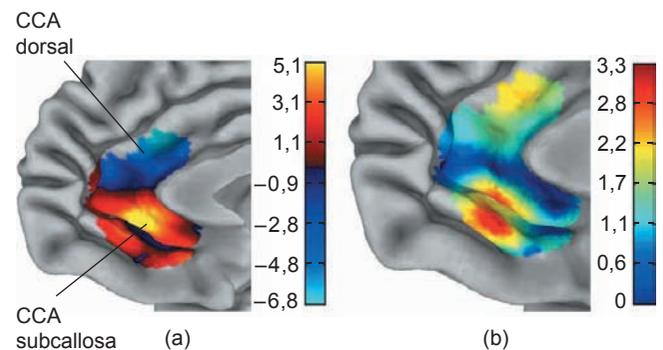
cuales se sabe que activan la amígdala. Los investigadores estudiaron los cambios de actividad neural de un momento a otro, encontrando una marcada relación positiva entre la actividad de la CCA subcallosa anterior y la de la amígdala en las personas con dos alelos largos, lo que indica que esas dos regiones están conectadas funcionalmente. Además encontraron una correlación *negativa* significativa entre la actividad de la CCA dorsal y la de la amígdala: cuando la actividad de la CCA dorsal se elevaba, la de la amígdala descendía; y cuando la actividad de la CCA dorsal descendía, la de la amígdala se elevaba. Ambas correlaciones (especialmente la existente entre la amígdala y la CCA subcallosa) eran significativamente más bajas en quienes tenían uno o dos alelos cortos que en aquellos con dos alelos largos, lo cual indica que las conexiones funcionales eran más débiles. En la Figura 11.22 se presenta la correlación entre la actividad de la CCA dorsal y subcallosa y la de la amígdala en personas con cada uno de estos genotipos (véase la **Figura 11.22**).

Pezawas y cols. aplicaron a sus sujetos una prueba psicológica estandarizada que evalúa un rasgo que se ha confirmado como índice de vulnerabilidad a sufrir depresión. Encontraron que las puntuaciones obtenidas en este rasgo se relacionaban negativamente con el grado de conexiones funcionales entre la amígdala y

**Figura 11.22** ▶ Interacciones entre la amígdala y la CCA dorsal y subcallosa

Correlaciones entre la actividad de la CCA dorsal y subcallosa y la de la amígdala determinadas mediante RM funcional mientras los sujetos estaban observando fotos de caras que mostraban miedo o ira. (a) Sujetos con dos alelos largos de la región activadora del gen transportador de 5-HT. (b) Sujetos con uno o dos alelos cortos del mismo gen. Obsérvese que las escalas para cada grupo son diferentes. Las cantidades positivas y negativas indican correlaciones positivas y negativas. Los colores cálidos indican correlaciones positivas, los colores fríos indican correlaciones negativas.

(De Pezawas, L., Meyer-Linderberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Egan, M. F., Mattay, V. S., Hariri, A. R. y Weinberger, D. R. *Nature Neuroscience*, 2005, 8, 828-834. Reproducido con autorización.)



la CCA subcallosa. En otras palabras, las personas cuyas puntuaciones indicaban un alto riesgo de depresión tenían menor grado de conectividad funcional entre dichas regiones cerebrales.

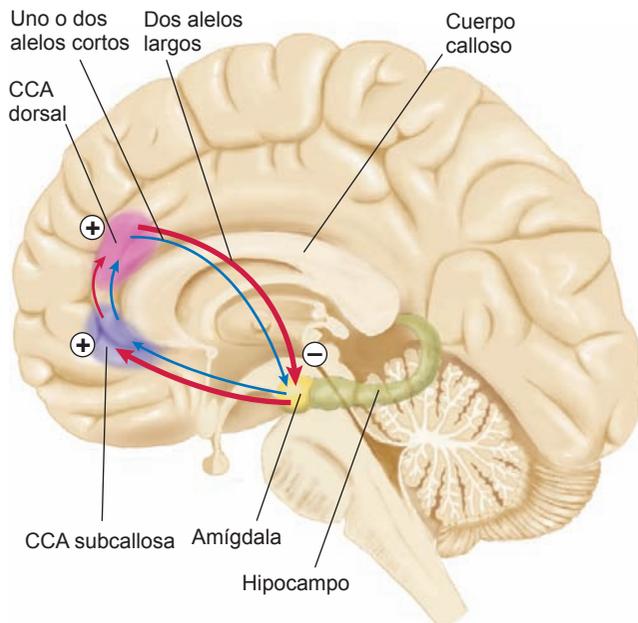
El equipo de Pezawas encontró una relación positiva entre la actividad de la CCA subcallosa y la de la CCA dorsal, lo que indica que también estas regiones están conectadas funcionalmente. Tales hallazgos sugieren que en la vulnerabilidad a la depresión están implicados cambios en un circuito neural que va desde la amígdala a la CCA subcallosa, a la CCA dorsal y, de vuelta, a la amígdala (Hamann, 2005). En el cerebro de una persona sana, no depresiva, los estímulos que producen ansiedad, tales como ver una cara que expresa ira o miedo, incrementan la actividad de la amígdala. Este aumento activa la CCA subcallosa, lo cual activa la CCA dorsal, lo cual a su vez inhibe la actividad de la amígdala. Este bucle de retroalimentación negativa contribuye a regular la actividad de la amígdala (véase la **Figura 11.23**).

## Función de la neurogénesis

Como se estudió en el Capítulo 8, en el cerebro adulto puede darse neurogénesis en la circunvolución dentada

### Figura 11.23 ▶ Circuitos neurales implicados en la depresión

Circuito hipotético de retroalimentación, basado en los resultados de los estudios de Pezawas y cols. (2005). La información sobre situaciones de estrés o miedo llega a la amígdala, que activa la corteza cingulada anterior subcallosa (CCA). Esta región activa la CCA dorsal, que tiene conexiones inhibitorias con la amígdala. El tamaño relativo de las flechas indica la fuerza relativa de las conexiones funcionales. Las personas con uno o dos alelos largos de la región activadora del gen transportador de 5-HT tienen conexiones más débiles entre la amígdala y la CCA subcallosa, así como una cantidad reducida de CCA subcallosa, lo que significa que el circuito es menos eficaz en reducir la activación de la amígdala.



—una región de la formación hipocámpica—. Varios estudios con animales de laboratorio han demostrado que las experiencias estresantes que producen síntomas de depresión suprimen la neurogénesis hipocámpica, y que los tratamientos antidepresivos, incluyendo a los inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos, ISRS, TEC y litio, aumentan la neurogénesis. Además, el tiempo que tardan en surtir efecto los tratamientos antidepresivos es aproximadamente el mismo que requieren las neuronas recién nacidas para madurar. Por otra parte, si se suprime la neurogénesis aplicando rayos X de baja intensidad, los fármacos antidepresivos pierden su eficacia. (Para revisión, véase Sahay y Hen, 2007). Por todo ello, se está tentado de concluir que la disminución de la neurogénesis hipocámpica es la causa (o una de las causas) de la depresión. Sin embargo, Sapolsky (2004) señala que es difícil encontrar un nexo entre las funciones conocidas del hipocampo y las posibles causas de la depresión. Por ejemplo, en personas con lesiones del hipocampo se

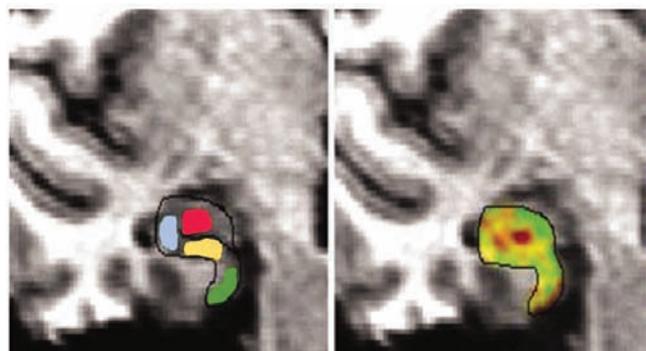
observan trastornos de memoria, no trastornos afectivos. En definitiva, aún no se cuenta con datos suficientes para decidir si la neurogénesis juega un papel en la depresión o si la relación entre las dos es una coincidencia.

En la actualidad no hay modo de determinar la tasa de neurogénesis en el cerebro humano. Hasta ahora, todos los datos sobre neurogénesis humana se han obtenido extrapolando los resultados de los estudios realizados con animales de laboratorio. No obstante, en un estudio realizado por Pereira y cols. (2007) se utilizó un procedimiento de RM que les permitió estimar la volemia en regiones concretas de la formación hipocámpica tanto en ratones como en seres humanos. Encontraron que el ejercicio (ruedas de actividad para los ratones y ejercicios aeróbicos para las personas) aumentaba la volemia en la circunvolución dentada —la región donde tiene lugar la neurogénesis— en ambas especies. (Como se explicará en el próximo apartado de este capítulo, el ejercicio físico es un tratamiento eficaz para combatir la depresión). Mediante procedimientos histológicos se verificó que el aumento de neurogénesis en el cerebro de los ratones estaba relacionado con el aumento de la volemia, lo que apoya la conclusión de que el ejercicio induce asimismo la neurogénesis en el cerebro humano (véase la *Figura 11.24*).

### Figura 11.24 ▶ Ejercicio físico y neurogénesis

Efecto de un programa de ejercicio aeróbico en la volemia de regiones de la formación hipocámpica humana. Esta medida sirve de medida indirecta de neurogénesis. (a) Subregiones del hipocampo, CE = corteza entorrinal, CD = circunvolución dentada, SUB = subículo. (b) Volemia regional. Los colores cálidos indican aumento de la volemia.

(De Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., Sloan, R., Gage, F. H., Brown, T. R. y Small, S. A. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, 104, 5.638-5.643. Reproducido con autorización.)



(a)

(b)

## 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 aumento de la fase 1. El sueño está fragmentado, los pacientes suelen despertarse con frecuencia, sobre todo al acercarse la mañana. Además, el sueño REM ocurre antes, en la primera parte de la noche hay una proporción más alta de fases REM, y en el sueño REM hay más cantidad de movimientos oculares rápidos (Kupfer, 1976; Vogel y cols., 1980) (véase la *Figura 11.25*).

### 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, se da lentamente, a lo largo de varias semanas. Algunos pacientes presentan una mejoría duradera incluso después de que se haya puesto fin 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 (Scherschlicht y cols., 1982; Vogel y cols., 1990; Grunhaus y cols., 1997; Thase, 2000). Estos hechos sugieren que entre el sueño REM y el estado de ánimo podría haber algún tipo de relación de causalidad. Dichos resultados sugieren que uno de los efectos principales de un 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 ciego controlado con grupo placebo (Mayers y Baldwin, 2005). De manera que la supresión de sueño REM puede no ser la *única* forma en que actúan los fármacos antidepresivos.

### Privación total de sueño

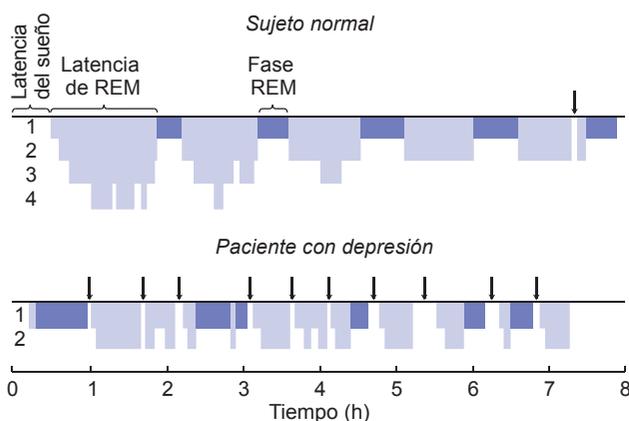
La privación total de sueño también ejerce un efecto antidepresivo. A diferencia de la privación selectiva de sueño REM, que tarda varias semanas en atenuar la depresión, los efectos de la privación total de sueño son inmediatos (Wu y Bunney, 1990). Por lo general, la depresión mejora con la privación de sueño, pero reaparece al día siguiente después de una noche de sueño normal. Wu y Bunney sugieren que durante el sueño se produce una sustancia que tiene un efecto *depressor* en las personas vulnerables a la depresión. Durante la vigilia esta sustancia se metaboliza gradualmente y por lo tanto se inactiva. En la *Figura 11.26* 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 autoevaluaciones de depresión de personas que respondieron y de las que no respondieron a la privación de sueño. La privación total de sueño mejora el estado de ánimo de los pacientes con depresión grave aproximadamente en dos tercios de los casos (véase la *Figura 11.26*).

¿Por qué la privación de sueño resulta beneficiosa solo para algunos pacientes? La cuestión aún no se ha resuelto, pero varios estudios han demostrado que es posible predecir quiénes sacarán 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 largo del día probablemente no se beneficiarán de la privación de sueño; mientras que aquellos cuyo humor fluctúa, probablemente sí. Es más probable que respondan positivamente los pacientes que están deprimidos por la mañana pero se van sintiendo progresivamente mejor a medida que avanza el día. En estos, la privación de sueño parece evitar que se den

**Figura 11.25** ▶ Sueño y depresión

Patrón de fases del sueño de un sujeto normal y de un paciente con depresión mayor. Obsérvese el acortamiento de la latencia de comienzo del sueño, el acortamiento de la latencia del sueño REM, la reducción del sueño de ondas lentas (fases 3 y 4) y la fragmentación general 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 autorización.)



los efectos depresores del sueño y simplemente permite que continúe la tendencia. Si se examina la Figura 11.26 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 después. La noche siguiente se les permitió dormir con normalidad y su depresión volvió a manifestarse por la mañana. Tal como señalan Wu y Bunney, estos datos concuerdan con la hipótesis de que durante el sueño se produce una sustancia que tiene un efecto depresor (véase de nuevo la **Figura 11.26**).

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 observado que la privación total de sueño *intermitente* (digamos, dos veces por semana durante un mes) puede tener resultados favorables (Papadimitriou y cols., 1993).

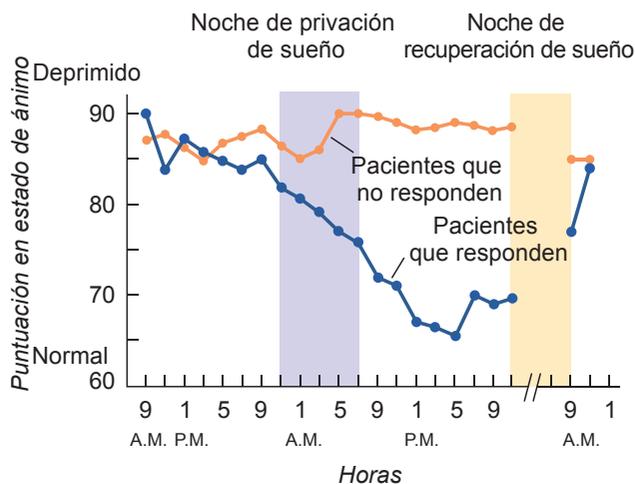
## Función de los sincronizadores

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—.

**Figura 11.26** ▶ Efectos antidepresivos de la privación de sueño

Puntuación media en estado de ánimo en función del momento del día de pacientes que responden y pacientes que no responden al tratamiento privados de sueño durante una noche.

(Modificado de Wu, J. C. y Bunney, W. E. *American Journal of Psychiatry*, vol. 147, pp. 14-21, 1990.)



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 (TAE)**, son algo diferentes a los de la depresión mayor. Ambas formas incluyen letargo y trastornos del sueño, pero la depresión estacional conlleva un ansia por ingerir carbohidratos y se acompaña de aumento de peso. (Como se recordará, las personas con depresión grave suelen perder el apetito).

El TAE, al igual que el trastorno bipolar y la depresión grave, parece tener una base genética. En un estudio de 6.439 gemelos adultos, Madden y cols. (1996) descubrieron que el TAE tenía carácter familiar y estimaron que al menos el 29 por ciento de la varianza de los trastornos del estado de ánimo estacional podía atribuirse a factores genéticos.

El TAE puede tratarse con **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, el ritmo circadiano de sueño y vigilia está controlado 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 los pacientes con TAE requieran un sincronizador más fuerte de lo normal para poner en hora su reloj biológico. Según Lewy y cols. (2006), el TAE se debe a un desequilibrio entre los ciclos de sueño y los ciclos de secreción de melatonina. Normalmente, la secreción de melatonina comienza al anochecer, antes de que la persona se vaya a dormir. De hecho, el tiempo que transcurre entre el comienzo de secreción de melatonina y la mitad del período del sueño (a mitad de camino entre quedarse dormido y despertarse por la mañana) es de unas seis horas. Quienes padecen TAE suelen tener un *retraso de fase* entre el ciclo de secreción de melatonina y el ciclo de sueño; esto es, el intervalo de tiempo entre el comienzo de secreción de melatonina y la mitad del período de sueño es superior a seis horas. La exposición a la intensa luz de la mañana o la administración de melatonina a última hora de la tarde (o, preferiblemente, ambos tratamientos) avanza el ciclo circadiano controlado por el reloj biológico localizado en el núcleo supraquiasmático. (Estos ciclos se estudiaron en el Capítulo 4). El tratamiento preferente para las

**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.

**fototerapia** Tratamiento del trastorno afectivo estacional mediante exposición diaria a una luz brillante.

personas con TAE que presentan un *avance de fase* en sus ciclos es la exposición a una luz intensa al atardecer y la administración de melatonina por la mañana (véase la **Figura 11.27**). Dicho sea de paso, se ha encontrado que la fototerapia resulta útil en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor, especialmente cuando se combina con la administración de fármacos antidepresivos (Terman, 2007).

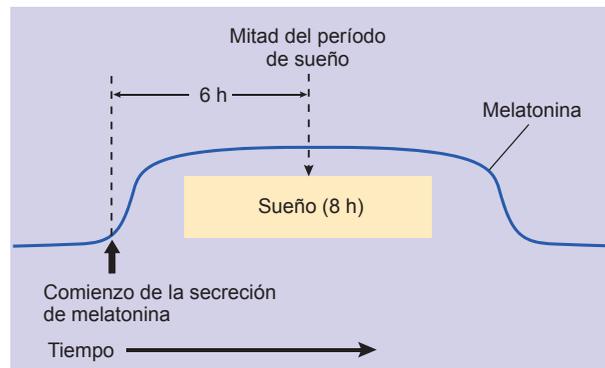
La fototerapia es un tratamiento seguro y eficaz para el TAE. Según un estudio realizado por Wirz-Justice y

cols. (1996), incluso no se necesita un aparato especial. Los autores observaron que un paseo de una hora cada mañana reduce los síntomas del TAE. Señalaron que incluso en un día nublado de invierno la luz solar de la mañana proporciona con diferencia más iluminación que la luz artificial normal. Así que un paseo aumenta la exposición a la luz. El ejercicio físico también ayuda. Muchos estudios (por ejemplo, el de Dunn y cols., 2005) han demostrado que un programa de ejercicios mejora los síntomas de depresión.

### Figura 11.27 ▶ Ciclos de sueño y secreción de melatonina

Habitualmente, la secreción de melatonina comienza al atardecer, unas seis horas antes de la mitad del período de sueño. En la mayoría de los pacientes con trastorno afectivo estacional, la secreción de melatonina empieza antes, lo que refleja un retraso de fase del ciclo de sueño respecto al de melatonina. Unos cuantos pacientes con este trastorno presentan un avance de fase del ciclo de sueño: en ellos la secreción de melatonina comienza más tarde.

(Modificado de Lewy, A. K., Lefler, B. J., Emens, J. S. y Bauer, V. K. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2006, 103, 7.414-7.419.)



## Resumen intermedio

### Trastornos afectivos graves

Los trastornos afectivos graves incluyen el trastorno afectivo bipolar, con sus episodios cíclicos de manía y depresión, y el trastorno depresivo mayor (TDM). Los estudios de herencia sugieren que las anomalías genéticas son, al menos en parte, responsables de estos trastornos. El TDM se ha tratado con varios tratamientos biológicos, reconocidos o experimentales: inhibidores de la MAO, fármacos que bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina (antidepresivos tricíclicos, ISRS, IRNS), TEC, EMT, estimulación cerebral profunda, estimulación del nervio vago y privación de sueño. El trastorno bipolar puede tratarse satisfactoriamente con sales de litio y fármacos anticonvulsivos. Parece ser que el litio estabiliza la transmisión neural, especialmente en las neuronas serotoninérgicas. También parece proteger a las neuronas de lesiones y quizá facilite su recuperación.

El efecto terapéutico de los agonistas noradrenérgicos y serotoninérgicos, así como el efecto depresor de la reserpina, un antagonista monoaminérgico, sugirió la hipótesis monoaminérgica de la depresión: la depresión se debe a una actividad insuficiente de las neuronas monoaminérgicas. La reducción del triptófano (el precursor de la 5-HT) en el cerebro provoca una reaparición de síntomas depresivos en pacientes deprimidos que estaban en fase de remisión, lo que apoya aún más la conclusión de que la 5-HT interviene en la regulación del estado de ánimo. Sin embargo, aunque los ISRS tienen un efecto inmediato en la transmisión serotoninérgica en el cerebro, no alivian los síntomas de la depresión hasta pasadas varias semanas; por lo tanto, la sencilla hipótesis monoaminérgica no parece ser correcta.

Los estudios de neuroimagen funcional han encontrado un aumento del grado de actividad en la amígdala y una disminución en la CCA subcallosa. Las experiencias

vitales estresantes aumentan la probabilidad de padecer depresión en quienes tienen uno o dos alelos cortos del gen promotor del transportador de 5-HT, y se observa una mejor respuesta al tratamiento antidepresivo en los pacientes con depresión que tienen dos alelos largos. En estudios de neuroimagen estructural y funcional se ha observado una disminución del volumen de la amígdala y de la CCA subcallosa, así como datos que sugieren que las conexiones de un bucle de retroalimentación negativo que va desde la amígdala a la CCA subcallosa, de esta a la CCA dorsal, y de vuelta a la amígdala son más débiles. Posiblemente estos cambios ocurran debido a que un aumento de la actividad serotoninérgica asociada a la existencia de alelos cortos para el promotor del 5-HTT afecta al desarrollo prenatal del cerebro. Las experiencias estresantes suprimen la neurogénesis hipocámpica, mientras que los tratamientos antidepresivos la aumentan. Además, los efectos de los tratamientos antidepresivos quedan abolidos cuando se suprime la neurogénesis.

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 despacio (pero con efectos

más duraderos). Además, casi todos los tratamientos anti-depresivos 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. Es evidente que los trastornos del estado de ánimo de alguna manera se relacionan con los ritmos biológicos.

### Cuestión para reflexionar

Un comentarista de televisión, hablando en particular sobre el suicidio de una joven estrella de la canción y en general sobre una juventud descontenta, preguntó con exasperación: «¿Qué es lo que estaría haciendo toda esta gente joven si tuviera problemas reales como una época de depresión, la Segunda Guerra Mundial o Vietnam?». Las personas con depresión grave tratan en ocasiones de esconder su dolor porque temen que otros se burlen de ellos y les digan que no hay nada por lo que sentirse triste. Si la depresión se debe a un funcionamiento anómalo del cerebro, ¿están justificados tales comentarios?, ¿cómo se sentiría si estuviera gravemente deprimido y los que le rodean le reprendieran por sentirse tan triste, diciéndole que se animara y dejase de sentir pena de sí mismo?, ¿cree que expresar actitudes como esta disminuiría la probabilidad de que alguien se suicidara?

## LECTURAS RECOMENDADAS

Barch, D. M.: «The cognitive neuroscience of schizophrenia». *Annual Review of Clinical Psychology*, 2005, 1, 321-353.

Etkin, A., Pittenger, C., Polan, H. J. y Kandel, E. R.: «Toward a neurobiology of psychotherapy: Basic science and clinical applications». *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2005, 17, 145-158.

Goodwin, D. W. y Guze, S. B.: *Psychiatric Diagnosis*, 6.<sup>a</sup> edición. New York: Oxford University Press, 1996.

Hasler, G., Drevets, W. C., Manji, H. K. y Charney, D. S.: «Discovering endophenotypes for major depression». *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29, 1.765-1.781.

Mueser, K. T. y McGurk, S. R.: «Schizophrenia». *The Lancet*, 2004, 363, 2.063-2.072.

Southwick, S. M., Vythilingam, M. y Charney, D. S.: «The psychobiology of depression and resilience to stress: Implications for prevention and treatment». *Annual Review of Clinical Psychology*, 2005, 1, 255-291.

Tsai, G. y Coyle, J. T.: «Glutamatergic mechanisms in schizophrenia». *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2002, 42, 165-179.

Walker, E., Kestler, L., Bollini, A. y Hochman, K. M.: «Schizophrenia: Etiology and Course». *Annual Review of Psychology*, 2004, 55, 401-430.

## OTROS RECURSOS

Para ampliar la revisión y práctica del tema tratado en este capítulo, visite [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com). En *MyPsychKit* puede hacer tests de práctica y recibir un plan de estudio personalizado que le ayude en su revisión. También puede disponer de cantidad de animaciones, tutorías y

enlaces web. Incluso puede realizar la revisión utilizando la versión electrónica interactiva de este libro de texto. Para acceder a *MyPsychKit* ha de registrarse. Para más información, consulte en [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com).



Capítulo

# 12

## Trastornos de ansiedad, trastorno autista, trastorno de déficit de atención con hiperactividad y trastornos por estrés

### Sumario

#### ■ **Trastornos de ansiedad**

Trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social  
Trastorno obsesivo-compulsivo  
*Resumen intermedio*

#### ■ **Trastorno autista**

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

Efectos del estrés sobre el cerebro  
Trastorno por estrés postraumático  
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 unos 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, B., 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 tenía un estallido temperamental, se tiraba al suelo, defecaba y se orinaba. Tras unas cuantas reacciones de este tipo durante el período de entrenamiento, el animal no volvía a responder». Después de la ablación de 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 alteraciones emocionales sino que esperaba tranquilamente a que se dispusieran las copas para el próximo ensayo». (Jacobsen, Wolf y Jackson, 1935, pp. 9-10).

Estos hallazgos se presentaron 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), en la cual se demostraba que la ablación total de los lóbulos frontales en un paciente humano (realizada debido a la existencia de un tumor) al parecer no afectaba la capacidad intelectual; por lo tanto, supuestamente las personas podían prescindir de ellos. Estos dos informes hicieron pensar a Moniz que «si la extirpación del lóbulo frontal... suprime las conductas que provocan frustración, ¿no podrían aliviarse las neurosis de ansiedad en los seres humanos por medios quirúrgicos?» (Fulton, 1949, pp. 63-64). De hecho, Moniz convenció a algunos 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).

Comenzamos esta introducción diciendo que las repercusiones de la reunión de 1935 se dejan sentir todavía. Desde entonces se han realizado lobulotomías prefrontales a decenas 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 su desasosiego emocional y, sólo después de muchos años, se llevaron a cabo minuciosos estudios de los efectos secundarios de dicho procedimiento. Estos

demonstraron que pese al buen rendimiento de los pacientes en pruebas estandarizadas de capacidad intelectual, presentaban graves cambios de personalidad y se volvían irresponsables y pueriles. Asimismo, perdían la capacidad de llevar adelante sus planes y la mayoría estaban sin trabajo. Y aunque habían desaparecido sus reacciones emocionales patológicas, tampoco presentaban las reacciones normales. Teniendo en cuenta estos datos, y dado el descubrimiento de fármacos y métodos terapéuticos que alivian los síntomas del paciente sin producir efectos secundarios tan drásticos, los neurocirujanos desecharon finalmente la técnica de la lobulotomía prefrontal. (Valenstein, 1986).

Hay que precisar que las lobulotomías prefrontales realizadas bajo la supervisión de Moniz, y por los neurocirujanos que le siguieron, no fueron tan drásticas como la cirugía que llevaron a cabo Jacobsen y sus colegas en B., el chimpancé. De hecho, en ellas no se extirpaba tejido cerebral. En vez de ello, los neurocirujanos introducían en los lóbulos frontales diversos tipos de instrumentos y seccionaban la sustancia blanca (haces de axones). Semejante procedimiento, más bien espeluznante, no requería siquiera una sala de operaciones: podía hacerse en la consulta 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 salir de la sala de consulta en el plazo de una hora.

Muchos médicos se opusieron al procedimiento del picahielo puesto que se hacía a ciegas (esto es, el neurocirujano no podía ver exactamente dónde 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 pudo haber tentado a quienes la practicaron a hacerla de vez en cuando. De hecho, este tipo de cirugía se practicó, al menos, en unos 2.500 pacientes (Valenstein, 1986).

Lo que sabemos hoy en día acerca de los efectos de la lobulotomía prefrontal —ya sea transorbital o mediante métodos más convencionales— nos dice que esa cirugía tan drástica no hubiera debido hacerse nunca. Durante demasiado tiempo se han pasado por alto sus peligrosos efectos secundarios. (Como se verá más adelante en este capítulo, los neurocirujanos han elaborado una versión mucho más refinada de esta cirugía para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo que no responde al tratamiento, la cual reduce los síntomas sin producir tales peligrosos efectos secundarios).

No hace 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 a un mal aprendizaje, principalmente porque los padres no educaban bien a sus hijos. Y 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 idea 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 perjudican el desarrollo o dañan el cerebro, desempeñan asimismo una función importante.

## TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Como se estudió en el Capítulo 11, los trastornos afectivos se caracterizan por emociones extremadas desequilibradas: depresión o euforia (manía). Los **trastornos de ansiedad** se definen por temor y ansiedad infundados y desequilibrados. En este apartado se describen tres de los trastornos de ansiedad que parecen tener causas biológicas: el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de ansiedad social. Aunque el trastorno obsesivo compulsivo se ha clasificado tradicionalmente como un trastorno de ansiedad, tiene síntomas diferentes a los de los otros tres trastornos e implica a diferentes regiones del cerebro, por lo que se estudiará aparte.

### Trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social

#### Descripción

Quienes padecen un **trastorno de pánico** sufren crisis episódicas de ansiedad aguda —períodos de terror agudo persistente que les atenaza durante un período

de tiempo variable, desde unos pocos segundos a unas cuantas horas—. La incidencia de este trastorno es menor del dos por ciento (Kessler y cols., 2005) y parece ser que las mujeres son dos veces más propensas que los hombres a sufrir un trastorno de pánico (Eaton y cols., 1994) (véase la **Figura 12.1**).

Las crisis de pánico incluyen muchos síntomas físicos, tales como disnea, sudor frío, irregularidad de la frecuencia cardíaca, vértigo, debilidad y sensación de irrealidad. La víctima de una crisis de pánico suele tener la sensación de que se está muriendo y a menudo acude al servicio de urgencias de un hospital. En el intervalo entre dichas crisis, muchas personas con este trastorno sufren **anticipación ansiosa** —miedo de volver a sufrir otra crisis de pánico—, que suele desembocar en un grave trastorno fóbico: la **agorafobia** (*agora* significa «espacio abierto»). La agorafobia puede ser muy incapacitante: algunas de estos pacientes permanecen en su

**trastorno de ansiedad** Trastorno psicológico caracterizado por tensión, hiperactividad del sistema 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, irregularidades de la frecuencia cardíaca y otros síntomas neurovegetativos, acompañados de intenso miedo.

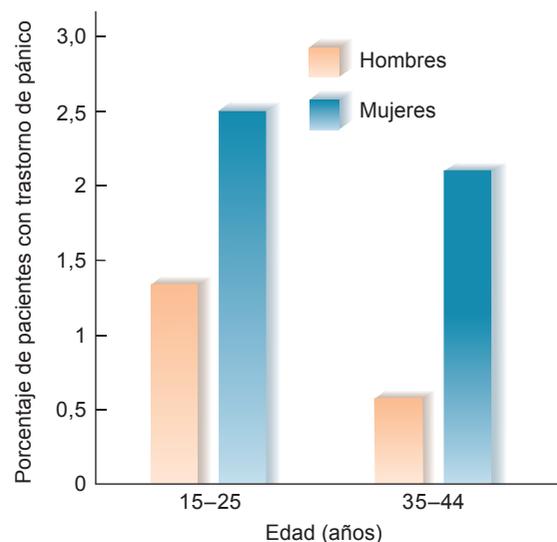
**anticipación ansiosa** Temor a sufrir una crisis de pánico. Puede desembocar en agorafobia.

**agorafobia** Miedo de estar fuera de casa o de otro lugar protegido.

**Figura 12.1** ▶ Prevalencia del trastorno de pánico

Porcentaje de hombres y mujeres diagnosticados de trastorno de pánico en una etapa 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.)



casa durante años, temerosos de aventurarse a salir fuera, donde podrían sufrir una crisis de pánico en público.

Las principales características de un **trastorno de ansiedad generalizada** son ansiedad y preocupación excesivas, dificultad en controlar estos síntomas y signos clínicamente significativos de sufrimiento y alteración de su vida. La prevalencia del trastorno oscila en torno al tres por ciento y su incidencia es aproximadamente el doble en las mujeres que los hombres.

El **trastorno de ansiedad social** (también llamado *fobia social*) consiste en miedo persistente y excesivo de ser observado por otros, lo que lleva a evitar situaciones sociales en las cuales la persona ha de actuar en público (tal como hablar o estar ante un auditorio). Si la situación es inevitable, la persona experimenta gran ansiedad y malestar. La prevalencia del trastorno de ansiedad social, equivalente en hombres y en mujeres, es aproximadamente del cinco por ciento.

## Posibles causas

Los estudios de familias y los estudios de gemelos indican que el trastorno de pánico, el de ansiedad generalizada y el de ansiedad social tienen todos ellos un componente hereditario (Hettma, Neale y Kendler 2001; Merikangas y Low, 2005). Las crisis de pánico se pueden desencadenar en personas con historia clínica de trastornos de pánico mediante diversos tratamientos que activan el sistema neurovegetativo, tales como inyecciones de ácido láctico (un derivado de la actividad muscular), yohimbina (un antagonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$ ) o doxapram (un fármaco utilizado por los anestesiólogos para aumentar la frecuencia respiratoria), o respirando aire que contenga una cantidad elevada de dióxido de carbono (Stein y Udhe, 1995). Tanto el ácido láctico como el dióxido de carbono aumentan la frecuencia cardíaca y respiratoria, al igual que el ejercicio físico. La yohimbina tiene efectos farmacológicos directos en el sistema nervioso.

Como se explicó en los Capítulos 6 y 11, la existencia de uno o dos alelos cortos en la región promotora del gen transportador de serotonina (5-HTT) se asocia con aumento de la emotividad y vulnerabilidad a la depresión, debido al parecer a diferencias en la estructura y actividad de la amígdala y de determinadas regiones de la corteza prefrontal. Los datos indican que el alelo corto también se asocia con niveles elevados de ansiedad. Auerbach y cols. (1999) hallaron que niños de dos meses de edad que tenían dos alelos cortos presentaban niveles altos de emotividad negativa. Furmark y cols. (2004) encontraron que los pacientes con trastorno de ansiedad social cuyos cromosomas contenían uno o dos alelos cortos mostraban un aumento del nivel de ansiedad en comparación con personas con dos alelos largos

mientras se imaginaban hablar ante una audiencia. Además, mediante estudios de neuroimagen funcional se observó que en ellos se elevaba el grado de activación de la amígdala (véase la **Figura 12.2**). Un estudio realizado por Domschke y cols. (2008) encontró que sonrojarse (un síntoma del trastorno de ansiedad social) es más frecuente en personas con trastorno de ansiedad social cuyos cromosomas contienen uno o dos alelos cortos del gen promotor del 5-HTT.

Los estudios de neuroimagen funcional sugieren que la amígdala y la corteza cingulada, prefrontal y de la ínsula están implicadas en los trastornos de ansiedad. Fischer y cols. (1998) presenciaron una crisis de pánico inesperada en un sujeto mientras se estaba evaluando su flujo sanguíneo cerebral con un examen TEP y observaron un descenso de actividad en la corteza orbitofrontal derecha y en la corteza cingulada anterior. Pfleiderer y cols. (2007) observaron asimismo una crisis de pánico en un sujeto al que se le estaba haciendo una

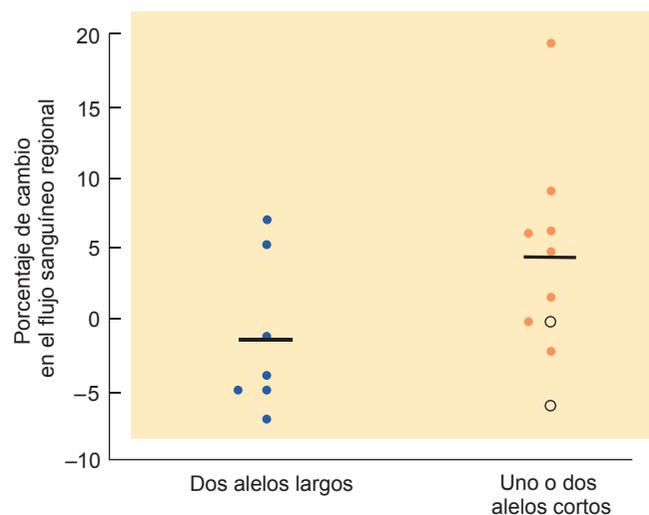
**trastorno de ansiedad generalizada** Trastorno caracterizado por ansiedad y preocupaciones excesivas lo suficientemente graves como para alterar la vida del paciente.

**trastorno de ansiedad social** Trastorno caracterizado por temor excesivo a ser observado por los demás, lo que lleva a evitar las situaciones sociales en las cuales se ha de actuar en público.

### Figura 12.2 ▶ Importancia de los alelos cortos o largos del 5-HTT en la ansiedad

Porcentaje de cambio porcentual en el flujo sanguíneo regional (una medida de la activación cerebral local) de la amígdala derecha de pacientes con fobia social al imaginarse hablando en público. Los círculos abiertos representan a los sujetos con dos alelos cortos.

(Modificado de Furmark, T., Tillfors, M., Garpenstrand, H., Marteinsdottir, I., Langström, B., Orelund, L. y Fredrikson, M. *Neuroscience Letters*, 2004, 362, 189-192.)



exploración de RMf y advirtieron un aumento de actividad en la amígdala. Phan y cols. (2005) encontraron que en pacientes con trastorno de ansiedad social se producía un aumento de activación en la amígdala cuando miraban imágenes de caras con expresiones de enfado, repugnancia o miedo. Además, la activación de la amígdala se relacionaba positivamente con la gravedad de sus síntomas. Monk y cols. (2008) hallaron en adolescentes con trastorno de ansiedad generalizada un aumento de activación en la amígdala y un descenso en la corteza prefrontal ventrolateral mientras veían caras de enfado. También obtuvieron pruebas de que la activación de la corteza prefrontal ventromedial suprimía la activación de la amígdala en los sujetos de control sanos, pero no en aquellos con trastornos de ansiedad. Stein y cols. (2007) observaron en estudiantes universitarios con niveles altos de ansiedad (pero no diagnosticados de un trastorno de ansiedad) un aumento de activación en la amígdala y la corteza de la ínsula, ambas relacionadas positivamente con medidas de ansiedad de los estudiantes.

## Tratamiento

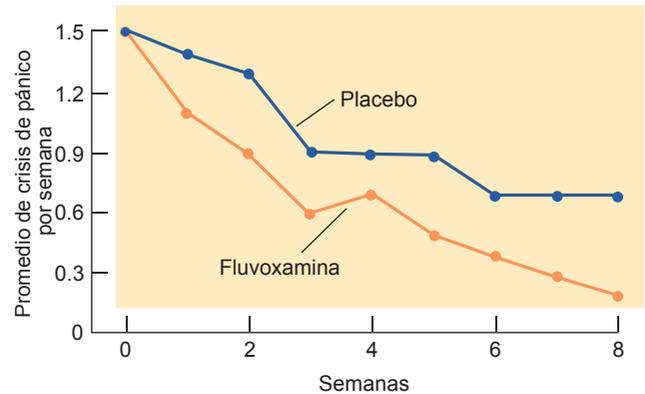
Los trastornos de ansiedad se tratan, en ocasiones, con benzodiacepinas. Como acabamos de ver, el aumento de actividad de la amígdala es una característica común de los trastornos de ansiedad. En la amígdala hay una alta concentración de receptores GABA<sub>A</sub>, que es donde actúan las benzodiacepinas. Paulus y cols. (2005) encontraron que la administración de una benzodiacepina (loracepam) disminuía la activación tanto de la amígdala como de la ínsula en sujetos que estaban viendo caras con expresiones de emoción. La administración de flumacenil, un antagonista de las benzodiacepinas (que ejerce una acción opuesta a la de los sedantes benzodiacepínicos) produce pánico en pacientes con trastorno de pánico, pero no en los sujetos de control (Nutt y cols., 1990).

Como se estudió en el Capítulo 11, la serotonina parece estar implicada en la depresión. Muchos datos sugieren que la serotonina también juega un papel en los trastornos de ansiedad. Aunque los síntomas de los trastornos de ansiedad que se analizan en este apartado son muy diferentes de los del trastorno obsesivo compulsivo (que se describe en el apartado siguiente), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los cuales actúan como potentes agonistas de la serotonina (tales como la fluoxetina), se han convertido en la medicación preferente para tratar todos estos trastornos —preferiblemente, en combinación con terapia cognitivo-comportamental (Asnis y cols., 2001; Ressler y Mayberg, 2007)—. La Figura 12.3 muestra los efectos de la fluvoxamina, un ISRS, en la cantidad de crisis de pánico en pacientes con dicho trastorno (véase la *Figura 12.3*).

**Figura 12.3** ▶ Fluvoxamina y trastorno de pánico

Efectos de la fluvoxamina (un ISRS) en la gravedad del trastorno de pánico.

(Modificado de Asnis, G. M., Hameedi, F. A., Goddard, A. W., Potkin, S. G., Black, D., Jameel, M., Deshagan, K. y Woods, S. W. *Psychiatry Research*, 2001, 103, 1-14.)



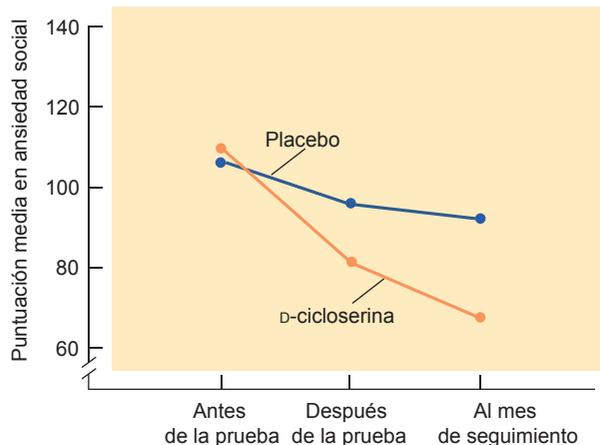
Como también se estudió en el Capítulo 11, la administración de agonistas indirectos del receptor NMDA que se ligan al lugar de unión de la glicina se ha utilizado experimentalmente para tratar, con resultados satisfactorios, los síntomas de esquizofrenia. Las investigaciones preliminares sugieren que lo mismo podría suceder en el caso del trastorno de ansiedad. Varios estudios han utilizado, con éxito, D-cicloserina junto con terapia cognitivo-comportamental para tratar a pacientes con trastorno de ansiedad. Por ejemplo, Ressler y cols. (2004) encontraron que el fármaco era útil en el tratamiento de la acrofobia (temor a las alturas) y Hofman y cols. (2006) hallaron que lo era en el del trastorno de ansiedad social (véase la *Figura 12.4*).

Para tratar los trastornos de ansiedad, la terapia cognitivo-comportamental a menudo se sirve de técnicas que desensibilizan a los pacientes respecto a situaciones que temen. Por ejemplo, Ressler y cols. utilizaron un programa de ordenador para exponer a sus pacientes a un ascensor virtual de cristal que los elevaba gradualmente cada vez a mayor altura del suelo. Este procedimiento parece actuar extinguiendo una respuesta emocional condicionada. De hecho, un estudio realizado por Walker y cols. (2002) halló que la inyección de D-cicloserina facilitaba la extinción de una respuesta emocional condicionada (REC) en ratas, si bien el fármaco no repercutía en la ejecución de la REC a no ser que se administrara junto con un entrenamiento de extinción: las inyecciones del fármaco no tenían efectos por sí solas. Posiblemente, la D-cicloserina también refuerce la capacidad de la terapia cognitivo-comportamental para extinguir las respuestas de miedo.

**Figura 12.4** ▶ D-cicloserina y trastorno de ansiedad social

Efectos de la D-cicloserina y del placebo en las puntuaciones de ansiedad social de pacientes con trastorno de ansiedad social.

(Modificado de Hofmann, S. G., Meuret, A. E., Smits, J. A., Simon, N. M. y cols. *Archives of General Psychiatry*, 2006, 63, 298-304.)



## 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 incluyen preocupación o desagrado respecto a las secreciones corporales, la suciedad, los gérmenes, etcétera, temor a que algo terrible pueda ocurrir y necesidad de simetría, orden o exactitud. La mayoría de las compulsiones pueden incluirse en 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. Algunas personas llegan a lavarse las manos cientos de veces al día, incluso si estas llegan a cubrirse de llagas dolorosas. 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 evitan tocar a miembros de su familia. Si accidentalmente llegan a «contaminarse», por lo general llevan a cabo largos rituales de purificación.

Las obsesiones pueden verse en una serie de trastornos mentales, entre los que se incluye la esquizofrenia. Sin embargo, a diferencia de los pacientes con esquizofrenia, los que padecen un trastorno obsesivo compulsivo reconocen que sus pensamientos y conductas

carecen de sentido y desearían desesperadamente no tenerlos. Las compulsiones se van haciendo cada vez más y más perentorias hasta que interfieren en la profesión y la vida cotidiana de los pacientes.

La prevalencia del trastorno obsesivo compulsivo es del uno-dos por ciento y su diagnóstico es algo más frecuente en mujeres que en hombres. El TOC suele comenzar en la juventud (Robbins y cols., 1984). Es poco probable que las personas con síntomas graves de este trastorno se casen, quizá por el frecuente miedo obsesivo a la suciedad y la contaminación o debido a la vergüenza asociada a los rituales que se ven impedidos a realizar, lo que hace que eviten el contacto social (Turner, Beidel y Nathan, 1985).

Algunos investigadores opinan que las conductas compulsivas observadas en el TOC son una forma 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 propias del trastorno obsesivo-compulsivo son, simplemente, ejemplos patológicos de una tendencia comportamental natural a desarrollar y practicar 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. 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).

**trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)** Trastorno mental caracterizado por obsesiones y compulsiones.

**obsesión** Pensamiento o idea no deseado que preocupan a una persona.

**compulsión** Sentimiento de estar obligado a hacer algo, incluso si se prefiere no hacerlo.

¿Por qué actúa así este hombre? ¿Es un sacerdote siguiendo un ritual sagrado 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, y hallaron que características del TOC podían observarse en los rituales de esas culturas, aunque las características de otros trastornos psicológicos eran mucho menos frecuentes. Tomados en conjunto, los datos sugieren que los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo representan una exageración de tendencias humanas naturales.

Zhong y Liljenquist (2006) encontraron que incluso personas con nivel superior de educación de países industrializados (estudiantes de la Northwestern University, en Estados Unidos) pensaban, al parecer sin darse cuenta, en rituales de limpieza para «lavar sus pecados». Los investigadores pidieron a los sujetos que recordaran en detalle acciones tanto éticas como no éticas que habían realizado en el pasado. Luego se les pidió que rellenaran los espacios en blanco de algunas palabras incompletas. Algunos fragmentos de las palabras podían convertirse en palabras relacionadas o no con la limpieza. Por ejemplo, L—R, D—A, J—N podrían ser *lavar, ducha y jabón*; o bien *lamer, deuda y jamón*. Los sujetos que admitieron haber realizado acciones poco éticas eran más proclives a pensar en palabras relacionadas con limpieza. Y cuando se les ofrecía un regalo consistente en un lápiz o en una toallita antiséptica, era más probable que esos mismos sujetos eligieran la toallita.

## Posibles causas

Los datos indican que el trastorno obsesivo-compulsivo se debe, al menos en parte, a factores hereditarios. En varios estudios se ha encontrado una mayor concordancia respecto a obsesiones y compulsiones entre gemelos monocigóticos que entre 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**<sup>1</sup>, 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). 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 tenían 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 un traumatismo durante el parto, encefalitis o traumatismo craneoencefálico (Berthier y cols., 1966; Hollander y cols., 1990). En particular, los síntomas parecen asociarse con daño o disfunción de los núcleos basales, la circunvolución cingulada y la corteza prefrontal (Giedd y cols., 1995; Robinson y cols., 1995).

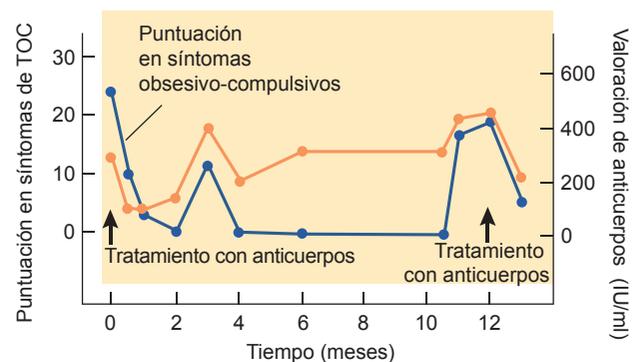
Los trastornos de tics (incluido el TOC) pueden originarse por una infección estreptocócica  $\beta$ -hemolítica del grupo A. Dicha infección puede desencadenar diversas enfermedades autoinmunitarias, en las cuales el sistema inmunitario del paciente ataca y daña ciertos tejidos del cuerpo, incluyendo las válvulas cardiacas, los riñones y —en este caso— partes del cerebro. La Figura 12.5 muestra la evolución paralela de los síntomas de una niña y su nivel sanguíneo de ADN-B antiestreptocócico, lo cual indica la existencia de un proceso infeccioso (véase la **Figura 12.5**).

**síndrome de Gilles de la Tourette** Trastorno neurológico caracterizado por tics y vocalizaciones involuntarios y, en ocasiones, por decir compulsivamente exclamaciones obscenas y repetir lo que han dicho otros.

**Figura 12.5** ▶ TOC e infección hemolítica por estreptococos

Evolución paralela de los síntomas de una niña 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 por estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A puede producir tics y síntomas de TOC, posiblemente afectando a los núcleos basales.

(Modificado de Perlmutter, S. J., Garvey, M. A., Castellanos, X., Mitelman, B. B., Giedd, J., Rapoport, J. L. y Swedo, S. E. *American Journal of Psychiatry*, 1998, 155, 1.592-1.598.)



<sup>1</sup> También llamado *jumping*. (N. de la T.)

Los síntomas del TOC parecen producirse por lesión de los núcleos basales. Bodner, Morshed y Peterson (2001) informaron del caso de un hombre de 25 años cuya faringitis no medicada (pertenecía a un grupo religioso que prohibía el uso de antibióticos) se convirtió en una enfermedad autoinmunitaria que le produjo obsesiones y compulsiones. Los investigadores encontraron anticuerpos del estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A, y las imágenes de RM indicaron anomalías en los núcleos basales. En un estudio de RM, realizado por Giedd y cols. (2000), de 34 niños con TOC o tics asociados a estreptococos se encontró un aumento del tamaño de los núcleos basales, aumento que atribuyeron a una inflamación autoinmunitaria de dicha región.

Varios estudios de neuroimagen funcional han hallado datos indicativos de un aumento de actividad en el lóbulo frontal y el núcleo caudado de pacientes con TOC. Una revisión bibliográfica, de Whiteside, Port y Abramowitz (2004), indicó que los estudios de neuroimagen funcional coincidían en señalar actividad elevada en el núcleo caudado y la corteza orbitofrontal. Guehl y cols. (2008) insertaron microelectrodos en el núcleo caudado de tres pacientes con TOC a los que se estaba evaluando como posibles candidatos a neurocirugía, y encontraron que en dos de los pacientes, que dijeron tener pensamientos obsesivos durante la intervención, se registró aumento de la actividad de las neuronas del núcleo caudado. En un tercer paciente, sin estos pensamientos obsesivos, el índice de actividad neural era menor.

En la revisión de Saxena y cols. (1998) se describen varios estudios en los que se determinó la actividad cerebral regional de pacientes con TOC antes y después de un tratamiento satisfactorio con fármacos o con terapia cognitivo-comportamental. En general, la mejoría de los síntomas de un paciente se relacionaba con reducción de actividad en el núcleo caudado y la corteza orbitofrontal. Es de resaltar el hecho de que la terapia cognitivo-comportamental y la terapia farmacológica produzcan resultados similares: indica que procedimientos muy diferentes pueden producir cambios fisiológicos que alivian un grave trastorno mental.

## Tratamiento

Como se mencionó en la introducción de este capítulo, los clínicos elaboraron procedimientos que dañaban la corteza prefrontal o la desconectaban de otras partes del cerebro para tratar a personas con reacciones emocionales inapropiadas. 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 de una región en la que hay fibras que conectan los núcleos basales con la corteza prefrontal (Ballantine y cols. 1987; Mindus, Rasmussen y Lindquist, 1994)—. Estas intervenciones quirúrgicas tienen una tasa de éxito razonable (Dougherty y cols., 2002). Otro procedimiento quirúrgico relativamente satisfactorio es la *capsulotomía*, en la que se destruye una región del fascículo del cíngulo (la *cápsula interna*) que conecta el núcleo caudado con la corteza prefrontal medial (Rück y cols., 2008). Por supuesto, en neurocirugía no hay marcha atrás, por lo que solo ha de recurrirse a dichos procedimientos como último recurso. Según informan Rück y sus colaboradores, algunos pacientes sufren efectos colaterales adversos después de la intervención, tales como problemas de planificación de la conducta, apatía o dificultades para inhibir conductas socialmente inadecuadas.

Un caso sorprendente es el de un paciente que realizó su propia psicocirugía. Solyom, Turnbull y Wilensky (1987) presentaron el caso de un hombre joven con un grave trastorno obsesivo compulsivo cuyos rituales de lavado de manos y otras conductas le hicieron imposible continuar sus estudios o llevar una vida normal. Sintió que su vida ya no merecía la pena y decidió acabar con ella. Colocó el cañón de un rifle de calibre 22 en su boca y apretó el gatillo. La bala penetró por la base del cráneo y lesionó los lóbulos frontales. Sobrevivió, y se asombró al ver que sus compulsiones habían desaparecido. Afortunadamente, el daño no perjudicó su capacidad de hacer planes o llevarlos a cabo. Volvió a la universidad, terminó sus estudios y ahora tiene un trabajo. Su CI no cambió. La cirugía habitual hubiera sido menos peligrosa e imprecisa, pero difícilmente hubiera tenido mayor éxito.

Como vimos en el Capítulo 10, se ha demostrado que la estimulación cerebral profunda (ECP) es útil para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Puesto que el TOC, al igual que la enfermedad de Parkinson, parece implicar anomalías de los núcleos basales, varios clínicos han intentado utilizar la ECP de los núcleos basales o de los haces de fibras conectados a ellos como tratamiento de este trastorno. Este tipo de terapia parece reducir los síntomas del TOC en algunos pacientes (Abelson y cols., 2005; Larson, 2008). Fontaine y cols. (2004) informaron del caso de un varón con enfermedad de Parkinson y TOC grave, al que la ECP del núcleo subtalámico alivió tanto la discapacidad motora como los síntomas de trastorno obsesivo-compulsivo. Una ventaja significativa de este procedimiento es que, a diferencia de los procedimientos de psicocirugía que destruyen tejido cerebral, es reversible: si la estimulación no resulta beneficiosa, se pueden retirar los electrodos.

En el Capítulo 8 se mencionó que el núcleo caudado y el putamen reciben información de la corteza cerebral. Una vez procesada por los núcleos basales, la información se transmite por dos vías antes de llegar al tálamo y volver a la corteza: la *vía directa* es excitadora, mientras que la *vía indirecta* es inhibitoria (véase de nuevo la **Figura 8.23**). Saxena y cols. (1998) sugirieron que los síntomas del TOC podrían ser consecuencia de un exceso de actividad de la vía directa, y propusieron que una de las funciones de esta vía es controlar secuencias de conductas aprendidas previamente que han llegado a ser automáticas, de modo que puedan 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 derivar de un desequilibrio entre la actividad de las vías directa e indirecta.

Habitualmente se utilizan tres fármacos para tratar los síntomas del TOC: clomipramina, fluoxetina, y fluvoxamina. Estos efectivos fármacos antiobsesivos son bloqueantes selectivos de la recaptación de 5-HT; así pues, son agonistas serotoninérgicos. En general, la serotonina tiene un efecto inhibitorio sobre las conductas típicas de especie, lo que ha llevado a varios investigadores a especular que estos fármacos alivian los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo reduciendo la densidad de la tendencia innata a contar, comprobar, limpiar y escapar que puede subyacer tras este trastorno. Las regiones del cerebro que se han relacionado con el TOC, incluyendo la corteza orbitofrontal y los núcleos basales, reciben *input* de los 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 por tres interesantes conductas de este tipo: la tricotilomanía, la onicofagia y la acrodermatitis (dermatitis de las extremidades). La *tricotilomanía* consiste en tirarse del cabello compulsivamente: quienes padecen este trastorno (casi siempre mujeres) a menudo pasan horas por la noche arrancándose los cabellos uno a uno, comiéndoselos a

veces (Rapoport, 1991). La *onicofagia*, en comerse las uñas de modo compulsivo, lo cual, en casos extremos, puede producir graves lesiones en las puntas de los dedos (no es poco frecuente 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 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). En un principio, cuando leímos el término *double blind* (en castellano, estudio con doble anonimato) en el trabajo de Rapoport y colaboradores, nos divertí pensando que los investigadores tenían cuidado de que los perros no se dieran cuenta de si les estaban dando clomipramina o un placebo. Luego caímos en la cuenta de que, evidentemente, era a los propietarios de los perros a quienes había que ocultárselo.

Vimos en el subapartado anterior que un agonista del receptor NMDA, la D-cicloserina, parece ser útil para tratar los síntomas de los trastornos de ansiedad. Este fármaco al parecer también resulta eficaz para tratar los síntomas del TOC. Un estudio con doble anonimato realizado por Kushner y cols. (2007) encontró que, en comparación con pacientes que recibieron placebo, los que recibieron D-cicloserina junto con sesiones de terapia cognitivo-comportamental manifestaron una disminución más rápida de sus síntomas obsesivos y tendían menos a abandonar el programa de tratamiento. Posiblemente, el fármaco facilitó la extinción de pensamientos y conductas inadaptativas, del mismo modo que facilita la extinción de respuestas emocionales condicionadas en pacientes con trastornos de ansiedad.

## Resumen intermedio

### Trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad alteran gravemente la vida de algunas personas. Estas tienen periódicamente crisis de pánico, durante las cuales experimentan intensos síntomas de actividad neurovegetativa y con frecuencia se sienten como si fueran a morir. Las crisis de pánico suelen

conducir a agorafobia o miedo a encontrarse lejos de un lugar seguro, tal como el hogar. Los estudios de familias y de gemelos han demostrado que el trastorno de pánico es, al menos en parte, hereditario, lo cual sugiere que tiene causas biológicas.

Las sustancias que activan el sistema neurovegetativo, tales como cafeína, yohimbina, inyecciones de lactato o

inhalación de aire con alto contenido en dióxido de carbono, pueden desencadenar crisis de pánico en muchas personas vulnerables. Las crisis se pueden aliviar con benzodiazepinas, mientras que un antagonista benzodiazepínico puede provocar una crisis de pánico. Hoy en día, el tratamiento médico preferente de las crisis de pánico son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Además, la existencia de uno o dos alelos cortos del promotor del gen transportador de 5-HT se asocia con aumento de actividad de la amígdala y con niveles de ansiedad elevados. Los estudios de neuroimagen funcional sugieren que la amígdala y la corteza cingulada, la prefrontal y la de ínsula están implicadas en los trastornos de ansiedad.

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se caracteriza por obsesiones (pensamientos no deseados) y conductas compulsivas (conductas irrefrenables, relacionadas especialmente con la limpieza y la preocupación por el peligro). Algunos investigadores opinan que dichas conductas reflejan tendencias comportamentales típicas de especie exageradas.

El TOC tiene una base hereditaria y se relaciona con el síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno neurológico caracterizado por tics y verbalizaciones insólitos. Se puede deber a daño cerebral durante el nacimiento, encefalitis y traumatismos craneoencefálicos, especialmente cuando estos afectan a los núcleos basales. Una infección estreptocócica  $\beta$ -hemolítica del grupo A puede inducir una crisis autoinmunitaria —supuestamente actuando sobre los núcleos basales— que produce síntomas del TOC.

Los estudios de neuroimagen funcional indican que los pacientes con un trastorno obsesivo-compulsivo suelen tener un exceso de actividad en la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada y el núcleo caudado. El tratamiento farmacológico o la terapia de modificación de conducta que son eficaces para reducir los síntomas de TOC reducen por lo general el grado de actividad de la corteza orbitofrontal y el núcleo caudado. En casos graves de TOC que

no responden a otros tratamientos, procedimientos quirúrgicos tales como la cingulotomía y la capsulotomía pueden proporcionar alivio. La estimulación cerebral profunda mediante electrodos implantados ha resultado eficaz en algunos pacientes y, a diferencia de la cingulotomía y la capsulotomía, tiene la ventaja de ser reversible. Los fármacos más eficaces son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como por ejemplo la clomipramina. Algunos investigadores opinan que la clomipramina y sustancias relacionadas alivian los síntomas del TOC al aumentar la actividad de las vías serotoninérgicas que desempeñan un papel inhibitorio de las conductas típicas de especie. La clomipramina también suprime otros tres tipos de conductas compulsivas: la tricotilomanía, la onicofagia y (en perros) la acrodermatitis. Junto con la terapia cognitivo-comportamental, la D-cicloserina, que actúa como agonista indirecto de los receptores NMDA, parece reducir asimismo los síntomas del TOC.

### Cuestión a considerar

La mayoría de las personas razonables estarían de acuerdo en que no se puede culpar a una persona con un trastorno mental por sus pensamientos o conductas. La mayoría de nosotros simpatizaríamos con alguien cuya vida está alterada por crisis de pánico o por obsesiones y compulsiones y no interpretaríamos sus dificultades como falta de fuerza de voluntad. A fin de cuentas, ya se deban esos trastornos a experiencias traumáticas o a anomalías cerebrales (o a ambas causas), la persona afectada no ha elegido su forma de ser. ¿Pero qué ocurre con ejemplos menos dramáticos? ¿Culparíamos a alguien por su timidez o su hostilidad u otros rasgos de inadaptación de su personalidad? Si, según defienden muchos psicólogos, las características de personalidad están determinadas en gran parte por la herencia (y, por tanto, por la estructura y química del cerebro), ¿cuáles son las implicaciones de nuestro concepto de «culpabilidad» y de «responsabilidad personal»?

## TRASTORNO AUTISTA

### Descripción

Cuando nace un niño, sus padres habitualmente esperan quererle y cuidarle y, a su vez, ser queridos y atendidos por él. Lamentablemente, algunos niños nacen con un trastorno que afecta a su capacidad de corresponder al afecto de sus padres. Los síntomas del **trastorno autista** (a menudo llamado sencillamente *autismo*) incluyen dificultades para establecer relaciones sociales normales con los demás, desarrollo anómalo de la capacidad de comunicarse y una conducta estereotipada y repetitiva.

La mayoría de quienes padecen un trastorno autista presentan alteraciones cognitivas. El síndrome fue denominado y caracterizado por Kanner (1943), quien eligió el término de «sí mismo», *-ism*, «estado») para referirse al aparente ensimismamiento del niño.

Conforme a una revisión realizada por Fombonne (2005), la incidencia del trastorno autista es aproximadamente de un 13 por diez mil y es cuatro veces más frecuente en varones que en mujeres. Sin embargo, si se consideran tan solo los casos de autismo con retraso mental, la

**trastorno autista** Trastorno crónico cuyos síntomas incluyen fracaso en desarrollar relaciones sociales normales con los demás, deficiente desarrollo de la capacidad de comunicarse, falta de capacidad de imaginación así como movimientos estereotipados y repetitivos.

proporción desciende a 2:1, y si solo se consideran los de autismo de alto funcionamiento (los de inteligencia media o superior a la media y capacidad de comunicación razonablemente buena), la proporción desciende a un 7:1. Estos datos sugieren que las alteraciones de relación social son mucho más frecuentes en varones, mientras que las alteraciones cognitivas y de comunicación se reparten más o menos por igual entre hombres y mujeres. En un principio, los clínicos pensaban que el autismo era más prevalente en familias con nivel socioeconómico alto, pero en estudios más recientes se ha encontrado que la frecuencia de casos de autismo es la misma en todas las clases sociales. En las dos últimas décadas ha aumentado la incidencia estimada del autismo, pero, según Fombonne, los datos indican que este aparente aumento se debe al mayor conocimiento del trastorno y la ampliación de los criterios diagnósticos. Por cierto, los estudios no han podido encontrar pruebas que relacionen el autismo con el proceso de inmunización en la infancia (Andrews y cols., 2004; Chen y cols., 2004).

El autismo es uno de los diversos trastornos generalizados del desarrollo que presentan síntomas similares. El *trastorno de Asperger* es por lo general menos grave, y sus síntomas no incluyen un retraso del desarrollo del lenguaje ni problemas cognitivos importantes. Los principales síntomas son carencia o dificultades de interacción social, así como comportamientos repetitivos y estereotipados junto con interés obsesivo por cuestiones nimias. El *trastorno de Rett* es un síndrome neurológico genético. Ocurre en niñas y se acompaña de una interrupción del desarrollo normal del cerebro que tiene lugar durante la infancia. Los niños que padecen un *trastorno desintegrativo infantil* tienen un desarrollo intelectual y social normal, pero luego, en algún momento entre los dos y los 10 años, manifiestan una grave regresión que desemboca en autismo. La prevalencia de todos los tipos de trastornos generalizados del desarrollo se estima en un 60/10.000 (Fombonne, 2005).

Según el DSM-IV, el diagnóstico de trastorno autista requiere que se manifiesten tres categorías de síntomas: alteración de la interacción social, falta o inadecuación de la capacidad de comunicación y conductas estereotipadas. La alteración de la interacción social es el primer síntoma que aparece. Los niños con trastorno autista no parecen dar importancia a que les tomen en brazos o pueden arquear la espalda cuando se hace, como si lo rechazaran. No miran ni sonríen a quienes les cuidan. Si están enfermos, tienen una herida o están cansados no buscan a nadie para encontrar consuelo. A medida que se hacen mayores, no establecen relaciones sociales con otros niños y evitan el contacto ocular con ellos. En los casos graves, las personas con autismo parecen, incluso, no reconocer la existencia de otras personas.

Frith, Morton y Leslie (1991) sugirieron que las dificultades de socialización, capacidad de comunicación

e imaginación características del autismo provienen de anomalías cerebrales que impiden a los pacientes establecer una «teoría de la mente». Es decir, no pueden «predecir y explicar la conducta de otros seres humanos en términos del estado mental de estos» (p. 434). No pueden deducir los pensamientos, sentimientos e intenciones de los demás basándose en su expresión emocional, su tono de voz y su conducta. Como se lamentaba un paciente con autismo, comparando sus habilidades sociales con las de otras personas: «Los demás parecen tener un sentido especial con el que pueden leer el pensamiento de otros» (Rutter, 1983).

El desarrollo de la capacidad lingüística de los pacientes con autismo es anómalo e incluso nulo. Con frecuencia repiten lo que se les dice y pueden referirse a sí mismos como lo hacen los demás —en segunda o tercera persona—. Por ejemplo, pueden decir «¿Quieres leche?» cuando realmente quieren decir «Quiero leche». Pueden aprender de memoria palabras y frases, pero no logran emplearlas de forma productiva y creativa. Los que adquieren una capacidad de lenguaje moderadamente buena hablan de sus propias preocupaciones sin tener en cuenta los intereses de los demás. Suelen interpretar literalmente lo que dicen otros. Por ejemplo, cuando se le dice a un paciente con autismo: «¿Me puedes pasar la sal?», este puede limitarse a decir «Sí» —y no porque esté intentando ser bromista o sarcástico—.

Estos pacientes por lo general tienen intereses y conductas extraños. Así, pueden realizar movimientos estereotipados, tales como mover las manos hacia atrás y hacia delante o balancearse hacia atrás y hacia delante. Pueden llegar a examinar un objeto de forma obsesiva, olisqueándolo, sintiendo su textura o moviéndolo de un lado a otro. Pueden apegarse a un objeto determinado e insistir en llevarlo consigo constantemente. Pueden ocuparse en alinear objetos o formar figuras con ellos, ajenos a lo que suceda a su alrededor. A menudo insisten en seguir una rutina precisa y pueden alterarse violentamente si se les impide hacerlo. No tienen juegos simbólicos y no se interesan por historias que impliquen fantasía. Aunque la mayoría de las personas con autismo padecen retraso mental, no todos son retrasados mentales; y a diferencia de la mayoría de estos, pueden ser físicamente hábiles y distinguidos. Algunos tienen capacidades excepcionales aisladas, tales como multiplicar muy rápido dos números de cuatro dígitos sin esfuerzo aparente.

## Posibles causas

Cuando Kanner describió inicialmente el autismo sugirió que tenía un origen biológico, pero no mucho después algunos clínicos influyentes argumentaron que era un trastorno aprendido. Dicho de un modo más preciso, se enseñaba a ser así —lo enseñaban padres

fríos, insensibles, distantes, exigentes e introvertidos—. Bettelheim (1967) opinaba que el autismo era similar a la conducta apática, retraída y desesperanzada 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 manifestación de 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, profesionales e investigadores en el campo de la salud mental están convencidos de que el autismo se debe a 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 descritos hasta aquí, al menos algunas formas de autismo parecen ser heredadas. 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 gemelos monocigóticos oscila en torno al 70 por ciento, mientras que la de los gemelos dicigóticos estudiados hasta el momento es aproximadamente del cinco por ciento. La tasa de concordancia para los más ampliamente definidos como *trastornos del espectro autista* es del 90 por ciento para los gemelos monocigóticos y del 10 por ciento para los dicigóticos (Sebat y cols., 2007). Los estudios genéticos indican que el trastorno autista puede estar causado por una amplia gama de mutaciones, especialmente de las que interfieren el desarrollo neural y la comunicación (Autism Genome Project Consortium, 2007; Morrow y cols., 2008).

## 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 cerebrales. Por otra parte, una serie de estados patológicos —especialmente los que ocurren durante el desarrollo prenatal— pueden producir síntomas de autismo. Los datos sugieren que aproximadamente

un 10 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 cerebro (De Long, 1999; Rapin, 1999; Fombonne, 2005).

Los hallazgos realizados en los últimos años indican que en el desarrollo del cerebro de los niños con autismo se producen anomalías significativas. Courchesne y cols. (2005, 2007) señalan que aunque el cerebro de un paciente con autismo es, por término medio, algo más pequeño en el momento del nacimiento, comienza a desarrollarse con extraordinaria rapidez de modo que a los dos o tres años de edad es aproximadamente un 10 por ciento mayor que un cerebro normal. Después de esta aceleración temprana, el desarrollo de dicho cerebro se hace más lento, y así en la adolescencia es tan solo un uno o dos por ciento mayor de lo normal.

No todas las partes del cerebro «autista» muestran la misma pauta de desarrollo. Las regiones que parecen estar más relacionadas con las funciones afectadas en el autismo presentan el mayor desarrollo en etapas tempranas de la vida y el menor entre la primera infancia y la adolescencia. Por ejemplo, la corteza frontal y la temporal de un cerebro autista se desarrollan rápidamente durante los dos primeros años de vida, pero luego su tamaño no aumenta, o aumenta poco, durante los cuatro años siguientes. En comparación, estas dos regiones se desarrollan un 20 por ciento y un 17 por ciento, respectivamente, en un cerebro normal. Sin embargo, la pauta de desarrollo de las regiones de «orden inferior» de la corteza cerebral, tales como la corteza visual primaria y la corteza extraestriada, es relativamente normal en el cerebro autista. En la amígdala se observa asimismo una pauta de evolución anómala durante la etapa de desarrollo. Así, a los cuatro años de edad es de mayor tamaño en los niños autistas, y al principio de la vida adulta tiene el mismo tamaño que la amígdala de personas sin autismo, pero contiene menos neuronas (Schuman y Amaral, 2006).

En el cerebro autista también se observan anomalías en la sustancia blanca. Herbert y cols. (2004) encontraron en el cerebro autista un incremento de la extensión de sustancia blanca que contiene axones de corto recorrido, pero no en el que contiene axones de largo recorrido que conectan regiones distantes del cerebro. Courchesne y cols. (2005, 2007) han sugerido que la producción de una cantidad excesiva de neuronas en una etapa evolutiva temprana puede ocasionar que se desarrolle una cantidad tal de axones de corto recorrido que se inhiba el desarrollo de axones de largo

recorrido. Este evidente exceso de conexiones entre regiones locales de la corteza cerebral posiblemente podría explicar los talentos y capacidades específicos excepcionales que manifiestan algunos pacientes con autismo.

Los investigadores han utilizado técnicas de neuroimagen estructural y funcional para investigar la base neural de las tres categorías de síntomas autistas. Por ejemplo, Castelli y cols. (2002) presentaron a sujetos normales y a personas con autismo o con trastorno de Asperger que tenían un alto rendimiento intelectual diversas animaciones en las que se veían dos triángulos que interactuaban de diversas maneras intentando lograr un objetivo (por ejemplo, solo persiguiéndose o compitiendo) o de un modo que sugería que un triángulo intentaba engañar o engatusar al otro. Por ejemplo, un sujeto normal describió así una animación: «Triángulos abrazándose dentro de casa. El mayor quería convencer al pequeño para salir. Este no quería... Otra vez abrazos» (p. 1.843). Las personas del grupo autista pudieron describir con precisión las interacciones de los triángulos dirigidas a conseguir un objetivo, pero tuvieron dificultades para describir con exactitud las «intenciones» de un triángulo que intentaba engañar o engatusar al otro. En otras palabras, les costaba establecer una teoría de la mente. Las imágenes de RMf obtenidas durante la presentación de las animaciones revelaron que en los sujetos del grupo autista el grado de activación de las regiones de los niveles iniciales de la corteza visual de asociación (corteza extraestriada) era normal, pero la activación del surco temporal superior (STS) y de la corteza prefrontal medial era muy bajo

**mypsychkit**  
where learning comes to life!

### Animación 12.1

#### Deducción de las causas

(véase la **Figura 12.6** y **MyPsychKit 12.1: Deducción de las causas**). Investigaciones anteriores han demostrado que el STS juega un papel importante en detectar los estímulos que indican las acciones que realizan los otros individuos (Allison, Puce y McCarthy, 2000).

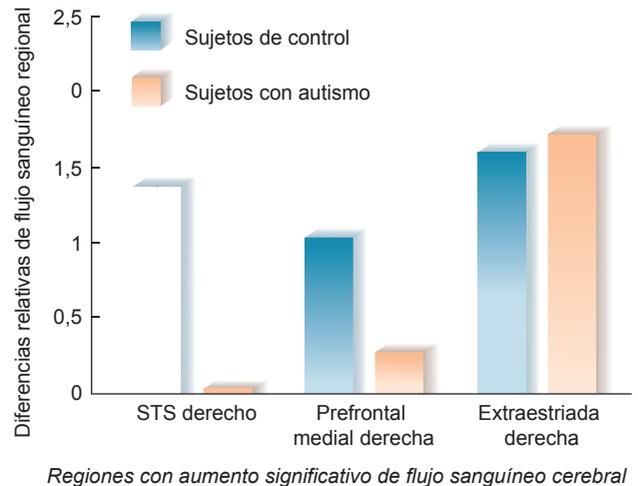
La falta de interés en los demás o en entenderlos se refleja en la respuesta del cerebro autista al ver un rostro humano. Como se estudió en el Capítulo 3, el área facial fusiforme (AFF), que se localiza en una región de la corteza visual de asociación en la base del cerebro, está involucrada en el reconocimiento de caras individuales. Un estudio de RMf realizado por Schultz (2005) encontró escasa o nula actividad en el área facial fusiforme de personas adultas con autismo mientras miraban imágenes de caras humanas (véase la **Figura 12.7**).

Estos pacientes reconocen mal las expresiones faciales de emoción o la dirección de la mirada de otra persona, y en muy pocas ocasiones miran a los ojos de los demás. Es como si en ellos el área facial fusiforme no

**Figura 12.6** ▶ Teoría de la mente

Activación específica de regiones cerebrales específicas de adultos con autismo y sujetos control normales viendo una animación sobre la «teoría de la mente» de dos triángulos moviéndose interactivamente con intenciones implícitas. STS = surco temporal superior.

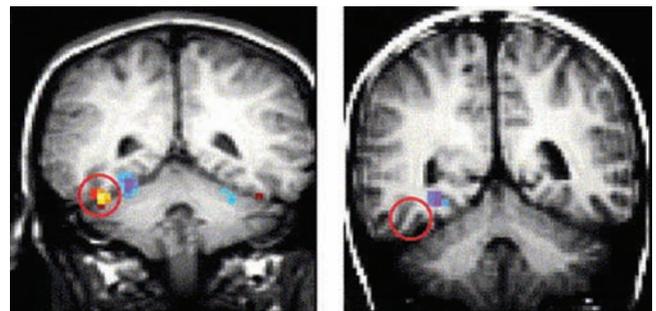
(Modificado de Castelli, F., Frith, C., Happé, F. y Frith, U. *Brain*, 2002, 125, 1.839-1.849.)



**Figura 12.7** ▶ Área facial fusiforme y autismo

Se observa activación del área facial fusiforme en los sujetos de control, pero no en los sujetos con autismo, al ver imágenes de caras humanas.

(De Schultz, R. T. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2005, 23, 125-141. Reproducido con autorización.)



Sujetos de control

Sujetos con autismo

llegara a responder al ver un rostro humano debido a que emplean muy poco tiempo en estudiar la cara de los demás y, por lo tanto, no adquieren la experiencia que adquirimos los demás mediante las relaciones con otros. Grelotti y cols. (2005) informaron del caso de un niño con autismo que tenía un interés exacerbado por los personajes de los dibujos animados Digimón. Un estudio de neuroimagen funcional puso de manifiesto

que en este niño el AFF no se activaba cuando veía fotografías de caras, pero las de los personajes de Digimón provocaban una fuerte activación de esa región. Este caso apoya la conclusión de que el hecho de que no se active el AFF al ver caras en quienes padecen autismo se debe a la falta de interés en las caras, no a anomalías en el AFF.

En un estudio realizado por Pelphrey y cols. (2002) se encontró que las personas con autismo a las que se les pedía que identificaran las emociones que reflejaban las caras de fotografías no miraban a los ojos de los otros, lo cual proporciona información para juzgar las emociones. Sin duda, esta tendencia contribuye a su poca capacidad de análisis de la información social. En el Capítulo 6 se mencionó que las personas con lesiones en la amígdala tampoco miran a los ojos. Las anomalías del desarrollo de la amígdala en las personas con autismo pueden explicar, al menos en parte, la escasa frecuencia con que establecen contacto ocular con los demás y la dificultad que tienen para evaluar su estado emocional.

En el Capítulo 6 se describió el papel de las *neuronas especulares* en la percepción de las emociones y del objetivo de la conducta. Estas neuronas, que se localizan en el área premotora ventral del lóbulo frontal, reciben *input* del surco temporal superior y de la corteza parietal posterior. Dicho circuito se activa al ver a otra persona expresar una emoción o realizar una acción con un propósito determinado. La retroalimentación de esta actividad nos ayuda a entender lo que esa persona siente o está intentando conseguir. En otras palabras, el sistema de neuronas especulares puede estar implicado en nuestra capacidad para entender qué es lo que las personas intentan hacer y de comprender sus emociones.

Iacoboni y Dapretto (2006) sugieren que la carencia de habilidades sociales que se observa en el autismo puede ser consecuencia de un desarrollo anómalo del sistema de neuronas especulares. De hecho, un estudio de neuroimagen funcional realizado por Dapretto y cols. (2006) halló un grado de activación insuficiente del sistema de neuronas motoras especulares en niños con autismo; y en un estudio de resonancia magnética estructural, de Hadjikhani y cols. (2006), se observó que la corteza cerebral relacionada con el sistema de neuronas especulares tenía menos espesor en casos de autismo. En la investigación de Senju y cols. (2007) se comprobó que los niños con autismo no bostezaban cuando veían un vídeo de otras personas bostezando. En los sujetos del grupo de referencia se dio un aumento de la frecuencia de bostezos durante o inmediatamente después de ver un vídeo en el que bostezaban otras personas, pero no después de ver vídeos en los que se mostraban otro tipo de

movimientos de la boca. Posiblemente, el sistema de neuronas especulares esté implicado en ese tipo de imitación.

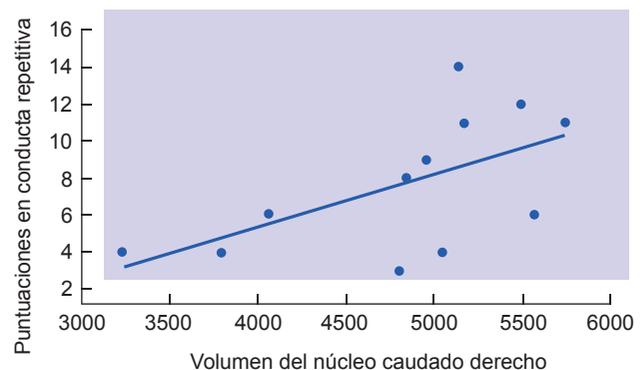
Poco se sabe acerca de la naturaleza de las anomalías cerebrales que causan los problemas de comunicación en el autismo, pero varios investigadores sugieren que pueden implicar a regiones del lóbulo temporal que participan en el control de las capacidades lingüísticas. Un estudio de neuroimagen funcional, de Gervais y cols. (2004), descubrió que la corteza auditiva de pacientes adultos con autismo respondía a los sonidos, pero no se activaba de modo distinto cuando se presentaban sonidos del habla o sonidos ambientales no lingüísticos.

Muchos investigadores han señalado que la existencia de conductas estereotipadas, repetitivas y de preocupaciones obsesivas respecto a determinados temas recuerdan los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo. Como se explicó antes en este capítulo, los síntomas del TOC parecen relacionarse con un aumento de actividad en el núcleo caudado. Las investigaciones sugieren que lo mismo podría explicar los síntomas comportamentales del autismo. Varios estudios han encontrado un aumento del volumen del núcleo caudado en el autismo (Sears y cols. 1999; Langen y cols., 2007). De hecho, Hollander y cols. (2005) hallaron una relación positiva entre el volumen del núcleo caudado derecho y la frecuencia de conductas repetitivas en pacientes con autismo y pacientes con trastorno de Asperger (véase la *Figura 12.8*).

### Figura 12.8 ▶ Núcleo caudado y conducta estereotipada en el autismo

Puntuaciones en conducta repetitiva de pacientes con un trastorno del espectro autista en función del volumen del núcleo caudado derecho. Los volúmenes más grandes se asocian con puntuaciones más altas.

(Modificado de Hollander, E., Anagnostou, E., Chaplin, W., Esposito, K., Haznedar, M. M., Licalzi, E., Wasserman, S., Soorya, L. y Buchsbaum, M. *Biological Psychiatry*, 2005, 58, 226-232.)



## Resumen intermedio

### Autismo

El autismo se manifiesta aproximadamente en 13 de cada 10.000 niños. Se caracteriza por la falta o insuficiencia de relaciones sociales y habilidades de comunicación y por movimientos repetitivos, estereotipados. Aunque quienes padecen autismo suelen tener, pero no siempre, retraso mental, pueden presentar una aptitud determinada, de forma aislada, en la que destacan. Quienes padecen autismo tienen dificultades para predecir la conducta de otras personas o para concebir una teoría de la mente que explique por qué los otros actúan como actúan. Tienden a no prestar atención al rostro de los demás, lo cual se refleja en la falta de activación del área facial fusiforme cuando lo hacen, y su capacidad para percibir las expresiones emocionales de la cara de otras personas está disminuida.

En el pasado, los clínicos inculpaban del autismo a los padres, pero hoy en día por lo general se acepta que es un trastorno de origen biológico. Los estudios realizados con

gemelos han demostrado que el autismo en gran medida se hereda, pero que su manifestación depende de varios genes.

El autismo puede deberse también a sucesos que interfieren en el desarrollo prenatal, como la ingesta de talidomida o una infección maternal por rubéola durante la etapa prenatal. Los estudios de resonancia magnética indican que en el cerebro de los niños que llegarán a padecer autismo se produce un desarrollo anormalmente rápido hasta la edad de dos o tres años y luego este desarrollo es más lento que en los niños no afectados. La amígdala sigue una pauta de desarrollo similar. Las regiones del cerebro implicadas en procesos de orden superior, tales como las funciones de comunicación y la interpretación de los estímulos sociales, se desarrollan más rápidamente en el cerebro autista, pero luego dejan de desarrollarse normalmente. Además, la comunicación entre las regiones cerebrales de orden superior distantes parece estar dañada. La conducta estereotipada y repetitiva que se observa en el autismo podría asociarse con anomalías en el núcleo caudado.

## TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

Algunos niños tienen dificultad para concentrarse, permanecer quietos y ceñirse a una tarea. En un momento u otro, la *mayoría* de los niños manifiestan este comportamiento. Pero los que tienen **trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH)** muestran estos síntomas con tanta frecuencia que interfieren en su capacidad de aprendizaje.

### Descripción

El TDAH es el trastorno de conducta que se manifiesta con mayor frecuencia en la infancia. 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 existan 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 (por ejemplo, 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. Se observa en un cuatro o cinco 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 dos a uno, 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, mientras que otros presentan síntomas mixtos—, la mayoría de los investigadores opinan que este trastorno

**trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH)** Trastorno caracterizado por falta de inhibición de las respuestas, falta de mantenimiento de la atención e hiperactividad. Comienza a manifestarse durante la infancia.

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 presentando síntomas de este trastorno en la vida adulta, momento en el que una gran cantidad de ellos manifiestan un trastorno de personalidad antisocial o un trastorno de abuso de sustancias (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

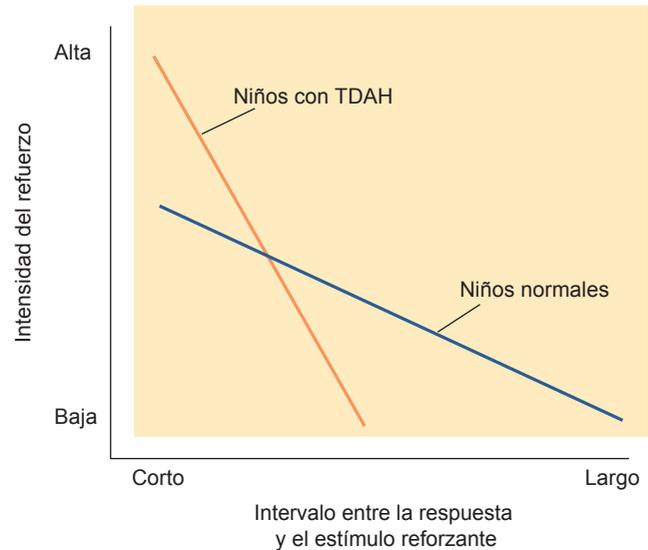
Hay sólidas pruebas, aportadas tanto por estudios con familias como por estudios con gemelos, de que existen factores hereditarios en la probabilidad de que se llegue a padecer TDAH. Se ha estimado que la probabilidad de heredar el TDAH es alta, oscilando entre el 75 y el 91 por ciento (Thapar, O'Donovan y Owen, 2005).

Según el equipo de Sagvolden (Sagvolden y Sergeant, 1998; Sagvolden y cols., 2005), 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 8, 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 deficiencias de la transmisión dopaminérgica en el cerebro de los pacientes 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 que incluso un ligero aplazamiento del refuerzo disminuye su eficacia (véase la **Figura 12.9**).

¿Por qué una inclinación más pronunciada del gradiente de refuerzo produciría los síntomas del TDAH? Conforme a Sagvolden y sus colaboradores, en quienes tienen un gradiente pronunciado el refuerzo con

**Figura 12.9** ▶ Intervalo del gradiente de refuerzo en el TDAH demora

En el gráfico puede observarse el diferente intervalo del gradiente de refuerzo en función del tiempo en niños con TDAH. Sagvolden y Sergeant (1998) sugirieron que la mayor pendiente del gradiente es la causa de la conducta impulsiva de los niños con TDAH.



un breve aplazamiento será aún más eficaz y, por tanto, producirá un exceso de actividad. Por otra parte, estas personas tenderán menos a realizar conductas a las que sigue un aplazamiento del refuerzo, como lo son tantas de nuestras conductas (especialmente, las actividades escolares). En apoyo de esta hipótesis, Sagvolden y cols. (1998) enseñaron a niños normales y a niños con TDAH 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 solo cuando se producía la señal y cuando se suprimía la señal, esperaban pacientemente hasta que volvía a aparecer. Por el contrario, los niños con TDAH presentaron 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.

Los síntomas de TDAH recuerdan a los que produce el daño de la corteza prefrontal: tendencia a la distracción y al olvido, impulsividad, deficiente planificación de la conducta e hiperactividad (Aron, Robbins y Poldrack, 2004). Como se estudió en el Capítulo 8, la corteza prefrontal juega un papel decisivo en la memoria a corto plazo. Nos servimos de la memoria a corto plazo para recordar lo que acabamos de percibir, para recordar información que acabamos de recuperar de la

memoria a largo plazo y para procesar («trabajar en») toda esa información. Por esta razón, con frecuencia se llama a la memoria a corto plazo como *memoria de trabajo u operativa*. La corteza prefrontal utiliza la memoria operativa para guiar los pensamientos y la conducta, regular la tensión, registrar las consecuencias de nuestras acciones y organizar planes para futuras acciones (Arnsten, 2008). Las lesiones o anomalías de los circuitos neurales que realizan estas funciones dan lugar a los síntomas del TDAH.

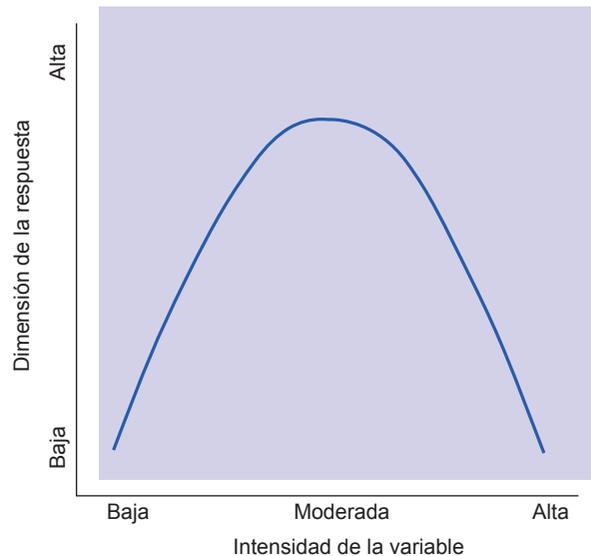
Como se vio en el Capítulo 11, el hecho de que se descubrieran antagonistas dopaminérgicos para reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia sugirió la hipótesis de que la esquizofrenia se debe al exceso de actividad de la transmisión dopaminérgica. Del mismo modo, el que el metilfenidato, un *agonista* 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 8, 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.

Berridge y cols. (2006) administraron metilfenidato a ratas y establecieron una dosis moderada que mejoraba su rendimiento en tareas que requerían atención y memoria de trabajo —tareas que implican la participación de la corteza prefrontal—. Mediante microdiálisis determinaron el grado de liberación de dopamina y noradrenalina, encontrando que el fármaco aumentaba el nivel de ambos neurotransmisores en la corteza prefrontal, pero no en otras regiones cerebrales. Un estudio de seguimiento realizado por Devilbiss y Berridge (2008) encontró que una dosis moderada de metilfenidato aumentaba la respuesta de neuronas de la corteza prefrontal y una dosis alta *suprimía* marcadamente la actividad neural.

Muchos estudios han comprobado que el efecto del nivel de dopamina en la corteza prefrontal sobre las funciones de esta región sigue una curva con forma de U invertida (véase la **Figura 12.10**). Los gráficos de muchas funciones comportamentales tienen forma de U invertida. Por ejemplo, un nivel moderado de motivación mejora el rendimiento en la mayoría de las tareas, pero un nivel muy bajo no induce a la persona a realizar la tarea, y un nivel muy alto suele poner nerviosa a la persona e interfiere su rendimiento. La curva de dosis y respuesta de los efectos del metilfenidato también sigue una función de U invertida, por lo que Berridge y sus colegas probaron diferentes dosis del fármaco para encontrar una dosis que optimizara el rendimiento de los animales. Los clínicos han encontrado que lo mismo sucede en el tratamiento del TDAH: las dosis demasiado bajas son ineficaces y las dosis demasiado altas producen

**Figura 12.10** ▶ Curva en forma de U invertida

Curva en forma de U invertida en la que los valores bajos y altos de la variable representada en el eje horizontal se asocian con valores bajos de la variable en el eje vertical y los valores moderados se asocian con valores altos. Posiblemente, la relación entre los niveles de dopamina y los síntomas de TDAH se ajusta a una función similar a esta.



un aumento del nivel de actividad que afecta a la atención y el rendimiento cognitivo de los niños.

Una buena prueba de que un nivel alto de dopamina en la corteza prefrontal humana repercute en la conducta procede de estudios realizados con personas con dos variantes diferentes del gen para una enzima que afecta los niveles de dopamina en el cerebro. La COMT (catecol-O-metiltransferasa) es una enzima que degrada las catecolaminas (incluidas la dopamina y la noradrenalina) existentes en el líquido extracelular. Aunque la recaptación es el modo primordial de eliminar las catecolaminas del espacio sináptico, la COMT también interviene en la desactivación de estos neurotransmisores una vez liberados. Mattay y cols. (2003) observaron que los efectos clínicos de las anfetaminas (que son similares a los del metilfenidato) varían: en algunas personas, las anfetaminas mejoran el estado de ánimo y facilitan el rendimiento en tareas cognitivas, pero en otras tienen el efecto opuesto. Mattay y sus colaboradores examinaron los efectos de las anfetaminas en tareas que requerían memoria operativa en personas con dos variantes diferentes del gen de la COMT. Encontraron que las personas con la variante *val-val*, que tienen un nivel de catecolaminas en el cerebro más bajo, mejoraban su rendimiento cuando se les daba dosis bajas de anfetamina. Por el contrario, la administración de anfetaminas a personas con la variante *met-met*, que tienen niveles cerebrales de catecolaminas más altos, empeoraba su

rendimiento. Posiblemente, el primer grupo de personas era impulsado hacia arriba de la curva con forma de U invertida; y el segundo grupo, que ya se encontraba cerca del punto máximo de la curva, era impulsado hacia abajo (véase la **Figura 12.11**).

Antes se mencionó que Berridge y cols. (2006) encontraron que el metilfenidato aumentaba el nivel de dopamina y de adrenalina en la corteza prefrontal. Parece que ambos efectos mejoran los síntomas del TDAH. Los fármacos que bloquean los receptores  $\alpha_2$  (una de las familias de receptores que responden a la

noradrenalina) perjudican el rendimiento de monos en tareas de memoria operativa y producen síntomas de TDAH. Por el contrario, los fármacos que estimulan dichos receptores mejoran el rendimiento (Arnsten y Li, 2005). Los datos sugieren que un nivel óptimo tanto de dopamina como de noradrenalina en la corteza prefrontal facilita el funcionamiento de esa región, y que el efecto del metilfenidato sobre ambos neurotransmisores es lo que explica los efectos terapéuticos del fármaco.

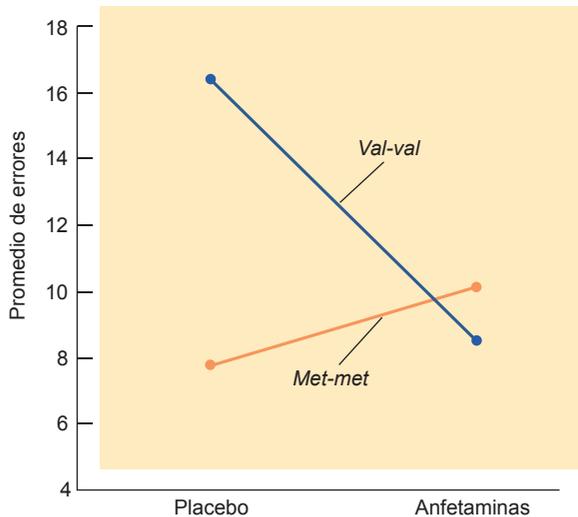
Vimos en el apartado anterior que el cerebro de los niños con autismo se desarrolla de diferente manera que el de los niños no afectados. En un estudio realizado por Shaw y cols. (2007) se observaron asimismo diferencias en el desarrollo del cerebro de niños con TDAH. Los investigadores utilizaron RM para medir el espesor de la corteza cerebral en 446 niños, la mitad de ellos con TDAH. A muchos de los niños se les exploró varias veces, lo que permitió elaborar mapas detallados del desarrollo de la corteza cerebral en ambos grupos. Los investigadores hallaron un retraso del desarrollo cortical en los niños con TDAH. De hecho, el grosor de la corteza cerebral de niños con TDAH a los 10,5 años de edad era más o menos el mismo que el de niños no afectados a los 7,5 años. Finalmente, el desarrollo del cerebro de los niños con TDAH se igualó al de los niños no afectados.

Muchos investigadores opinan que el TDAH se debe a anomalías en una red de regiones cerebrales que implica al estriado (núcleo caudado y putamen) así como a la corteza prefrontal, que tiene conexiones recíprocas con el estriado. Los estudios de neuroimagen funcional apoyan esta hipótesis. Hay estudios que han informado de un descenso del grado de activación del núcleo caudado (Rubia y cols., 1999; Durstun y cols., 2003; Vaidya y cols., 2005) o de la corteza prefrontal medial (Rubia y cols., 1999; Tamm y cols., 2004) en sujetos con TDAH mientras realizaban tareas que requerían atención minuciosa y capacidad de inhibir una respuesta. Dada la importancia de la inervación dopaminérgica de ambas regiones, las anomalías de transmisión dopaminérgica podrían ser la razón de las alteraciones de las funciones cerebrales.

**Figura 12.11** ▶ Interacciones entre anfetaminas y alelos COMT en la memoria operativa

Efectos diferenciales de las anfetaminas en el rendimiento en una tarea de memoria operativa en personas con dos variantes diferentes del gen para la enzima COMT. Las anfetaminas reforzaron el rendimiento de personas con la variante *val-val*, mientras que disminuyeron el de las personas con la variante *met-met*.

(Modificado de Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., Tesitori, A., Egan, M. F., Kolachana, B., Calicott, J. H. y Weinberger, D. P. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2003, 100, 6.186-6.191.)



## 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 falta de atención, hiperactividad e impulsividad. El

tratamiento médico más utilizado es el metilfenidato, un agonista dopaminérgico.

Los estudios realizados con familias y con gemelos indican que en este trastorno hay un componente hereditario. Los datos sugieren que la mayor pendiente del gradiente de refuerzo podría explicar la impulsividad y la hiperactividad. Los estudios de genética molecular han

encontrado una asociación entre el TDAH y diferentes alelos para la COMT, una enzima que desactiva las monoaminas.

El desarrollo del cerebro de niños con TDAH se ajusta al del cerebro de los niños no afectados, pero es más lento. La mayoría de los investigadores opinan que el TDAH se

debe a anomalías en una red neural de regiones cerebrales que incluye al estriado y la corteza prefrontal. Los estudios de neuroimagen funcional han encontrado hipoactivación de estas estructuras en el cerebro de personas con TDAH mientras realizaban tareas que precisan atención minuciosa y capacidad de inhibir una respuesta.

## 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 6, 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 en las estructuras mecánicas. La palabra puede ser sustantivo o verbo, y el sustantivo puede referirse a las situaciones o a la respuesta del sujeto ante ellas. Cuando aquí decimos que alguien estaba sometido a estrés, queremos decir que alguien estaba expuesto a una situación que le indujo una reacción específica: una **respuesta de estrés**.

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 peligrosas. Walter Cannon introdujo la expresión **respuesta de lucha o huida** para designar las reacciones fisiológicas que nos preparan para los esfuerzos extenuantes que se requieren para luchar o escapar. Por lo general, una vez que se ha amedrentado a 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. Como veremos en el apartado del trastorno por estrés postraumático, en algunas ocasiones las situaciones amenazantes son tan intensas que provocan respuestas que pueden durar meses o años.

### Fisiología de la respuesta de estrés

Tal como se explicó en el Capítulo 6, las emociones constan de 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 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, esta exposición 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 aporte sanguíneo que reciben los músculos incrementando el gasto cardíaco. De esta manera aumenta asimismo la tensión arterial, lo cual, a largo plazo, contribuye a las enfermedades cardiovasculares.

Además de su función de hormona del estrés, la noradrenalina (como sabe el lector) se segrega en el cerebro y actúa como 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 la región lateral del prosencéfalo basal (Yokoo y cols., 1990; Cenci y cols., 1992).

**estrés** Término general, impreciso, que se puede referir tanto a una respuesta de estrés como a una situación que induce una respuesta de estrés.

**respuesta de estrés** Reacción fisiológica causada por la percepción de situaciones aversivas o amenazantes.

**respuesta de lucha o huida** Respuesta típica de especie que prepara a la lucha o a la huida. Se piensa que es responsable de algunos de los efectos nocivos de las situaciones estresantes sobre la salud.

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 la tensión arterial que produce habitualmente el estrés por aislamiento social. La liberación de noradrenalina en el cerebro inducida por estrés está controlada por una vía que va desde el núcleo central de la amígdala al *locus coeruleus*, el núcleo del tronco del encéfalo que contiene neuronas que segregan noradrenalina (Van Bockstaele y cols., 2001).

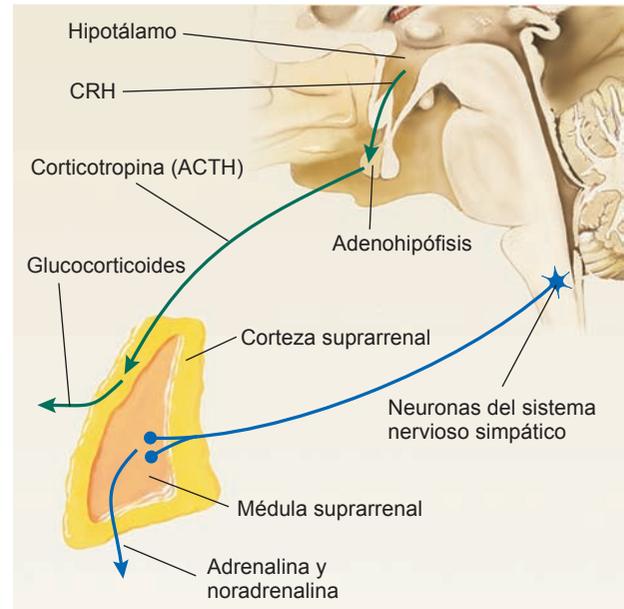
La otra hormona relacionada con el estrés es el *cortisol*, un esteroide segregado por la corteza suprarrenal. Al cortisol se le llama **glucocorticoide** porque tiene una notable influencia en el metabolismo de la glucosa. Además, los glucocorticoides ayudan a degradar las proteínas y a convertirlas 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, se supone que debido al 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. Las neuronas del NPV segregan un péptido denominado **hormona liberadora de corticotropina** (*corticotropin-releasing hormone* o **CRH**), el cual estimula a la adenohipófisis para que segregue **corticotropina** (*adrenocorticotropic hormone* o **ACTH**). La ACTH penetra en la circulación general y estimula a la corteza suprarrenal para que segregue glucocorticoides (véase la **Figura 12.12**).

La CRH (antes llamada CRF) también se segrega en el cerebro, 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 cerebro son similares a los que producen las situaciones aversivas; por lo tanto, algunos componentes de la respuesta de estrés parecen deberse a la

**Figura 12.12** ▶ Control de la secreción de hormonas del estrés

Control de la secreción de glucocorticoides en la corteza suprarrenal y de catecolaminas en la médula suprarrenal.



liberación de CRH por neuronas del cerebro. 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, esta se hace mucho más sensible a los efectos del estrés. De hecho, una situación estresante que una rata normal sobrellevaría bien podría

**glucocorticoides** Grupo de hormonas segregadas por la corteza suprarrenal, que son importantes para el metabolismo de las proteínas y los carbohidratos y se segregan especialmente en épocas de estrés.

**corticoliberina** (*corticotropin-releasing hormone* o **CRH**) Hormona hipotalámica que estimula la adenohipófisis para que segregue corticotropina (ACTH).

**corticotropina** (**ACTH**) Hormona liberada por la adenohipófisis en respuesta a la CRH. Estimula a la corteza suprarrenal para que produzca glucocorticoides.

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).

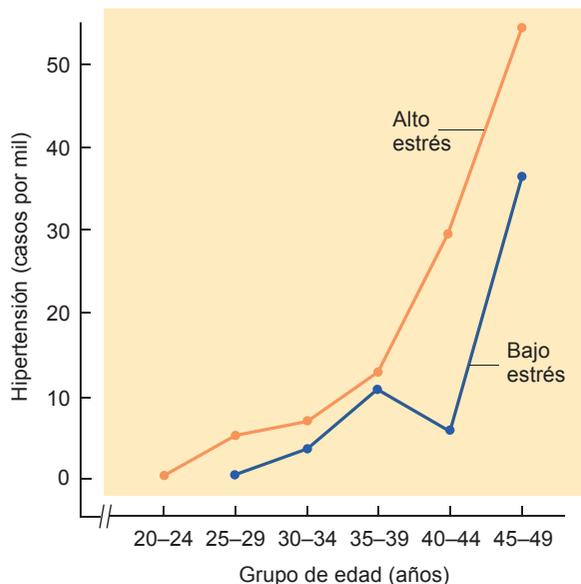
## Efectos del estrés prolongado sobre la salud

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 se agrava con el envejecimiento (Cobb y Rose, 1973) (véase la **Figura 12.13**). También tienen más probabilidades de padecer úlceras o diabetes.

**Figura 12.13** ▶ Estrés e hipertensión

Incidencia de la hipertensión en diversos grupos de edad de controladores del tráfico aéreo en aeropuertos de alto y bajo estrés.

(Modificado de datos de Cobb, S. y Rose, R. M. *Journal of the American Medical Association*, 1973, 224, 489-492.)



Un pionero en el estudio del estrés, Hans Selye, sugirió que la mayoría de los efectos perjudiciales de este se debían a la secreción prolongada de glucocorticoides (Selye, 1976). Aunque los efectos a corto plazo de los glucocorticoides son necesarios, sus efectos a largo plazo son perjudiciales. Estos efectos incluyen aumento 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 crisis cardíacas y apoplejía. La inhibición del crecimiento en niños sometidos 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 dificultades cognitivas y puede incluso desembocar en una *psicosis esteroide*, cuyos síntomas incluyen marcada tendencia a la distracción, ansiedad, insomnio, depresión, alucinaciones y delirios (Lewis y Smith, 1983; De Kloet, Joëls y Holsboer, 2005).

Los efectos adversos del estrés sobre la curación se demostraron en un estudio de Kiecolt-Glaser y cols. (1995), quienes provocaron heridas mediante biopsias «en sacabocados» 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 12.14**).

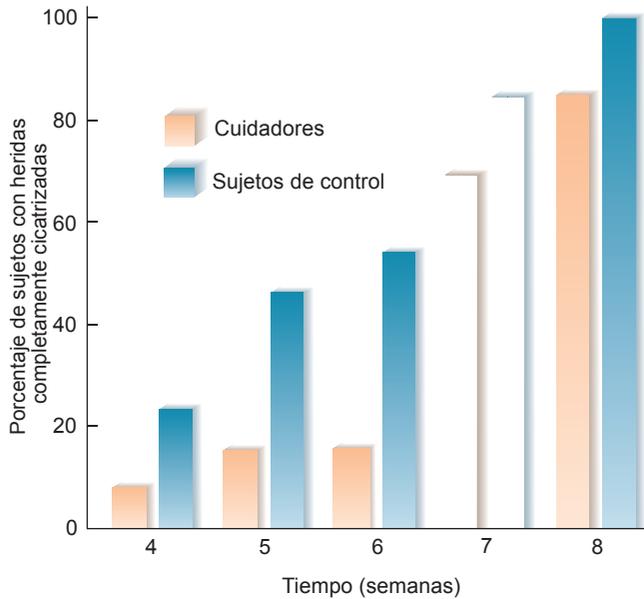
## Efectos del estrés sobre el cerebro

Sapolsky y colaboradores han investigado un efecto algo más grave del estrés prolongado: la lesión cerebral. Como se estudió en el Capítulo 9, la formación hipocámpica 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 hipocámpica: 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

**Figura 12.14** ▶ Estrés y cicatrización de heridas

Porcentaje de cuidadores y sujetos de control 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, 1.194-1.196.)



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 sometidas las personas a lo largo de la vida aumenten la probabilidad de padecer problemas de memoria cuando envejecen. De hecho, Lupien y cols. (1996) encontraron que los ancianos con niveles elevados de glucocorticoides en sangre tardaban más en aprender un laberinto que los sujetos con niveles normales.

El estrés prenatal puede causar disfunciones de larga duración en el aprendizaje y la memoria al interferir el desarrollo normal del hipocampo. Son y cols. (2006) sometieron a ratas preñadas a estrés causado por confinamiento periódico en una pequeña jaula, y encontraron que ese tratamiento interfería el establecimiento de la potenciación a largo plazo hipocámpica en la descendencia de las ratas hembra estresadas, junto con disminución del rendimiento en una tarea de aprendizaje espacial que requiere la participación del hipocampo.

Brunson y cols. (2005) confirmaron que el estrés en etapas tempranas de la vida puede causar deterioro de las funciones normales del hipocampo en etapas posteriores de aquella. Durante la primera semana posterior al parto, los investigadores situaron a ratas hembra y sus crías recién nacidas en jaulas con pavimento duro y solo

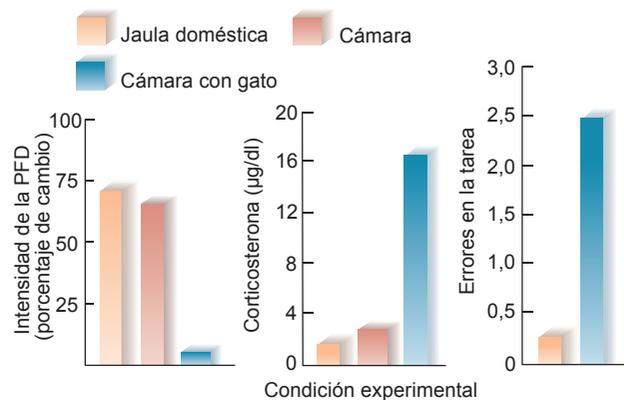
una pequeña cantidad de material para construir un nido. Cuando se examinó a los animales a los cuatro-cinco meses de edad, su conducta fue normal. Sin embargo, cuando se les examinó a los 12 meses de edad los investigadores observaron disminución del rendimiento en la tarea del laberinto acuático de Morris, así como desarrollo deficiente de la potenciación a largo plazo en el hipocampo. También encontraron atrofia dendrítica en el hipocampo, lo cual podría justificar la disminución de aprendizaje espacial y de plasticidad sináptica.

Incluso una exposición breve al estrés puede tener efectos adversos en el normal funcionamiento del cerebro. Diamond y sus colegas (Diamond y cols., 1999; Mesches y cols., 1999) metieron 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, su presencia (y su olor) claramente 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 afectó el funcionamiento del hipocampo del animal. La capacidad de las ratas estresadas para aprender una tarea espacial estaba afectada, al igual que la potenciación sensibilizada por descarga (un tipo de potenciación a largo plazo) en secciones hipocámpicas obtenidas de estas ratas (véase la **Figura 12.15**). En un estudio de Thomas, Hotsenpiller y

**Figura 12.15** ▶ Estrés agudo, nivel de glucocorticoides, plasticidad sináptica y aprendizaje

Efectos del estrés agudo provocado en una rata que podía ver y oler a un gato. El estrés elevó el nivel de glucocorticoides (corticosterona, en el caso de la rata), alteró el establecimiento de la potenciación facilitada por descarga (PFD, una forma de potenciación a largo plazo) en secciones cerebrales obtenidas de estos animales y dificultó el aprendizaje de una tarea espacial que requiere la integridad del hipocampo.

(Modificado de Diamond, D. M., Park, C. R., Hernan, K. L. y Rose, G. M. *Hippocampus*, 199, 9, 542-552; y de Mesches, M. J., Fleshner, M., Hernan, K. L., Rose, G. M. y Diamond, D. M. *Journal of Neuroscience*, 1999, 19, RC18, 1-5.)



Peterson (2007) se observó que el estrés breve disminuía la supervivencia a largo plazo de las neuronas hipocámpicas producidas en el proceso de neurogénesis. Como se explicó en el Capítulo 11, la alteración de la neurogénesis hipocámpica al parecer favorece la tendencia a la depresión.

Salm y cols. (2004) encontraron que el estrés prenatal moderado puede afectar el desarrollo del cerebro y producir cambios que perduran toda la vida del animal. Una vez al día durante la última semana de gestación, movieron a ratas preñadas de sus jaulas y las inyectaron una pequeña cantidad de suero salino estéril —procedimiento que duraba menos de cinco minutos—. Este estrés moderado alteró el desarrollo de la amígdala. Los investigadores encontraron que el volumen del núcleo lateral de la amígdala, medido en la edad adulta, había aumentado aproximadamente un 30 por ciento en los animales sometidos a estrés prenatal moderado (véase la **Figura 12.16**). Como han demostrado los experimentos anteriores, el estrés prenatal aumenta el temor en un ambiente nuevo (Ward y cols., 2000). Puede ser que el aumento de tamaño de la amígdala contribuya a ese temor.

El estudio de Fenoglio, Chen y Baram (2006) halló que las experiencias que tienen lugar en etapas tempranas de la vida pueden reducir la respuesta a situaciones estresantes durante la vida adulta. Fenoglio y sus colegas tomaron a crías de rata de sus jaulas, las manipularon durante 15 minutos y posteriormente las devolvieron a las jaulas. Las madres comenzaron inmediatamente a lamer y aseo a las crías. Esta conducta de crianza activó varias regiones del cerebro de las crías, incluyendo el núcleo central de

la amígdala y el núcleo paraventricular del hipotálamo, donde se encuentran neuronas que segregan CRH. El resultado fue que se redujo la producción de CRH en respuesta a estímulos estresantes, lo que confirió una atenuación permanente de la respuesta de las hormonas del estrés.

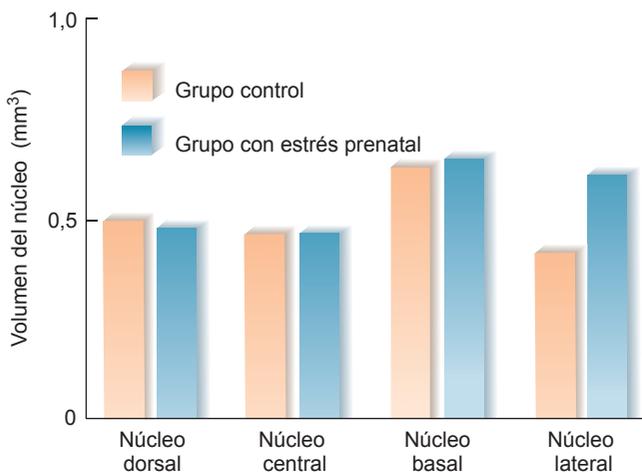
Al menos algunos de los efectos del estrés prenatal sobre el feto parecen estar mediados por la secreción de glucocorticoides. Barbazanges y cols. (1996) sometieron a estrés a ratas preñadas y más tarde observaron los efectos de este procedimiento en su descendencia durante la etapa adulta. Encontraron que las ratas estresadas prenatalmente mostraban una secreción prolongada de glucocorticoides cuando se les sometía a estrés por confinamiento. Sin embargo, si se habían extirpado las glándulas suprarrenales de la madre de modo que el nivel de glucocorticoides no pudiera aumentar durante la situación de estrés, la descendencia reaccionaba normalmente en la edad adulta. (Los experimentadores dieron a las madres suprarrenalectomizadas dosis controladas de glucocorticoides para mantenerlas con buena salud) (véase la **Figura 12.17**).

Uno y cols. (1989) comprobaron que si el estrés era lo suficientemente intenso podía incluso causar daño

**Figura 12.16** ▶ Estrés prenatal y amígdala

Volumen de los núcleos de la amígdala en ratas del grupo de control y ratas a las que se había sometido a estrés prenatal.

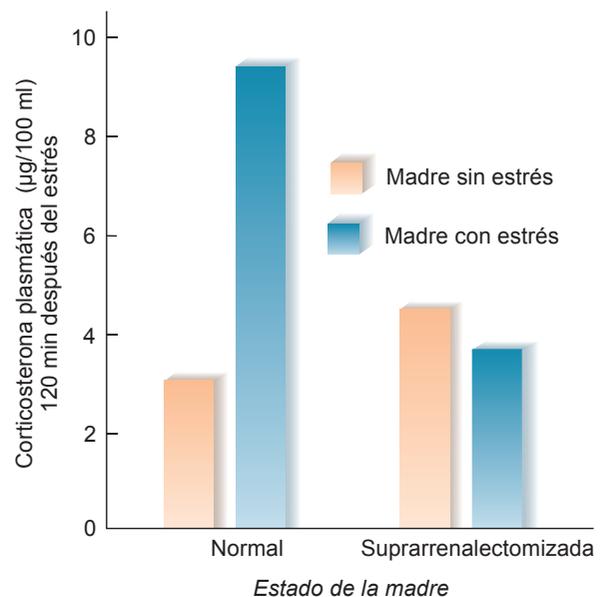
(Modificado de Salm, A. K., Pavelko, M., Krouse, E. M., Webster, W., Kraszpułski, M. y Birkle, D. L. *Developmental Brain Research*, 2004, 148, 159-167.)



**Figura 12.17** ▶ Estrés prenatal y glucocorticoides en la vida adulta

Efectos del estrés prenatal y el nivel de glucocorticoides en la respuesta de estrés de ratas adultas. La suprarrenalectomía de la madre antes de que se la sometiera al estrés evitó que su descendencia presentara una elevada respuesta de estrés en la vida adulta.

(Modificado de Barbazanges, A., Piazza, P. V., Le Moal, M. y Maccari, S. *Journal of Neuroscience*, 1996, 16, 3.943-3.949.)



cerebral en primates jóvenes. Los investigadores estudiaron una colonia de monos *vervet* que vivían en un centro de primates de Kenia y observaron que algunos monos morían, aparentemente, debido a estrés. Los monos *vervet* tienen una sociedad jerarquizada y los que ocupan los lugares inferiores de la jerarquía son perseguidos por los otros, de modo que 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 12.18, las neuronas del campo CA1 de la formación hipocámpica estaban completamente destruidas (véase la **Figura 12.18**). El estrés intenso parece causar, asimismo, daños cerebrales 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.

Varios estudios han confirmado que el estrés que provoca el dolor crónico tiene efectos adversos en el cerebro y en la cognición. Apkarian y cols. (2004b) encontraron que cada año de dolor de espalda crónico intenso producía pérdida de unos tres centímetros cúbicos de sustancia gris en la corteza cerebral; observándose la mayor reducción en la corteza prefrontal dorsolateral. Además, Apkarian y cols. (2004a) hallaron que el dolor de espalda crónico llevaba a un bajo rendimiento en una tarea que se sabe resulta afectada por las lesiones prefrontales.

## Trastorno por estrés postraumático

Las secuelas de acontecimientos trágicos y traumáticos, como los asociados a las guerras, violencias y desastres naturales, a menudo incluyen síntomas psicológicos

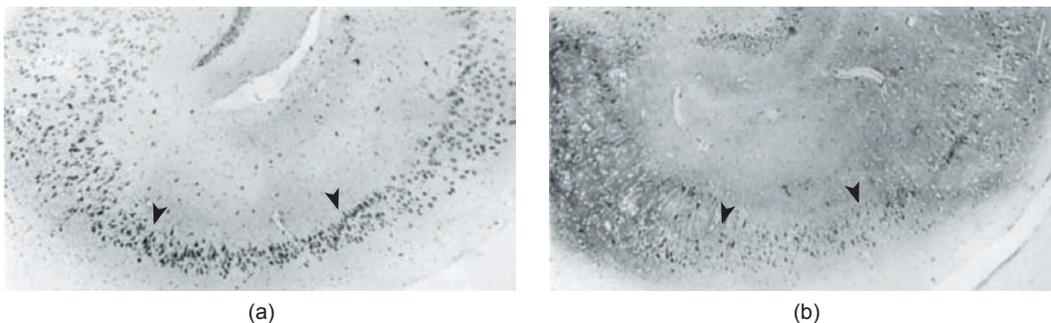
que persisten mucho después de que los acontecimientos estresantes hayan acabado. Según el DSM-IV, el **trastorno por estrés postraumático (TEPT)** se debe a una situación en la cual una persona «experimentó, fue testigo o tuvo que afrontar un acontecimiento o acontecimientos que ocasionaron muerte o 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, etcétera». La posibilidad de padecer TEPT aumenta si el acontecimiento traumático conllevaba peligro o violencia por parte de los demás, por ejemplo, agresión, violación o experiencias de tiempos de guerra (Yehuda y Le Doux, 2007). 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 de 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 TPET tienen alterada su salud mental. También suelen tener por lo general mala salud física (Zayfert y cols., 2002). Aunque los varones están

**trastorno por estrés postraumático (TEPT)** Trastorno psicológico ocasionado por haber vivido una situación de extremo peligro y estrés. Los síntomas incluyen sueños o recuerdos recurrentes, puede perjudicar las actividades sociales y causa sentimientos de desesperanza.

**Figura 12.18** ▶ Daño cerebral ocasionado por el estrés

Microfotografía de secciones hipocámpicas. (a) Mono normal. (b) Mono de rango social bajo sometido a estrés. Compárense las regiones entre las flechas, que normalmente contienen grandes células piramidales.

(De Uno, H., Tarara, R., Else, J. G., Suleman, M. A. y Sapolsky, R. M. *Journal of Neuroscience*, 1989, 9, 1.706-1.711. Reproducido con autorización del *Journal of Neuroscience*.)



expuestos a acontecimientos traumáticos más frecuentemente que las mujeres, estas tienen una probabilidad cuatro veces mayor de sufrir un TEPT después de haber vivido tales acontecimientos (Fullerton y cols., 2001).

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 solo influyen en la probabilidad de 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 los estudios con gemelos de la era del 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 sureste 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, tener un padre con trastorno depresivo, nivel de educación bajo, y trastorno de conducta, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno depresivo preexistentes.

Aunque muchas personas están expuestas a acontecimientos potencialmente traumáticos durante su vida, la mayoría se recuperan rápidamente y no llegan a padecer TEPT (Kessler y cols., 1995). Por ejemplo, Rothbaum y Davis (2003) informaron que dos semanas después de la violación, el 92 por ciento de las víctimas manifestaban síntomas que cumplían los criterios diagnósticos del TEPT. Sin embargo, los síntomas habían disminuido en la mayoría de las víctimas en un plazo de 30 días. Los estudios con gemelos han demostrado que la superposición entre el TEPT y el trastorno de pánico, el de ansiedad generalizada y el de depresión se debe, al menos en parte, a factores genéticos compartidos (Nugent, Amstadter y Koenen, 2008). Posiblemente, estos factores genéticos hacen que algunas personas sean más sensibles a los efectos del estrés.

Unos cuantos estudios han identificado genes específicos que son posibles factores de riesgo para padecer TEPT. Estos genes incluyen los implicados en la producción de receptores de dopamina  $D_2$ , transportadores de la dopamina y transportadores de 5-HT (Nugent, Amstadter y Koenen, 2008). Uno de esos genes ya nos resulta familiar. Como se expuso en el Capítulo 11 y antes en este capítulo, la existencia del alelo corto del promotor del gen transportador de 5-HT (5-HTT) produce una

mayor sensibilidad al estrés y un aumento de la incidencia de depresión y trastorno de ansiedad. Kilpatrick y cols. (2007) estudiaron a personas que vivían en Florida durante la temporada de huracanes de 2004. Encontraron que en las personas con riesgo de TEPT (alta exposición a los huracanes y bajo apoyo social) la existencia del alelo corto se asociaba con un aumento del 450 por ciento en la incidencia del TEPT.

Como se estudió en el apartado anterior, los estudios realizados con animales de laboratorio han comprobado que la exposición prolongada al estrés puede causar anomalías cerebrales, especialmente en el hipocampo y la amígdala. Al menos dos estudios de RM han encontrado signos de lesiones hipocámpicas en veteranos con trastorno por estrés postraumático relacionado con el combate (Bremner y cols., 1995; Gurvits y cols., 1996). En el estudio de Gurvits y sus colaboradores, el volumen de la formación hipocámpica estaba reducido en un 20 por ciento y la pérdida era proporcional a la cuantía de exposición al combate que había experimentado el veterano. Lindauer y cols. (2005) descubrieron que los agentes de policía con TEPT tenían un hipocampo más pequeño que los que también había estado expuestos al trauma pero no habían llegado a manifestar el trastorno.

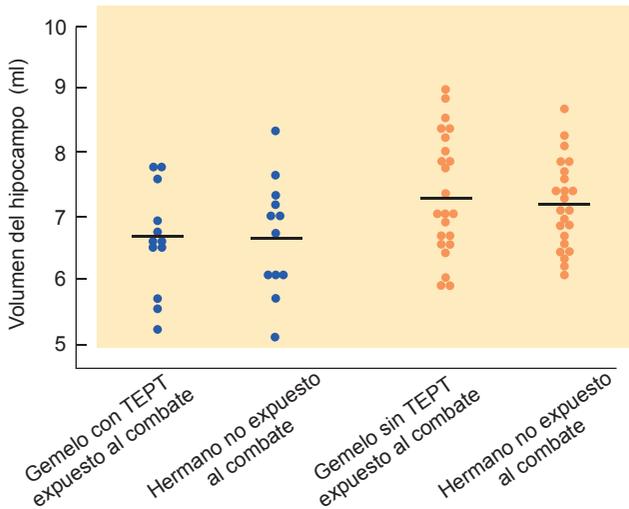
Un estudio fascinante, realizado por Gilbertson y cols. (2002), sugiere que al menos parte de la reducción del volumen hipocámpico que se observa en personas con TEPT puede ser *anterior* a la exposición al estrés. En otras palabras, un hipocampo más pequeño puede ser un factor que predisponga a padecer un TEPT. Gilbertson y sus colaboradores estudiaron 40 parejas de gemelos monocigóticos de los cuales solo uno fue a la guerra de Vietnam y tuvo experiencias de combate. Al menos la mitad de los hombres que combatieron padecieron TEPT. Como se esperaba, el volumen del hipocampo de estos hombres era menor que el de los que no habían presentado TEPT después de su experiencia de combate. Además, un hipocampo más pequeño se asociaba con un TEPT más grave. Lo interesante es que el volumen del hipocampo de los hermanos gemelos de pacientes con TEPT que habían permanecido en el hogar *también* era pequeño. Dado que los gemelos monocigóticos son genéticamente idénticos y por lo general tienen un cerebro muy similar, este hallazgo sugiere que las personas con un hipocampo pequeño tienen más probabilidad de padecer TEPT después de haber estado expuestas a un trauma psicológico (véase la **Figura 12.19**).

¿Qué papel puede jugar el hipocampo en la vulnerabilidad de una persona a padecer TEPT? Una posibilidad es que el hipocampo, que está implicado en el aprendizaje contextual, participe en el reconocimiento del contexto en el cual ocurre un acontecimiento traumático. El hipocampo entonces ayudaría a distinguir un contexto seguro de uno peligroso (Yehuda y LeDoux,

**Figura 12.19** ▶ Volumen del hipocampo en parejas de gemelos monocigóticos

El tamaño del hipocampo del gemelo no expuesto al combate era similar al de su gemelo expuesto al combate, independientemente de que este padeciera o no TEPT. Estos resultados sugieren que el tamaño del hipocampo es un rasgo determinado genéticamente anterior a la exposición al combate.

(Modificado de Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. G., Orr, S. P. y Pitman, R. K. *Nature Neuroscience*, 2002, 5, 1.242-1.247.)



2007). Pensemos en una persona que ha sido atacada por otra. El hecho de ver a otras personas que recuerden, incluso ligeramente, al agresor o situaciones que recuerden, incluso ligeramente, a aquella en la que ocurrió la agresión, podría activar la amígdala y desencadenar una respuesta emocional. Sin embargo, un hipocampo que funcione normalmente detectaría la diferencia entre el contexto presente y el asociado con la agresión e inhibiría la actividad de la amígdala.

Se ha mencionado unos cuantos párrafos antes que la mayoría de las personas que son expuestas a un acontecimiento potencialmente traumático consiguen suprimir su reacción emocional. ¿Cuáles son los mecanismos cerebrales que suprimen la reacción emocional y permiten a la persona que se recupere? Como se expuso en los Capítulos 6 y 11, la corteza prefrontal puede ejercer un efecto inhibitorio sobre la amígdala y suprimir las reacciones emocionales. Por ejemplo, la corteza prefrontal medial juega un papel clave en la extinción de las respuestas emocionales condicionadas.

Varios estudios han obtenido datos de que la amígdala es responsable de las reacciones emocionales en personas con TEPT y de que la corteza prefrontal juega un papel en dichas reacciones en personas sin TEPT, inhibiendo la actividad de la amígdala (Rauch, Shin y Phelps, 2006).

Por ejemplo, un estudio de neuroimagen funcional de Shin y cols. (2005) encontró que cuando se les mostraban imágenes de caras con expresiones de temor, las personas con TEPT presentaban mayor activación de la amígdala y menor activación de la corteza prefrontal que las personas sin TEPT. De hecho, los síntomas de las personas con TEPT se relacionaban positivamente con la activación de la amígdala y negativamente con la activación de la corteza prefrontal medial (véase la **Figura 12.20**). Por otra parte, en un estudio realizado por Milad y cols. (2005) se observó que la corteza prefrontal medial estaba más desarrollada en personas que mostraban una rápida extinción de una respuesta emocional condicionada.

## Psiconeuroinmunología

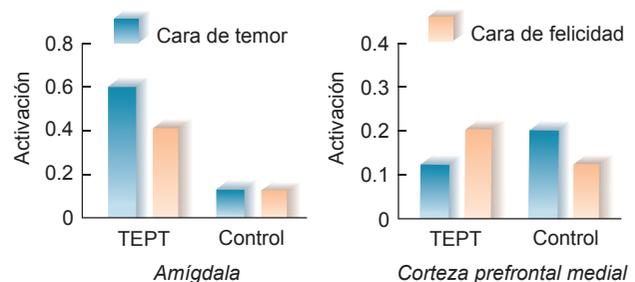
Como hemos visto, el estrés prolongado puede ser perjudicial para la salud e incluso ocasionar lesiones cerebrales. La principal causa de dichos efectos es un nivel elevado de glucocorticoides, aunque el aumento de la tensión arterial provocado por la adrenalina y la noradrenalina también contribuye 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 campo, relativamente nuevo, se describe en el subapartado siguiente.

**psiconeuroinmunología** Rama de la Neurociencia que estudia la interacción entre los estímulos ambientales, el sistema nervioso y el sistema inmunitario.

**Figura 12.20** ▶ Amígdala y activación de la corteza prefrontal medial en el TEPT

Activación de la amígdala y de la corteza prefrontal medial al ver caras felices o temerosas en sujetos del grupo control y pacientes con TEPT.

(Modificado de Shin, L. M., Wright, C. I., Cannistraro, P. A., Wedig, M. M., McMullin, K., Martis, B., Macklin, M. L., Lasko, N. B., Cavanagh, S. R., Krangel, T. S., Orr, S. P., Pitman, R. K., Whalen, P. J. y Rauch, S. L. *Archives of General Psychiatry*, 2005, 62, 273-281.)



## 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 las suyas propias. 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 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 microorganismos infecciosos tienen en su superficie proteínas singulares, denominadas **antígenos**. Estas proteínas sirven de tarjeta de visita de los invasores, identificándose ante el sistema inmunitario. Por medio de la exposición a los microorganismos, 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 microorganismos 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 microorganismos invasores. Los antígenos destruyen a los invasores directamente o atraen a otros leucocitos, que los destruirán más tarde (véase la *Figura 12.21a*).

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

**antígeno** Proteína que se halla en un microorganismo que permite al sistema inmunitario reconocer a un microorganismo que lo invade.

**anticuerpo** Proteína producida por una célula del sistema inmunitario que reconoce a los antígenos presentes en los microorganismos invasores.

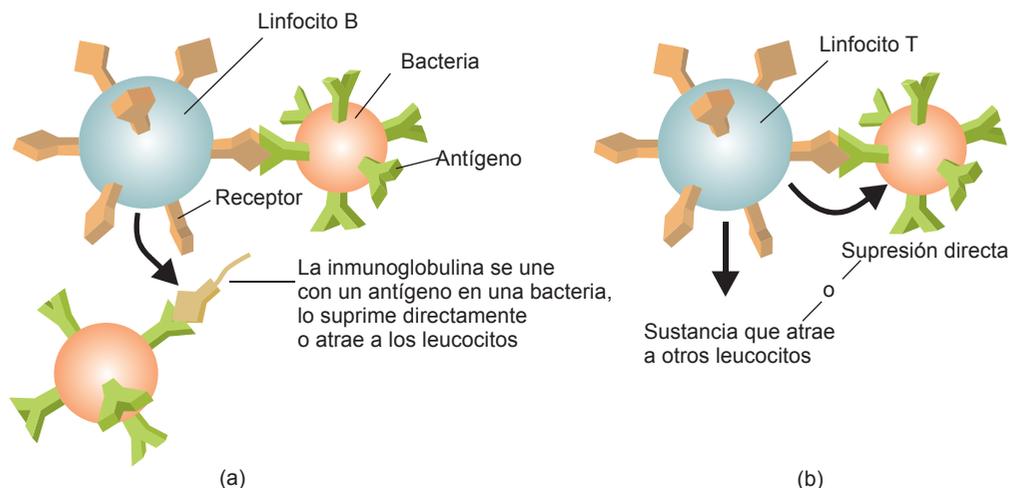
**linfocito B** Leucocito producido en la médula ósea. Forma parte del sistema inmunitario.

**inmunoglobulina** Anticuerpo liberado por los linfocitos B que se une a los antígenos y contribuye a destruir los microorganismos invasores.

**linfocito T** Leucocito que se origina en la glándula timo. Forma parte del sistema inmunitario.

### Figura 12.21 ▶ 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 B detecta un antígeno en una bacteria y lo destruye directamente o libera una sustancia química que atrae a otros leucocitos.



también producen anticuerpos, pero estos 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 12.21b*).

Las reacciones que se representan en la *Figura 12.21* 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 las **citocinas**, sustancias químicas que estimulan la división celular. Las citocinas que son liberadas por ciertos leucocitos cuando se detecta un microorganismo 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).

## Control neural del sistema inmunitario

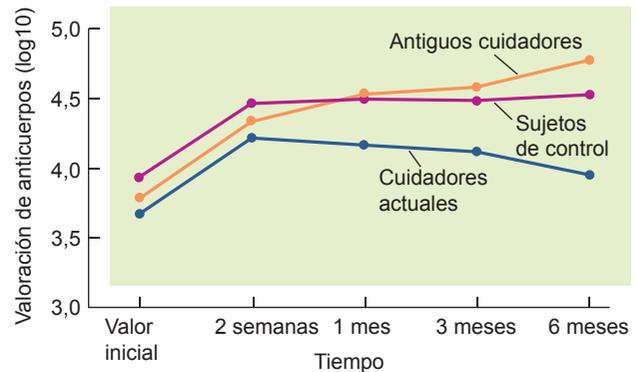
Tal como se verá en el próximo subapartado, la respuesta de estrés puede aumentar la probabilidad de que se den enfermedades infecciosas. ¿Cuál es la explicación fisiológica de tales consecuencias? Una respuesta, probablemente la más importante, es que el estrés eleva la secreción de glucocorticoides 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 12.22*). 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

**Figura 12.22** ▶ Efectos del estrés sobre la función inmunitaria

Niveles de anticuerpos, producidos en respuesta a una vacuna antineumocócica, en la sangre de sujetos de control y de cuidadores antiguos y actuales de cónyuges con enfermedad de Alzheimer.

(Modificado de Glaser, R., Sheridan, J., Malarkey, W. B., MacCallum, R. C. y Kiecolt-Glaser, J. K. *Psychosomatic Medicine*; 200, 62, 804-807.)



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 cerebro (a través de la secreción de CRH), este 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.

## 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

**citocinas** Tipo de sustancias químicas liberadas por ciertos leucocitos cuando detectan la presencia de un microorganismo invasor. Hace que proliferen otros leucocitos y ataquen al invasor.

depresión inmunitaria durante la época de exámenes finales.

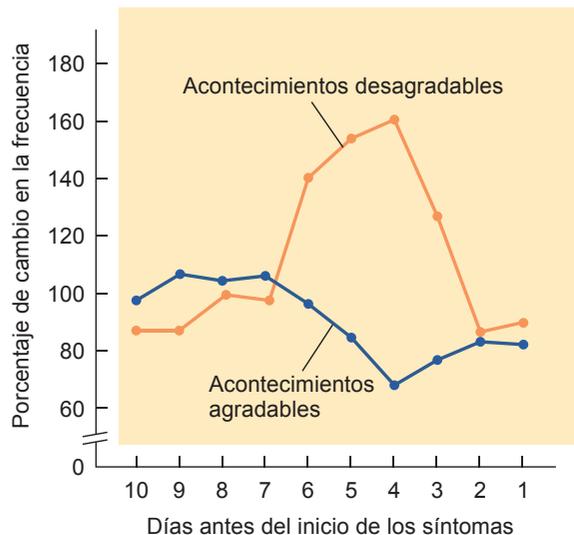
Stone, Reed y Neale (1987) intentaron determinar si los acontecimientos estresantes de la vida cotidiana podían predisponer a las personas a padecer infecciones respiratorias de las vías altas. Si una persona se expone a microorganismos que podrían causar tales enfermedades, los síntomas no aparecen 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

**Figura 12.23** ▶ Influencia de acontecimientos agradables y desagradables en la vulnerabilidad a infecciones respiratorias

Cambio en el promedio del porcentaje de la frecuencia de acontecimientos agradables y desagradables durante el período de 10 días precedente al comienzo de síntomas de infección de las vías respiratorias superiores (rinofarngitis).

(Basado en datos de Stone, A., Reed, B. R. y Neale, J. M. *Journal of Human Stress*, 1987, 13, 70-74.)



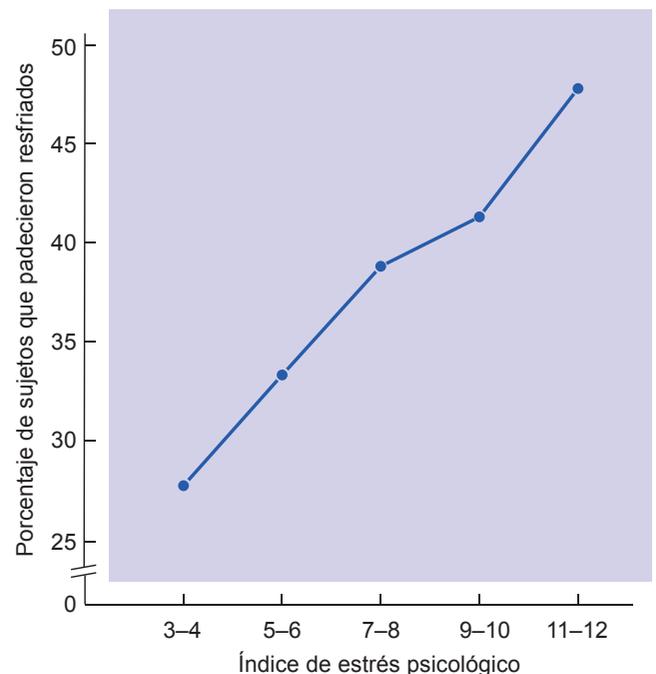
(véase la **Figura 12.23**). Stone y cols. (1987) sugirieron que este efecto se debe a una producción más baja de una inmunoglobulina determinada, presente en las secreciones de las membranas mucosas, como las de la nariz, boca, garganta y pulmones. Dicha inmunoglobulina, la IgA, actúa en tanto que primera 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, Tyrell 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 12.24**).

**Figura 12.24** ▶ Resfriados y estrés psicológico

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 rama simpática del sistema neurovegetativo y un aumento de la secreción de hormonas de la glándula suprarrenal: adrenalina, noradrenalina y glucocorticoides. La CRH, que estimula la secreción de ACTH por parte de la adenohipófisis, también se segrega en el cerebro, donde induce algunas de las respuestas emocionales ante las situaciones estresantes.

Aunque los niveles altos de adrenalina y 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 elevar 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. Períodos breves de estrés pueden asimismo alterar la función hipocámpica. La exposición prenatal o en las primeras etapas de la vida a niveles excesivos de glucocorticoides puede afectar al desarrollo cerebral, ocasionando alteraciones de las funciones del hipocampo y aumento del tamaño de la amígdala. El estrés disminuye igualmente la tasa de supervivencia de las neuronas hipocámpicas producidas por la neurogénesis en la edad adulta. Estos cambios al parecer predisponen a los animales a reaccionar más ante las situaciones estresantes. En los seres humanos, el estrés que provoca el dolor crónico puede causar pérdida de sustancia gris en el cerebro, especialmente en la corteza prefrontal, con las consecuentes alteraciones de las conductas que implican a la corteza prefrontal.

La exposición a un estrés extremo también puede tener efectos duraderos: puede llevar a la manifestación de un trastorno por estrés postraumático. Este trastorno se asocia con dificultades de memoria, problemas de salud y disminución del tamaño del hipocampo. Los estudios realizados con gemelos indican que existe un componente hereditario en la vulnerabilidad al TEPT.

Los factores que predisponen parecen implicar menor tamaño del volumen del hipocampo y diferencias en los genes para los receptores D2, los transportadores de dopamina y los de 5-HT. Parece ser que la corteza prefrontal de las personas que no padecen TEPT después de un intenso estrés inhibe la actividad de la amígdala. La corteza prefrontal al parecer es hipoactiva en personas con TEPT.

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 se compone de varios tipos de leucocitos, los cuales originan respuestas, tanto inespecíficas como específicas, ante los microorganismos 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 microorganismos 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 amplia gama de situaciones estresantes aumentan la vulnerabilidad 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, puede intervenir asimismo el input neural a la médula ósea, los nódulos linfáticos y la glándula timo, mientras que los opioides endógenos parecen suprimir la actividad de los linfocitos citolíticos naturales.

### Cuestión a considerar

Los investigadores están intrigados por el hecho de que los glucocorticoides depriman la actividad del sistema inmunitario. ¿Puede pensar el lector en algún posible beneficio derivado del hecho de que nuestro sistema inmunitario se encuentre deprimido en momentos de peligro y estrés?

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Biolac, B., Tignol, J. y Burbaud, P.: «Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: A necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology». *Progress in Neurobiology*, 2004, 72, 195-221.
- Autism Genome Project Consortium: «Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements». *Nature Genetics*, 2007, 39, 319-328.
- Bale, T. L. y Vale, W. W.: «CRF and CRF receptors: Role in stress responsivity and other behaviors». *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2004, 44, 525-527.
- Bush, G., Valera, E. M. y Seidman, L. J.: «Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: A review and suggested future directions». *Biological Psychiatry*, 2005, 57, 1.273-1.284.
- Charmandari, E., Tsigos, C. y Chrousos, G.: «Endocrinology of the stress response». *Annual Review of Physiology*, 2005, 67, 259-284.
- Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C. M., Redcay, E., Buckwalter, J. A., Kennedy, D. P. y Morgan, J.: «Mapping early brain development in autism». *Neuron*, 2007, 56, 399-413.
- De Kloet, E. R., Joëls, M. y Holsboer, F.: «Stress and the brain: From adaptation to disease». *Nature Reviews: Neuroscience*, 2005, 6, 463-475.
- Merikangas, K. y Low, N. C.: «Genetic epidemiology of anxiety disorders». *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2005, 169, 163-179.
- Yehuda, R. y Le Doux, J.: «Response variation following trauma: A translational neuroscience approach to understanding PTSD». *Neuron*, 2007, 56, 19-32.

## OTROS RECURSOS

Para ampliar la revisión y práctica del tema tratado en este capítulo, visite [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com). En *MyPsychKit* puede hacer tests de práctica y recibir un plan de estudio personalizado que le ayude en su revisión. También puede disponer de cantidad de animaciones, tutorías y

enlaces web. Incluso puede realizar la revisión utilizando la versión electrónica interactiva de este libro de texto. Para acceder a *MyPsychKit* ha de registrarse. Para más información, consulte en [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com).



Capítulo

# 13

## Drogadicción

### Sumario

■ **Características comunes de la adicción**

Breve perspectiva histórica  
Refuerzo positivo  
Refuerzo negativo  
Ansia y recaída  
*Resumen intermedio*

■ **Drogas de consumo frecuente**

Opiáceos  
Drogas estimulantes: cocaína y  
  anfetamina  
Nicotina  
Alcohol  
Marihuana  
*Resumen intermedio*

■ **Herencia y drogadicción**

*Resumen intermedio*

■ **Tratamiento de 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 solo 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 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 conseguir más dinero para adquirirla. Finalmente, fue arrestado y se le imputó un delito de venta de heroína a un agente encubierto.

El juez le dio a elegir entre la prisión y un programa de rehabilitación para toxicómanos, y escogió este último. Poco después de comenzar el programa se dio cuenta de lo que le reconfortaba 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 de heroína era algo que no quería experimentar de nuevo, no le resultó tan duro como había temido. Los asesores del programa le dijeron que evitase ir a su antiguo barrio y que terminara su relación con sus colegas de antes. J. siguió su consejo. Permaneció limpio durante ocho semanas, consiguió un trabajo y encontró una mujer que le comprendía. Sabía que no había logrado 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, las cosas parecían ir mejor.

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, a todo color: papelinas con polvo blanco derramándose, jeringuillas, agujas, una cuchara y una vela 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. Solo pensaba en conseguir una dosis. Se montó ágilmente en un autobús y se encaminó a su antiguo barrio.

La drogadicción plantea un serio problema a nuestra especie. Consideremos 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 y aumento del índice de enfermedad cardíaca y del de hemorragia cerebral. El tabaquismo (la adicción a la nicotina) aumenta notablemente las posibilidades de morir a causa de cáncer de pulmón, crisis cardíaca y apoplejía. 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 las comunidades, corrompe el sistema jurídico y el policial y causa muchas muertes violentas. El consumo de «drogas de diseño» expone a sus consumidores a peligros desconocidos de sustancias que no se han analizado previamente y a menudo están contaminadas, como pudieron comprobar quienes padecieron enfermedad de Parkinson tras tomar un opiáceo sintético contaminado con una neurotoxina (este lamentable suceso se describió en el caso que introduce el Capítulo 2). Los adictos que toman la droga por vía intravenosa corren un grave riesgo de contraer sida, hepatitis u otras enfermedades infecciosas. ¿Qué hace a estas drogas tan deseables para tanta gente?

La respuesta, como se habrá supuesto basándose en lo aprendido hasta aquí sobre la fisiología del refuerzo en el Capítulo 8, es que todas estas sustancias estimulan los mecanismos cerebrales del refuerzo positivo. Además, la mayoría de ellas también reducen o eliminan las sensaciones desagradables, algunas de las cuales se deben a la acción de los fármacos. Los efectos inmediatos de estas drogas tienen más fuerza que la consciencia de que a largo plazo las cosas pueden ir mal.

## CARACTERÍSTICAS COMUNES DE LA ADICCIÓN

El término *adicción* deriva del vocablo latino *addicere*, «condenar». Alguien que es adicto a una droga se encuentra, de alguna manera, sometido a una servidumbre involuntaria: está obligado a cumplir las exigencias de su dependencia a las drogas.

### Breve perspectiva histórica

Hace tiempo se descubrió que muchas sustancias que se encuentran en la naturaleza —principalmente hojas, semillas y raíces de plantas, pero también algunos productos animales— tenían cualidades medicinales. Se

descubrieron hierbas que ayudaban a prevenir infecciones, que favorecían la salud, que calmaban un dolor de estómago, que reducían el dolor o que ayudaban a mantener el sueño durante la noche. También se descubrieron «drogas recreativas» —drogas que producían efectos placenteros al ingerirlas, beberlas o fumarlas—. La droga recreativa más universal, y quizás la primera que descubrieron nuestros ancestros, es el alcohol etílico: las esporas de levadura se hallan por doquier, y estos microorganismos se pueden alimentar de soluciones dulces y producir alcohol como derivado. Indudablemente, personas de muchas partes diferentes del mundo descubrieron los efectos placenteros de ingerir líquidos que se habían dejado reposar cierto tiempo, como el zumo acumulado en el fondo de un contenedor de fruta. El zumo podía haberse agriado y tener mal sabor debido a la acción de las bacterias, pero los efectos del alcohol animaron a las personas a experimentar, lo que llevó a la elaboración de una gran variedad de bebidas fermentadas.

Nuestros antepasados también descubrieron otras drogas sociales. Algunas de ellas se consumían solo localmente; otras llegaron a ser 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 infusión hecha con hojas de la planta del té, los indios descubrieron los efectos de fumar marihuana (*cannabis*)<sup>1</sup>, los suramericanos

descubrieron los efectos de masticar hojas de coca y elaboraron una bebida con granos de café, y los norteamericanos descubrieron los efectos de fumar la planta del tabaco. Muchas de las drogas que descubrieron servían para proteger a las plantas de los animales (principalmente insectos) que las comían. Aunque las drogas resultaban tóxicas si se tomaba bastante cantidad, nuestros antepasados aprendieron a consumirlas en cantidades que no les hicieran enfermar —al menos, no enseguida—. Los efectos de tales drogas en su cerebro les hacían repetir. En la Tabla 13.1 se citan las principales drogas adictivas y se indica su lugar de acción.

## Refuerzo positivo

Para que una droga provoque dependencia, primero ha de reforzar la conducta. Como se vio en el Capítulo 8, el refuerzo positivo se refiere al efecto que tienen ciertos estímulos en las conductas que les preceden. Si, en una situación particular, a una conducta le sigue regularmente un estímulo apetitivo (uno al que el organismo tenderá a aproximarse), esa conducta se hará más frecuente en dicha situación. Por ejemplo, si una rata hambrienta se encuentra accidentalmente con una palanca y recibe algo de comida, al final aprenderá a presionar esa palanca. Lo que realmente parece ocurrir es que el acontecimiento de un estímulo apetitivo activa un mecanismo de refuerzo en el cerebro que aumenta la probabilidad de que se repita la respuesta más reciente (en nuestro caso, presionar la palanca) en la situación presente (la cámara que contiene la palanca).

<sup>1</sup> 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 T.*)

Tabla 13.1 ► Drogas que causan adicción

DROGA	LUGAR DE ACCIÓN
Alcohol etílico	Receptor NMDA (antagonista indirecto) Receptor GABAA (agonista indirecto)
Barbitúricos	Receptor GABAA (agonista indirecto)
Benzodiazepinas (tranquilizantes)	Receptor GABAA (agonista indirecto)
Marihuana	Receptor canabinoide CB1 (agonista)
Nicotina	Receptor ACh nicotínico (agonista)
Opiáceos (heroína, morfina, etc.)	Agonista del receptor opioideo $\mu$ y $\delta$
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)

Las drogas adictivas tienen efectos reforzantes, es decir, sus efectos incluyen la activación del mecanismo de refuerzo. Esta activación fortalece la respuesta a la que se asocia. Si la droga se tomó por una vía de acción rápida como inyección o inhalación, la última respuesta será el acto de tomar la droga, de manera que la respuesta se reforzará. Este tipo de refuerzo es potente e inmediato y actúa en una amplia serie de especies. Por ejemplo, una rata o un mono aprenderán rápidamente a presionar una palanca que controla el dispositivo que le inyecta cocaína a través de un tubo de plástico insertado en una 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 que se dé la respuesta. Si el estímulo reforzante se retrasa, se vuelve considerablemente menos eficaz. La razón de este hecho se halla al examinar la función del condicionamiento instrumental: el aprendizaje de las consecuencias de nuestra propia conducta. Normalmente, hay una estrecha relación temporal entre las causas y los efectos: se hace algo, y sucede algo, bueno o malo. Las consecuencias de las acciones nos enseñan a repetir o no la acción, mientras que 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 contigüidad temporal del refuerzo. Logan entrenó a ratas hambrientas a correr por un laberinto simple en el cual un solo pasillo conducía a dos compartimentos. Al final de uno de ellos la rata encontraría una pequeña cantidad de comida, y al final del otro recibiría mucha más comida, pero no se le suministraría hasta haber pasado cierto tiempo. Aunque la estrategia más inteligente hubiera sido entrar en el segundo compartimento y esperar para recibir la mayor ración de comida, las ratas eligieron tomar la pequeña ración que se suministraba enseguida. La contigüidad temporal del refuerzo tuvo preferencia sobre la cantidad.

Este fenómeno explica por qué las drogas más adictivas son las que tienen efectos inmediatos. Los drogadictos 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 llega al cerebro. Pero debido a que la heroína es un lípido más soluble, atraviesa la barrera hematoencefálica más rápidamente y sus efectos sobre el cerebro 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, mientras que los cambios lentos son mucho menos reforzantes. Quien toma una droga adictiva busca un «*colocón*» súbito, producido por la rápida acción de la droga. (Como se verá más tarde, la administración de 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 cuestionó por qué las personas se exponen a los riesgos asociados a las peligrosas drogas adictivas. ¿Quién elegiría racionalmente convertirse en 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 prestigio social, problemas legales y posible encarcelamiento, daño a la salud e incluso muerte prematura? La respuesta es que, como se explicó, nuestros mecanismos de refuerzo evolucionaron para ocuparse de los efectos *inmediatos* de nuestra conducta. Los efectos reforzantes inmediatos de una droga adictiva pueden, en algunos individuos, prevalecer sobre la conciencia de sus efectos aversivos a largo plazo. Afortunadamente, la mayoría de las personas pueden resistirse a los efectos a corto plazo y solo una minoría de las personas que prueban las drogas adictivas continúa consumiéndolas hasta llegar a depender de ellas. Aunque la cocaína es una de las drogas más adictivas de entre las disponibles actualmente, solo un 15 por ciento de las personas que la consumen llegan a ser adictas (Wagner y Anthony, 2002). Como veremos más adelante, existen mecanismos cerebrales concretos encargados de inhibir una conducta que tiene consecuencias desfavorables a largo plazo.

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, sin duda 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 recordar haber realizado una conducta hace posible que se refuerce esa 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; por ejemplo, la expectativa de que se den efectos euforizantes. Quizás alguien diga: «¡tómate una de estas pastillas; tendrás un gran *subidón!*!». Pero si un animal ingiere una de esas pastillas, no es probable que su conducta

se refuerce, ya que en el momento en que sucedan 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 ejecución 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 verá más adelante en este capítulo, los investigadores han ideado maneras de enseñar a los animales a convertirse en adictos a drogas que tienen efectos diferidos, tales como el alcohol.

## Mecanismos neurales

Como se estudió en el Capítulo 8, todos los refuerzos naturales que se han estudiado 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 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* (aunque 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<sup>2</sup> y la marihuana— desencadenan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (NAC), comprobado mediante microdiálisis (Di Chiara, 1995). Diferentes drogas estimulan la liberación de la dopamina de diferentes modos. Los detalles sobre cómo drogas específicas interactúan con el sistema dopaminérgico mesolímbico se describen más adelante.

El hecho de que las propiedades reforzantes de las drogas adictivas involucren a los mismos mecanismos cerebrales que los refuerzos naturales indican que estas drogas se «apropian» de los mecanismos cerebrales que normalmente nos ayudan a adaptarnos a nuestro entorno. Parece ser que el proceso de adicción comienza en el sistema dopaminérgico mesolímbico y después produce cambios a largo plazo en otras regiones cerebrales que reciben aferencias procedentes de esas neuronas (Kauer y Malenka, 2007). Los primeros cambios parecen darse en el área tegmental ventral (ATV). Saal y cols. (2003) encontraron que una única administración de diversas drogas adictivas (incluidas la cocaína, la anfetamina, la morfina, el alcohol y la nicotina) aumentaba la fuerza de las sinapsis excitadoras en las neuronas dopaminérgicas del ATV en ratones.

Como resultado de estos cambios, se observa un aumento de la activación en un conjunto de regiones que reciben aferencias dopaminérgicas procedentes del ATV, incluido el NAC, que se localiza en el cuerpo estriado ventral. Los cambios posteriores que originan las conductas compulsivas características de la adicción solo ocurren cuando ha habido un consumo continuado de la droga adictiva. El principal de estos cambios parece ocurrir en el cuerpo estriado dorsal, formado por el núcleo caudado y el putamen. Como se mencionó en el Capítulo 8, los núcleos basales (que incluyen al cuerpo estriado dorsal) juegan un papel crítico en el condicionamiento instrumental, y los procesos de adicción implican precisamente eso.

En primer lugar, el adicto potencial experimenta los efectos placenteros de la droga, lo que refuerza las conductas que hacen que el cerebro reciba droga (buscar la droga, dar los pasos necesarios para prepararla, y después ingerirla, fumarla, esnifarla o inyectarla). Finalmente, estas conductas se vuelven habituales y se hace difícil de resistir el impulso de realizarlas. Los efectos reforzantes iniciales que ocurren en el cuerpo estriado ventral (es decir, en el NAC) fomentan el consumo de drogas, pero los cambios que hacen que la conducta se vuelva habitual implican al cuerpo estriado dorsal. Estudios realizados con monos mientras realizaban una respuesta reforzada por una inyección de cocaína durante un largo período de tiempo han puesto de manifiesto que se da una progresión de los cambios neurales, que comienzan en el cuerpo estriado ventral (en el NAC) y continúan en sentido ascendente, hacia el cuerpo estriado dorsal (Letchworth y cols., 2001; Porrino y cols., 2004). Un estudio que utilizó microdiálisis en ratas encontró que al presentar una luz que se había emparejado previamente con inyecciones intravenosas de cocaína se producía un aumento de la liberación de dopamina en el cuerpo estriado dorsal, pero no en el ventral (Ito y cols., 2002). Vanderschuren y cols. (2005) hallaron que la inyección de un antagonista de la dopamina en el cuerpo estriado dorsal suprimía la respuesta de presionar una palanca que se había reforzado encendiendo una luz que se había emparejado con inyecciones intravenosas de cocaína.

Un estudio de neuroimagen funcional, llevado a cabo por Volkow y cols. (2006), aporta datos de que la adicción en los seres humanos involucra al cuerpo estriado dorsal. Los investigadores encontraron que cuando los adictos a la cocaína veían un vídeo en el que aparecía alguien fumando cocaína se daba un aumento de la liberación de dopamina en el cuerpo estriado dorsal, pero no en el cuerpo estriado ventral. Estos resultados son similares a los hallados por Volkow y cols. (2002) en un estudio realizado con personas hambrientas que miraban, olían y recibían raciones minúsculas de una comida apetitosa.

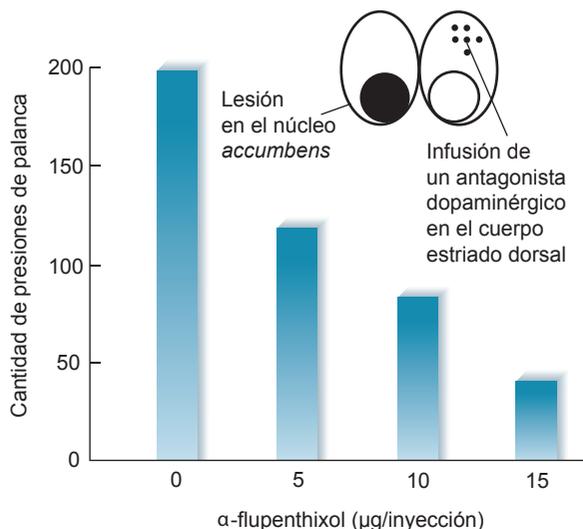
<sup>2</sup> Fenciclidina. También conocida como «polvo de ángel». (*N. de la T.*)

Un experimento de Belin y Everitt (2008) sugiere que los cambios neurales que acompañan a la adicción siguen un conjunto en cascada en dirección dorsal de conexiones recíprocas entre el cuerpo estriado y el área tegmental ventral. Los estudios anatómicos indican que las neuronas del NAC ventral proyectan al ATV, el cual envía de vuelta proyecciones dopaminérgicas a una región más dorsal del NAC, y así sucesivamente. Esta comunicación de una estructura a otra continúa, interconectando cada vez más regiones dorsales del cuerpo estriado dorsal, a lo largo del trayecto ascendente hacia el núcleo caudado y el putamen. Belin y Everitt hallaron que las infusiones bilaterales de un antagonista dopaminérgico en el cuerpo estriado dorsal de ratas suprimía la respuesta a una luz que se había asociado con infusiones de cocaína, pero que las infusiones unilaterales no tenían efecto alguno. También encontraron que una lesión unilateral del NAC no repercutía en la respuesta. Sin embargo, observaron que la lesión del NAC en un hemisferio del cerebro, combinada con la infusión de un antagonista dopaminérgico en el cuerpo estriado dorsal del otro hemisferio eliminaba la respuesta a la luz (véase la **Figura 13.1**). Estos resultados sugieren que el control de la conducta de adicción compulsiva se establece mediante interacciones entre el cuerpo estriado ventral y el dorsal que están mediadas por conexiones dopaminérgicas entre estas regiones y el ATV.

**Figura 13.1** ▶ Instauración de cambios neurales en el cuerpo estriado dorsal

Efectos de la infusión de diversas cantidades de una sustancia que bloquea los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado dorsal contralateral a la lesión del núcleo *accumbens*.

(Modificado de Belin, D. y Everitt, B. J. *Neuron*, 2008, 57, 432-441.)



## Refuerzo negativo

Probablemente el lector haya oído la vieja broma en la que alguien dice que la razón por la que se golpea la cabeza contra la pared es que: «¡me siento tan bien cuando me paro...!». Por supuesto, es una broma divertida (bueno, medio divertida) porque sabemos que aunque alguien no podría actuar así, dejar de golpearnos la cabeza contra la pared desde luego es mejor que continuar haciéndolo. Si alguien más comenzara a golpearnos en la cabeza y pudiéramos hacer algo para detenerle, cualquier cosa que hiciéramos podría ser reforzada.

Una conducta que pone fin a un estímulo aversivo (o lo reduce) se verá reforzada. Este fenómeno se conoce como **refuerzo negativo**, y su utilidad es obvia. Por ejemplo, veamos el caso siguiente: 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 quemador de gasóleo. El ruido cesa. La próxima vez que la calefacción haga ruido, inmediatamente irá al sótano y dará patadas al quemador. El ruido desagradable (el estímulo aversivo) se termina cuando la mujer da una patada al quemador (la respuesta), de manera que la respuesta se refuerza.

Merece la pena señalar que el *refuerzo negativo* no ha de confundirse con el *castigo*. Ambos fenómenos implican estímulos aversivos, pero uno hace que una determinada respuesta sea más probable, mientras que otro hace que sea menos probable. Para que se produzca el refuerzo negativo, la respuesta ha de hacer que el estímulo desagradable cese (o al menos disminuya). Para que se produzca castigo, la respuesta ha de *hacer que ocurra el estímulo desagradable*. Por ejemplo, si un niño pequeño toca una ratonera y se hace daño en el dedo, no es probable que vuelva a tocar una ratonera. El estímulo doloroso *castiga* la conducta de tocar la ratonera.

Quienes abusan de las drogas llegan a tener dependencia física de ellas, esto es, muestran *síntomas de tolerancia y de abstinencia*. La tolerancia consiste en disminución de la sensibilidad a una droga debido a su consumo continuado: quien la consume tiene que tomar una dosis cada vez mayor para que la droga resulte efectiva. Una vez que se han consumido opiáceos con la suficiente regularidad para desarrollar tolerancia, se manifestarán síntomas de abstinencia si se deja de consumir la droga. Los síntomas de abstinencia son básicamente los opuestos a los efectos que causa la droga en sí. Los efectos de la heroína —euforia, estreñimiento y relajación— conducen a los efectos de disforia, calambres, diarrea y agitación que produce su abstinencia.

**refuerzo negativo** Supresión o disminución de un estímulo aversivo que es contingente con una determinada respuesta particular, con un aumento consecutivo de la frecuencia de dicha respuesta.

La mayoría de los investigadores sostienen que la tolerancia se debe a los intentos del cuerpo de compensar el estado desacostumbrado que produce la intoxicación de heroína. La droga altera los mecanismos homeostáticos normales del cerebro, y como reacción a dichos mecanismos comienza a producir los efectos contrarios a los de la droga, compensando en parte la alteración. Debido a estos mecanismos compensadores, el consumidor ha de tomar una cantidad cada vez mayor de heroína para conseguir los efectos que experimentaba cuando comenzó a consumir la droga. Estos mecanismos también explican los síntomas de abstinencia: cuando se deja de tomar la droga, los mecanismos compensadores se dejan sentir, sin ser compensados por la acción de la droga.

Aunque al parecer es el refuerzo positivo lo que en primer lugar provoca el consumo de droga, la reducción de los efectos de abstinencia podría, sin duda, contribuir a que en algunas personas se mantenga la drogadicción. Los efectos de abstinencia son desagradables, pero desaparecen tan pronto como se toma algo de la droga, lo que produce un refuerzo negativo.

El refuerzo negativo podría explicar asimismo que se adquiera una adicción a las drogas en ciertas circunstancias. Si una persona está sintiendo sensaciones desagradables y toma una droga que las suprime, es probable que su conducta de tomar drogas se vea reforzada. Por ejemplo, el alcohol puede aliviar la sensación de ansiedad. Si alguien se encuentra en una situación que provoca ansiedad, podría encontrar que tomar una copa o dos le hace sentirse mucho mejor. De hecho, las personas a menudo anticipan este efecto y empiezan a beber antes de que la situación realmente ocurra.

## Ansia y recaída

¿Por qué los drogadictos desean drogas?, ¿por qué esta ansia (*craving*<sup>3</sup>) se da incluso tras un largo período de abstinencia? Incluso después de estar meses o años sin tomar una droga adictiva, un antiguo adicto a la droga puede experimentar a veces una ansia intensa que le lleva a recaer. Es evidente que tomar una droga durante un período de tiempo prolongado tiene que producir ciertos cambios duraderos 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 de una vez por todas su dependencia a las drogas.

Robinson y Berridge (2003) sugieren que cuando una droga adictiva activa el sistema dopaminérgico mesolímbico, los estímulos presentes en ese momento

adquieren una *relevancia de incentivo*. Esto significa que los estímulos asociados con el consumo de la droga se vuelven emocionantes y motivan —incitan a actuar—. Cuando una persona con una historia de drogadicción ve estos estímulos o piensa en ellos, experimenta ansia de la droga —un deseo intenso de tomarla—. Repárese en que esta hipótesis no implica que el ansia se deba únicamente a una sensación desagradable, como se describió en el apartado previo. Koob y Le Moal (2001, p. 97) 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 pérdida de control sobre el consumo de la droga».

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 alguien con historia clínica de drogadicción, una pequeña dosis de la droga tiene efectos similares: aumenta el ansia, o el apetito por la droga. Mediante un 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 un sujeto con alcoholismo al ver una botella de licor sienta la urgencia de tomar una copa. En el pasado, las agencias que patrocinaban los programas en contra de la adicción a veces preparaban carteles ilustrando los peligros de la toxicomanía en los que se mostraba la parafernalia de la droga: jeringuillas, agujas, cucharas, pequeños montones de polvo blanco, etcétera. Posiblemente, estos carteles lograban recordar a las personas que no consumían drogas que debían evitarlas. Pero se sabe que su efecto en quienes estaban intentando superar el hábito de drogadicción era exactamente el opuesto al que pretendían. Como se vio en la introducción de este capítulo, J., un antiguo consumidor de droga, vio un anuncio que mostraba la parafernalia asociada al consumo de drogas y esto le provocó la urgencia de tomarla otra vez. Por esta razón tales 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 mediante el *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, por ejemplo, cocaína. Después, se extingue la respuesta suministrando inyecciones de una solución salina en lugar de la droga. Una vez que el animal ha dejado de responder, el experimentador le administra una inyección «libre» de la droga o le presenta un estímulo que se ha asociado con ella. En respuesta a estos estímulos, el animal empieza de nuevo a dar la respuesta de apretar la palanca (Kalivas, Peters y Knackstedt, 2006).

<sup>3</sup> Deseo compulsivo de volver a consumir una droga para conseguir sus efectos placenteros. (*N. de la T.*)

Posiblemente, 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 (véase la **Figura 13.2**).

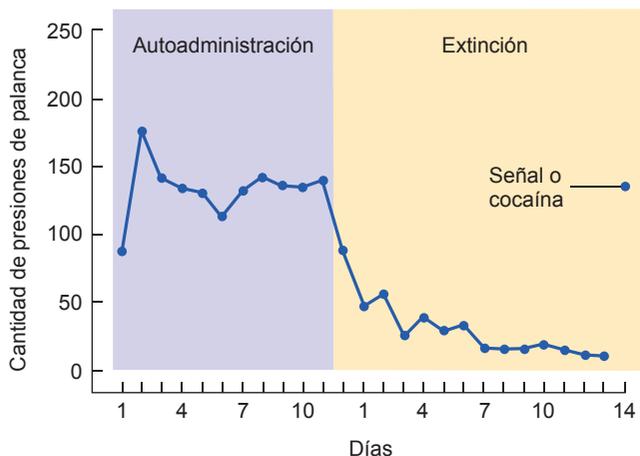
No es de sorprender que las recaídas producidas por una dosis inesperada de una droga adictiva impliquen la activación del sistema mesolímbico de neuronas dopaminérgicas. Si bien el NAC o el ATV de la rata se han desactivado temporalmente mediante la infusión de una droga inhibidora, una administración «libre» (al arbitrio del experimentador) de cocaína no logra restablecer la respuesta (Grimm y See, 2000; McFarland y Kalivas, 2001).

Para entender el proceso de restablecimiento (y el ansia en que se basa), analicemos en primer lugar lo que ocurre durante el proceso de extinción. Como se explicó en el Capítulo 6, la extinción es un tipo de aprendizaje. Un animal no olvida dar una determinada respuesta, aprende a no darla. La corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) juega un papel decisivo en este proceso. Por ejemplo, vimos en el Capítulo 6 que las lesiones de la CPFvm alteran la extinción de una respuesta emocional condicionada, que la estimulación de esta región inhibe las respuestas emocionales condicionadas y que el adiestramiento en la extinción activa las neuronas allí localizadas.

### Figura 13.2 » El procedimiento de reinstauración, una medida del ansia de la droga

Adquisición de la respuesta de presionar una palanca para conseguir inyecciones de una droga adictiva durante la fase de autoadministración, y extinción de esta respuesta cuando se dejó de administrar la droga. Una administración «libre» de la droga o la presentación de una señal asociada con la droga durante la adquisición logra reinstaurar la respuesta.

(Modificado de Salivas, P. W., Peters, J. y Knackstedt, L. *Molecular Interventions*, 2006, 6, 339-344.)



Estudios realizados con ratas indican que diferentes regiones de la corteza prefrontal ejercen efectos excitadores e inhibidores sobre las respuestas relacionadas con las drogas mediante conexiones excitadoras e inhibidoras con el sistema de recompensa cerebral. Estos efectos, al parecer, son los que explican la extinción y el restablecimiento. Peters, LaLumiere y Kalivas (2008) encontraron que al estimular la CPFvm con una infusión de AMPA, un agonista del glutamato, se bloqueaba el restablecimiento de la respuesta producida normalmente por una administración libre de cocaína o por la presentación de un estímulo asociado con el refuerzo de cocaína. Es decir, la activación de la CPFvm inhibía las respuestas. McFarland, Lapish y Kalivas (2003) hallaron que el restablecimiento de la conducta de presionar una palanca para conseguir infusiones de cocaína se abolía al inyectar un agonista del GABA en la corteza cingulada anterior dorsal (CCAd), una región que tiene conexiones excitadoras con el NAC. Es decir, la inhibición de la CCAd impedía el restablecimiento de la respuesta. Estos resultados indican que la CCAd interviene en el ansia y que la CPFvm desempeña un papel en su supresión.

Estudios de neuroimagen funcional realizados con seres humanos han demostrado que las drogas (incluidas la cocaína, la heroína y la nicotina) o las señales asociadas con ellas activan varias regiones del cerebro. Entre las regiones corticales que se activan con mayor frecuencia figuran la CCA y la corteza orbitofrontal (COF), y entre las que menos, la ínsula y la corteza prefrontal dorsolateral (Goldstein y Volkow, 2002; Daghli y cols., 2003; Brody y cols., 2004; Myrick y cols., 2004; Wang y cols., 2007). Por ejemplo, Myrick y cols. (2004) encontraron que un sorbo de alcohol y ver imágenes relacionadas con el alcohol aumentaba el ansia en sujetos con alcoholismo, pero no en los sujetos del grupo de referencia (bebedores sociales). El NAC, la CCA, el ATV y la ínsula se activaron en los sujetos con alcoholismo, mientras que en los sujetos de referencia tan solo se activó la CCA (véase la **Figura 13.3**).

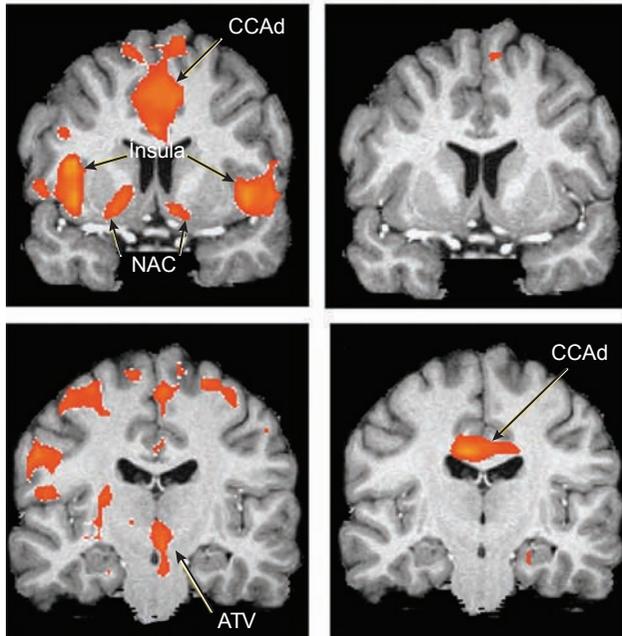
Brody cols. (2004) observaron que el ansia de nicotina aumentaba la actividad de la CCA y que los fumadores bajo tratamiento con *anfebutamona*<sup>4</sup> se daba un menor grado de activación de esta región y decían sentir un ansia menos intensa cuando se les presentaban señales relacionadas con los cigarrillos. (Como veremos más adelante en este capítulo, se ha comprobado que la anfebutamona es útil para ayudar a dejar de fumar). La activación de la corteza prefrontal parece estar relacionada con el ansia por los refuerzos normales así como por las drogas adictivas.

<sup>4</sup> También conocida como «bupropión». (N. de la T.)

**Figura 13.3 ▶ Ansia en sujetos con alcoholismo**

Activación del núcleo *accumbens* (NAC), la corteza cingulada anterior dorsal (CCAd) y el área tegmental ventral (ATV) en sujetos con alcoholismo y sujetos del grupo de referencia a quienes se les dio un sorbo de alcohol y se les mostraron imágenes relacionadas con el alcohol.

(De Myrick, H., Anton, R. F., Li, X., Henderson, S., Drobos, D., Voronin, K. y George, M. S. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29, 393-402. Reproducido con autorización.)



Sujetos con alcoholismo

Sujetos del grupo de referencia

En capítulos anteriores se estudió que la corteza prefrontal desempeña una función importante en las funciones ejecutivas, incluyendo la planificación de la conducta, la evaluación de las consecuencias de las acciones y la inhibición de la respuesta cuando las condiciones indican que podría ser inadecuada. Por ejemplo, vimos en el Capítulo 6 que las personas con lesiones en la corteza prefrontal medial tienen dificultades para inhibir la respuesta y controlar sus emociones y también tienden más a implicarse en conductas de riesgo. Sin duda se puede apreciar la semejanza entre esta conducta y la de las personas adictas a las drogas. La conducta de ambos grupos de personas no está inhibida por los efectos a largo plazo de determinadas acciones sino que está dominada por la gratificación inmediata, como la que proporciona una droga.

Volkow y cols. (1992) observaron que el grado de actividad de la corteza prefrontal medial de los adictos a la cocaína durante la abstinencia era menor que el de los sujetos normales. Además, cuando los adictos están realizando tareas que normalmente activan la corteza prefrontal, su corteza prefrontal medial se activa en menor

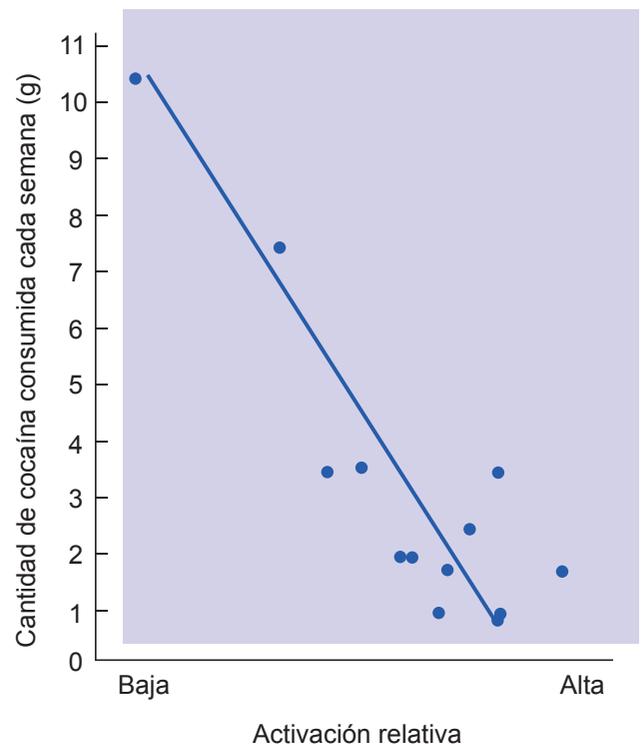
medida que la de los sujetos sanos del grupo de referencia y su rendimiento en la tarea es peor (Bolla y cols., 2004; Garavan y Stout, 2005). De hecho, Bolla y sus colaboradores encontraron que la cantidad de activación de la corteza prefrontal medial estaba inversamente relacionada con la cantidad de cocaína que los cocainómanos tomaban habitualmente cada semana: cuanto menor era la actividad cerebral, mayor era la cantidad de cocaína que la persona consumía (véase la **Figura 13.4**).

Las personas con una larga historia clínica de drogadicción no solo presentan las mismas alteraciones en tareas que implican a la corteza prefrontal que las personas con lesiones en esa región, sino que también presentan anomalías estructurales en ella. Por ejemplo, Franklin y cols. (2002) informaron de una disminución media del cinco al 11 por ciento de la cantidad de sustancia gris en la corteza temporal superior y en varias regiones de la corteza prefrontal de los cocainómanos crónicos (véase la **Figura 13.5**). Thompson y cols. (2004) encontraron una disminución del 11 por ciento en la cantidad de sustancia gris de la corteza

**Figura 13.4 ▶ Consumo de cocaína y corteza prefrontal medial**

Activación relativa de la corteza prefrontal medial en función de la cantidad de cocaína consumida habitualmente por los cocainómanos.

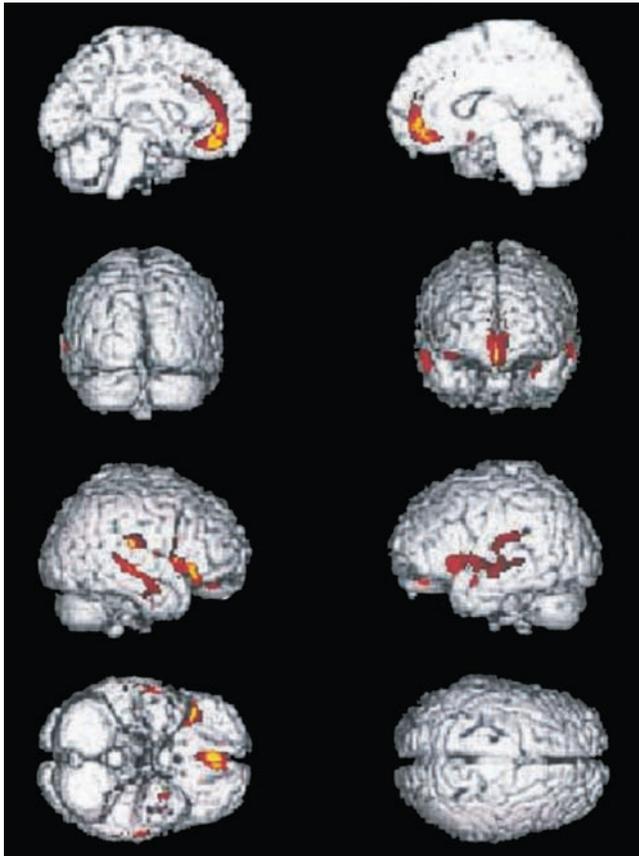
(Modificado de Bolla, K. y cols. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 2004, 16, 456-464.)



**Figura 13.5** ▶ Abuso de cocaína y cantidad de sustancia gris

En las imágenes pueden verse las regiones donde se aprecia una disminución de la cantidad de sustancia gris en el cerebro de coicinómanos en comparación con los sujetos del grupo de referencia.

(De Franklin, T. R., Acton, P. D., Maldjian, J. A., Gray, J. D., Croft, J. R., Dackis, C. A., O'Brien, C. P. y Childress, A. R. *Biological Psychiatry*, 2002, 51, 134-142. Reproducido con autorización.)



cingulada y la corteza límbica de los consumidores de metanfetamina. Por supuesto, estos resultados no permiten determinar si las anomalías en la corteza prefrontal predisponen a las personas a convertirse en adictos o si el consumo de drogas es lo que causa estas anomalías.

Como vimos en el Capítulo 11, los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia al parecer son una consecuencia de la hipofrontalidad-disminución de la actividad de la corteza prefrontal. Estos síntomas son muy similares a los que acompañan a la drogadicción durante un largo período. De hecho, hay estudios que han encontrado un alto grado de co-morbilidad entre la esquizofrenia y la drogadicción (*co-morbilidad* significa existencia simultánea de dos o más trastornos en la misma persona). Por ejemplo, más de la mitad de los

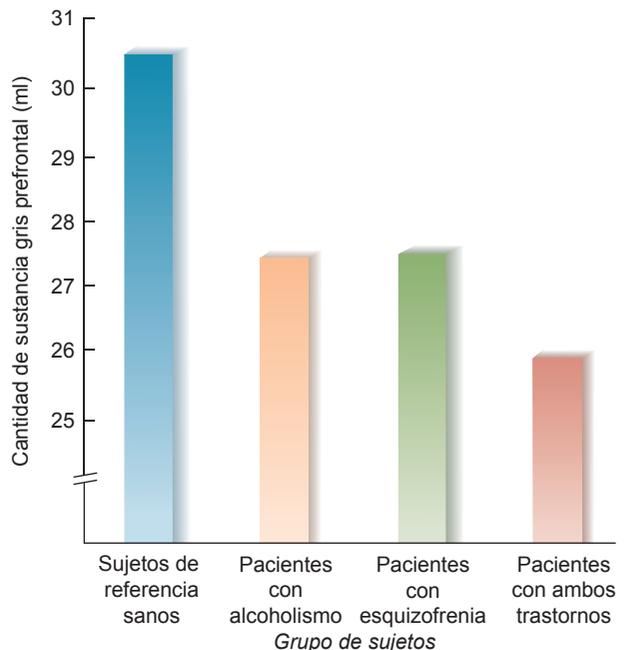
pacientes con esquizofrenia tienen un trastorno de drogadicción (alcohol o drogas ilícitas), y entre el 70 y el 90 por ciento tienen dependencia de la nicotina (Brady y Sinha, 2005). De hecho, en EE UU los fumadores con trastornos psiquiátricos, que constituyen aproximadamente el siete por ciento de la población, consumen el 34 por ciento del total de cigarrillos (Dani y Harris, 2005). Mathalon y cols. (2003) hallaron que la cantidad de sustancia gris prefrontal era un 10,1 por ciento menor en pacientes con alcoholismo, un nueve por ciento menor en pacientes con esquizofrenia y un 15,6 por ciento menor en pacientes con ambos trastornos (véase la *Figura 13.6*).

Weiser y cols. (2004) aplicaron un cuestionario sobre tabaquismo a una muestra aleatoria de reclutas militares adolescentes. A lo largo de un período de seguimiento de cuatro a 16 años hallaron que, en comparación con los no fumadores, la prevalencia de hospitalización por esquizofrenia era 2,3 veces mayor en los reclutas que fumaban por lo menos 10 cigarrillos diarios (véase la *Figura 13.7*). Estos resultados sugieren que las anomalías de la corteza prefrontal pueden ser un factor común en la esquizofrenia y en los trastornos de drogadicción.

**Figura 13.6** ▶ Alcoholismo, esquizofrenia y sustancia gris prefrontal

Cantidad de sustancia gris en la corteza prefrontal de sujetos sanos, pacientes con alcoholismo, pacientes con esquizofrenia y pacientes con ambos trastornos.

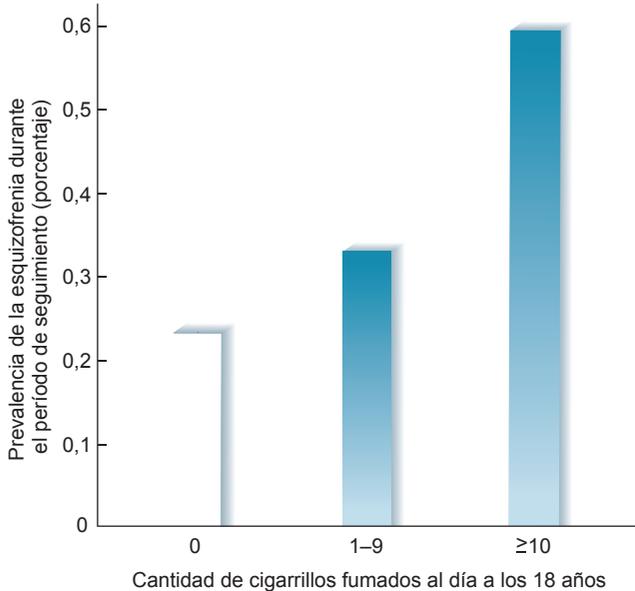
(Modificado de Mathalon, D. H., Pfefferbaum, A., Lim, K.O., Rosenbloom, M.J. y Sullivan, E. V. *Archives of General Psychiatry*, 2003, 60, 245-252.)



**Figura 13.7** ▶ Tabaquismo y esquizofrenia

Prevalencia de la esquizofrenia durante un período de seguimiento de cuatro a 16 años en función de la cantidad de cigarrillos fumados cada día a la edad de 18 años.

(Modificado de Weiser, M., Reichenberg, A., Grotto, I., Yasvitzky, R., Rabinowitz, J., Lubin, G., Nahon, D., Knobler, Y. y Davidson, M. *American Journal of Psychiatry*, 2004, 161, 1.219-1.223.)



De nuevo, debemos señalar que las investigaciones aún no han determinado si anomalías preexistentes elevan el riesgo de padecer esos trastornos o si los trastornos causan las anomalías.

El papel de la corteza prefrontal en el establecimiento de juicios, la asunción de riesgos y el control de conductas inadecuadas puede explicar por qué los adolescentes son mucho más vulnerables a la drogadicción que los adultos. La adolescencia es una época de cambios madurativos profundos y rápidos en el cerebro —particularmente en la corteza prefrontal—. Antes de que esos circuitos alcancen su forma adulta, los adolescentes son más proclives a presentar conductas impulsivas, guiadas por la novedad y de posible riesgo, entre las que se incluyen probar el alcohol, la nicotina y drogas ilícitas. La adicción en la mayoría de los adultos suele comenzar durante la adolescencia o al principio de la vida adulta. Aproximadamente un 50 por ciento de los casos de adicción empiezan en edades comprendidas entre los 15 y los 18 años, y muy pocos después de los veinte. Además, un comienzo temprano de consumo de drogas se asocia con mayor gravedad de la adicción y mayor probabilidad de abuso de múltiples sustancias (Chambers, Taylor y Potenza, 2003). Posiblemente, el desarrollo final de los circuitos neurales que participan

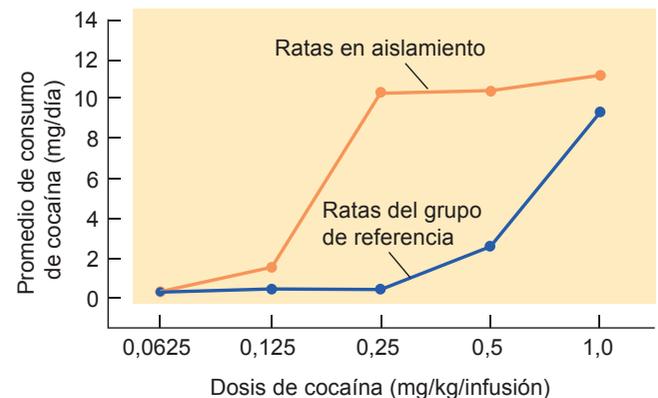
en el control comportamental y el juicio junto con la madurez que procede de un aumento de la experiencia, ayude a las personas que superan la adolescencia a resistir la tentación del consumo de drogas. De hecho, Tarter y cols. (2003) encontraron que los niños de entre 10 y 12 años que obtenían las puntuaciones más bajas en las pruebas de inhibición comportamental tenían más probabilidad de presentar un trastorno por abuso de sustancias a los 19 años de edad.

Como se acaba de exponer, los estímulos relacionados con la droga pueden desencadenar el ansia y la conducta de búsqueda de drogas. Además, los clínicos han observado desde hace tiempo que las situaciones estresantes pueden hacer recaer en la droga a antiguos adictos. Estos efectos se han observado en ratas que habían aprendido previamente a administrarse cocaína o heroína. Por ejemplo, Covington y Mizeck (2001) emparejaron ratas que no habían sido sometidas a entrenamiento con otras a las que se había adiestrado para ser dominantes. Tras ser derrotadas por las ratas dominantes, las ratas estresadas socialmente se hicieron más sensibles a los efectos de la cocaína y se dieron atracones de la droga —se administraron mayores cantidades de esta—. Kosten, Miserendino y Keohe (2000) observaron que el estrés que ocurre en etapas tempranas de la vida puede tener efectos duraderos. Estos investigadores sometieron a estrés a crías de rata separándolas de su madre y el resto de la camada una hora diaria durante ocho días. Cuando se les dio a estas ratas la oportunidad de inyectarse cocaína, adquirieron fácilmente el hábito y tomaron más droga que las ratas del grupo de referencia que no habían sido sometidas a estrés (véase la *Figura 13.8*).

**Figura 13.8** ▶ Estrés social y consumo de cocaína

Consumo de cocaína en ratas del grupo de referencia y ratas sometidas a estrés por aislamiento en etapas tempranas del desarrollo.

(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 fuertes que algunas personas expuestas a ellas no pueden prescindir de tomarlas y llegan a organizar su vida en función de su consumo. Por fortuna, la mayoría de quienes toman drogas no se vuelven adictos. En un principio, las drogas más adictivas procedían de plantas, que las utilizaban como defensa contra insectos u otros animales que de otra manera las devorarían; pero los farmacólogos han sintetizado muchas otras drogas con efectos aún más potentes. Si se toma regularmente ciertas drogas adictivas (sobre todo, opiáceos), se produce tolerancia a sus efectos y se han de tomar dosis cada vez mayores para alcanzar el mismo efecto. Si luego se deja de tomar la droga, se producen 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 adictivo que conlleva una droga se relaciona con su capacidad para reforzar la conducta de su consumo.

El refuerzo positivo tiene lugar cuando una conducta se sigue regularmente de un estímulo apetitivo —uno al que el organismo se acercará—. Las drogas adictivas producen refuerzo positivo: refuerzan la conducta de consumo de la droga. Los animales de laboratorio llegan a aprender a ejecutar respuestas que proporcionan el suministro de esas drogas. Cuanto más rápido produzca la droga el efecto, más rápidamente se establecerá la dependencia. Todas las drogas adictivas que producen refuerzo positivo estimulan la liberación de dopamina en el NAC, estructura que tiene un importante papel en el refuerzo. Los cambios neurales que comienzan en el ATV y en el NAC implican finalmente al cuerpo estriado dorsal, el cual juega un papel decisivo en el condicionamiento instrumental.

El refuerzo negativo ocurre cuando una conducta se sigue de la reducción o el cese de un estímulo aversivo. Si una persona, debido a su situación social o a sus rasgos de personalidad, se siente infeliz o ansiosa, una droga que reduzca estos sentimientos puede reforzar el consumo de drogas mediante un refuerzo negativo. Asimismo, la reducción de los síntomas desagradables de la abstinencia administrando una dosis de la droga juega, sin duda, un papel en el mantenimiento de la adicción a la droga, pero no es la única causa del ansia.

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 los animales de laboratorio una administración «libre» de cocaína o la presentación de un estímulo asociado previamente con la cocaína restablece la conducta de búsqueda de la droga. La CPFvm juega un papel inhibitorio en este restablecimiento, mientras que la CCAd juega un papel facilitador. En estudios de neuroimagen funcional se ha hallado que el ansia de drogas adictivas y de refuerzos naturales, tales como una comida apetecible, aumenta la actividad de la CCA, la COF, la ínsula y la corteza prefrontal dorsolateral. La drogadicción a largo plazo se asocia con disminución de actividad en la corteza prefrontal e incluso con disminución de la cantidad de sustancia gris prefrontal, lo cual puede perjudicar la capacidad de juicio y de inhibición de respuestas inadecuadas, tales como consumo de drogas posterior. La prevalencia de esquizofrenia es más alta en los drogadictos que en la población general. La vulnerabilidad de los adolescentes al potencial adictivo de las drogas puede estar asociada con la inmadurez relativa de la corteza prefrontal. Los estímulos estresantes —incluso los que ocurren en una etapa temprana de la vida— aumentan la vulnerabilidad a la drogadicción.

## DROGAS DE CONSUMO FRECUENTE

Se sabe que los seres humanos pueden abusar de una enorme variedad de drogas, entre ellas alcohol, barbitúricos, opiáceos, tabaco, anfetamina, cocaína, marihuana, alucinógenos como LSD<sup>5</sup>, PCP, solventes volátiles tales como pegamento o incluso gasolina, éter y monóxido de dinitrógeno (N<sub>2</sub>O) o «gas hilarante». El placer que a menudo obtienen los niños girando como una peonza hasta que se marean podría relacionarse con los efectos

de algunas de estas drogas. Obviamente, no pretendemos estudiar aquí todas estas drogas en profundidad; para que el capítulo tenga una extensión razonable limitaremos la exposición a las que son más conocidas y tienen mayor potencial adictivo. Algunas drogas como la cafeína son tan conocidas como adictivas, pero ya que normalmente ni causan intoxicación ni alteran la salud ni interfieren en la productividad, no se examinarán aquí. Tampoco se revisará la amplia gama de drogas alucinógenas, como la LSD o la PCP. Aunque algunas personas disfrutan de los efectos de la alteración mental que produce la LSD, a muchas otras simplemente les asustan. En cualquier caso, el consumo de LSD no conduce por lo general a la adicción. La PCP actúa como antagonista indirecto del receptor NMDA, lo que significa que

<sup>5</sup> Siglas de dietilamida del ácido lisérgico, o lisérgida. (*N. de la T.*)

sus efectos son similares a los del alcohol. En lugar de considerar aquí 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, sugerimos consultar 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, se ha ingerido y fumado durante siglos. La adicción a los opiáceos<sup>6</sup> tiene un alto coste, tanto personal como social. En primer lugar, ya que la heroína —el opiáceo que se consume más frecuentemente— es una droga ilegal en la mayoría de los países, un adicto se convierte, por definición, en un delincuente. En segundo lugar, debido a la tolerancia, la persona tiene que ir aumentando su dosis de droga para conseguir un «subidón». El hábito se hace así cada vez más caro y el adicto a menudo se ve obligado a delinquir para obtener el dinero que necesita para costearlo. En tercer lugar, un adicto a los opiáceos utiliza a menudo jeringuillas en malas condiciones higiénicas: en la actualidad, un porcentaje significativo de quienes se inyectan drogas ilícitas se han expuesto así a contraer hepatitis o el virus del sida. En cuarto lugar, si la persona adicta es una mujer embarazada, su bebé también se hará dependiente de la droga, ya que esta atraviesa muy fácilmente la barrera placentaria. Al niño se le tendrán que administrar opiáceos justo después del nacimiento (en el período postnatal), para luego ir disminuyendo gradualmente la dosis. En quinto lugar, la incertidumbre acerca de la calidad de una determinada partida de heroína hace posible que un consumidor reciba una dosis demasiado alta de la droga, con consecuencias posiblemente letales.

## Bases neurales de los efectos reforzantes

Como se vio anteriormente, los animales de laboratorio pueden llegar a administrarse a sí mismos opiáceos. Cuando se administra un opiáceo por vía sistémica, este estimula los receptores opioideos situados en neuronas localizadas en diferentes partes del cerebro y produce una serie de efectos tales como analgesia, hipotermia (descenso de la temperatura corporal) sedación y refuerzo. Los receptores opioideos de la sustancia gris periacueductal son, principalmente, los responsables del efecto analgésico, los del área preóptica lo son de la hipotermia y los de la formación reticular mesencefálica, de la sedación. Como se verá, los receptores opioideos

del área tegmental ventral y del NAC pueden jugar un papel en los efectos reforzantes de los opiáceos.

Existen tres tipos principales de receptores opioideos:  $\mu$  (mu),  $\delta$  (delta) y  $\kappa$  (kappa). Los datos sugieren que los receptores  $\mu$  y los  $\delta$  son responsables del refuerzo y la analgesia y que la estimulación de los receptores  $\kappa$  produce efectos aversivos. La prueba del papel de los receptores  $\mu$  proviene de un estudio de Matthes y cols. (1996), que realizaron una mutación dirigida (*knockout* o desactivación de un gen) contra el gen responsable de la producción del receptor opioideo  $\mu$  en ratones. En la edad adulta, estos animales eran completamente insensibles a los efectos reforzantes o analgésicos de la morfina y no mostraban síntomas de abstinencia tras administrárseles dosis crecientes de morfina durante seis días (véase la *Figura 13.9*).

Antes se mencionó que los estímulos reforzantes provocan la liberación de dopamina en el NAC. La inyección de opiáceos no es una excepción de esta regla general: Wise y cols. (1995) encontraron que el nivel de dopamina en el NAC aumentaba de un 150 a un 300 por ciento mientras las ratas presionaban una palanca que les suministraba inyecciones intravenosas de heroína. Las ratas también llegan a presionar una palanca que les suministre inyecciones de un opiáceo directamente en el área tegmental ventral (Devine y Wise, 1994) o en el NAC (Goeders, Lane y Smith, 1994). En otras palabras, la inyección de opiáceos en ambos extremos del sistema dopaminérgico mesolímbico ejercen un efecto reforzante.

Como se mencionó anteriormente, numerosas pruebas sugieren que los opioideos endógenos intervienen en los efectos comportamentales de los reforzadores naturales. Por ejemplo, Agmo y cols. (1993) utilizaron una *tarea de preferencia de lugar condicionada* para determinar los efectos reforzantes que producía en ratas sedientas beber agua. Las ratas del grupo de referencia, que recibieron previamente una inyección de sustancia placebo, mostraron una clara preferencia por el compartimiento en el que se las colocó tras beber agua. Las ratas que recibieron una inyección de **naloxona** (una sustancia que bloquea los receptores opioideos) o *pimocida* (una sustancia que bloquea los receptores dopaminérgicos) no mostraron preferencia. Así pues, la liberación tanto de dopamina como de opioideos endógenos juega un papel esencial en los efectos reforzantes del hecho de beber agua.

La liberación de opioideos endógenos puede incluso intervenir en los efectos reforzantes de algunas drogas adictivas. Hay estudios que han demostrado que la naloxona y otros fármacos que bloquean los receptores opioideos reducen los efectos reforzantes del alcohol

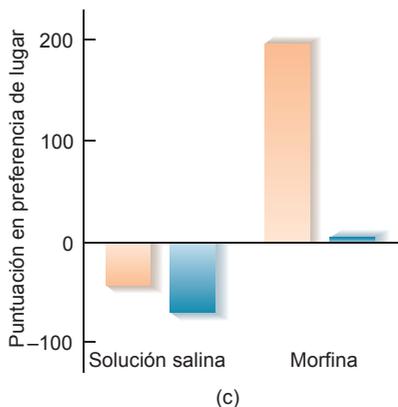
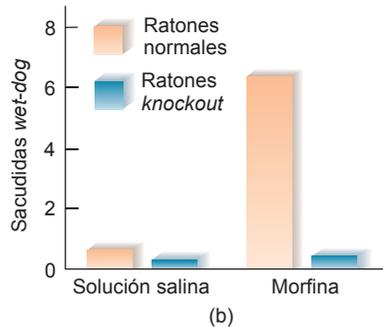
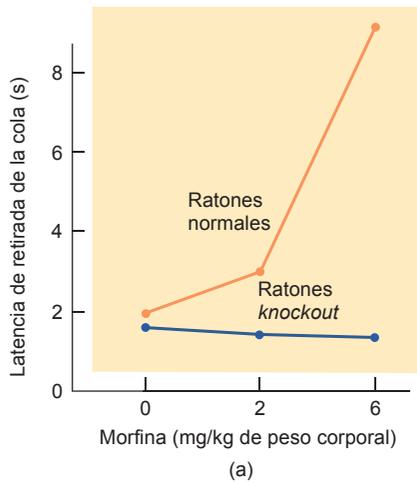
**naloxona** Fármaco que bloquea los receptores opioideos. Antagoniza los efectos reforzantes y sedativos de los opiáceos.

<sup>6</sup> Opiáceos y opioideos se consideran sinónimos. (*N. de la T.*)

**Figura 13.9** ▶ Efectos de la eliminación dirigida del receptor opiáceo  $\mu$

Falta de respuesta a la morfina en ratones con una mutación dirigida del receptor opiáceo  $\mu$ : (a) latencia de retirada de la cola de un objeto caliente (una medida de analgesia), (b) sacudidas tipo «perro húmedo» (*wet-dog*) (un síntoma de abstinencia significativo en roedores) tras la abstinencia de administración prolongada de morfina y (c) preferencia de lugar condicionada por una jaula asociada con una 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.)



tanto en seres humanos como en animales de laboratorio. Ya que el consumo de bloqueadores de los opiáceos se ha aprobado recientemente como tratamiento para el alcoholismo, las investigaciones pertinentes se revisarán más adelante en este capítulo.

## Bases neurales de la tolerancia y la abstinencia

Varios estudios han investigado los sistemas neurales que median el desarrollo de la tolerancia y de los efectos de abstinencia subsiguientes de los opiáceos. Maldonado y cols. (1992) hicieron a ratas físicamente dependientes de la morfina y posteriormente les inyectaron naloxona en varias regiones del cerebro con el fin de averiguar si el bloqueo repentino de los receptores inducía síntomas de abstinencia. Esta técnica —administrar un opiáceo durante un tiempo prolongado y luego bloquear sus efectos mediante un antagonista— se denomina **abstinencia precipitada por antagonista**. Los investigadores encontraron que la región más sensible era el *locus coeruleus*, seguido por la sustancia gris periacueductal. La inyección de naloxona en la amígdala produjo un leve síndrome de abstinencia. Utilizando una técnica similar (infundir primero morfina en varias regiones del cerebro y desencadenar después la abstinencia administrando a los animales una inyección intraperitoneal de naloxona), Bozarth (1994) encontró que las inyecciones en el *locus coeruleus* y en la sustancia gris periacueductal producían síntomas de abstinencia.

Estos estudios sugieren que los receptores opioideos del *locus coeruleus* y de la sustancia gris periacueductal intervienen en los síntomas de abstinencia. 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 recobra los niveles normales. Luego si se administra un antagonista opioideo (para provocar síntomas de abstinencia), la frecuencia de descarga de estas neuronas aumenta marcadamente, lo cual aumenta la liberación de noradrenalina en las regiones que reciben proyecciones de este núcleo (Koob 1996; Nestler 1996). Además, las lesiones del *locus coeruleus* reducen la gravedad de los síntomas de abstinencia inducidos por el antagonista (Maldonado y Koob, 1993). En un estudio con microdiálisis realizado por Aghajanian, Kogan y Moghaddam (1994) se encontró que la abstinencia provocada por antagonista causaba un aumento del nivel de glutamato y de aspartato, dos aminoácidos neurotransmisores excitadores, en el *locus coeruleus*.

**abstinencia precipitada por antagonista** Síndrome de abstinencia repentina que, tras la administración a largo plazo de una droga, se produce por el cese de su ingesta y a administración de un fármaco antagonista.

## Drogas estimulantes: cocaína y anfetamina

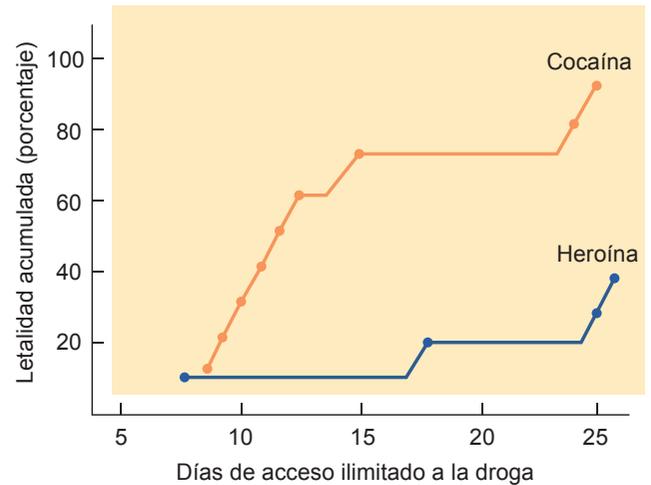
La cocaína y la anfetamina tienen efectos comportamentales similares, ya que ambas actúan como potentes agonistas dopaminérgicos. Sin embargo, sus lugares de acción son distintos. La cocaína se liga y desactiva las proteínas del transportador de dopamina, bloqueando así la recaptación de dopamina tras 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 *metanfetamina* tiene una estructura química similar a la de la anfetamina, pero es mucho menos potente. La cocaína en forma de base libre (*crack*), una forma particularmente potente de la droga, se fuma y así penetra en el riego sanguíneo de los pulmones y llega al cerebro rápidamente. Debido a que sus efectos son tan potentes y tan rápidos, es probablemente el reforzador más eficaz de todas las drogas disponibles.

Cuando las personas toman cocaína se tornan eufóricas, activas y locuaces. Dicen que se sienten 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 administrarse cocaína por vía intravenosa, también presentan una conducta de excitación y una intensa actividad de exploración. Tras recibir la droga uno o dos días, las ratas comienzan a tener movimientos estereotipados, tales como acicalamiento, balanceo de la cabeza y locomoción incesante (Geary, 1987). Si una rata o un mono pueden acceder continuamente a una palanca que les permite administrarse cocaína, a menudo se inyectan tanta que mueren. De hecho, Bozarth y Wise (1985) encontraron que las ratas que se administraban cocaína tenían una probabilidad casi tres veces más alta de morir que las ratas que se administraban heroína (véase la **Figura 13.10**).

Como se ha visto, el sistema dopaminérgico mesolímbico juega un importante papel en todos los tipos de refuerzo, excepto quizás en el refuerzo mediado por receptores opioides. Muchos estudios han demostrado que la inyección intravenosa de cocaína y anfetamina aumenta la concentración de dopamina en el NAC, medido con microdiálisis. Por ejemplo, la **Figura 13.11** muestra datos obtenidos por Di Ciano y cols. (1995) en un estudio con ratas que aprendieron a presionar una palanca que suministraba inyecciones intravenosas de cocaína o de anfetamina. Las barras coloreadas en la base de los gráficos indican las respuestas de los animales y las líneas de los gráficos indican el nivel de dopamina en el NAC (véase la **Figura 13.11**).

**Figura 13.10** ▶ Letalidad acumulada de ratas que se autoadministraban cocaína o heroína

(Modificado de Bozarth, M. A., y Wise, R. A. *Journal of the American Medical Association*, 1985, 254, 81-83. Reproducido con autorización.)



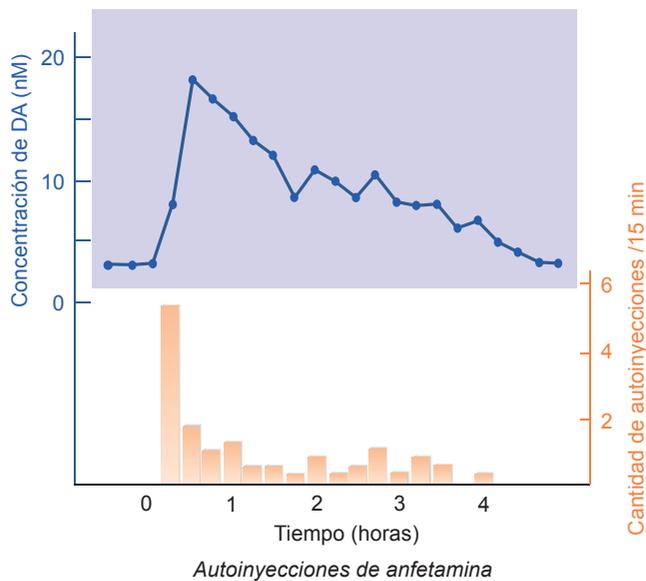
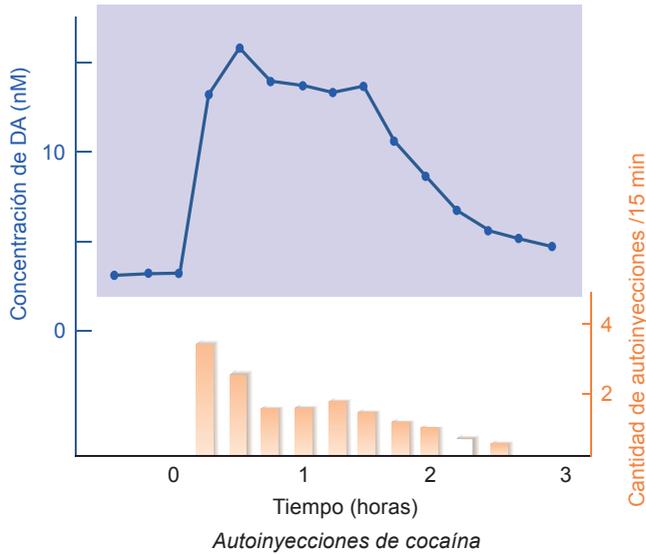
Uno de los efectos alarmantes de la cocaína y la anfetamina observado en personas que abusan con regularidad de estas drogas es un comportamiento psicótico: alucinaciones, delirios de persecución, cambios de estado de ánimo y conductas repetitivas. Estos síntomas se asemejan tanto a los de la esquizofrenia paranoide que incluso un profesional de la salud mental con experiencia no puede distinguirlos, a no ser que conozca el historial de consumo de droga de la persona. Sin embargo, estos efectos parecen desaparecer una vez que se deja de tomar la droga. Como se explicó en el Capítulo 11, el hecho de que estos síntomas estén provocados por agonistas dopaminérgicos y disminuyan cuando se administran fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos sugiere que una de las causas de los síntomas positivos de la esquizofrenia es el exceso de actividad de las sinapsis dopaminérgicas.

Algunos datos sugieren que el consumo de drogas estimulantes puede tener efectos adversos a largo plazo en el cerebro. Por ejemplo, un estudio con TEP de McCann y cols. (1998) descubrió que sujetos que previamente habían abusado de metanfetamina mostraban una disminución de la cantidad de transportadores de dopamina en el núcleo caudado y en el putamen, pese a que se habían abstenido de tomar la droga durante unos tres años. La disminución de la cantidad de transportadores de dopamina sugiere que la cantidad de terminales dopaminérgicos en estas regiones cerebrales está reducida. Como señalan los autores, estas personas podrían tener un mayor riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson a medida que envejecen (véase la **Figura 13.12**). En estudios realizados con animales de laboratorio también

**Figura 13.11** ▶ Liberación de dopamina en el núcleo accumbens

Concentración de dopamina en el núcleo *accumbens*, estimada mediante microdiálisis, durante la autoadministración de cocaína o anfetamina por vía intravenosa en ratas.

(Modificado de Ciano, P., Coury, A., Depoortere, R. Y., Egilmez, Y., Lane, J. D., Emmett-Oglesby, N. W., Lepiane, F. G., Phillips, A. G. y Blaha, C. D. *Behavioural Pharmacology*, 1995, 6, 311-322.)

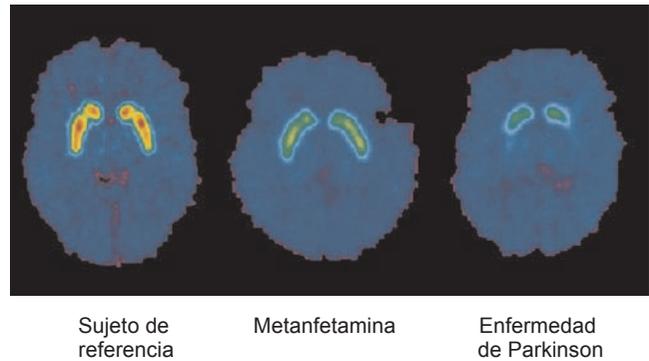


se ha encontrado que la metanfetamina puede dañar los terminales de los axones serotoninérgicos y provocar la muerte por apoptosis en la corteza cerebral, el cuerpo estriado y el hipocampo (Cadet, Jayanthi y Deng, 2003).

**Figura 13.12** ▶ Transportadores de dopamina, adicción a la metanfetamina y enfermedad de Parkinson

Concentración de transportadores de dopamina en un sujeto de referencia, un sujeto antes adicto a la metanfetamina y un sujeto con enfermedad de Parkinson. La disminución de concentración de transportadores de dopamina indica pérdida de terminales dopaminérgicos.

(De McCann, U. D., Wong, D. F., Yokoi, F., Villemagne, V., Dannis, R. F. y Ricaurte, G. A. *Journal of Neuroscience*, 1998, 18, 8417-8422. Reproducido con autorización.)



## Nicotina

La nicotina puede parecer algo blanda en comparación con los opiáceos, la cocaína y la anfetamina. De todas formas, 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 fumar es una de las pocas causas de muerte que está aumentando en los 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 tabaquismo. Se estima que para el año 2015, el tabaco será el mayor problema mundial de salud, con 6,4 millones de muertes al año (Mathers y Loncar, 2006). De hecho, el consumo de tabaco es la causa principal de fallecimiento evitable en los países desarrollados (Dani y Harris, 2005). Tan solo en EE UU la adicción al tabaco mata a más de 430.000 personas cada año (Chou y Narasimhan, 2005). En las mujeres embarazadas, fumar también tiene efectos negativos en la salud del feto, al parecer, peores que los de la cocaína (Slotkin, 1998). Lamentablemente, un 25 por ciento de las mujeres embarazadas en EE UU exponen su feto a la nicotina.

No debería desestimarse el potencial adictivo de la nicotina: muchas personas continúan fumando incluso cuando hacerlo causa serios problemas de salud. Por

ejemplo, Sigmund Freud, cuya teoría del psicoanálisis enfatizaba la importancia de la introspección para cambiar 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 el cáncer finalmente le mató.

Aunque los ejecutivos de las compañías tabaqueras, 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», los datos sugieren que la conducta de quienes fuman habitualmente es la de los consumidores compulsivos de drogas. Revisando las publicaciones existentes, Stolerman y Jarvis (1995) describen que los fumadores tienden a fumar regularmente o a no hacerlo en absoluto: pocos pueden fumar solo un poco. Por término medio, los hombres fuman 17 cigarrillos al día, mientras que las mujeres fuman 14 cigarrillos: 19 de cada 20 fumadores fuman a diario, y solo 60 de 3.500 fumadores consultados fuman menos de cinco cigarrillos por día. El 40 por ciento de las personas continúa fumando después de una laringectomía (que usualmente se realiza para tratar el cáncer de garganta). De hecho, los médicos han comunicado que los pacientes con un tubo insertado en la tráquea que les permite respirar a veces llegan a colocar un cigarrillo en la apertura del tubo e intentan fumar (Hyman y Malenka, 2001). Más del 50 por ciento de quienes sobreviven a un infarto de miocardio continúan fumando y alrededor del 50 por ciento de las personas siguen fumando después de una intervención quirúrgica por cáncer de pulmón. De los que intentan dejar de fumar inscribiéndose en un programa especial, el 20 por ciento puede abstenerse por un año. El resultado es más bajo en quienes lo intentan dejar por sí mismos: un tercio puede dejarlo por un día, un cuarto por una semana, pero solo el cuatro por ciento puede abstenerse por seis meses. Es difícil conciliar estas cifras con la afirmación de que fumar es meramente un «hábito» que se sigue por el placer que produce.

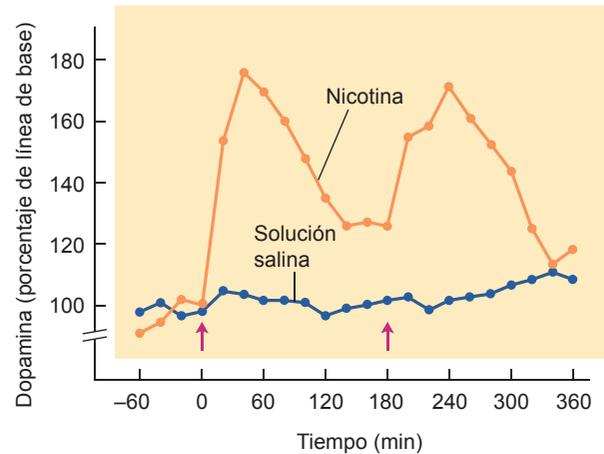
La nuestra no es la única especie dispuesta a autoadministrarse nicotina: también lo hacen los animales de laboratorio (Donny y cols., 1995). La nicotina estimula los receptores de acetilcolina, claro está. También aumenta la actividad de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico, que contiene estos receptores (Mereu y cols., 1987) y hace que se libere dopamina en el NAC (Damsma, Day y Fibiger, 1989). La Figura 13.13 muestra los efectos de dos inyecciones, de nicotina o de una solución salina, sobre el nivel extracelular de dopamina del NAC, medido por microdiálisis (véase la **Figura 13.13**).

La inyección de un agonista nicotínico directamente en el área tegmental ventral (ATV) refuerza

**Figura 13.13** ▶ Nicotina y liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*

Cambios en la concentración de dopamina en el núcleo *accumbens*, estimados mediante microdiálisis, en respuesta a inyecciones de nicotina o de una solución salina. Las flechas indican el momento de la inyección.

(Modificado de Damsma, G., Day, J. y Fibiger, H. C. *European Journal of Pharmacology*, 1989, 168, 363-368.)



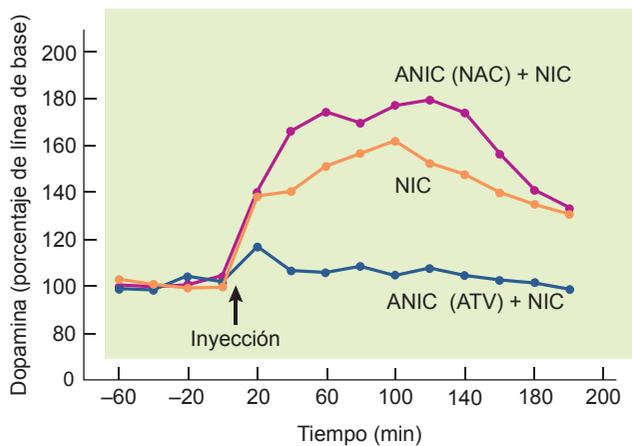
la preferencia de lugar condicionada (Museo y Wise, 1994). A la inversa, la inyección de un antagonista nicotínico en el ATV reduce el efecto reforzante de una inyección intravenosa de nicotina (Corrigall, Coen, y Adamson, 1994). Pero aunque existen receptores nicotínicos tanto en el ATV como en el NAC (Swanson y cols., 1987), Corrigall y su equipo encontraron que la inyección de un antagonista nicotínico en el NAC no influía en el refuerzo. Corroborando estos hallazgos, Nisell, Nomikos y Svensson (1994) hallaron que la infusión de un antagonista nicotínico en el ATV —no así en el NAC— impedía que una inyección intravenosa de nicotina desencadenara la liberación de dopamina en el NAC (véase la **Figura 13.14**). Así pues, el efecto reforzante de la nicotina parece deberse a la activación de los receptores nicotínicos en el área tegmental ventral.

Algunos estudios han demostrado que los cannabinoides endógenos participan en los efectos reforzantes de la nicotina. El *rimonabant*, una sustancia que bloquea los receptores cannabinoides CB1, reduce en ratas la autoadministración de nicotina y la conducta de búsqueda de nicotina (Cohen, Kodas y Griebel, 2005), al parecer reduciendo la liberación de dopamina en el NAC (De Vries y Schoffelmeer, 2005). El rimonabant disminuye los efectos reforzantes de la nicotina bloqueando los receptores CB1. Como veremos más adelante en este capítulo, el rimonabant se ha utilizado para ayudar a prevenir la recaída en quienes están intentando dejar de fumar.

**Figura 13.14** ▶ Nicotina y área tegmental ventral

Cambios en la concentración de dopamina en el núcleo *accumbens*, medidos con microdialísis, en respuesta a la inyección intravenosa de nicotina (NIC) sola 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 del ANIC en el área tegmental ventral bloqueó la secreción de dopamina en el núcleo *accumbens*, lo que sugiere que la droga actúa allí.

(Modificado de Nisell, M., Normikos, G. G. y Svenson, T. H. *Synapse*, 1994, 16, 36-44.)



El receptor colinérgico (ACh) nicotínico 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 pocos milisegundos, la enzima acetilcolinesterasa (AChE) ha eliminado la acetilcolina, y los receptores, o bien se cierran de nuevo, o bien pasan a un estado de desensibilización durante el cual se ligan con la ACh, pero no reaccionan a ella. Normalmente, pocos receptores nicotínicos se encuentran en dicho estado. Sin embargo, cuando una persona fuma, el nivel de nicotina en el cerebro aumenta lentamente y permanece estable durante un período prolongado, ya que no es eliminada por la AChE. Al principio, los receptores nicotínicos se activan, pero los niveles bajos constantes de la droga llevan a muchos receptores nicotínicos al estado de desensibilización. Por lo tanto, la nicotina ejerce un doble efecto sobre los receptores nicotínicos: activación y luego desensibilización. Además, probablemente en respuesta a esta última, la cantidad de receptores nicotínicos aumenta (Dani y De Biasi, 2001).

La mayoría de los fumadores cuentan que su primer cigarrillo de la mañana les proporciona el mayor placer,

supuestamente porque el período nocturno de abstinencia ha permitido que muchos de sus receptores nicotínicos se cierren y vuelvan a sensibilizarse. La primera dosis de nicotina al despertarse por la mañana activa estos receptores y tiene un efecto reforzante. Después de esto, una gran proporción de receptores nicotínicos del fumador se desensibilizan otra vez. En consecuencia, la mayoría de los fumadores dicen que fuman menos por placer que por relajarse y aliviar el desasosiego y el ansia que sienten. Si 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, lo que significa que han debido producirse otros cambios en el cerebro.

Dejar de fumar tras un consumo prolongado de tabaco produce síntomas de abstinencia, que incluyen ansiedad, inquietud, insomnio y dificultades de concentración (Hughes y cols., 1989). Al igual que los síntomas de abstinencia de otras drogas, estos síntomas pueden aumentar la probabilidad de recaída pero no explican por qué las personas llegan a hacerse adictas a la droga. Como se mencionó antes, ver imágenes relacionadas con el acto de fumar produce una activación mayor de la corteza prefrontal medial y el NAC en los fumadores que en los no fumadores.

El paciente N. [es un hombre de 38 años que] comenzó a fumar a los 14 años de edad. Cuando tuvo su primera apoplejía, fumaba diariamente más de 40 cigarrillos sin filtro y le gustaba mucho hacerlo... Solía tener frecuentes deseos de fumar, especialmente al despertarse, después de las comidas cuando bebía café o alcohol y cuando se encontraba con otras personas que estaban fumando. En ocasiones le costaba no fumar en situaciones en las que era inapropiado, por ejemplo, en el trabajo o cuando estaba enfermo y en cama. Antes de sufrir la apoplejía era consciente de los riesgos para la salud que implica el fumar, pero no le preocupaba demasiado, nunca había intentado dejar de fumar ni había tenido intención de hacerlo. N. fumó su último cigarrillo en la tarde anterior a la apoplejía. Cuando se le preguntó sobre sus motivos para dejar de fumar, simplemente dijo: «Olvidé que era fumador». Al pedirle que se explicara, dijo que no había olvidado el hecho de que era un fumador, sino que más bien «mi cuerpo olvidó el deseo de fumar». No sintió ganas de fumar durante su estancia en el hospital, aunque tuvo la oportunidad de salir al exterior a hacerlo. Su esposa estaba sorprendida por el hecho de que no quisiera fumar en el hospital, dado el grado de su anterior adicción. N. recordaba como su compañero de habitación salía con frecuencia a fumar fuera y que le disgustaba tanto su olor cuando regresaba que pidió que le cambiaran

de habitación. Dijo espontáneamente que fumar en sus sueños, lo cual solía ser agradable antes de la apoplejía, ahora le resultaba desagradable. N. decía que, aunque por último había empezado a creer que su apoplejía de alguna manera había sido provocada por el tabaco, haberla sufrido no era la razón por la que había dejado de fumar. De hecho, no recordaba haber hecho ningún esfuerzo para dejar de fumar. En vez de ello, le parecía que había perdido espontáneamente todo interés por el tabaco. Cuando se le preguntó si su apoplejía podría haber destruido alguna parte de su cerebro... que le hacía desear fumar, reconoció que era probable que así hubiera sido. (Naqvi y cols., 2007, p. 534).

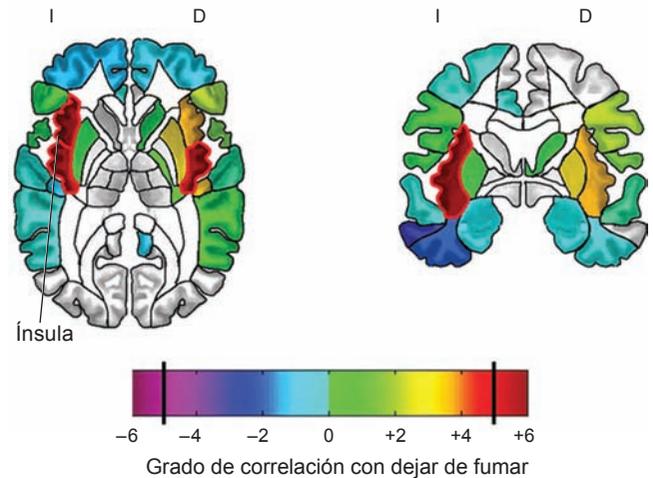
Según el informe de Naqvi y cols. (2007), el señor N. sufrió una apoplejía que le dañó el lóbulo de la ínsula. De hecho, varios otros pacientes con lesión en la ínsula tenían la misma experiencia. Naqvi y sus colegas registraron a 19 fumadores de cigarrillos con lesión en la ínsula y a 50 fumadores con daño cerebral que no afectaba a esta región. De los 19 pacientes que tenían lesionada la ínsula, 12 «dejaron de fumar con facilidad, inmediatamente, sin recaídas y sin seguir teniendo deseo de fumar» (Naqvi y cols. 2007, p. 531). Un paciente con lesión de la ínsula dejó de fumar pero dijo que aún sentía necesidad de hacerlo. En la Figura 13.15 se presentan imágenes generadas mediante ordenador de las lesiones cerebrales en las que se observó una relación estadísticamente significativa con el cese del tabaquismo. Como se puede ver, fue en la ínsula, que está resaltada en color rojo, donde se encontró la mayor asociación con dejar de fumar (véase la **Figura 13.15**). Este notable hallazgo realmente merece seguir estudiándose.

Uno de los factores que desanima para dejar el tabaco es que con frecuencia cuando se deja de fumar se come en exceso y se gana peso. Jo, Wiedl y Role (2005) han descubierto la causa aparente de este fenómeno. Como se estudió en el Capítulo 7, la ingesta de alimentos y la reducción del metabolismo son estimuladas por la actividad de dos tipos diferentes de neuronas cuyos cuerpos celulares se localizan en el hipotálamo lateral. Uno de estos grupos de neuronas segrega un péptido llamado hormona concentradora de melanina (HCM). El equipo de Jo encontró que en los terminales de las neuronas gabérgicas del hipotálamo lateral que forman sinapsis con neuronas HCM se encuentran receptores nicotínicos. Cuando la nicotina activa estos terminales, aumenta la liberación de GABA, lo cual inhibe a las neuronas HCM y por lo tanto suprime el apetito. Cuando las personas intentan dejar de fumar, suelen desanimarse debido a que la falta de nicotina en su cerebro libera a las neuronas HCM de esta inhibición, aumentando así el apetito.

**Figura 13.15** ▶ Lesión de la amígdala y dejar de fumar

Regiones del cerebro (en rojo) cuya lesión se relacionó más estrechamente con dejar de fumar.

(De Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H. y Bechara, A. *Science*, 2007, 315, 531-534. Reproducido con autorización.)



## Alcohol

El alcohol tiene un enorme coste social. Un gran porcentaje de muertes y traumatismos causados por accidentes de automóvil se relaciona con el consumo del alcohol, y el alcohol contribuye a la violencia y la agresión. Los alcohólicos crónicos a menudo pierden su trabajo, su hogar y su familia, y muchos mueren por cirrosis hepática, exposición a la intemperie o enfermedades causadas por las malas condiciones de vida y maltrato de su cuerpo. Como se mencionó en el Capítulo 10, 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 cerebro, acompañadas de retraso mental. De hecho, el consumo de alcohol por mujeres embarazadas es una de las principales causas de retraso mental en el mundo occidental hoy en día. Por lo tanto, conocer los efectos fisiológicos y comportamentales de esta droga es una cuestión importante.

El alcohol ejerce los efectos más graves sobre el desarrollo fetal durante el período de crecimiento acelerado del cerebro, el cual tiene lugar en el último trimestre de embarazo y en los primeros años después del nacimiento. Ikonomidou y cols. (2000) encontraron que la exposición del cerebro inmaduro de rata al alcohol desencadenaba una extensa apoptosis, o muerte de células causada por señales químicas que activan un mecanismo genético en su interior. Los investigadores expusieron al alcohol a ratas inmaduras en diferentes momentos del período del desarrollo cerebral, encontrando que

distintas regiones eran vulnerables a los efectos del alcohol en períodos diferentes. El alcohol tiene dos lugares principales de acción: funciona como agonista indirecto de los receptores GABA<sub>A</sub> y como antagonista indirecto de los receptores NMDA. Al parecer, ambas acciones desencadenan la apoptosis. Ikonomidou y sus colaboradores encontraron que la administración de un agonista GABA<sub>A</sub> (fenobarbital, un barbitúrico) o de un antagonista NMDA (MK801) causaba daño cerebral a ratas de siete días de edad por apoptosis (véase la **Figura 13.16**).

A bajas dosis, el alcohol produce un grado de euforia moderado y tiene un efecto *ansiolítico*—es decir, reduce el desasosiego que ocasiona la ansiedad—. A dosis más elevadas, provoca falta de coordinación 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 por qué cuando se ha bebido demasiado se suelen hacer cosas que normalmente no se harían: el alcohol suprime el efecto inhibitorio 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* está causado por el cese de un estímulo aversivo. Si una persona se siente ansiosa e inquieta, 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 no se abusa de ellas tan frecuentemente. 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.

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 NAC, estimada mediante microdiálisis (Gessa y cols., 1985; Imperato y Di Chiara, 1986). La liberación de dopamina al parecer se relaciona con el refuerzo positivo que puede producir el alcohol. Una inyección de un antagonista dopaminérgico directamente en el NAC disminuye el consumo de alcohol en ratas (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 ciego, Enggasser y Wit (2001) encontraron que el haloperidol, un fármaco utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia que bloquea los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, disminuía la cantidad de alcohol que sujetos no alcohólicos bebían después. Posiblemente la droga reduzca los efectos reforzantes del alcohol. Además, los sujetos que habitualmente se sentían estimulados y eufóricos tras haber tomado una copa dijeron sentir menos estos efectos después de tomar haloperidol.

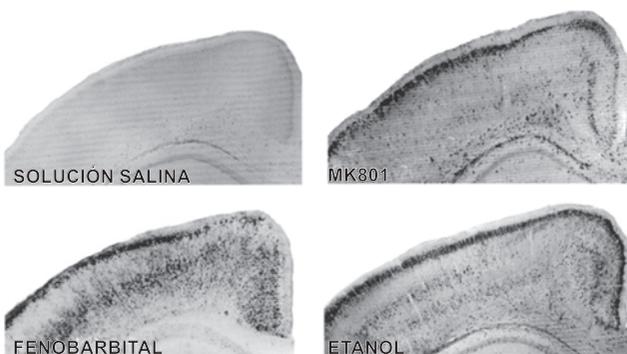
Como se acaba de exponer, el alcohol tiene dos lugares de acción primordiales en el sistema nervioso central, funcionando como antagonista indirecto en los receptores NMDA y como agonista indirecto en los receptores GABA<sub>A</sub> (Chandler, Harris y Crews, 1998). Es decir, el alcohol refuerza la acción del GABA en los receptores GABA<sub>A</sub> e interfiere la transmisión de glutamato en los receptores NMDA

Como se estudió en el Capítulo 8, los receptores NMDA intervienen en la potenciación a largo plazo, fenómeno que juega un papel importante en el aprendizaje. Por lo tanto, no es de extrañar que el alcohol, el cual antagoniza la acción del glutamato en los receptores NMDA, altere la potenciación a largo plazo e interfiera en los campos receptores de las células de lugar hipocámpicas (Givens y McMahon, 1995; Mathews, Simson y Best, 1996). Posiblemente este efecto explique, al menos en parte, los efectos nocivos del alcohol sobre la memoria y otras funciones cognitivas.

#### Figura 13.16 ▶ Exposición temprana al alcohol y apoptosis

Microfotografías de secciones del cerebro de rata que muestran neuronas en degeneración (puntos negros). La exposición al alcohol durante el período de rápido desarrollo del cerebro causa muerte celular al inducir apoptosis. Estos efectos están mediados por la acción del alcohol como antagonista NMDA y agonista del GABA<sub>A</sub>. El MK801, un antagonista NMDA, y el fenobarbital, un agonista GABA<sub>A</sub>, también inducen apoptosis.

(De Ikonomidou, C., Bittigau, P., Ishimaru, M.J., Wozniak, D. F., Koch, C., Genz, K., Price, M. T., Stefovská, V., Hörster, F., Tenkova, T., Dikranian, K. y Olney, J. W. *Science*, 2000, 287, 1.056-1.060. Reproducido con autorización.)



El cese del consumo prolongado de alcohol (así como de heroína, cocaína, anfetamina y nicotina) disminuye la actividad de neuronas mesolímbicas y su liberación de dopamina en el NAC (Diana y cols., 1993). Si luego se administra un antagonista indirecto de los receptores NMDA, se restaura la secreción de dopamina en el NAC. Los datos sugieren que los acontecimientos suceden de este modo: algunos de los efectos agudos de una única dosis de alcohol se deben al efecto antagonista de la droga en los receptores NMDA. La supresión a largo plazo de los receptores NMDA causa una «regulación al alza» —un aumento compensador de la sensibilidad de los receptores—. Luego, 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 NAC.

Aunque los efectos de abstinencia de heroína se han exagerado, los producidos por la abstinencia de barbitúricos o alcohol son graves e incluso pueden ser letales. El aumento de sensibilidad de los receptores NMDA cuando se produce el efecto de rebote de los efectos de supresión del alcohol puede desencadenar crisis y convulsiones. Las convulsiones que ocasiona la abstinencia de alcohol se consideran una emergencia médica y habitualmente se tratan con benzodiazepinas. Corroborando la causa de estas reacciones, Liljequist (1991) encontró que las crisis causadas por abstinencia de alcohol se podían prevenir administrando a los ratones un fármaco que bloquea los receptores NMDA.

El segundo lugar de acción del alcohol es el receptor GABA<sub>A</sub>. 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 inhibidores postsinápticos. Proctor y cols. (1992) utilizaron la técnica de microiontoforesis para registrar la actividad de neuronas individuales de la corteza cerebral de secciones de cerebro de rata, y encontraron que el alcohol aumentaba significativamente la respuesta postsináptica producida por la acción del GABA en el receptor GABA<sub>A</sub>. El efecto ansiolítico de los tranquilizantes benzodiazepínicos se debe a su acción como agonistas indirectos del receptor GABA<sub>A</sub>. 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<sub>A</sub>. Suzdak y cols. (1986) descubrieron una sustancia (Ro15-4513) que neutraliza la intoxicación por alcohol, bloqueando el lugar de unión del alcohol en este receptor. En la Figura 13.17 pueden verse 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 13.17*).

### Figura 13.17 ▶ 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.

(Fotografía por cortesía de Steven M. Paul, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD.)



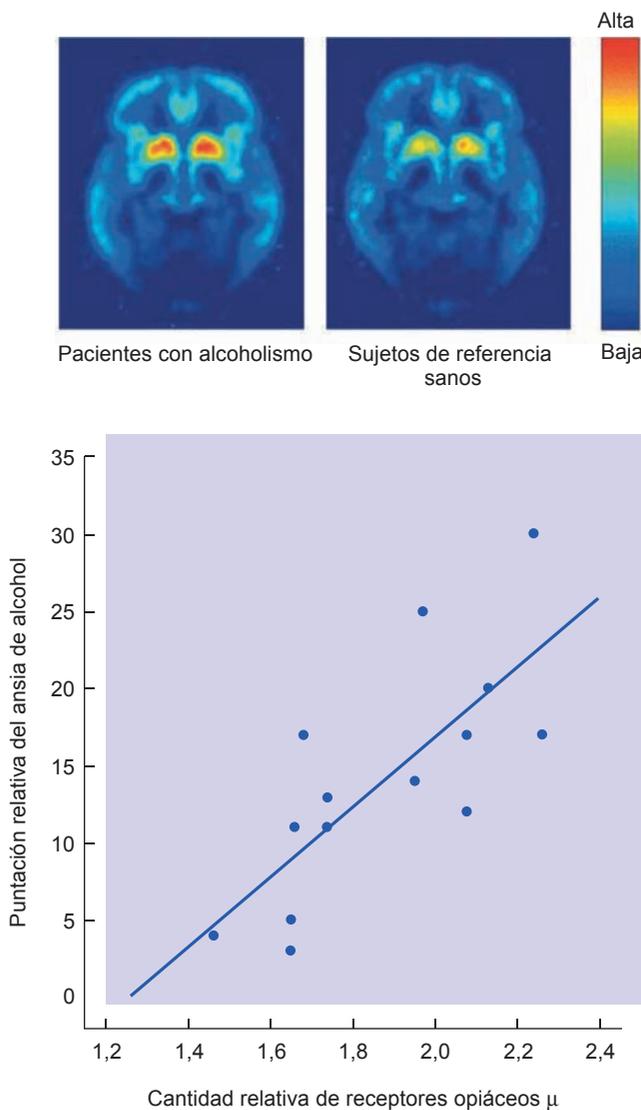
No es probable que esta asombrosa sustancia se comercialice pronto, si es que alguna vez se hace. Aunque los efectos comportamentales del alcohol están mediados por su acción sobre receptores GABA<sub>A</sub> y receptores NMDA, las dosis altas de alcohol tienen otros efectos, potencialmente letales, 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. Naturalmente, las compañías farmacéuticas temen la responsabilidad derivada de tales sucesos.

Antes 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 bloqueadores de los receptores opioides, tales como la naloxona o la naltrexona, bloquean los efectos reforzantes del alcohol en diversas especies, entre ellas ratas, monos y seres humanos (Altschuler, Philips y Feinhandler, 1980; Davidson, Swift y Fitz, 1996; Reid, 1996). Además, los opioides endógenos pueden jugar un papel en el ansia en pacientes con alcoholismo en estado de abstinencia. Heinz y cols. (2005) encontraron que un período de abstinencia de una a tres semanas aumentaba la cantidad de receptores opiáceos  $\mu$  en el NAC. Cuanto mayor era la cantidad de receptores, más intensa era el ansia. Posiblemente, el aumento de receptores  $\mu$  aumentaba el efecto de los opioides endógenos en el cerebro y actuaba como un factor que contribuía al ansia de alcohol (véase la *Figura 13.18*). Ya que la

**Figura 13.18** ▶ Ansia de alcohol y receptores opiáceos  $\mu$

Las imágenes de TEP muestran la existencia de receptores opiáceos  $\mu$  en el cuerpo estriado dorsal de pacientes alcohólicos desintoxicados y sujetos de referencia sanos. El gráfico representa la puntuación relativa de ansia de alcohol en función de la cantidad relativa de receptores opiáceos  $\mu$ .

(Imágenes y datos de puntos del gráfico, de Heinz, A., Reimold, M., Wrase, J., Hermann, D., Croissant, B., Mundle, G., Dohmen, B. M., Braus, D. H., Schumann, G., Machulla, H.-J., Bares, R. y Mann, K. *Archives of General Psychiatry*, 2005, 62, 57-64. Reproducido con autorización.)



naltrexona se ha convertido en un complemento farmacológico útil para tratar el alcoholismo, este tema se discutirá más tarde en el último apartado del presente capítulo.

## Marihuana

Otra droga que las personas se administran a sí mismas con regularidad —casi exclusivamente fumándola— es el THC (tetrahidrocannabinol), el principio activo de la marihuana. El lugar de acción del receptor endógeno canabinoide en el cerebro es el receptor CB1. Los ligandos endógenos para el receptor CB1, anandamida y 2-AG, son lípidos. La administración de una sustancia que bloquea los receptores CB1 elimina el «subidón» que produce fumar marihuana (Huestis y cols., 2001).

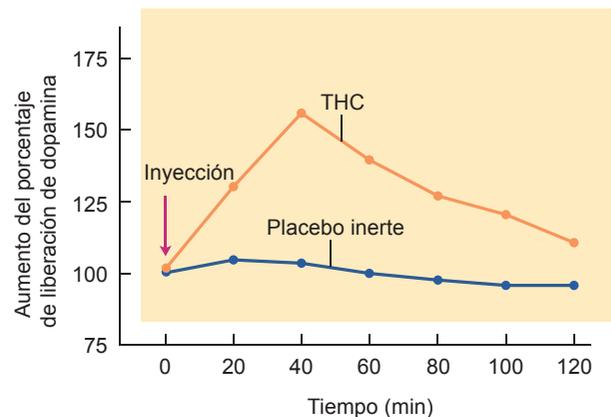
Por cierto, Di Tomaso, Beltramo y Piomelli (1996) descubrieron que el chocolate contiene tres sustancias químicas similares a la anandamida, aunque aún no se sabe si estas sustancias químicas se relacionan con la fuerte tentación que tiene el chocolate para muchas personas. (Suponemos que este es el lugar para una broma sobre los adictos al chocolate).

El THC, al igual que otras drogas con potencial adictivo, tiene un efecto estimulante en las neuronas dopaminérgicas. Chen y cols. (1990) inyectaron a ratas dosis bajas de THC y midieron mediante microdiálisis la liberación de dopamina en el NAC. Encontraron que, con toda certeza, las inyecciones causaban liberación de dopamina (véase la **Figura 13.19**). 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 en el NAC. Sin embargo, la inyección de THC en el NAC sí *causó* liberación de dopamina en ese núcleo. La droga, por lo tanto, parece ejercer su acción directamente sobre los botones terminales

**Figura 13.19** ▶ THC y secreción de dopamina en el núcleo *accumbens*

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.)



dopaminérgicos —presumiblemente, en los heterorreceptores presinápticos, donde aumenta la liberación de dopamina—.

Una serie de animales de laboratorio, incluyendo ratones, ratas y monos, llegan a administrarse sustancias que estimulan los receptores CB1, incluido el THC (Maldonado y Rodríguez de Fonseca, 2002). Una mutación dirigida que bloquea la producción de receptores CB1 suprime el efecto reforzante no solo de los cannabinoides, sino también de la morfina y la heroína (Cossu y cols., 2001). Esta mutación también disminuye los efectos reforzantes del alcohol y la adquisición de la autoadministración de cocaína (Houchi y cols. 2005; Soria y cols. 2005). Además, como vimos en el apartado anterior, el rimonabant, un fármaco que bloquea los receptores CB1, disminuye los efectos reforzantes de la nicotina.

En el hipocampo hay una alta concentración de receptores de THC. Se sabe que la marihuana afecta a la memoria: en concreto, afecta la capacidad de seguir el discursar de un determinado asunto, con frecuencia se pierde el hilo de una conversación si hay una distracción momentánea. Los datos indican que la droga produce este efecto al alterar las funciones normales del hipocampo, el cual desempeña un papel destacado en la memoria. Las células piramidales de la región CA1 del hipocampo liberan cannabinoides endógenos, los cuales proporcionan una señal retrógrada que inhibe a las neuronas gabérgicas que normalmente las inhiben. De esta forma, la liberación de cannabinoides 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 referentes a la memoria. Sin embargo, sucede lo contrario: Hampson y Deadwyler (2000) encontraron que los efectos de los cannabinoides en el rendimiento en tareas de memoria espacial eran similares a los producidos por lesiones hipocámpicas. Así pues, un exceso de activación de los receptores CB1 en el campo de CA1 parece interferir en el funcionamiento normal de la formación hipocámpica.

Dos estudios (Moore y cols. 2007; Murray y cols. 2007) informan de un hallazgo inquietante: el aumento de la incidencia de trastornos psicóticos tales como la esquizofrenia en los consumidores de marihuana, especialmente en quienes la consumen con frecuencia. Por supuesto, un estudio correlacional no puede probar la existencia de una relación causa-efecto. Es posible que los sujetos con mayor probabilidad de padecer síntomas psicóticos sean también los que tienen mayor probabilidad de ser consumidores de marihuana. Sin embargo, las correcciones estadísticas realizadas en estos estudios sugieren que no se puede descartar una relación causa-efecto entre consumo de marihuana y psicosis. Los autores (Moore y cols. 2007) concluyen «que existen ahora suficientes pruebas para advertir a los jóvenes de que el consumo de marihuana podría aumentar el riesgo de padecer una enfermedad psicótica más adelante en la vida» (p. 319). El tema, realmente, merece más estudios.

## Resumen intermedio

### Drogas de consumo frecuente

Los opiáceos producen analgesia, hipotermia, sedación y refuerzo. Los receptores opioideos 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 NAC, del refuerzo —al menos en parte—. Una mutación dirigida en ratones indica que los receptores  $\mu$  intervienen en la analgesia, el refuerzo y los síntomas de abstinencia. La liberación de opioideos endógenos puede jugar un papel en los efectos reforzantes de estímulos naturales, tales como el agua, e incluso de otras drogas adictivas, tales como el alcohol.

Los síntomas que produce la abstinencia precipitada por antagonistas opioideos pueden inducirse inyectando naloxona en la sustancia gris periacueductal y el *locus coeruleus*, lo cual implica a estas estructuras en dichos síntomas.

La cocaína inhibe la recaptación de dopamina a nivel de los botones terminales, y la anfetamina hace que los

transportadores de dopamina presentes en los botones terminales funcionen a la inversa, liberando dopamina desde los botones terminales. Además de producir un estado de alerta, activación y refuerzo positivo, la cocaína y la anfetamina pueden provocar síntomas psicóticos que recuerdan a los de la esquizofrenia paranoide. Los efectos reforzantes de la cocaína y la anfetamina están mediados por un aumento de dopamina en el NAC. El consumo crónico de metanfetamina se asocia con una cantidad reducida de axones y terminales dopaminérgicos en el cuerpo estriado (como indica la disminución de la cantidad de transportadores de dopamina que se encuentran allí), lo cual puede intervenir en el desarrollo de la hipofrontalidad.

Durante mucho tiempo no se ha reconocido que la nicotina es una potente droga adictiva (tanto para seres humanos como para animales de laboratorio), debido principalmente a que no causa intoxicación y a que 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 neurotransmisor en neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, y la inyección de nicotina en el área tegmental ventral tiene efectos reforzantes. Los receptores cannabinoides CB1 también participan en los efectos reforzantes de la nicotina. La nicotina del cigarro activa los receptores colinérgicos nicotínicos, pero también los desensibiliza; lo que provoca desagradables síntomas de abstinencia. La activación de los receptores nicotínicos en los botones terminales presinápticos del área tegmental ventral produce asimismo potenciación a largo plazo. La lesión de la ínsula se relaciona con dejar de fumar, lo cual sugiere que esta región interviene en el mantenimiento de la adicción al tabaco. La estimulación mediante nicotina de la liberación de GABA en el hipotálamo lateral disminuye la actividad de las neuronas HCM y reduce la ingesta de alimentos, lo que explica por qué al dejar de fumar a menudo se gana peso.

La exposición al alcohol durante el período de rápido desarrollo cerebral tiene efectos devastadores y es una de las principales causas de retraso mental. Esta exposición origina pérdida neural debida a apoptosis. En ratas, la ingestión de alcohol durante la etapa correspondiente a la adolescencia puede predisponer a un consumo elevado de alcohol en una etapa posterior de la vida. El alcohol y los barbitúricos tienen efectos similares. El alcohol ejerce efectos reforzantes positivos y, a través de 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<sub>A</sub>, y estimula la liberación de dopamina en el NAC. La abstinencia tras un consumo excesivo de alcohol prolongado puede producir convulsiones, efecto que parece deberse a una «regulación al alza» compensadora de los receptores NMDA. La liberación de opioides endógenos también desempeña un

papel en los efectos reforzantes del alcohol: el aumento de cantidad de receptores opioides  $\mu$  durante la abstinencia de alcohol puede intensificar el ansia.

El principio activo de la marihuana, 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 NAC. El receptor CB1 es responsable de los efectos fisiológicos y comportamentales del THC y los cannabinoides endógenos. Una mutación dirigida contra los receptores CB1 reduce los efectos reforzantes del alcohol, la cocaína y los opiáceos, así como los de los cannabinoides. El bloqueo de los receptores CB1 disminuye asimismo los efectos reforzantes de la nicotina. Los cannabinoides producen alteraciones de la memoria al actuar sobre las neuronas gabérgicas inhibitoras del campo CA1 de la formación hipocámpica. Dos informes inquietantes indican que el consumo de marihuana se relaciona con la incidencia de la esquizofrenia.

### Cuestiones a considerar

1. Aunque los ejecutivos de las compañías de tabaco solían insistir en que los cigarrillos no son adictivos y defendían que las personas fuman simplemente debido al placer que les proporciona hacerlo, las investigaciones indican que la nicotina es una potente droga adictiva. ¿Por qué cree el lector que llevó tanto tiempo reconocer este hecho?
2. En la mayoría de los países, el alcohol es legal y la marihuana no. En su opinión, ¿cuál es el motivo? ¿Qué criterios utilizaría para decidir si una droga recién descubierta debería ser legal o ilegal: el perjuicio para la salud, sus efectos sobre el desarrollo fetal, sus efectos sobre la conducta, la posibilidad de producir dependencia? Si usted aplicase estos criterios a diversas sustancias de consumo habitual, ¿cambiaría la condición legal de algunas de ellas?

## HERENCIA Y DROGADICCIÓN

No todas las personas tienen la misma probabilidad de convertirse en adictas a una droga. Muchas se las ingieren 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. Los datos indican que tanto los factores genéticos como los ambientales influyen en determinar la probabilidad de que una persona consuma drogas y convertirse en adicto. Además, existen tanto factores generales (probabilidad de tomar y llegar a ser adicto de cualquier droga) como factores

específicos (probabilidad de tomar y llegar a ser adicto de una determinada droga).

Tsuang y cols. (1998) estudiaron a 3.372 parejas de gemelos varones para estimar la contribución genética a la drogadicción. Encontraron factores generales genéticos y ambientales fuertes: el abuso de un tipo de droga se asociaba con el abuso de todos los demás tipos de drogas, como sedantes, estimulantes, opiáceos, marihuana y alucinógenos. El abuso de marihuana estaba especialmente influido por factores ambientales familiares. El abuso de cada tipo de droga, con excepción de los alucinógenos, estaba influido por factores genéticos particulares relacionados con dicho tipo. El abuso de heroína tenía un factor genético único especialmente

fuerte. En otro estudio con parejas de gemelos varones (Kendler y cols., 2003) se encontró un fuerte factor genético común para el consumo de todos los tipos de drogas. Se encontró, además, que los factores ambientales compartidos entre los gemelos influían más en el consumo que en el abuso de ella. En otras palabras, el ambiente juega un papel importante en llevar a una persona a probar una droga y quizá para continuar consumiéndola con fines recreativos, pero la genética desempeña un papel más importante en determinar si se convertirá en adicta.

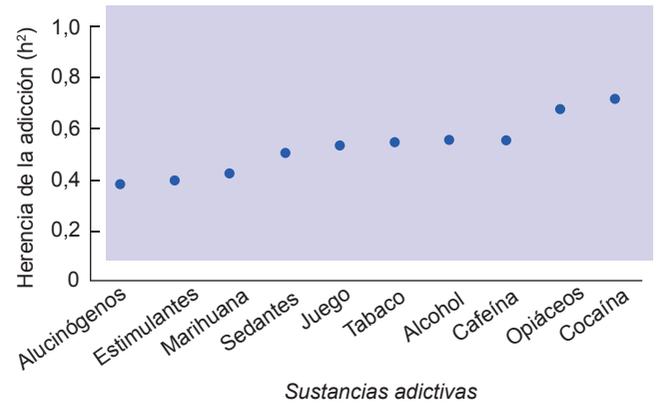
Goldman, Oroszi y Ducci (2005) revisaron los estudios de gemelos que trataron de determinar en qué grado se heredan distintas clases de trastornos adictivos. La heredabilidad ( $h^2$ ) es el porcentaje de variabilidad en una población particular que se puede atribuir a la variabilidad genética. El valor medio de  $h^2$  oscilaba entre un 0,4 para las drogas alucinógenas hasta más de un 0,7 para la cocaína. Como se puede ver en la Figura 13.20, los autores incluyeron la adicción al juego, que no es una droga (véase la *Figura 13.20*).

La base genética de adicción al alcohol se ha estudiado más exhaustivamente que la adicción a cualquier otra droga. Por otra parte, su consumo no se distribuye por igual en la población: en EE UU, el 10 por ciento de la población bebe el 50 por ciento del alcohol (Heckler, 1983). Muchos estudios realizados con gemelos y con personas adoptadas confirman que la razón principal de esta desproporción es genética.

Pudiera ser que la predisposición al alcoholismo se debiera a diferencias en la capacidad de digerir o metabolizar el alcohol, o a diferencias estructurales o bioquímicas del cerebro. Existen datos a favor de que variaciones en el gen responsable de la producción de la alcohol deshidrogenasa, una enzima implicada en el metabolismo del alcohol, participa en la predisposición al alcoholismo. Una variante particular de este gen, de alta prevalencia en Asia oriental, es la causa de una reacción a la ingesta de alcohol que la mayoría de las personas considera desagradable y que desanima a

**Figura 13.20** ▶ Herencia ( $h^2$ ) de la adicción a sustancias adictivas específicas

(Modificado de Goldman, D. y Ducci, F. *Nature Reviews Genetics*, 2005, 6, 521-532.)



continuar bebiendo (Goldman, Oroszi y Ducci, 2005). Sin embargo, la mayoría de los investigadores opinan que es más probable que intervengan diferencias en la fisiología cerebral —por ejemplo, en los mecanismos que controlan la sensibilidad a los efectos reforzantes de las drogas o la sensibilidad a diversos factores estresantes ambientales—. Así, una mayor sensibilidad a factores ambientales estresantes podría incitar el consumo de alcohol a fin de reducir la ansiedad relacionada con el estrés.

Los investigadores han considerado también la posibilidad de que la predisposición a la toxicomanía pueda implicar diferencias en las funciones de sistemas específicos de neurotransmisores. Por ejemplo, se ha comunicado que variaciones en los genes relacionados con el receptor opioideo  $\mu$ , el receptor GABA<sub>A</sub> y el receptor colinérgico muscarínico M2 se asocian con la probabilidad de desarrollar dependencia del alcohol (Edenberg y cols., 2004; Wang y cols., 2004; Bart y cols., 2005).

## Resumen intermedio

### Herencia y drogadicción

La mayoría de quienes prueban las drogas adictivas—incluso las que tienen un alto potencial adictivo—no se convierten en adictos. Los datos existentes sugieren que la probabilidad de desarrollar adicción, especialmente al alcohol y a la nicotina, está fuertemente influida por la herencia. En el consumo de drogas y la adicción influyen factores hereditarios y factores ambientales generales, que se refieren a todas las

drogas, y factores específicos, que se refieren a cada droga en concreto. Un mejor conocimiento de las bases fisiológicas del refuerzo y el castigo nos ayudará a entender los efectos de la herencia en la predisposición a la adicción. Se ha demostrado que ciertos genes específicos influyen en el abuso de drogas concretas. Por ejemplo, variaciones en los genes de la alcohol deshidrogenasa, del receptor opioideo  $\mu$ , del receptor GABA<sub>A</sub> y del receptor colinérgico M2 juegan un papel en la predisposición al alcoholismo.

## TRATAMIENTO DE LA DROGADICCIÓN

Hay varias razones para dedicarse a investigar la fisiología de la drogadicción, entre ellas el interés académico por conocer la naturaleza del refuerzo y la farmacología de los psicofármacos. Pero la mayoría de los investigadores sigue confiando en que los resultados de su investigación contribuyan al desarrollo de 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, ha tenido lugar un verdadero avance.

El tratamiento más frecuente de la adicción a los opiáceos es el mantenimiento con metadona, 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 para evitar que se robe y venda a consumidores de opiáceos). En los programas de mantenimiento con metadona se administra la droga a los pacientes en forma de un líquido, el cual deben beber en presencia del personal que supervisa este procedimiento. Ya que la administración por vía oral aumenta lentamente el nivel de opiáceos en el cerebro, la droga no produce un «subidón», como lo haría una inyección de heroína. Además, como el efecto de la metadona es duradero, los receptores opioideos del paciente están ocupados durante bastante tiempo, lo cual significa que una inyección de heroína tiene poco efecto. Por supuesto, una dosis muy alta de heroína desplazará a la metadona de los receptores opioideos y producirá un «subidón», de manera que el método no es infalible.

Un fármaco más reciente, la *buprenorfina*, promete ser un medicamento aún mejor que la metadona para tratar la adicción a los opiáceos (Vocci, Acri y Elkashef, 2005). La buprenorfina es un agonista parcial del receptor opioideo  $\mu$ . (Se recordará del Capítulo 11 que un agonista parcial es una sustancia que tiene alta afinidad por un receptor en particular pero activa dicho receptor menos que un ligando normal). Esta acción reduce los efectos del ligando de un receptor en regiones de alta concentración y los aumenta en las regiones de baja concentración, como puede verse en la Figura 11.15. La buprenorfina bloquea los efectos de los opiáceos y por sí misma solo produce un débil efecto opiáceo. A diferencia de la metadona, es poco valorado en el mercado ilícito de drogas. Un ensayo clínico comparativo con grupo de referencia aleatorizado comparó la eficacia de

la buprenorfina y de la buprenorfina combinada con naloxona en la recuperación de adictos a los opiáceos (Fudala y cols., 2003). Los sujetos de los dos grupos en tratamiento con drogas dijeron que sentían menos ansia de la droga que los del grupo de referencia. La proporción de sujetos que siguieron absteniéndose de la droga fue un 17,8 por ciento de los tratados con buprenorfina, un 20,7% de los tratados con la combinación de las dos drogas y solo un 5,8 por ciento de los que recibieron una sustancia placebo (véase la **Figura 13.21**). Después de un mes, se les administró a todos los sujetos buprenorfina y naloxona durante 11 meses. El porcentaje de sujetos que se abstuvieron de la droga (determinado por la ausencia de opiáceos en muestras de orina) osciló entre el 35,2 y el 67,4 por ciento en diversos momentos a lo largo del período de 11 meses.

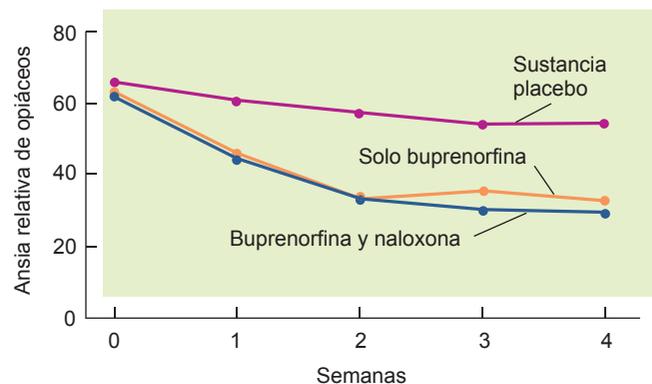
Una de las mayores ventajas de la buprenorfina, aparte de su eficacia, es que se puede utilizar en tratamiento ambulatorio. Si se le añade una pequeña dosis de naloxona se asegura que la combinación de drogas no tenga potencial adictivo —y, de hecho, causará síntomas de abstinencia si la toma un adicto que en ese momento está tomando un opiáceo—.

Como se explicó antes, los bloqueantes de los receptores opioideos tales como la naloxona o la naltrexona interfieren la acción de los opiáceos. Los servicios de emergencia suelen disponer de drogas de este tipo para auxiliar a pacientes que han tomado una sobredosis de heroína, y así se han salvado muchas vidas.

**Figura 13.21** ▶ Buprenorfina como tratamiento de la adicción a los opiáceos

En el gráfico se representan los efectos del tratamiento con buprenorfina, con buprenorfina y naloxona o con una sustancia placebo sobre el ansia de opiáceos en adictos a estos en fase de recuperación.

(Modificado de Fudala, P. J., Bridge, T. P., Herbert, S., Williford, W. O., Chuang, C. N., Jonbes, K., Collins, J., Raisch, D., Casadonte, P., Goldsmith, R. J., Ling, W., Malkerneker, U., McNichols, L., Renner, J., Stine, S., Tusel, D. y el Buprenorphine/Naloxone Collaborative Study Group, New England. *Journal of Medicine*, 2003, 349, 949-958.)



Pero aunque un antagonista opioideo bloquee los efectos de la heroína, las investigaciones revisadas antes en este capítulo sugieren que debería *aumentar* el *ansia* de heroína.

Según se estudió previamente, los efectos reforzantes de la cocaína y la anfetamina se deben fundamentalmente al brusco aumento de los niveles de dopamina que producen estas drogas en el NAC. Las sustancias que bloquean los receptores de dopamina bloquean los efectos reforzantes de la cocaína y la anfetamina, pero también producen disforia y anhedonia. Las personas no suelen tolerar los sentimientos desagradables que producen estas sustancias, de manera que no son tratamientos útiles para los consumidores de cocaína y anfetamina. Las sustancias que *estimulan* los receptores de dopamina pueden reducir la dependencia de la cocaína o la anfetamina, pero son tan adictivas como las drogas a las que sustituyen y tienen los mismos efectos perjudiciales sobre la salud.

Una aproximación interesante al estudio de la adicción a la cocaína es la que sugiere un estudio de Carrera y cols. (1995), quienes acoplaron cocaína con una proteína extraña para el organismo y lograron estimular el sistema inmunitario de ratas para que desarrollara anticuerpos contra la cocaína. Los anticuerpos se unieron con las moléculas de cocaína e impidieron que cruzaran la barrera hematoencefálica. En consecuencia, estas ratas «inmunizadas contra la cocaína» eran menos sensibles a sus efectos activadores, y los niveles cerebrales de cocaína en dichos animales eran menores tras una inyección de la misma. Desde que se realizó este trabajo, se han llevado a cabo estudios con animales de vacunas contra la cocaína, la heroína, la metanfetamina y la nicotina (Costen y Owens, 2005; Cornuz y cols., 2008). Los resultados de estos estudios con animales y de ensayos clínicos con seres humanos son prometedores y se están realizando ensayos más amplios con seres humanos. Al menos en teoría, el tratamiento de las adicciones mediante inmunoterapia debería interferir solo la acción de la droga que se consume y no el funcionamiento normal de los mecanismos de refuerzo. Así pues, el tratamiento no debería disminuir la capacidad de experimentar el 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-vinílico (GVG), disminuía la cantidad de dopamina liberada en el NAC tras inyectar cocaína a una rata. Este hallazgo sugirió que el GVG podría reducir también los efectos reforzantes de la cocaína, y Dewey y cols (1998) encontraron que así era. Trataron previamente con GVG a babuinos y encontraron que los animales dejaban de aprender una respuesta de preferencia de lugar condicionada mediante cocaína. El GVG no es una droga

adictiva y se ha utilizado para el tratamiento de trastornos convulsivos tanto en adultos como en niños, de modo que parece un medicamento seguro. Sería interesante comprobar si el GVG resulta útil en el tratamiento de la adicción a la cocaína. Un diseño del estudio clínico sobre el uso de GVG para tratar la adicción a la cocaína y a la metanfetamina (un estudio preliminar realizado sin grupo de referencia con sustancia placebo) indica que la droga es prometedora y no parece producir efectos colaterales obvios (Brody, 2005).

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 de nicotina en el cerebro lo suficientemente alto para disminuir el ansia de nicotina. Una vez que el hábito de fumar ha disminuido, se puede disminuir la dosis de nicotina para que la persona deje la droga. Estudios cuidadosamente controlados han demostrado que la terapia de mantenimiento de nicotina, y no la administración de una sustancia placebo, es útil en el tratamiento de la dependencia de nicotina (Stolerman y Jarvis, 1995). No obstante, la terapia de mantenimiento de nicotina es más eficaz si forma parte de un programa de apoyo psicológico.

Una de las limitaciones del tratamiento del tabaquismo mediante mantenimiento con nicotina es que este método no proporciona un importante componente no nicotínico del acto de fumar: las sensaciones que produce el humo del cigarrillo en las vías aéreas. Como se mencionó antes en este capítulo, los estímulos asociados con la administración de drogas adictivas juegan un papel importante en el mantenimiento de un hábito adictivo. Fumadores que evaluaron el grado de placer proporcionado por bocanadas de cigarrillos normales y de otros sin nicotina en los siete primeros segundos, que es menos tiempo que el que necesita la nicotina para salir de los pulmones, penetrar en la sangre y llegar al cerebro, dijeron que una bocanada de un cigarrillo sin nicotina les producía sentimientos de euforia y satisfacción así como disminución del deseo de fumar igual de intensos. Por otra parte, si se bloquea la sensación del humo del cigarrillo en las vías aéreas inhalando un anestésico local, disminuye la satisfacción que produce fumar. Los cigarrillos sin nicotina no son un sustituto del todo adecuado de los cigarrillos normales, ya que la nicotina en sí misma —y no los otros componentes del humo— contribuye marcadamente a las sensaciones que se perciben en las vías aéreas. De hecho, el trimefanan, una sustancia que bloquea los receptores nicotínicos pero no atraviesa la barrera hematoencefálica,

disminuye los efectos sensitivos al fumar y reduce la satisfacción. Puesto que el trimetafan no interfiere los efectos de la nicotina sobre el cerebro, este hallazgo indica que los efectos centrales de la nicotina no son suficientes por sí mismos para mantener la adicción a la nicotina. En vez de ello, la combinación de una señal inmediata de los efectos sensitivos del humo del cigarrillo en las vías respiratorias y un efecto más aplazado, y más continuo, de la nicotina sobre el cerebro es lo que hace que el fumar sea tan adictivo (Naqvi y Bechara, 2005; Rose, 2006).

Antes se comentó en este capítulo que en estudios realizados con animales de laboratorio se ha demostrado que los cannabinoides endógenos están implicados en los efectos reforzantes de la nicotina así como en los de la marihuana. Un ensayo clínico reciente ha informado de que el rimonabant, una sustancia que bloquea los receptores CB1, resultó eficaz para ayudar a los fumadores a dejar su hábito (Henningfield y cols., 2005). Una de las ventajas significativas de la sustancia fue una disminución de la ganancia de peso que habitualmente se asocia con dejar de fumar, lo cual suele desanimar a los fumadores que están intentando dejarlo. Como se explicó en el Capítulo 7, los endocannabinoides estimulan la ingesta de alimentos, al parecer aumentando la liberación de HCM y de orexina. El bloqueo de los receptores CB1 suprime este efecto y ayuda a neutralizar los efectos de la privación de nicotina en dichas neuronas.

Otro fármaco, la anfebutamona (*bupropión*), es un antidepresivo que actúa como inhibidor de la recaptación de catecolaminas y se ha aprobado en muchos países para utilizarlo en el tratamiento de la adicción a la nicotina. Como se vio antes en este capítulo, Brody y cols. (2004) hallaron que los fumadores tratados con anfebutamona presentaban menor grado de actividad en la corteza prefrontal medial y decían sentir un ansia menos intensa cuando se les mostraban señales relacionadas con el tabaco.

Otro fármaco más, la *vareniclina*, se ha aprobado para su uso terapéutico en el tratamiento de la adicción a la nicotina. La vareniclina actúa como agonista parcial de los receptores nicotínicos, al igual que la buprenorfina actúa como agonista parcial de los receptores opioideos  $\mu$ . En tanto que agonista nicotínico parcial, la vareniclina mantiene un nivel de activación de los receptores nicotínicos moderado pero impide que un nivel elevado de nicotina proporcione un nivel excesivo de estimulación. La Figura 13.22 muestra los efectos del tratamiento con vareniclina y anfebutamona sobre los índices de abstinencia continuada de fumadores que participaron en un estudio con grupo de referencia tratado con sustancia placebo, de doble ciego y aleatorizado (Nides y cols., 2006). Al final del

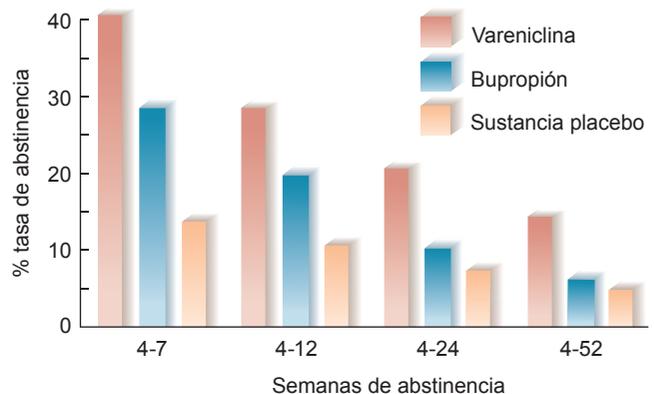
programa de tratamiento de 52 semanas de duración, el 14,4 por ciento de los fumadores tratados con vareniclina seguían sin fumar, en comparación con el 6,3 por ciento y el 4,9 por ciento de los fumadores tratados con anfebutamona y con sustancia placebo, respectivamente (véase la *Figura 13.22*).

Como se mencionó antes, varios estudios han demostrado que los antagonistas opioideos reducen el valor reforzante 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 opioideos endógenos y la activación de los receptores opioideos en el cerebro. Un estudio de Davidson, Swift y Fitz (1996) ilustra claramente dicho efecto. Los investigadores prepararon un estudio de doble anonimato con un grupo tratado con sustancia 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 se confirmó mediante pruebas de embarazo que las mujeres no estaban embarazadas. Se reunieron alrededor de una mesa en un bar-restaurant de la localidad para beber durante tres sesiones de dos horas con un intervalo de dos semanas. Durante varios días antes del encuentro, ingirieron cápsulas que contenían o bien naltrexona o bien una sustancia placebo inerte. Los resultados demostraron que la naltrexona aumentaba el tiempo que se tardaba en tomar el primer sorbo y en tomar una segunda copa, y que el nivel de alcohol en sangre de los participantes tratados con naltrexona eran más bajos al final de la sesión. En general,

**Figura 13.22** ▶ Vareniclina como tratamiento para el tabaquismo

El gráfico muestra el porcentaje de fumadores tratados con vareniclina, bupropión o una sustancia placebo que dejaron de fumar cigarrillos.

(Modificado de Nides, M., Oncken, C., Gonzales, D., Rennard, S. y cols. *Archives of Internal Medicine*, 2006, 166, 1.561-1.568.)



a quienes habían tomado naltrexona les pareció que sus bebidas no sabían muy bien —de hecho, algunos de ellos pidieron una bebida diferente tras tomar el primer trago—.

Estos resultados coinciden con los informes de que la naltrexona es eficaz como complemento de programas diseñados para tratar el consumo abusivo de alcohol. Por ejemplo, O'Brien, Volpicelli y Volpicelli (1996) comunicaron los resultados de dos programas a largo plazo en los que se utilizó naltrexona junto con terapias comportamentales más tradicionales. En ambos programas se halló que la administración de naltrexona elevaba significativamente la probabilidad de obtener resultados positivos. Como muestra la Figura 13.23, la naltrexona disminuyó el ansia de alcohol por parte de los participantes y aumentó el número de estos que consiguieron abstenerse de alcohol (véase la *Figura 13.23*). En la actualidad, muchos programas de tratamiento están utilizando la 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 Nuwayer, 1998). La naltrexona puede incluso reducir el ansia de fumar (Vewers, Daht y Tejwani, 1998).

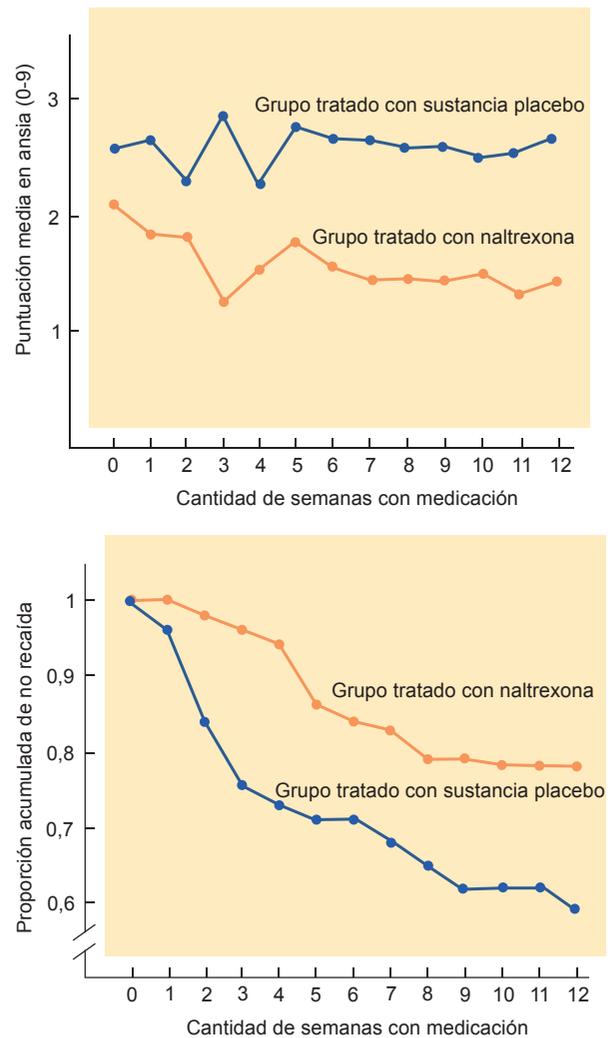
Otra sustancia más promete ser útil para tratar el alcoholismo. Como se expuso anteriormente, el alcohol actúa como agonista indirecto del receptor GABA<sub>A</sub> y como antagonista indirecto del receptor NMDA.

Se ha estudiado la capacidad del *acamprosato*, un antagonista del receptor NMDA que se ha utilizado en Europa para tratar los trastornos convulsivos, para controlar las crisis inducidas por abstinencia de alcohol. Los investigadores descubrieron que la sustancia tenía una ventaja inesperada: los pacientes con alcoholismo a quienes se les administró tendían menos a comenzar a beber de nuevo (Wickelgren, 1998). En un estudio de doble anonimato realizado en Europa se encontró que la combinación de acamprosato y naltrexona era más eficaz que cualquiera de estos fármacos por separado en el tratamiento de recuperación del alcoholismo (Soyka y Chick, 2003). El acamprosato se está evaluando en los EE UU como tratamiento para el alcoholismo (Buonopane y Petrakis, 2005).

**Figura 13.23** ▶ Naltrexona como tratamiento del alcoholismo

El gráfico muestra la puntuación media en ansia y la proporción de pacientes que dejaron de beber mientras recibían naltrexona o una sustancia placebo.

(Modificado de O'Brien, C. P., Volpicelli, L. A. y Volpicelli, J. R. *Alcohol*, 1996, 13, 35-39.)



## Resumen intermedio

### Tratamiento de la drogadicción

Aunque la drogadicción es difícil de tratar, los investigadores han elaborado 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. La buprenorfina, un agonista parcial del receptor opioideo  $\mu$ , reduce el

ansia de opiáceos. Puesto que no les atrae a los adictos a los opiáceos (especialmente cuando se combina con naltrexona), puede administrarla un médico en su consulta. El desarrollo de anticuerpos frente a la cocaína y la nicotina en seres humanos, y otras muchas drogas en ratas, apoya la posibilidad de que algún día se pueda inmunizar a las personas contra las drogas adictivas impidiendo que penetren en el cerebro. El GVG (GABA gamma-vinílico)

parece prometedor para tratar la adicción a la cocaína. Los chicles y parches transdérmicos que contienen nicotina ayudan a los fumadores a combatir su adicción. Sin embargo, las sensaciones que produce el humo del cigarrillo en las vías respiratorias juegan un papel importante en la adicción, y la administración por vía oral o transdérmica no proporcionan dichas sensaciones. El rimonabant, un antagonista de los receptores CB1, ayuda a dejar de fumar y reduce la probabilidad de engordar. Asimismo se ha demostrado que la anfebutamona (*bupropión*), un fármaco antidepressivo, ayuda a los fumadores a dejar su hábito. La vareniclina, un agonista parcial del receptor nicotínico, puede ser incluso más eficaz. El complemento farmacológico más eficaz para el tratamiento del alcoholismo parece ser la naltrexona, un bloqueante de

los receptores opioideos que reduce los efectos reforzantes de la droga. La eficacia de la naltrexona parece aumentar si se añade acamprosato, un antagonista de los receptores NMDA.

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, aunque 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

- Chambers, R. A., Taylor, J. R. y Potenza, M. N.: «Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: A critical period of addiction vulnerability». *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160, 1041-1052.
- Chao, J. y Nestler, E. J.: «Molecular neurobiology of drug addiction». *Annual Review of Medicine*, 2004, 55, 113-132.
- Ducci, F. y Goldman, D.: «Genetic approaches to addiction: Genes and alcohol». *Addiction*, 2008, 103, 1414-1428.
- Grilly, D. M.: *Drugs and Human Behavior*, 5ª ed. Boston: Allyn and Bacon, 2006.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C. y Nestler, E. J.: «Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory». *Annual Review of Neuroscience*, 2006, 29, 565-598.

- Kalivas, P. W. y O'Brien, C.: «Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity». *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33, 166-180.
- Kauer, J. A. y Malenka, R. C.: «Synaptic plasticity and addiction». *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, 8, 844-858.
- Meyer, J. S. y Quenzer, L. F.: *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2005.
- Vocci, F. J., Acri, J. y Elkashef, A.: «Medication development for addictive disorders: The state of the science». *American Journal of Psychiatry*, 2005, 162, 1.432-1.440.

## OTROS RECURSOS

Para ampliar la revisión y práctica del tema tratado en este capítulo, visite [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com). En *MyPsychKit* puede hacer tests de práctica y recibir un plan de estudio personalizado que le ayude en su revisión. También puede disponer de cantidad de animaciones, tutorías y

enlaces web. Incluso puede realizar la revisión utilizando la versión electrónica interactiva de este libro de texto. Para acceder a *MyPsychKit* ha de registrarse. Para más información, consulte en [www.mypsychkit.com](http://www.mypsychkit.com).

# Referencias

- Abelson, J. L., Curtis, G. C., Sagher, O., Albuher, R. C., et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 2005, 57, 510–516.
- Abercrombie, H. C., Schaefer, S. M., Larson, C. L., Oakes, T. R., et al. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport*, 1998, 9, 3301–3307.
- Abizaid, A., Liu, Z. W., Andrews, Z. B., Shanabrough, M., et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116, 3229–3239.
- Abrevalos, E., Shanmugasundararaj, S., Wilkemeyer, M. F., Dou, X., et al. An alcohol binding site on the neural cell adhesion molecule L1. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2008, 105, 371–375.
- 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. B., and Kleck, R. E. Effects of direct and averted gaze on the perception of facially communicated emotion. *Emotion*, 2005, 5, 3–11.
- 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.
- Adams, R. D., and Victor, M. *Principles of Neurology*. New York: McGraw-Hill, 1981.
- 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.
- Adler, C. M., Malhotra, A. K., Elman, I., Goldberg, T., et al. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 1999, 156, 1646–1649.
- Adolphs, R. Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 2002, 12, 169–177.
- 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., Gosselin, F., Buchanan, T. W., Tranel, D., et al. A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*, 2005, 433, 68–72.
- Adolphs, R., and Tranel, D. Intact recognition of emotional prosody following amygdala damage. *Neuropsychologia*, 1999, 37, 1285–1292.
- 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., et al. Recognition of facial 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.
- Agarwal, N., Pacher, P., Tegeder, I., Amaya, F., Constantin, C. E., et al. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nature Neuroscience*, 2007, 10, 870–879.
- 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, L., Etcoff, N., Ariely, D., Chabris, C. F., et al. Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron*, 2001, 32, 537–551.
- Alain, C., He, Y., and Grady, C. The contribution of the inferior parietal lobe to auditory spatial working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2008, 20, 285–295.
- Albrecht, D. G. Analysis of visual form. Doctoral dissertation, University of California, Berkeley, 1978.
- Alexander, G. M. An evolutionary perspective of sex-typed toy preferences: Pink, blue, and the brain. *Archives of Sexual Behavior*, 2003, 32, 7–14.
- Alexander, G. M., and Hines, M. Sex differences in response to children's toys in nonhuman primates (*Cercopithecus aethiops sabaeus*). *Evolution and Human Behavior*, 2002, 23, 467–479.
- Alexander, M. P., Fischer, R. S., and Friedman, R. Lesion localization in apractic agraphia. *Archives of Neurology*, 1992, 49, 246–251.
- Alirezai, M., Watry, D. D., Flynn, C. F., Kiesses, W. B., et al. Human immunodeficiency virus-1/surface glycoprotein 120 induces apoptosis through RNA-activated protein kinase signaling in neurons. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 11047–11055.
- 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, USA*, 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., Puce, A., and McCarthy, G. Social perception from visual cues: Role of the STS region. *Trends in Cognitive Science*, 2000, 4, 267–278.
- Allman, J. M. *Evolving Brains*. New York: Scientific American Library, 1999.
- 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. The amygdala, social behavior, and danger detection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003, 1000, 337–347.
- Amaral, D. G., Price, J. L., Pitkänen, A., and Carmichael, S. T. Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*, edited by J. P. Aggleton. New York: Wiley-Liss, 1992.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
- 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.
- Anders, S., Birbaumer, N., Sadowski, B., Erb, M., Mader, I., Grodd, W., and Lotze, M. Parietal somatosensory association cortex mediates affective blindsight. *Nature Neuroscience*, 2004, 7, 339–340.
- Anderson, A. K., and Phelps, E. A. 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, 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., Barrash, J., Bechara, A., and Tranel, D. Impairments of emotion and real-world complex behavior following childhood- or adult-onset damage to ventromedial prefrontal cortex. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2006, 12, 224–235.
- 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.
- Andrews, N., Miller, E., Grant, A., Stowe, J., Osborne, V., and Taylor, B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: A retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics*, 2004, 114, 584–591.
- 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.
- Annese, J., Gazzaniga, M. S., and Toga, A. W. Localization of the human cortical visual area MT based on computer aided histological analysis. *Cerebral Cortex*, 2005, 15, 1044–1053.
- Anonymous. Effects of sexual activity on beard growth in man. *Nature*, 1970, 226, 867–870.
- Anzai, A., Peng, X., and Van Essen, D. C. Neurons in monkey visual area V2 encode combinations of orientations. *Nature Neuroscience*, 2007, 10, 1313–1321.
- Apkarian, A. V., Sosa, Y., Krauss, B. R., Thomas, P. S., et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain*, 2004a, 108, 129–136.
- Apkarian, A. V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *Journal of Neuroscience*, 2004b, 24, 10410–10415.
- Arancio, O., Kandel, E. R., and Hawkins, R. D. Activity-dependent long-term enhancement of transmitter release by presynaptic 3',5'-cyclic GMP in cultured hippocampal neurons. *Nature*, 1995, 376, 74–80.
- 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.
- Ariyasu, H., Takaya, K., Tagami, T., Ogawa, Y., et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001, 86, 4753–4758.
- Arnason, B. G. Immunologic therapy of multiple sclerosis. *Annual Review of Medicine*, 1999, 50, 291–302.
- Arnott, S. T., Binns, M. A., Grady, C. L., and Alain, C. Assessing the auditory dual-pathway model in humans. *Neuroimage*, 2004, 22, 401–408.
- Arnsten, A. F. T. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: Circuits and pathways. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006, 67 (Suppl. 8), 7–12.
- Arnsten, A. F. T., and Li, B.-M. Neurobiology of executive functions: Catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biological Psychiatry*, 2005, 57, 1377–1384.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., and Poldrack, R. A. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Science*, 2004, 8, 170–177.

- Aronson, B. D., Bell-Pedersen, D., Block, G. D., Bos, N. P. A., et al. Circadian rhythms. *Brain Research Reviews*, 1993, 18, 315–333.
- Arora, S., and Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity: A review. *Neuropeptides*, 2006, 40, 375–401.
- Arrasate, M., Mitra, S., Schweitzer, E. S., Segal, M. R., and Finkbeiner, S. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature*, 2004, 431, 747–748.
- Arroyo, S., Lesser, R. P., Gordon, B., Uematsu, S., et al. 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., et al. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: A multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Research*, 2001, 103, 1–14.
- Astafiev, S. V., Shulman, G. L., Stanley, C. M., Snyder, A. Z., et al. Functional organization of human intraparietal and frontal cortex for attending, looking, and pointing. *Journal of Neuroscience*, 2003, 23, 4689–4699.
- 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*, 1981, 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.
- 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.
- Auerbach, J., Geller, V., Lezer, S., Shinwell, E., et al. Dopamine D4 receptor (D4DR) and serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) polymorphisms in the determination of temperament in 2-month-old infants. *Molecular Psychiatry*, 1999, 4, 369–373.
- Autism Genome Project Consortium. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nature Genetics*, 2007, 39, 319–328.
- Avenet, P., and Lindemann, B. Perspectives of taste reception. *Journal of Membrane Biology*, 1989, 112, 1–8.
- 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.
- Ayala, R., Shu, T., and Tsai, L.-H. Trekking across the brain: The journal of neuronal migration. *Cell*, 2007, 128, 29–43.
- Aziz-Zadeh, L., Cattaneo, L., Rochat, M., and Rizzolatti, G. Covert speech arrest induced by rTMS over both motor and nonmotor left hemisphere frontal sites. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2005, 17, 928–938.
- Baddeley, A. D. Memory: Verbal and visual subsystems of working memory. *Current Biology*, 1993, 3, 563–565.
- 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.
- Bagnasco, M., Tulipano, G., Melis, M. R., Argiolas, A., et al. Endogenous ghrelin is an orexigenic peptide acting in the arcuate nucleus in response to fasting. *Regulatory Peptides*, 2003, 28, 161–167.
- Bai, F. L., Yamano, M., Shiotani, Y., Emson, P. C., et al. An arcuate-paraventricular and -dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y-containing system which lacks noradrenaline in the rat. *Brain Research*, 1985, 331, 172–175.
- Bailey, A. The biology of autism. *Psychological Medicine*, 1993, 23, 7–11.
- Bailey, C. H., Kandel, E. R., and Si, K. The persistence of long-term memory: A molecular approach to self-sustaining changes in learning-induced synaptic growth. *Neuron*, 2004, 44, 49–57.
- Bailey, J. M., and Pillard, R. C. A genetic study of male sexual orientation. *Archives of General Psychiatry*, 1991, 48, 1089–1096.
- 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, C. I., Behrman, M., and Olson, C. R. Impact of learning on representation of parts and wholes in monkey Inferotemporal cortex. *Nature Neuroscience*, 2002, 5, 1210–1216.
- Baker, C. I., Hutichson, T. L., and Kanwisher, N. Does the fusiform face area contain subregions highly selective for nonfaces? *Nature Neuroscience*, 2007, 10, 3–4.
- Baldessarini, R. J. *Chemotherapy in Psychiatry*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1977.
- 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.
- Bandell, M., Macpherson, L. J., and Patapoutian, A. From chills to chilis: Mechanisms for thermosensation and chemesthesis via thermoTRPs. *Current Opinion in Neurobiology*, 2007, 17, 490–497.

- 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., et al. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*, 1996, 17, 305–311.
- 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.
- Bard, F., Cannon, C., Barbour, R., Burke, R. L., et al. Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nature Medicine*, 2000, 6, 916–919.
- Bart, G., Kreek, M. J., Ott, J., LaForge, K. S., Proudnikov, D., Polla, L., and Heilig, M. Increased attributable risk related to a functional  $\mu$ -opioid receptor gene polymorphism in association with alcohol dependence in central Sweden. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30, 417–422.
- Bartels, A., and Zeki, S. The neural basis of romantic love. *Neuroreport*, 2000, 27, 3829–3834.
- Bartels, A., and Zeki, S. The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage*, 2004, 21, 1155–1166.
- 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.
- Basheer, R., Strecker, R. E., Thakkar, M. M., and McCarley, R. W. Adenosine and sleep–wake regulation. *Progress in Neurobiology*, 2004, 73, 379–396.
- Batterham, R. L., Cowley, M. A., Small, C. J., Herzog, H., et al. Gut hormone PYY<sub>3–36</sub> physiologically inhibits food intake. *Nature*, 2002, 418, 650–654.
- Batterham, R. L., ffytche, D. H., Rosenthal, J. M., Zelaya, R. O., et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*, 2007, 450, 106–109.
- Bautista, D. M., Jordt, S.-E., Nikai, T., Tsuruda, P. R., et al. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell*, 2006, 124, 1269–1282.
- Bautista, D. M., Siemens, J., Glazer, J. M., Tsuruda, P. R., et al. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature*, 2007, 448, 204–208.
- Bayley, P. J., Frascino, J. C., and Squire, L. R. Robust habit learning in the absence of awareness and independent of the medial temporal lobe. *Nature*, 2005, 436, 550–553.
- 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 Behaviour*, 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.
- 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., 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.
- 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, D., and Everitt, B. J. Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. *Neuron*, 2008, 57, 432–441.
- Bell, A. P., Weinberg, M. S., and Hammersmith, S. K. *Sexual Preference: Its Development in Men and Women*. Bloomington: Indiana University Press, 1981.
- Ben Mamou, C., Gamache, K., and Nader, K. NMDA receptors are critical for unleashing consolidated auditory fear memories. *Nature Neuroscience*, 2006, 9, 1237–1239.
- Benchenane, K., López-Atalaya, J. P., Fernández-Monreal, M., Touzani, O., and Vivien, D. Equivocal roles of tissue-type plasminogen activator in stroke-induced injury. *Trends in Neuroscience*, 2004, 27, 155–160.
- Bendor, D., and Wang, X. Cortical representations of pitch in monkeys and humans. *Current Opinion in Neurobiology*, 2006, 16, 391–399.
- Benedetti, F., Arduino, C., and Amanzio, M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *Journal of Neuroscience*, 1999, 19, 3639–3648.
- Benington, J. H., Kodali, S. K., and Heller, H. C. Monoaminergic and cholinergic modulation of REM-sleep timing in rats. *Brain Research*, 1995, 681, 141–146.
- Bennett, D. A., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Evans, D. A., et al. Education modifies the relation of AD pathology to

- level of cognitive function in older persons. *Neurology*, 2003, 60, 1909–1915.
- Bensimon, G., Lacomblez, L., and Meininger, V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *New England Journal of Medicine*, 1994, 330, 585–591.
- Benson, D. L., Colman, D. R., and Huntley, G. W. Molecules, maps and synapse specificity. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2001, 2, 899–909.
- Ben-Tovim, D. I. Eating disorders: Outcome, prevention, and treatment of eating disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 2003, 16, 65–69.
- Berenbaum, S. A., and Resnick, S. M. Early androgen effects on aggression in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*, 1997, 22, 505–515.
- Bergasa, N. V. The pruritis of cholestasis. *Journal of Hepatology*, 2005, 43, 1078–1088.
- Berkovic, S. F., Mulley, J. C., Scheffer, I. E., and Petrou, S. Human epilepsies: Interaction of genetic and acquired factors. *Trends in Neurosciences*, 2006, 29, 391–397.
- 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.
- Berridge, C. W., Devilbiss, D. M., Andrzejewski, M. E., Arnsten, A. F. T., et al. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biological Psychiatry*, 2006, 60, 1111–1120.
- 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.
- Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Racchi, R., and Leone, S. Paracetamol: New vistas of an old drug. *CNS Drug Review*, 2006, 12, 250–275.
- 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.
- Bi, A., Cui, J., Ma, Y.-P., Olshevskaya, E., Pu, M., Dizhoor, A. M. and Pan, A.-H. Ectopic expression of a microbial-type rhodopsin restores visual responses in mice with photoreceptor degeneration. *Neuron*, 2006, 50, 23–33.
- Billings, L. M., Green, K. N., McGaugh, J. L., and LaFerla, F. M. Learning decreases A $\beta$ \*56 and tau pathology and ameliorates behavioral decline in 3xTg-AD mice. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 751–761.
- Bisiach, E., and Luzzatti, C. Unilateral neglect of representational space. *Cortex*, 1978, 14, 129–133.
- Bissière, S., Humeau, Y., and Luthi, A. Dopamine gates LTP induction in lateral amygdala by suppressing feedforward inhibition. *Nature Neuroscience*, 2003, 6, 587–592.
- Blair, R. J. R. The amygdala and ventromedial prefrontal cortex: Functional contributions and dysfunction in psychopathy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 2008, 363, 2557–2565.
- 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 progesterin 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., 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*, 1973, 232, 331–356.
- Blumenfeld, R. S., and Ranganath, C. Dorsolateral prefrontal cortex promotes long-term memory formation through its role in working memory organization. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26, 916–925.
- 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.
- Bobrow, D., and Bailey, M. J. Is male homosexuality maintained via kin selection? *Evolution and Human Behavior*, 2001, 22, 361–368.
- 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., Saper, C. B., Ferman, T. J., et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 2007, 130, 2770–2788.
- Bogaert, A. F. Biological versus nonbiological older brothers and men's sexual orientation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2006, 103, 10771–10774.
- Bohbot, V. D., Lerch, J., Thorndyraft, B., Iaria, G., and Zijdenbos, A. P. Gray matter differences correlate with spontaneous strategies in a human virtual navigation task. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 10078–10083.

- Boksa, P. Animal models of obstetric complications in relation to schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 2004, 45, 1–17.
- Bolla, K., Ernst, M., Kiehl, K., Mouratidis, M., et al. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 2004, 16, 456–464.
- Bolwig, T. G., Woldbye, D. P., and Mikkelsen, J. D. Electroconvulsive therapy as an anticonvulsant: A possible role of neuropeptide Y (NPY). *Journal of ECT*, 1999, 15, 93–101.
- 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.
- Boodman, S. G. Hungry in the dark: Some sleepers don't wake up for their strange nighttime binges. *Washington Post*, Sept. 7, 2004, HE01.
- Booth, F. W., and Neuffer, P. D. Exercise controls gene expression. *American Scientist*, 2005, 93, 28–35.
- 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, USA*, 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, valence, and measurement technique. *Neuropsychologia*, 1998, 36, 1209–1215.
- Bossy-Wetzel, E., Schwarzenbacher, R., and Lipton, S. A. Molecular pathways to neurodegeneration. *Nature Medicine*, 2004, 10, S2–S9.
- Bouchard, C., Tremblay, A., Despres, J. P., Nadeau, A., et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *New England Journal of Medicine*, 1990, 322, 1477–1482.
- Boulos, Z., Campbell, S. S., Lewy, A. J., Terman, M., et al. Light treatment for sleep disorders: Consensus report. 7: Jet-lag. *Journal of Biological Rhythms*, 1995, 10, 167–176.
- Bourne, J., and Harris, K. M. Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? *Current Opinion in Neurobiology*, 2007, 17, 381–386.
- Boussaoud, D., Desimone, R., and Ungerleider, L. G. Visual topography of area TEO in the macaque. *Journal of Comparative Neurology*, 1991, 306, 554–575.
- Bouton, M. E., and King, D. A. Contextual control of the extinction of conditioned fear: Tests for the associative value of the context. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 1983, 9, 248–265.
- Bouvier, S. E., and Engel, S. A. Behavioral deficits and cortical damage loci in cerebral achromatopsia. *Cerebral Cortex*, 2006, 16, 183–191.
- 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.
- Boyden, E. S., Zhang, F., Bamberg, E., Nagel, G., and Deisseroth, K. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nature Neuroscience*, 2005, 8, 1263–1268.
- 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.
- Brackett, N. L., Ferrell, S. M., Aballa, T. C., Amador, M. J., et al. An analysis of 653 trials of penile vibratory stimulation in men with spinal cord injury. *Journal of Urology*, 1998, 159, 1931–1934.
- 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.
- Brady, K. T., and Sinha, R. Co-occurring mental and substance use disorders: The neurobiological effects of chronic stress. *American Journal of Psychiatry*, 2005, 162, 1483–1493.
- Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesensten, N. J., Gwadrly, F., et al. Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science*, 1998, 279, 91–95.
- Braun, S. New experiments underscore warnings on maternal drinking. *Science*, 1996, 273, 738–739.
- Bray, G. A. Drug treatment of obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1992, 55, 538S–544S.
- Bray, G. A., Nielsen, S. J., and Popkin, B. M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, 79, 537–543.
- 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.
- Breier, A., Su, T.-P., Saunders, R., Carson, R. E., et al. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: Evidence from a novel positron emission tomography method. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1997, 94, 2569–2574.
- Bremner, J. D. Does stress damage the brain? *Biological Psychiatry*, 1999, 45, 797–805.
- Brennan, P. A., and Keverne, E. B. Something in the air? New insights into mammalian pheromones. *Current Biology*, 2004, 14, R81–R89.
- 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., DiBiase, R., Loundes, D. D., and Doherty, P. C. Prolactin stimulation of maternal behavior in female rats. *Science*, 1985, 227, 782–784.
- Bridges, R. S., Rigerio, B. A., Byrnes, E. M., Yang, L., and Walker, A. M. Central infusions of the recombinant human prolactin receptor antagonist, S179D-PRL, delay the onset of maternal behavior in steroid-primed, nulliparous female rats. *Endocrinology*, 2001, 142, 730–739.
- Bridges, R. S., Robertson, M. C., Shiu, R. P. C., Sturgis, J. D., Henriquez, B. M., and Mann, P. E. Central lactogenic regulation of maternal behavior in rats: Steroid dependence, hormone specificity, and behavioral potencies of rat prolactin and rat placental lactogen I. *Endocrinology*, 1997, 138, 756–763.
- Brisbare-Roch, C., Dingemans, J., Koberstein, R., Hoever, P., et al. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nature Medicine*, 2007, 13, 150–155.
- 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.
- 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.
- Brodie, J. D., Figueroa, E., Laska, E. M., and Dewey, S. L. Safety and efficacy of  $\gamma$ -vinyl GABA (GVG) for the treatment of methamphetamine and/or cocaine addiction. *Synapse*, 2005, 55, 122–125.
- Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Lee, G., Smith, E., et al. Attenuation of cue-induced cigarette craving and anterior cingulate cortex activation in bupropion-treated smokers: A preliminary study. *Psychiatry Research*, 2004, 130, 269–281.
- Brolin, R. E. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *Journal of the American Medical Association*, 2002, 288, 2793–2796.
- Brown, A. M., Tekkök, S. B., and Ransom, B. R. Energy transfer from astrocytes to axons: The role of CNS glycogen. *Neurochemistry International*, 2004, 45, 529–536.
- Brown, A. S., Hooton, J., Schaefer, C. A., Zhang, H., et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry*, 2004, 161, 889–895.
- Brown, A. S., Schaefer, C. A., Wyatt, R. J., Begg, M. D., et al. Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159, 1528–1533.
- Brown, A. S. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 2006, 32, 200–202.
- Brown, R. E., Stevens, D. R., and Haas, H. L. The physiology of brain histamine. *Progress in Neurobiology*, 2001, 63, 637–672.
- Brown, S., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Laird, A. R., and Fox, P. T. Stuttered and fluent speech production: An ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 2005, 25, 105–117.
- 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.
- 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., Bihrlé, 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.
- Bruijn, L. I., Miller, T. M., and Cleveland, D. W. Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. *Annual Review of Neuroscience*, 2004, 27, 723–749.
- Brüning, J. C., Gautam, D., Burks, D. J., Gillette, J., et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*, 2000, 289, 2122–2125.
- Brunson, K. L., Kramér, E., Lin, B., Chen, Y., et al. Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 9328–9338.
- Buccino, G., Riggio, L., Melli, G., Binkofski, F., et al. Listening to action-related sentences modulates the activity of the motor system: A combined TMS and behavioral study. *Cognitive Brain Research*, 2005, 24, 355–363.
- Buccino, G., Vogt, S., Ritz, A., Fink, G. R., et al. Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: An event-related fMRI study. *Neuron*, 2004, 42, 323–334.
- Buchsbaum, M. S., Gillin, J. C., Wu, J., Hazlett, E., et al. Regional cerebral glucose metabolic rate in human sleep assessed by positron emission tomography. *Life Sciences*, 1989, 45, 1349–1356.
- Buck, L. Information coding in the vertebrate olfactory system. *Annual Review of Neuroscience*, 1996, 19, 517–544.

- Buck, L., and Axel, R. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell*, 1991, 65, 175–187.
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: Evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 7709–7717.
- Budka, H., Almer, G., Hainfellner, J. A., Brücke, T., and Jellinger, K. The Austrian FFI cases. *Brain Pathology*, 1998, 8, 554.
- Bueler, H., Aguzzi, A., Sailer, A., Grenier, R. A., et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell*, 1993, 73, 1339–1347.
- Buhmann, C., Glauche, V., Sturenburg, H. J., Oechsner, M., et al. Pharmacologically modulated fMRI-cortical responsiveness to levodopa in drug-naïve hemiparkinsonian patients. *Brain*, 2003, 126, 451–461.
- Bullivant, S. B., Sellergren, S. A., Stern, K., Spencer, N. A., et al. Women's sexual experience during the menstrual cycle: Identification of the sexual phase by noninvasive measurement of luteinizing hormone. *Journal of Sex Research*, 2004, 41, 82–93.
- Bunyard, L. B., Katzel, L. I., Busby-Whitehead, M. J., Wu, Z., and Goldberg, A. P. Energy requirements of middle-aged men are modifiable by physical activity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1998, 68, 1136–1142.
- Buonopane, A., and Petrakis, I. L. Pharmacotherapy of alcohol use disorders. *Substance Use and Misuse*, 2005, 40, 2001–2020.
- Buxbaum, L. J., Glosser, G., and Coslett, H. B. Impaired face and word recognition without object agnosia. *Neuropsychologia*, 1999, 37, 41–50.
- Byne, W., Tobet, S., Mattiace, L. A., Lasco, M. S., et al. The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: An investigation of variation with sex, sexual orientation, and HIV status. *Hormones and Behavior*, 2001, 40, 85–92.
- Cabanac, M., and LaFrance, L. Facial consummatory responses in rats support the ponderostat hypothesis. *Physiology and Behavior*, 1991, 50, 179–183.
- Cadet, J. L., Jayanthi, S., and Deng, X. Speed kills: Cellular and molecular bases of methamphetamine-induced nerve terminal degeneration and neuronal apoptosis. *FASEB Journal*, 2003, 17, 1775–1788.
- 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., et al. Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1996, 93, 8016–8021.
- Calder, A. J., Keane, J., Manes, F., Anntoun, N., and Young, A. W. Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nature Neuroscience*, 2000, 3, 1077–1078.
- Calder, A. J., Young, A. W., Rowland, D., Perrett, D. I., et al. Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: Differentially severe impairment of fear. *Cognitive Neuropsychology*, 1996, 13, 699–745.
- Calvo-Merino, B., Glaser, D. E., Grèzes, J., Passingham, R. E., and Haggard, P. Action observation and acquired motor skills: An fMRI study with expert dancers. *Cerebral Cortex*, 2005, 15, 1243–1249.
- 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.
- Camperio-Ciani, A., Corna, F., and Capiluppi, C. Evidence for maternally inherited factors favouring male homosexuality and promoting female fecundity. *Proceedings of the Royal Society of London B*, 2004, 271, 2217–2221.
- 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. B., and Murray, R. M. Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159, 1080–1092.
- Cannon, W. B. The James-Lange theory of emotions: A critical examination and an alternative. *American Journal of Psychology*, 1927, 39, 106–124.
- 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., et al. 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., et al. 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.
- Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M. C., Mazziotta, J. C., and Lenzi, G. L. Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2003, 100, 5497–5502.

- Carrera, M. R., Ashley, J. A., Parsons, L. H., Wirsching, P., et al. 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.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 2003, 301, 386–389.
- Castelli, F., Frith, C., Happé, F., and Frith, U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, 2002, 125, 1839–1849.
- Catani, M., Jones, D. K., and ffytche, D. H. Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology*, 2005, 57, 8–16.
- Caterina, M. J., Leffler, A., Malmberg, A. B., Martin, W. J., et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*, 2000, 288, 306–313.
- Cavaco, S., Anderson, S. W., Allen, J. S., Castro-Caldas, A., and Damasio, H. The scope of preserved procedural memory in amnesia. *Brain*, 2004, 127, 1863–1867.
- 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., and Bini, L. Electric shock treatment. *Bollettino ed Atti della Accademia Medica di Roma*, 1938, 64, 36.
- Chambers, R. A., Taylor, J. R., and Potenza, M. N. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: A critical period of addiction vulnerability. *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160, 1041–1052.
- Chaminade, T., Meltzoff, A. N., and Decety, J. An fMRI study of imitation: Action representation and body schema. *Neuropsychologia*, 2005, 43, 115–127.
- Chan, J. L., Mun, E. C., Stoyneva, V., Mantzoros, C. S., and Goldfine, A. B. Peptide YY levels are elevated after gastric bypass surgery. *Obesity*, 2006, 14, 194–198.
- Chandler, L. J., Harris, R. A., and Crews, F. T. Ethanol tolerance and synaptic plasticity. *Trends in Pharmacological Science*, 1998, 19, 491–495.
- Chaney, M. A. Side effect of intrathecal and epidural opioids. *Canadian Journal of Anaesthesiology*, 1995, 42, 891–903.
- Chatterjee, S., and Callaway, E. M. Parallel colour-opponent pathways to primary visual cortex. *Nature*, 2003, 426, 668–671.
- 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., et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 1999, 98, 437–451.
- Chen, G., Greengard, P., and Yan, Z. Potentiation of NMDA receptor currents by dopamine D<sub>1</sub> receptors in prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2004, 101, 2596–2600.
- Chen, J., Marmer, R., Pulles, A., Paredes, W., and Gardner, E. L. Ventral tegmental microinjection of delta<sup>9</sup>-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<sup>9</sup>-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., Landau, S., Sham, P., and Fombonne, E. No evidence for links between autism, MMR and measles virus. *Psychological Medicine*, 2004, 3, 543–553.
- 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.
- 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.
- Cheng, M. Y., Bullock, C. M., Li, C., Lee, A. G., et al. Prokineticin 2 transmits the behavioural circadian rhythm of the suprachiasmatic nucleus. *Nature*, 2002, 417, 405–410.
- Chenn, A., and Walsh, C. A. Regulation of cerebral cortical size by control of cell cycle exit in neural precursors. *Science*, 2002, 297, 365–369.
- Cho, M. M., DeVries, A. C., Williams, J. R., and Carter, C. S. The effects of oxytocin and vasopressin on partner preferences in male and female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behavioral Neuroscience*, 1999, 113, 1071–1079.
- Chou, I.-H., and Narasimhan, K. Neurobiology of addiction. *Nature Neuroscience*, 2005, 8, 1427.
- 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.
- Chubb, J. E., Bradshaw, N. J., Soares, D. C., Porteous, D. J., and Millar, J. K. The DISC locus in psychiatric illness. *Molecular Psychiatry*, 2008, 13, 36–64.
- 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., et al. 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.
- Cnattingius, S., Hultman, C. M., Dahl, M., and Sparen, P. Very preterm birth, birth trauma, and the risk of anorexia nervosa among girls. *Archives of General Psychiatry*, 1999, 56, 634–638.
- 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.
- 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, C., Kodas, E., and Griebel, G. CB<sub>1</sub> receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2005, 81, 387–395.
- 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.
- Cohen-Bendahan, C. C., Buitelaar, J. K., van Goozen, S. H. M., Orlebeke, J. F., et al. Is there an effect of prenatal testosterone on aggression and other behavioral traits? A study comparing same-sex and opposite-sex twin girls. *Hormones and Behavior*, 2005, 47, 230–237.
- Cohen-Bendahan, C. C., van de Beek, C., and Berenbaum SA. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: Methods and findings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2005, 29, 353–384.
- Colapinto, J. *As Nature Made Him: The Boy Who Was Raised as a Girl*. New York: HarperCollins, 2000.
- Cole, B. J., and Koob, G. F. Propranolol antagonizes the enhanced conditioned fear produced by corticotropin releasing factor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1988, 247, 901–910.
- Cole, J. Empathy needs a face. *Journal of Consciousness Studies*, 2001, 8, 51–68.
- 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.
- Comuzzie, A. G., and Allison, D. B. The search for human obesity genes. *Science*, 1998, 280, 1374–1377.
- Connellan, J., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Batki, A., and Ahluwalia, J. Sex differences in human neonatal social perception. *Infant Behavior and Development*, 2001, 48, 1411–1416.
- Connolly, J. D., Andersen, R. A., and Goodale, M. A. fMRI evidence for a “parietal reach region” in the human brain. *Experimental Brain Research*, 2003, 153, 140–145.
- Conway, B. R., Moeller, S., and Tsao, D. Y. Specialized color modules in macaque extrastriate cortex. *Neuron*, 2007, 56, 560–573.
- Coolen, L. M., Allard, J., Truitt, W. A., and McKenna, K. E. Central regulation of ejaculation. *Physiology and Behavior*, 2004, 83, 203–215.
- 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.
- Cooper, J. A. A mechanism for inside-out lamination in the neocortex. *Trends in Neurosciences*, 2008, 32, 113–119.
- 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.
- Copeland, B. J., and Pillsbury, H. C. Cochlear implantation for the treatment of deafness. *Annual Review of Medicine*, 2004, 55, 157–167.
- Corey, D. P., Garcia-Añoveros, J., Holt, J. R., Kwan, K. Y., et al. TRPA1 is a candidate for the mechanosensitive transduction channel of vertebrate hair cells. *Nature*, 2004, 432, 723–730.
- 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.
- Cornuz, J., Zwahlen, S., Jungi, W. G., Osterwalder, J., et al. A vaccine against nicotine for smoking cessation: A randomized controlled trial. *PLoS One*, 2008, 3, e2547.
- 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., et al. Cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor knockout mice fail to self-administer morphine but not other drugs of abuse. *Behavioural Brain Research*, 2001, 118, 61–65.
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., and Christie, L.-A. Exercise builds brain health: Key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neuroscience*, 2007, 30, 464–472.
- 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., Pierce, K., Schumann, C. M., Redcay, E., et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron*, 2007, 56, 399–413.
- Courchesne, E., Redcay, E., Morgan, J. T., and Kennedy, D. P. Autism at the beginning: Microstructural and growth abnormalities underlying the cognitive and behavioral phenotype of autism. *Development and Psychopathology*, 2005, 17, 577–597.

- Court, J., Bergh, C., and Södersten, P. Mandometer treatment of Australian patients with eating disorders. *Medical Journal of Australia*, 2008, 288, 120–121.
- 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.
- Cowley, M. A., Smith, R. G., diano, S., Tschöp, M., et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, 2003, 37, 649–661.
- 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.
- Cox, D., Meyers, E., and Sinha, P. Contextually evoked object-specific responses in human visual cortex. *Science*, 2004, 304, 115–117.
- Cox, J. J., Reimann, F., Nicholas, A. K., Thornton, G., et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*, 2006, 444, 894–898.
- 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.
- Criado, J. R., Sanchez-Alavez, M., Conti, B., Giacchino, J. L., et al. Mice devoid of prion protein have cognitive deficits that are rescued by reconstitution of PrP in neurons. *Neurobiology of Disease*, 2005, 19, 255–265.
- Crow, T. J. How and why genetic linkage has not solved the problem of psychosis: Review and hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 2007, 164, 13–21.
- 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.
- Culham, J. C., and Kanwisher, N. Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 157–163.
- Culotta, E., and Koshland, D. E. NO news is good news. *Science*, 1992, 258, 1862–1865.
- Cunningham, J. T., Beltz, T. G., Johnson, R. F., and Johnson, A. K. The effects of ibotenate lesions of the median preoptic on experimentally induced and circadian drinking behaviors in rats. *Brain Research*, 1992, 580, 325–330.
- Czerniczyniec, A., Bustamante, J., and Arnaiz-Lores, S. Improvement of mouse brain mitochondrial function after deprenyl treatment. *Neuroscience*, 2007, 144, 685–693.
- Czisch, M., Wehrle, R., Kaufmann, C., Wetter, T. C., et al. Functional MRI during sleep: BOLD signal decreases and their electrophysiological correlates. *European Journal of Neuroscience*, 2004, 20, 566–574.
- Daban, C., Martinez-Aran, A., Cruz, N., and Vieta, E. Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 2008, 110, 1–15.
- 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.
- Daglish, M. R., Weinstein, A., Malizia, A. L., Wilson, S., et al. Functional connectivity analysis of the neural circuits of opiate craving: “More” rather than “different”? *NeuroImage*, 2003, 20, 1964–1970.
- Dallos, P. The active cochlea. *Journal of Neuroscience*, 1992, 12, 4575–4585.
- 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., Damasio, H., and Van Hoesen, G. W. Prosopagnosia: Anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology*, 1982, 32, 331–341.
- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 2000, 3, 1049–1056.
- 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., 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.
- Dani, J. A., and Harris, R. A. Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness. *Nature Neuroscience*, 2005, 8, 1465–1470.
- 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.
- Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., et al. Understanding emotions in others: Mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience*, 2006, 9, 28–30.
- Darwin, C. *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. Chicago: University of Chicago Press, 1872/1965.
- 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.
- Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E. F., and McGrath, J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2003, 29, 587–593.
- 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-potentiated startle: Implications for animal models of anxiety. *Trends in Pharmacological Sciences*, 1992, 13, 35–41.
- 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.
- Dawson, T. M., and Dawson, V. L. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science*, 2003, 302, 819–822.
- Day, J. J., Roitman, M. F., Wightman, R. M., and Carelli, R. M. Associative learning mediates dynamic shifts in dopamine signaling in the nucleus accumbens. *Nature Neuroscience*, 2007, 10, 1020–1028.
- de Castro, J. M. The control of eating behavior in free-living humans. In *Neurobiology of Food and Fluid Intake*, 2nd ed., edited by E. Stricker and S. Woods. New York: Plenum Publishers, 2004.
- de Charms, R. C., Maeda, F., Glover, G. H., Ludlow, D., et al. Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2005, 102, 18626–18631.
- de Gelder, B. Towards the neurobiology of emotional body language. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2006, 7, 242–249.
- 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 Jonge, F. H., Louwerse, A. L., Ooms, M. P., Evers, P., et al. 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 Kloet, E. R., Joëls, M., and Holsboer, F. Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2005, 6, 463–475.
- De Ocampo, J., Foldvary, N., Dinner, D. S., and Golish, J. *Sleep Medicine*, 2002, 3, 525–526.
- De Strooper, B. Aph-1, Pen-2, and nicastrin with presenilin generate an active  $\gamma$ -secretase complex. *Neuron*, 2003, 38, 9–12.
- 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., and De Valois, K. K. *Spatial Vision*. New York: Oxford University Press, 1988.
- 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, T. J., and Schoffelmeer, A. N. M. Cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors control conditioned drug seeking. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2005, 26, 420–426.
- 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.
- Dealberto, M. J. Why are immigrants at increased risk for psychosis? Vitamin D insufficiency, epigenetic mechanisms, or both? *Medical Hypotheses*, 2007, 68, 259–267.
- Dean, P. Effects of inferotemporal lesions on the behavior of monkeys. *Psychological Bulletin*, 1976, 83, 41–71.
- 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, USA*, 1994, 91, 1148–1152.
- Debiec, J., LeDoux, J. E., and Nader, K. Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. *Neuron*, 2002, 36, 527–538.
- Deffenbacher, K. E., Kenyon, J. B., Hoover, D. M., Olson, R. K., et al. Refinement of the 6p21.3 quantitative trait locus influencing dyslexia: Linkage and association analysis. *Human Genetics*, 2004, 115, 128–138.
- 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., et al. 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 méthode neurolytique dérivée d'hibernothérapie: 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., et al. 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.
- DeLoache, J. S., Uttal, D. H., and Rosengren, K. S. Scale errors offer evidence for a perception-action dissociation early in life. *Science*, 2004, 304, 1027–1029.
- DeLong, G. R. Autism: New data suggest a new hypothesis. *Neurology*, 1999, 52, 911–916.
- DelParigi, A., Tschöp, M., Heiman, M. L., Salbe, A. D., et al. High circulating ghrelin: A potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002, 87, 5461–5464.
- Dement, W. C. The effect of dream deprivation. *Science*, 1960, 131, 1705–1707.
- Démonet, J.-F., Taylor, M. J., and Chaix, Y. Developmental dyslexia. *Lancet*, 2004, 363, 1451–1460.
- Deol, M. S., and Gluecksohn-Waelsch, S. The role of inner hair cells in hearing. *Nature*, 1979, 278, 250–252.
- Deshmukh, R., and Franco, K. Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2003, 70, 616–618.
- Deurveilher, S., and Semba, K. Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: Implications for the circadian control of behavioural state. *Neuroscience*, 2005, 130, 165–183.
- 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., et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 1992, 258, 1946–1949.
- Devilbiss, D. M., and Berridge, C. W. Cognition-enhancing doses of methylphenidate preferentially increase prefrontal cortex neuronal responsiveness. *Biological Psychiatry*, 2008, 64, 626–635.
- 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.
- Dewey, S. L., Chaurasia, C. S., Chen, C., Volkow, N. D., et al. 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., et al. 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., et al. 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 Marzo, V., and Matias, I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Neuroscience*, 2005, 8, 585–589.
- 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.
- DiFiglia, M., Sena-Esteves, M., Chase, K., Sapp, E., et al. Therapeutic silencing of mutant huntingtin with siRNA attenuates striatal and cortical neuropathology and behavioral deficits. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, 104, 17204–17209.
- 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.
- 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.
- Doetsch, F., and Hen, R. Young and excitable: The function of new neurons in the adult mammalian brain. *Current Opinion in Neuroscience*, 2005, 15, 121–128.
- 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. M., Gil, M., and Hull, E. M. Preoptic glutamate facilitates male sexual behavior. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26, 1699–1703.
- Domschke, K., Stevene, S., Beck, B., Baffa, A., et al. Blushing propensity in social anxiety disorder: Influence of serotonin transporter gene variation. *Journal of Neural Transmission*, 2008 in press.
- Donny, E. C., Caggiula, A. R., Knopf, S., and Brown, C. Nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 1995, 122, 390–394.
- Dorries, K. M., Adkins, R. E., and Halpern, B. P. Sensitivity and behavioral responses to the pheromone androsteneone are not mediated by the vomeronasal organ in domestic pigs. *Brain, Behavior, and Evolution*, 1997, 49, 53–62.
- Doty, R. L. Olfaction. *Annual Review of Psychology*, 2001, 52, 423–452.
- Doucet, M. E., Bergeron, F., Lassonde, M., Ferron, P., and Lepore, F. Cross-modal reorganization and speech perception in cochlear implant users. *Brain*, 2006, 129, 3376–3383.

- Dougherty, D. D., Baie, L., Gosgrove, G. R., Cassem, E. H., et al. 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.
- 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.
- Dovey, H. F., John, V., Anderson, J. P., Chen, L. Z., et al. Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain. *Journal of Neurochemistry*, 2001, *76*, 173–181.
- Downing, P. E., Chan, A. W.-Y., Peelen, M. V., Dodds, C. M., and Kanwisher, N. Domain specificity in visual cortex. *Cerebral Cortex*, 2005, *16*, 1453–1461.
- Downing, P. E., Jiang, Y., Shuman, M., Kanwisher, N. A cortical area selective for visual processing of the human body. *Science*, 2001, *293*, 2470–2473.
- Drake, C. L., Roehrs, T., Richardson, G., Walsh, J. K., and Roth, T. Shift work sleep disorder: Prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*, 2004, *27*, 1453–1462.
- Drayna, D., Manichaikul, A., de Lange, M., Snieder, H., and Spector, T. Genetic correlates of musical pitch recognition in humans. *Science*, 2001, *291*, 1969–1972.
- Drevets, W. C. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research*, 2000, *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., et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 1997, *386*, 824–827.
- Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., et al. 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.
- Dube, M. G., Kalra, S. P., and Kalra, P. S. Food intake elicited 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, USA*, 1992, *89*, 4363–4367.
- Dukelow, S. P., DeSouza, J. F., Culham, J. C., van den Berg, A. V., et al. Distinguishing subregions of the human MT+ complex using visual fields and pursuit eye movements. *Journal of Neurophysiology*, 2001, *86*, 1991–2000.
- Dulac, C., and Axel, R. A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. *Cell*, 1995, *83*, 195–206.
- Dunn, A. L., Trivedi, M. H., Kampert, J. B., Clark, C. G., and Chambliss, H. O. Exercise treatment for depression: Efficacy and dose response. *American Journal of Preventive Medicine*, 2005, *28*, 1–8.
- Durie, D. J. Sleep in animals. In *Psychopharmacology of Sleep*, edited by D. Wheatley. New York: Raven Press, 1981.
- Durston, S., Tottenham, N. T., Thomas, K. M., Davidson, M. C., et al. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biological Psychiatry*, 2003, *53*, 871–878.
- 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.
- Ebisawa, T., Uchiyama, M., Kajimura, N., Mishima, K., et al. Association of structural polymorphisms in the human *period3* gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO Reports*, 2001, *2*, 342–346.
- Eden, G. F., and Zeffiro, T. A. Neural systems affected in developmental dyslexia revealed by functional neuroimaging. *Neuron*, 1998, *21*, 279–282.
- Edenberg, H. J., Dick, D. M., Xuei, X., Tian, J., et al. Variations in *GABRA2*, encoding the  $\alpha 2$  subunit of the GABA<sub>A</sub> receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *American Journal of Human Genetics*, 2004, *74*, 705–714.
- 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.
- Egan, G., Silk, T., Zamarripa, F., Williams, J., et al. Neural correlates of the emergence of consciousness of thirst. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 200, *100*, 15241–15246.
- Ehrsson, H. H., Spence, C., and Passingham, R. E. That's my hand! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. *Science*, 2004, *305*, 875–877.
- Ehrsson, H. H., Wiech, K., Weiskopf, N., Dolan, R. J., and Passingham, R. E. Threatening a rubber hand that you feel is yours elicits a cortical anxiety response. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, *104*, 9828–9833.
- 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.

- 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., 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., et al. Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport*, 1994, 5, 2593–2597.
- 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., et al. 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., et al. 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.
- Elmqvist, 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.
- Elsworth, J. D., Jentsch, J. D., Morrow, B. A., Redmond, D. E., and Roth, R. H. Clozapine normalizes prefrontal cortex dopamine transmission in monkeys subchronically exposed to phencyclidine. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33, 491–496.
- Emmorey, K., Mehta, S., and Grabowski, T. J. The neural correlates of sign versus word production. *NeuroImage*, 2007, 36, 202–208.
- 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.
- 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.
- 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 [<sup>18</sup>F]fluorodopa 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.
- Ertelt, D., Small, S., Solodkin, A., Dettmers, C., McNamara, A., Binkofski, F., and Buccino, G. Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *NeuroImage*, 2007, 36, T164–T173.
- Eslinger, P. J., and Damasio, A. R. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. *Neurology*, 1985, 35, 1731–1741.
- Evans, E. F. Auditory processing of complex sounds: An overview. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 1992, 336, 295–306.
- 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.
- Fadiga, L., Craighero, L., Buccino, G., and Rizzolatti, G. Speech listening specifically modulates the excitability of tongue muscles: A TMS study. *European Journal of Neuroscience*, 2002, 15, 399–402.
- Farber, N. B., Wozniak, D. F., Price, M. T., Labruyere, J., et al. Age-specific neurotoxicity in the rat associated with NMDA receptor blockade: Potential relevance to schizophrenia? *Biological Psychiatry*, 1995, 38, 788–796.
- Farina, C., Weber, M. S., Meinl, E., Wekerle, H., and Hohlfeld, R. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: Update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurology*, 2005, 4, 567–575.
- Farlow, M., Murrell, J., Ghetti, B., Unverzagt, F., et al. Clinical characteristics in a kindred with early-onset Alzheimers-disease and their linkage to a G-T change at position-2149 of amyloid precursor protein gene. *Neurology*, 1994, 44, 105–111.
- Farooqi, I. S., and O’Rahilly, S. Monogenic obesity in humans. *Annual Review of Medicine*, 2005, 56, 443–458.
- Farrell, M. J., Egan, G. F., Zamarripa, F., Shade, R., et al. Unique, common, and interacting cortical correlates of thirst and pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2006, 103, 2416–2421.
- Farroni, T., Johnson, M. H., Menon, E., Züljan, L., Faraguna, D., and Csibra, G. Newborns’ preference for face-relevant stimuli: Effects of contrast polarity. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2005, 102, 17245–17250.
- Feder, H. H. Estrous cyclicity in mammals. In *Neuroendocrinology of Reproduction*, edited by N. T. Adler. New York: Plenum Press, 1981.
- 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.

- Fenoglio, K. A., Chen, Y., and Baram, T. Z. Neuroplasticity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis early in life requires recurrent recruitment of stress-regulation brain regions. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26, 2434–2442.
- Fernandez, F., Morishita, W., Zuniga, E., Nguyen, J., et al. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nature Neuroscience*, 2007, 10, 411–413.
- 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.
- Ferris, C. F., Kulkarni, P., Sullivan, J. M., Harder, J. A., et al. Pup suckling is more rewarding than cocaine: Evidence from functional magnetic resonance imaging and three-dimensional computational analysis. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 149–156.
- Fettiplace, R., and Hackney, C. M. The sensory and motor roles of auditory hair cells. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2006, 7, 19–29.
- 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.
- Finger, S. *Origins of Neuroscience: A History of Explorations into Brain Function*. New York: Oxford University Press, 1994.
- Finger, T. E., Danilova, V., Barrows, J., Bartel, D. L., Vigers, A. J., et al. ATP signaling is crucial for communication from taste buds to gustatory nerves. *Science*, 2005, 310, 1495–1499.
- 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.
- 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.
- Fitzgerald, P. Repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy: Complementary or competitive therapeutic options in depression? *Australas Psychiatry*, 2004, 12, 234–238.
- 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.
- Fleming, A. S., and Rosenblatt, J. S. Maternal behavior in the virgin and lactating rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1974, 86, 957–972.
- Flier, J. S. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, 83, 1407–1413.
- 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.
- Flum, D. R., Salem, L., Elrod, J. A. B., Dellinger, E. P., et al. Early mortality among Medicare beneficiaries undergoing bariatric surgical procedures. *Journal of the American Medical Association*, 2005, 294, 1903–1908.
- Flynn, F. W., and Grill, H. J. Insulin elicits ingestion in decerebrate rats. *Science*, 1983, 221, 188–190.
- Fombonne, E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005, 66 (Suppl. 10), 3–8.
- Fontaine, D., Mattei, V., Borg, M., von Langsdorff, D., et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease: Case report. *Journal of Neurosurgery*, 2004, 100, 1084–1086.
- Forno, L. S. Neuropathology of Parkinson's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1996, 55, 259–272.
- 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.
- Foundas, A. L., Bollich, A. M., Feldman, J., Corey, D. M., Hurley, M., Lemen, L. C., and Heilman, K. M. Aberrant auditory processing and atypical planum temporale in developmental stuttering. *Neurology*, 2004, 63, 1640–1646.
- Fowler, J. S., Logan, J., Wang, G. J., and Volkow, N. D. Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology*, 2003, 24, 75–82.
- Frankle, W. G., Lombardo, I., New, A. S., Goodman, M., Talbot, P. S., et al. Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: A positron emission study with [<sup>11</sup>C]MeN 5652. *American Journal of Psychiatry*, 2005, 162, 915–923.
- Franklin, T. R., Acton, P. D., Maldjian, J. A., Gray, J. D., et al. Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biological Psychiatry*, 2002, 51, 134–142.

- 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 Sciences, USA*, 2002, 99, 1755–1757.
- Freedman, M. S., Lucas, R. J., Soni, B., von Schantz, M., Muñoz, David-Gray, Z., and Foster, R. Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science*, 1999, 284, 502–504.
- Frey, S., and Frey, J. U. “Synaptic tagging” and “cross-tagging” and related associative reinforcement processes of functional plasticity as the cellular basis for memory formation. *Progress in Brain Research*, 2008, 169, 117–143.
- Frey, S. H., Vinton, D., Norlund, R., and Grafton, S. T. MRI Cortical topography of human anterior intraparietal cortex active during visually guided grasping. *Cognitive Brain Research*, 2005, 23, 397–405.
- 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.
- Frey, U., and Morris, R. G. Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature*, 1997, 385, 533–536.
- Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., Sass, K. J., et al. Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *Journal of Neuroscience*, 1991, 11, 3656–3666.
- Friedman, M. I., and Bruno, J. P. Exchange of water during lactation. *Science*, 1976, 191, 409–410.
- Friedman, M. I., Horn, C. C., and Ji, H. Peripheral signals in the control of feeding behavior. *Chemical Senses*, 2005, 30 (Suppl. 1), i182–i183.
- Frisch, R. E. Body fat, menarche, fitness and fertility. In *Adipose Tissue and Reproduction*, edited by R. E. Frisch. Basel: 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.
- Fudala, P. J., Bridge, T. P., Herbert, S., Williford, W. O., et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349, 949–958.
- Fukuwatari, T., Shibata, K., Igushi, K., Saeki, T., et al. Role of gustation in the recognition of oleate and triolein in anomic rats. *Physiology and Behavior*, 2003, 78, 579–583.
- Fuller, P. M., Saper, C. B., and Lu, J. The pontine REM switch: Past and present. *Journal of Physiology*, 2007, 584, 735–741.
- Fullerton, C. S., Ursano, R. J., Epstein, R. S., Crowley, B., et al. 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.
- Funkiewiez, A., Ardouin, C., Caputo, E., Krack, P., et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2004, 75, 834–839.
- Furmark, T., Tillfors, M., Garpenstrand, H., Marteinsdottir, I., et al. Serotonin transporter polymorphism related to amygdala excitability and symptom severity in patients with social phobia. *Neuroscience Letters*, 2004, 362, 189–192.
- Gagliardo, A., Ialó, 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.
- Gaillard, R., Naccache, L., Pinel, P., Clémenceau, S., et al. Direct intracranial, fMRI, and lesion evidence for the causal role of left inferotemporal cortex in reading. *Neuron*, 2006, 50, 191–204.
- Galen. *De Usu Partium*. Translated by M. T. May. Ithaca, New York: Cornell University Press, 1968.
- Gallassi, R., Morreale, A., Montagna, P., Cortelli, P., et al. Fatal familial insomnia: Behavioral and cognitive features. *Neurology*, 1996, 46, 935–939.
- Garavan, H., and Stout, J. C. Neurocognitive insights into substance abuse. *Trends in Cognitive Sciences*, 2005, 9, 195–201.
- 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 Biology*, 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.
- Garriga-Canut, M., Schoenike, B., Qazi, R., Bergendahl, K., et al. 2-Deoxy-D-glucose reduces epilepsy progression by NRSF-CtBP-dependent metabolic regulation of chromatin structure. *Nature Neuroscience*, 2006, 9, 1382–1387.
- Gaspar, P., Cases, O., and Maroteaux, L. The developmental role of serotonin: News from mouse molecular genetics. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2003, 4, 1002–1012.
- 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.
- Gauthier, L. R., Charrin, B. C., Porrell-Pages, M., Dompierre, J. P., et al. Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules. *Cell*, 2004, 118, 127–138.
- Gazzaniga, M. Forty-five years of split-brain research and still going strong. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2005, 6, 653–659.

- 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.
- Gentilucci, M. Grasp observation influences speech production. *European Journal of Neuroscience*, 2003, 17, 179–184.
- George, M. S., Parekh, P. I., Rosinsky, N., Ketter, T. A., et al. Understanding emotional prosody activates right hemisphere regions. *Archives of Neurology*, 1996, 53, 665–670.
- Gerashchenko, D., Blanco-Centurion, C., Greco, M. A., and Shiromani, P. J. Effects of lateral hypothalamic lesion with the neurotoxin hypocretin-2-saporin on sleep in Long-Evans rats. *Neuroscience*, 2003, 116, 223–235.
- Gerashchenko, D., Chou, T. C., Blanco-Centurion, C. A., Saper, C. B., and Shiromani, P. J. Effects of lesions of the histaminergic tuberomammillary nucleus on spontaneous sleep in rats. *Sleep*, 2004, 27, 1275–1281.
- Gerashchenko, D., Kohls, M. D., Greco, M., Waleh, N. S., et al. 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.
- Gerloff, C., Corwell, B., Chen, R., Hallett, M., and Cohen, L. G. Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain*, 1997, 120, 1587–1602.
- 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.
- Gervais, H., Belin, P., Boddaert, N., Leboyer, M., et al. Abnormal cortical voice processing in autism. *Nature Neuroscience*, 2004, 8, 801–802.
- Geschwind, N., Quadfasel, F. A., and Segarra, J. M. Isolation of the speech area. *Neuropsychologia*, 1968, 6, 327–340.
- 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.
- Getz, L. L., and Carter, C. S. Prairie-vole partnerships. *American Scientist*, 1996, 84, 55–62.
- Ghilardi, J. R., Röhrich, H., Lindsay, T. H., Sevcik, M. A., et al. Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 3126–3131.
- 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.
- Giedd, J. N., Rapoport, J. L., Garvey, M. A., Perlmutter, S., and Swedo, S. E. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *American Journal of Psychiatry*, 2000, 157, 281–283.
- Giedd, J. N., Rapoport, J. L., Kruesi, M. J. P., Parker, C., et al. Sydenham's chorea: Magnetic resonance imaging of the basal ganglia. *Neurology*, 1995, 45, 2199–2202.
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*, 2002, 5, 1242–1247.
- 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.
- 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.
- Glaser, R., Rice, J., Sheridan, J., Post, A., et al. Stress-related immune suppression: Health implications. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1987, 1, 7–20.
- Glaser, R., Sheridan, J., Malarkey, W. B., MacCallum, R. C., et al. Leptin, the obese gene product, rapidly modulates synaptic transmission in the hypothalamus. *Molecular Pharmacology*, 1996, 50, 230–235.
- 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.
- Goate, A. M. Monogenetic determinants of Alzheimer's disease: APP mutations. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 1998, 54, 897–901.
- Godfrey, P. A., Malnic, B., and Buck, L. The mouse olfactory receptor gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2004, 101, 2156–2161.
- 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.
- Goedert, M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nature Review Neuroscience*, 2001, 2, 492–501.
- Goedert, M., and Spillantini, M. G. Tau mutations in frontotemporal dementia FTDP-17 and their relevance for Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2000, 1502, 110–121.
- Goel, V., and Dolan, R. J. The functional anatomy of humor: Segregating cognitive and affective components. *Nature Neuroscience*, 2001, 4, 237–238.
- Goel, V., and Dolan, R. J. Social regulation of affective experience of humor. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2007, 19, 1574–1580.

- Golarai, G., Ghahremani, D. G., Whitfield-Gabrieli, S., Reiss, A., et al. Differential development of high-level visual cortex correlated with category-specific recognition memory. *Nature Neuroscience*, 2007, 10, 512–522.
- 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.
- Goldberg, R. F., Perfetti, C. A., and Schneider, W. Perceptual knowledge retrieval activates sensory brain regions. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26, 4917–4921.
- 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.
- Goldman, D., Oroszi, G., and Ducci, F. The genetics of addictions: Uncovering the genes. *Nature Reviews Genetics*, 2005, 6, 521–532.
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Horton, N. J., Makris, N., et al. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by *in vivo* magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, 2001, 11, 490–497.
- Goldstein, R. A., and Volkow, N. D. Drug addiction and its underlying neurobiological 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.
- Gonzales, R. A. NMDA receptors excite alcohol research. *Trends in Pharmacological Science*, 1990, 11, 137–139.
- Goodale, M. A., Meenan, J. P., Bühlhoff, H. H., Nicolle, D. A., et al. Separate neural pathways for the visual analysis of object shape in perception and prehension. *Current Biology*, 1994, 4, 604–610.
- Goodale, M. A., and Milner, A. D. Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neuroscience*, 1992, 15, 20–25.
- Goodale, M. A., and Westwood, D. A. An evolving view of duplex vision: Separate by interacting cortical pathways for perception and action. *Current Opinion in Neurobiology*, 2004, 14, 203–211.
- Goodglass, H., and Kaplan, E. *Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1972.
- Gooley, J. J., Lu, J., Fischer, D., and Saper, C. B. A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception. *Journal of Neuroscience*, 2003, 23, 7093–7106.
- Gooren, L. The biology of human psychosexual differentiation. *Hormones and Behavior*, 2006, 50, 589–601.
- Gordon, H. W., and Sperry, R. Lateralization of olfactory perception in the surgically separated hemispheres in man. *Neuropsychologia*, 1969, 7, 111–120.
- 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.
- Gosselin, N., Peretz, I., Noulhiane, M., Hasboun, D., et al. Impaired recognition of scary music following unilateral temporal lobe excision. *Brain*, 2005, 128, 628–640.
- 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.
- Gottfried, J. A., Winston, J. S., and Dolan, R. J. Dissociable codes of odor quality and odorant structure in human piriform cortex. *Neurons*, 2006, 49, 467–479.
- Gottlieb, P., Folgering, J., Maroto, R., Raso, A., et al. Revisiting TRPC1 and TRPC6 mechanosensitivity. *Pflügers Archiv*, 2008, 455, 1097–1103.
- Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A., and Shors, T. J. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature Neuroscience*, 1999, 2, 260–265.
- Gouras, P. Identification of cone mechanisms in monkey ganglion cells. *Journal of Physiology*, 1968, 199, 533–538.
- Graber, G. C., and Kristal, M. B. Uterine distention facilitates the onset of maternal behavior in pseudopregnant but not in cycling rats. *Physiology and Behavior*, 1977, 19, 133–137.
- Grados, M. A., Riddle, M. A., Samuels, J. F., Liang, K.-Y., et al. The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders: The Hopkins OCD Family Study. *Biological Psychiatry*, 2001, 50, 559–565.
- Grafton, S. T. Contributions of functional imaging to understanding parkinsonian symptoms. *Current Opinion in Neurobiology*, 2004, 14, 715–719.
- 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.
- Graybiel, A. M. Basal ganglia: New therapeutic approaches to Parkinson's disease. *Current Biology*, 1996, 6, 368–371.
- Graziano, M. S. A., and Aflalo, T. N. Mapping behavioral repertoire onto the cortex. *Neuron*, 2007, 56, 239–251.
- Gréco, B., Edwards, D. A., Zumpe, D., and Clancy, A. N. Androgen receptor and mating-induced Fos immunoreactivity are co-localized in limbic and midbrain neurons that project to the male rat medial preoptic area. *Brain Research*, 1998, 781, 15–24.
- Greene, J. D., Nystrom, L. E., Engell, A. D., Darley, J. M., Cohen, J. D. The neural bases of cognitive conflict and control in moral judgment. *Neuron*, 2004, 44, 389–400.
- 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.
- Gregg, T. R., and Siegel, A. Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: Implications for human aggression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2001, 25, 91–240.
- 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.
- Grelotti, D. J., Klin, A. J., Gauthier, I., Skudlarski, P., et al. fMRI activation of the fusiform gyrus and amygdala to cartoon characters but not to faces in a boy with autism. *Neuropsychologia*, 2005, 43, 373–385.

- 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.
- Grill-Spector, K., Knouf, N., and Kanwisher, N. The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification. *Nature Neuroscience*, 2004, 7, 555–561.
- Grill-Spector, K., and Malach, R. The human visual cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 2004, 27, 649–677.
- Grill-Spector, K., Sayres, R., and Ress, D. High-resolution imaging reveals highly selective nonface clusters in the fusiform face area. *Nature Neuroscience*, 2007, 9, 1177–1185.
- 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., Battelli, L., and Pascual-Leone, A. Repetitive TMS over posterior STS disrupts perception of biological motion. *Vision Research*, 2005, 45, 2847–2853.
- 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., et al. Brain areas involved in perception of biological motion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2000, 12, 711–720.
- Groves, D. A., and Brown, V. J. Vagal nerve stimulation: A review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2005, 29, 493–500.
- Grunhaus, L., Shipley, J. E., Eiser, A., Pande, A. C., et al. 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.
- Grunze, H. Reevaluating therapies for bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005, 66 (Suppl. 5), 17–25.
- Guehl, D., Benazzouz, A., Aouizerate, B., Cuny, E., et al. Neuronal correlates of obsessions in the caudate nucleus. *Biological Psychiatry*, 2008, 63, 557–562.
- 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.
- 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.
- Guridi, J., and Obeso, J. A. The subthalamic nucleus, hemiballismus and Parkinson's disease: Reappraisal of a neurosurgical dogma. *Brain*, 2001, 124, 5–19.
- 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.
- Gutin, B., Owens, S., Okuyama, T., Riggs, S., Ferguson, M., et al. Effect of physical training and its cessation on percent fat and bone density of children with obesity. *Obesity Research*, 1999, 7, 208–214.
- Gvilia, I., Xu, F., McGinty, D., and Szymusiak, R. Homeostatic regulation of sleep: A role for preoptic area neurons. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26, 9426–9433.
- 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.
- Hacke, W., Albers, G., Al-Rawi, Y., Bogousslavsky, J., et al. The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (DIAS): A phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*, 2005, 36, 66–73.
- 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., and de Gelder, B. Seeing fearful body expressions activates the fusiform cortex and amygdala. *Current Biology*, 2003, 13, 2201–2205.
- Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., and Tager-Flusberg, H. Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cerebral Cortex*, 2006, 16, 1276–1282.
- 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.
- Hague, S. M., Klaffke, S., and Bandmann, O. Neurodegenerative disorders: Parkinson's disease and Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2005, 76, 1058–1063.
- 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.
- Hainer, V., Stunkard, A., Kunesova, M., Parizkova, J., Stich, V., and Allison, D. B. A twin study of weight loss and metabolic efficiency. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 2001, 25, 533–537.
- Hajak, G., Clarenbach, P., Fischer, W., Haase, W., et al. 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.
- Halaas, J. L., Gajiwala, K. D., Maffei, M., Cohen, S. L., et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 1995, 269, 543–546.
- 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 stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain*, 1978, 101, 83–117.
- 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.
- Hamann, S. Blue genes: Wiring the brain for depression. *Nature Neuroscience*, 2005, 8, 701–703.
- Hamet, P., and Tremblay, J. Genetics and genomics of depression. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2005, 54, 10–15.
- 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., et al. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron*, 2001, 30, 345–354.
- Hardy, J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends in Neuroscience*, 1997, 4, 154–159.
- Hariri, A. R., Drabant, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Archives of General Psychiatry*, 2005, 62, 146–152.
- Harmon, L. D., and Julesz, B. Masking in visual recognition: Effects of two-dimensional filtered noise. *Science*, 1973, 180, 1194–1197.
- 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.
- 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. L. Hormones, spinal reflexes, and sexual behaviour. In *Determinants of Sexual Behaviour*, edited by J. B. Hutchinson. Chichester, England: John Wiley & Sons, 1978.
- Hartley, T., Maguire, E. A., Spiers, H. J., and Burgess, N. The well-worn route and the path less traveled: Distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*, 2003, 37, 877–888.
- 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.
- Haslinger, B., Erhard, P., Altenmüller, E., Schroeder, U., et al. Transmodal sensorimotor networks during action observation in professional pianists. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2005, 17, 282–293.
- 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.
- Hauk, O., Johnsrude, I., and Pulvermüller, F. Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex. *Neuron*, 2004, 41, 301–307.
- Hauser, M. D. Right hemisphere dominance for the production of facial expression in monkeys. *Science*, 1993, 261, 475–477.
- Haverkamp, S., Wässle, H., Duebel, J., Künér, T., Augustine, G. J., Feng, G. and Euler, T. The primordial, blue-cone color system of the mouse retina. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 5438–5445.
- Hawke, C. Castration and sex crimes. *American Journal of Mental Deficiency*, 1951, 55, 220–226.
- He, J., Ma, L., Kim, S., Nakai, J., and Yu, C. R. Encoding gender and individual information in the mouse vomeronasal organ. *Science*, 2008, 320, 535–538.
- He, W., Yasumatsu, K., Varadarajan, V., Yamada, A., Lem, J., et al. Umami taste responses are mediated by  $\alpha$ -transducin and  $\alpha$ -gustducin. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24, 7574–7680.
- 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, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1983.
- Heeb, M. M., and Yahr, P. Cell-body lesions of the posterodorsal preoptic nucleus or posterodorsal medial amygdala, but not the parvocellular subparafascicular thalamus, disrupt mating in male gerbils. *Physiology and Behavior*, 2000, 68, 317–331.
- 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., 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, M., Baumgartner, T., Kirshbaum, C., and Ehlert, U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, 2003, 54, 1389–1398.
- Heinrichs, S. C., Menzaghi, F., Pich, E. M., Baldwin, H. A., et al. Anti-stress action of a corticotropin-releasing factor antagonist on behavioral reactivity to stressors of varying type and intensity. *Neuropsychopharmacology*, 1994, 11, 179–186.
- Heinz, A., Reimold, M., Wrase, J., Hermann, D., et al. Correlation of stable elevations in striatal  $\mu$ -opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving. *Archives of General Psychiatry*, 2005, 62, 57–64.
- 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.
- Hendry, S. H. C., and Yoshioka, T. A neurochemically distinct third channel in the caudate dorsal lateral geniculate nucleus. *Science*, 1994, 264, 575–577.
- 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.
- Henningfield, J. E., Fant, R. V., Buchhalter, A. R., and Stitzer, M. L. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2005, 55, 281–299.
- Henry, M. L., Beeson, P. M., Stark, A. J., and Rapcsak, S. Z. The role of left perisylvian cortical regions in spelling. *Brain and Language*, 2007, 100, 44–52.
- Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Makris, N., Filipek, P. A., et al. Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Annals of Neurology*, 2004, 55, 530–540.
- Herculano-Houzel, S., Collins, C. E., Wong, P., and Kaas, J. H. Cellular scaling rules for primate brains. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, 104, 3562–3567.
- 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.
- Hernandez, L., and Hoebel, B. G. Feeding can enhance dopamine turnover in the prefrontal cortex. *Brain Research Bulletin*, 1990, 25, 975–979.
- 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.
- Hetz, C., Russelakis-Carneiro, M., Maundrell, K., Castilla, J., and Soto, C. Caspase-12 and endoplasmic reticulum stress mediate neurotoxicity of pathological prion protein. *The EMBO Journal*, 2003, 22, 5435–5445.
- 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.
- Heywood, C. A., and Kentridge, R. W. Achromatopsia, color vision, and cortex. *Neurology Clinics of North America*, 2003, 21, 483–500.
- 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.
- 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.
- Hill, J. O., Wyatt, H. R., Reed, G. W., and Peters, J. C. Obesity and the environment: Where do we go from here? *Science*, 2003, 299, 853–855.
- Hill, J. P., Hauptman, J., Anderson, J., Fujioka, K., et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: A 1-year study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1999, 69, 1108–1116.
- Hillebrand, J. J. G., de Rijke, C. E., Brakkee, J. H., Kas, M. J. H., and Adan, R. A. H. Voluntary access to a warm plate reduces hyperactivity in activity-based anorexia. *Physiology and Behavior*, 2005, 85, 151–157.
- Hillis, A. E., Newhart, M., Heidler, J., Barker, P. B., et al. Anatomy of spatial attention: Insights from perfusion imaging and hemispatial neglect in acute stroke. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 3161–3167.
- Hillis, A. E., Work, M., Barker, P. B., Jacobs, M. A., et al. Re-examining the brain regions crucial for orchestrating speech articulation. *Brain*, 2004, 127, 1479–1487.
- 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.
- Hippocrates. On the sacred disease. In *Hippocrates and Galen: Great Books of the Western World*, Vol. 10. Chicago: William Benton, 1952.

- Hobson, J. A. *The Dreaming Brain*. New York: Basic Books, 1988.
- Hochberg, L. R., Serruya, M. D., Friehs, G. M., Mukand, J. A., et al. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature*, 2006, 442, 164–171.
- Hock, C., Konietzko, U., Streffer, J. R., Tracy, J., et al. Antibodies against  $\beta$ -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron*, 2003, 38, 547–554.
- 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.
- Hoelt, F., Meyler, A., Hernandez, A., Juel, C. Taylor-Hill, H., et al. Functional and morphometric brain dissociation between dyslexia and reading ability. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, 104, 4234–4239.
- 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.
- Hofmann, S. G., Meuret, A. E., Smits, J. A., Simon, N. M., et al. Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2006, 63, 298–304.
- 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., Anagnostou, E., Chaplin, W., Esposito, K., et al. Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism. *Biological Psychiatry*, 2005, 58, 226–232.
- Hollander, E., Schiffman, E., Cohen, B., Rivera-Stein, M. A., et al. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1990, 47, 27–32.
- Hollis, J. H., McKinley, M. J., D'Souze, M., Kampe, J., and Oldfield, B. J. The trajectory of sensory pathways from the lamina terminalis to the insular and cingulate cortex: A neuroanatomical framework for the generation of thirst. *American Journal of Physiology*, 2008, 294, R1390–R1401.
- Holmes, G. The cerebellum of man. *Brain*, 1939, 62, 21–30.
- Holstege, G., Georgiadis, J. R., Paans, A. M. J., Meiners, L. C., et al. Brain activation during human male ejaculation. *Journal of Neuroscience*, 2003a, 23, 9185–9193.
- Holstege, G., Reinders, A. A. T., Panns, A. M. J., Meiners, L. C., et al. Brain activation during female sexual orgasm. Program No. 727.7. 2003 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, D.C.: Society for Neuroscience, 2003b.
- Honda, T., Tabata, H., and Nakajima, K. Cellular and molecular mechanisms of neuronal migration in neocortical development. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2003, 14, 169–174.
- Hong, C. C. H., Jin, Y., Potkin, S. G., Buchsbaum, M. S., et al. 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.
- Hoppe, C. Controlling epilepsy. *Scientific American Mind*, 2006, 17, 62–67.
- 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.
- 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.
- Houchi, H., Babovic, D., Pierrefiche, O., Ledent, C., et al. CB1 receptor knockout mice display reduced ethanol-induced conditioned place preference and increased striatal dopamine D2 receptors. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30, 339–340.
- Howell, S., Westergaard, G., Hoos, B., Chavanne, T. J., et al. Serotonergic influences on life-history outcomes in free-ranging male rhesus macaques. *American Journal of Primatology*, 2007, 69, 851–865.
- Huang, A. L., Chen, X., Hoon, M. A., Chandrashekar, J., et al. The cells and logic for mammalian sour taste detection. *Nature*, 2006, 442, 934–938.
- Huang, Z. L., Qu, W. M., Eguchi, H., Chen, J. F., et al. Adenosine A<sub>2A</sub>, but not A<sub>1</sub>, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nature Neuroscience*, 2005, 8, 858–859.
- Hubel, D. H., and Wiesel, T. N. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proceedings of the Royal Society of London B*, 1977, 198, 1–59.
- Hubel, D. H., and Wiesel, T. N. Brain mechanisms of vision. *Scientific American*, 1979, 241, 150–162.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., Ferrarelli, F., et al. Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nature Neuroscience*, 2006, 9, 1169–1176.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., and Tononi, G. Local sleep and learning. *Nature*, 2004, 430, 78–81.
- Hublin, C. Narcolepsy: Current drug-treatment options. *CNS Drugs*, 1996, 5, 426–436.
- Hublin, C., Kaprio, J., Partinen, M., Heikkilä, K., and Koskenvuo, M. Prevalence and genetics of sleepwalking: A population-based twin study. *Neurology*, 1997, 48, 177–181.
- Hudspeth, A. J. Mechano-electrical transduction by hair cells in the acoustic lateral line 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.
- Huestis, M. A., Gorelick, D. A., Heishman, S. J., Preston, K. L., et al. 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., et al. 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., and Dominguez, J. M. Sexual behavior in male rodents. *Hormones and Behavior*, 2007, 52, 45–55.
- Hulshoff-Pol, H. E., Schnack, H. G., Bertens, M. G., van Haren, N. E., et al. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159, 244–250.
- 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.
- Hunt, D. M., Dulai, K. S., Cowing, J. A., Julliot, C., et al. Molecular evolution of trichromacy in primates. *Vision Research*, 1998, 38, 3299–3306.
- Husain, M., and Rorden, C. Non-spatially lateralized mechanisms in hemispatial neglect. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2003, 4, 26–36.
- Huszar, D., Lynch, C. A., Fairchild-Huntress, V., Dunmore, J. H., et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*, 1997, 88, 131–141.
- 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.
- Hyde, K. L., Lerch, J. P., Zatorre, R. J., Griffiths, T. D., et al. Cortical thickness in congenital amusia: When less is better than more. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 13028–13032.
- Hyde, K. L., Zatorre, R. J., Griffiths, T. D., Lerch, J. P., et al. Morphometry of the amusic brain: A two-site study. *Brain*, 2006, 129, 2562–2570.
- 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., and Dapretto, M. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2006, 7, 942–951.
- Iacoboni, M., Molnar-Szakacs, I., Gallese, V., Buccino, G., et al. Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biology*, 2005, 3, e79.
- 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.
- Iaria, G., Petrides, M., Dagher, A., Pike, B., and Bohbot, V. D. (2003). Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: Variability and change with practice. *Journal of Neuroscience*, 23, 5945–5952.
- 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.
- Igarashi, K. M., and Mori, K. Spatial representation of hydrocarbon odorants in the ventrolateral zones of the rat olfactory bulb. *Journal of Neurophysiology*, 2005, 93, 1007–1019.
- Iggo, A., and Andres, K. H. Morphology of cutaneous receptors. *Annual Review of Neuroscience*, 1982, 5, 1–32.
- 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.
- Ikoma, A., Steinhoff, M., Ständer, S., Yosipovitch, G., and Schmelz, M. The neurobiology of itch. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2006, 7, 535–547.
- Ikonomidou, C., Bittigau, P., Ishimaru, M. J., Wozniak, D. F., et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science*, 2000, 287, 1056–1060.
- 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.
- 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.
- Insel, T. R. A neurobiological basis of social attachment. *American Journal of Psychiatry*, 1997, 154, 726–735.
- Insel, T. R., Wang, Z. X., and Ferris, C. F. Patterns of brain vasopressin receptor distribution associated with social organization in microtine rodents. *Journal of Neuroscience*, 1994, 14, 5381–5392.
- Isenberg, N., Silbersweig, D., Engelen, A., Emmerich, S., et al. Linguistic threat activates the human amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1999, 96, 10456–10459.
- Isoldi, K. K., and Aronne, L. J. The challenge of treating obesity: The endocannabinoid system as a potential target. *Journal of the American Dietetic Association*, 2008, 108, 823–831.
- Ito, R., Dalley, J. W., Robbins, T. W., and Everitt, B. J. Dopamine release in the dorsal striatum during cocaine-seeking behavior under the control of a drug-associated cue. *Journal of Neuroscience*, 2002, 22, 6247–6253.
- Iversen, L. Cannabis and the brain. *Brain*, 2003, 126, 1252–1270.
- 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. 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, 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, T. W., Culham, J., Humphrey, G. K., Milner, A. D., and Goodale, M. A. Ventral occipital lesions impair object recognition but not object-directed grasping: An fMRI study. *Brain*, 2003, 126, 2463–2475.
- James, W. What is an emotion? *Mind*, 1884, 9, 188–205.
- Jaramillo, F. Signal transduction in hair cells and its regulation by calcium. *Neuron*, 1995, 15, 1227–1230.
- Javitt, D. C. Glycine transport inhibitors and the treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2008, 63, 6–8.
- Jaynes, J. The problem of animate motion in the seventeenth century. *Journal of the History of Ideas*, 1970, 6, 219–234.
- 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., et al. Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science*, 1997, 277, 953–955.
- 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.
- Jessberger, S., and Kempermann, G. Adult-born hippocampal neurons mature into activity-dependent responsiveness. *European Journal of Neuroscience*, 2003, 18, 2707–2712.
- 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.
- Jha, S. K., Coleman, T., and Frank, M. G. Sleep and sleep regulation in the ferret (*Mustela putorius furo*). *Behavioural Brain Research*, 2006, 172, 106–113.
- Jo, Y.-H., Wiedl, D., and Role, L. W. Cholinergic modulation of appetite-related synapses in mouse lateral hypothalamic slice. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 11133–11144.
- Jobard, G., Crivello, F., and Tzourio-Mazoyer, N. Evaluation of the dual route theory of reading: A metaanalysis of 35 neuroimaging studies. *NeuroImage*, 2003, 20, 693–712.
- Jobst, E. E., Enriori, P. J., and Cowley, M. A. The electrophysiology of feeding circuits. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2004, 15, 488–499.
- Johanek, L. M., Meyer, R. A., Hartke, T., Hobelmann, J. G., et al. Psychophysical and physiological evidence for parallel afferent pathways mediating the sensation of itch. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 7490–7497.
- Johansson, G. Visual perception of biological motion and a model for its analysis. *Perception and Psychophysics*, 1973, 14, 201–211.
- Johnson, A. K. The sensory psychobiology of thirst and salt appetite. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2007, 39, 1388–1400.
- Johnson, M. A. Subcortical face processing. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2005, 6, 766–774.
- 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.
- 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. Mancina and G. Marini. New York: Raven Press, 1990.
- Jones, D. T., and Reed, R. R. G<sub>olf</sub>: An olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction. *Science*, 1989, 244, 790–795.
- 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., et al. 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 Ophthalmology 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.
- Jouvet-Mounier, D., Astic, L., and Lacote, D. Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and guinea pig during the first postnatal month. *Developmental Psychobiology*, 1970, 2, 216–239.
- 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.
- Kales, A., Tan, T.-L., Kollar, E. J., Naitoh, P., et al. 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.
- Kalivas, P. W., Peters, J., and Knackstedt, L. Animal models and brain circuits in drug addiction. *Molecular Interventions*, 2006, 6, 339–344.

- Kanner, L. Autistic disturbances of affective contact. *The Nervous Child*, 1943, 2, 217–250.
- Kanold, P. O., and Young, E. D. Proprioceptive information from the pinna provides somatosensory input to cat dorsal cochlear nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 2001, 21, 7848–7858.
- Kanwisher, N., and Yovel, G. The fusiform face area: A cortical region specialized for the perception of faces. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 2006, 361, 2109–2128.
- Kaplitt, M. G., Feigin, A., Tang, C., Fitzsimons, H. L., et al. Amygdala central nucleus lesions: Effect on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiology and Behavior*, 1979, 23, 1109–1117.
- 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 Hirsch, 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.
- Kaspar, B. K., Lladó, J., Sherkat, N., Rothstein, J. D., and Gage, F. H. Retrograde viral delivery of IGF-1 prolongs survival in a mouse ALS model. *Science*, 2003, 301, 839–842.
- Katanoda, K., Yoshikawa, K., and Sugishita, M. A functional MRI study on the neural substrates for writing. *Human Brain Mapping*, 2001, 13, 34–42.
- Katzman, D. K., Christensen, B., Young, A. T., and Zipursky, R. B. Starving the brain: Structural abnormalities and cognitive impairment in adolescents with anorexia nervosa. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 2001, 2, 146–152.
- Kauer, J. A., and Malenka, R. C. Synaptic plasticity and addiction. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, 8, 844–858.
- Kawahara, Y., Ito, K., Sun, H., Aizawa, H., Kanazawa, I., and Kwak, S. RNA editing and death of motor neurons. *Nature*, 2004, 427, 801.
- Kawahara, Y., Sun, H., Ito, K., Hideyama, T., et al. Underediting of GluR2 mRNA, a neuronal death inducing molecular change in sporadic ALS, does not occur in motor neurons in ALS1 or SBMA. *Neuroscience Research*, 2006, 54, 11–14.
- Kawauchi, H., Kawazoe, I., Tsubokawa, M., Kishida, M., and Baker, B. I. Characterization 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., et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*, 2001, 49, 644–652.
- 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.
- 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.
- Kempermann, G., Wiskott, L., and Gage, F. H. Functional significance of adult neurogenesis. *Current Opinion in Neurobiology*, 2004, 13, 186–191.
- 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.
- Kertesz, A. Anatomy of jargon. In *Jargonaphasia*, edited by J. Brown. New York: Academic Press, 1981.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 2003, 289, 3095–3105.
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Jin, R., Ruscio, A. M., et al. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 2006, 63, 415–424.
- Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., and Nelson, C. B. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 1995, 52, 1048–1060.
- 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., et al. 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.
- 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.
- Keyes, A., Brozek, J., Henschel, A., Mickelsen, O., and Taylor, H. L. *The Biology of Human Starvation*. Minneapolis, Minn.: University of Minnesota Press, 1950.
- 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. Stress-related immune suppression: Health implications. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1987, *1*, 7–20.
- 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.
- Kilpatrick, D. G., Koenen, K. C., Ruggiero, K. J., Acierno, R., et al. The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *American Journal of Psychiatry*, 2007, *164*, 1693–1699.
- Kimoto, H., Haga, S., Sato, K., and Touhara, K. Sex-specific peptides from exocrine glands stimulate mouse vomeronasal sensory neurons. *Nature*, 2005, *437*, 898–901.
- 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.
- Kinsley, C. H., and Bridges, R. S. Morphine treatment and reproductive condition alter olfactory preferences for pup and adult male odors in female rats. *Developmental Psychobiology*, 1990, *23*, 331–347.
- Kirkpatrick, B., Kim, J. W., and Insel, T. R. Limbic system fos expression associated with paternal behavior. *Brain Research*, 1994, *658*, 112–118.
- Kirwan, C. B., Bayley, P. J., Galvén, V. V., and Squire, L. R. Detailed recollection of remote autobiographical memory after damage to the medial temporal lobe. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2008, *105*, 2676–2680.
- Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, 1998, *392*, 605–608.
- Kiwaki, K., Kotz, C. M., Wang, C., Lanningham-Foster, L., and Levine, J. A. Orexin A (hypocretin 1) injected into hypothalamic paraventricular nucleus and spontaneous physical activity in rats. *American Journal of Physiology*, 2004, *286*, E551–E559.
- Klaur, J., Zhao, Z., Klein, G. M., Lo, E. H., and Buchan, A. M. The neurotoxicity of tissue plasminogen activator? *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2004, *24*, 945–963.
- Klein, D. A., and Walsh, B. T. Eating disorders: Clinical features and pathophysiology. *Physiology and Behavior*, 2004, *81*, 359–374.
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Bacskai, B. J., et al. Imaging the pathology of Alzheimer's disease: Amyloid-imaging with positron emission tomography. *Neuroimaging Clinics of North America*, 2003, *13*, 781–789.
- Knapp, P. H., Levy, E. M., Giorgi, R. G., Black, P. H., et al. Short-term immunological effects of induced emotion. *Psychosomatic Medicine*, 1992, *54*, 133–148.
- Knebelmann, B., Boussin, L., Guerrier, D., Legeai, L., et al. 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., Breitenstein, C., Bushuven, S., Wailke, S., et al. Levodopa: Faster and better word learning in normal humans. *Annals of Neurology*, 2004, *56*, 20–26.
- Knecht, S., Drager, B., Deppe, M., Bobe, L., et al. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*, 2000, *123*, 2512–2518.
- 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).
- Knutson, B., and Adcock, R. A. Remembrance of rewards past. *Neuron*, 2005, *45*, 331–332.
- 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.
- Koenen, K. C., Harley, R., Lyons, M. J., Wolfe, J., et al. 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.
- Koenigs, M., Young, L., Adolphs, R., Tranel, D., et al. Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgments. *Nature*, 2007, *446*, 908–911.
- Kohler, E., Keysers, C., Umiltà, M. A., Fogassi, L., et al. Hearing sounds, understanding actions: Action representation in mirror neurons. *Science*, 2002, *297*, 846–848.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999, *402*, 656–660.
- 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.
- Kong, J., Shepel, N., Holden, C. P., Mackiewicz, M., et al. Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: Implications for homeostatic drive to sleep. *Journal of Neuroscience*, 2004, *22*, 5581–5587.
- Koob, G. F. Drug addiction: The yin and yang of hedonic homeostasis. *Neuron*, 1996, *16*, 893–896.
- Koob, G. F., and Le Moal, M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 2001, *24*, 97–124.
- 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.
- 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.

- Koroshetz, W. J., and Moskowitz, M. A. Emerging treatments for stroke in humans. *Trends in Pharmacological Sciences*, 1996, 17, 227–233.
- 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.
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U., and Fehr, E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 2005, 433, 673–676.
- Kosten, T., 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.
- Kosten, T., and Owens, S. M. Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Pharmacology and Therapeutics*, 2005, 108, 76–85.
- Kourtzi, A., and Kanwisher, N. Activation in human MT/MST by static images with implied motion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2000, 12, 48–55.
- Kouyama, N., and Marshak, D. W. Bipolar cells specific for blue cones in the macaque retina. *Journal of Neuroscience*, 1992, 12, 1233–1252.
- 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, A., Yang, F.-C., Kraves, S., and Weitz, C. J. A screen for secreted factors of the suprachiasmatic nucleus. *Methods in Enzymology*, 2005, 393, 645–663.
- 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.
- 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.
- 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., et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*, 1998, 393, 72–76.
- Krolak-Salmon, P., Hénaff, M.-A., Vighetto, A., Bertrand, O., and Mauguière, F. Early amygdala reaction to fear spreading in occipital, temporal, and frontal cortex: A depth electrode ERP study in human. *Neuron*, 2004, 42, 665–676.
- 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.
- Kruijver, F. P. M., Zhou, J.-N., Pool, C. W., Hofman, M. A., et al. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000, 85, 2034–2041.
- 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. J., and Andersen, J. K. Perspectives on MAO-B in aging and neurological disease: Where do we go from here? *Molecular Neurobiology*, 2004, 30, 77–89.
- Kuner, R., Groom, A. J., Bresink, I., Kornau, H. C., et al. Late-onset motoneuron disease caused by a functionally modified AMPA receptor subunit. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2005, 102, 5826–5831.
- 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.
- 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.
- Kushner, M. G., Kim, S. W., Donahue, C., Thuras, P., et al. D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 2007, 62, 835–838.
- 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.
- Lahav, A., Saltzman, E., and Schlaug, G. Action representation of sound: Audiomotor recognition network while listening to newly acquired actions. *Journal of Neuroscience*, 2007, 10, 308–314.
- 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.

- Lai, E. C., Jankovic, J., Krauss, J. K., Ondo, W. G., and Grossman, R. G. Long-term efficacy of posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 2000, 55, 1218–1222.
- 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.
- Lambon Ralph, M. A., and Patterson, K. Generalization and differentiation in semantic memory. *Annals of the New York Academy of Science*, 2008, 1124, 61–76.
- Landisman, C. E., and Ts'o, D. Y. Color processing in macaque striate cortex: Relationships to ocular dominance, cytochrome oxidase, and orientation. *Journal of Neurophysiology*, 2002, 87, 3126–3137.
- Lange, C. G. *Über Gemüthsbewegungen*. Leipzig, Germany: T. Thomas, 1887.
- Langen, M., Durston, S., Staal, W. G., Palmen, S. J. M. C., and van England, H. Caudate nucleus is enlarged in high-functioning medication-naïve subjects with autism. *Biological Psychiatry*, 2007, 62, 262–266.
- 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.
- Larson, P. S. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Neurotherapeutics*, 2008, 5, 50–58.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Van Dyck, C. H., Gil, R., et al. 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 1970s*, edited by J. Zubin and J. Money. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1973.
- Lau, H. C., Rogers, R. D., Haggard, P., and Passingham, R. E. Attention to intention. *Science*, 2004, 303, 1208–1210.
- Laugerette, F., Passilly-Degrace, P., Patris, B., Niot, I., et al. *Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115, 3177–3184.
- Lavoie, B., and Parent, A. Immunohistochemical study of the serotonergic 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.
- Lê, S., Cardebat, D., Boulanouar, K., Hénaff, M. A., et al. Seeing, since childhood, without ventral stream: A behavioural study. *Brain*, 2002, 125, 58–74.
- Le Grand, R., Mondloch, C. J., Maurer, D., and Brent, H. P. Early visual experience and face processing. *Nature*, 2001, 410, 890.
- Le Grand, R., Mondloch, C. J., Maurer, D., and Brent, H. P. Expert face processing requires visual input to the right hemisphere during infancy. *Nature Neuroscience*, 2003, 6, 1108–1112.
- LeDoux, J. E. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 1992, 2, 191–197.
- LeDoux, J. E. Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 2000, 23, 155–184.
- 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, A., Clancy, S., and Fleming, A. S. Mother rats bar-press for pups: Effects of lesions of the mpoa and limbic sites on maternal behavior and operant responding for pup-reinforcement. *Behavioural Brain Research*, 2000, 108, 15–31.
- Lee, A. K., and Wilson, M. A. Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron*, 2002, 36, 1183–1194.
- Lee, A. W., and Brown, R. E. Comparison of medial preoptic, amygdala, and nucleus accumbens lesions on parental behavior in California mice (*Peromyscus californicus*). *Physiology and Behavior*, 2007, 92, 617–628.
- Lee, M. S., Lee, H. Y., Lee, H. J., and Ryu, S. H. Serotonin transporter promoter gene polymorphism and long-term outcome of antidepressant treatment. *Psychiatric Genetics*, 2004, 14, 111–115.
- Lehman, M. N., Silver, R., Gladstone, W. R., Kahn, R. M., et al. Circadian rhythmicity restored by neural transplant: Immunocytochemical characterization with the host brain. *Journal of Neuroscience*, 1987, 7, 1626–1638.
- 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.
- Leibenluft, E., and Wehr, T. A. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *American Journal of Psychiatry*, 1992, 149, 159–168.
- Leiguarda, R. C., and Marsden, C. D. Limb apraxias: Higher-order disorders of sensorimotor integration. *Brain*, 2000, 123, 860–879.
- 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, 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., Lenane, M. C., Swedo, S. E., Rettew, D. C., et al. Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Advances in Neurology*, 1992b, 58, 83–93.
- 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.
- Lesné, S., Ali, C., Bagriel, C., Crock, N., et al. NMDA receptor activation inhibits  $\alpha$ -secretase and promotes neuronal

- amyloid- $\beta$  production. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 9367–9377.
- Lesser, R. Selective preservation of oral spelling without semantics in a case of multi-infarct dementia. *Cortex*, 1989, 25, 239–250.
- Letchworth, S. R., Nader, M. A., Smith, H. R., Friedman, D. P., and Porrino, L. J. Progression of changes in dopamine transporter binding site density as a result of cocaine self-administration in rhesus monkeys. *Journal of Neuroscience*, 2001, 21, 2799–2807.
- 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., Lanningham-Foster, L. M., McCrady, S. K., Krizan, A. C., et al. Interindividual variation in posture allocation: Possible role in human obesity. *Science*, 2005, 307, 584–586.
- Levy, R. M., and Bredeisen, D. E. Controversies in HIV-related central nervous system disease: Neuropsychological aspects of HIV-1 infection. In *AIDS Clinical Review 1989*, edited by P. Volberding, and M. A. Jacobson. New York: Marcel Dekker, 1989.
- 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. K., Lefler, B. J., Emens, J. S., and Bauer, V. K. The circadian basis of winter depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2006, 103, 7414–7419.
- Li, A.-J., and Ritter, S. Glucoprivation increases expression of neuropeptide Y mRNA in hindbrain neurons that innervate the hypothalamus. *European Journal of Neuroscience*, 2004, 19, 2147–2154.
- Li, S., Cullen, W. K., Anwyl, R., and Rowan, M. J. Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nature Neuroscience*, 2003, 5, 526–531.
- 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, X., Li, W., Wang, H., Cao, J., et al. Pseudogenization of a sweet-receptor gene accounts for cats' indifference toward sugar. *PLoS Genetics*, 2005, 1, 27–35.
- 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 Scandinavica*, 1985, 71, 230–236.
- Lieberman, J. A. Dopamine partial agonists: A new class of antipsychotic. *CNS Drugs*, 2004, 18, 251–267.
- Liepert, J., Bauder, H., Wolfgang, H. R., Miltner, W. H., et al. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke*, 2000, 31, 1210–1216.
- Liljequist, S. The competitive NMDA receptor antagonist, CGP 39551, inhibits ethanol withdrawal seizures. *European Journal of Pharmacology*, 1991, 192, 197–198.
- Lim, M. M., Wang, Z., Olazábal, D. E., Ren, X., et al. Enhanced partner preference in a promiscuous species by manipulating the expression of a single gene. *Nature*, 2004, 429, 754–757.
- Lim, M. M., and Young, L. F. Vasopressin-dependent neuronal circuits underlying pair bond formation in the monogamous prairie vole. *Neuroscience*, 2004, 125, 35–45.
- 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., et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2. *Cell*, 1999, 98, 365–376.
- Lindauer, R. J. L., Olf, M., van Meijel, E. P. M., Carlier, I. V. E., and Gersons, B. P. R. Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 2005, 59, 171–177.
- Links, J. M., Zubieta, J. K., Meltzer, C. G., Stumpf, M. J., and Frist, J. J. Influence of spatially heterogeneous 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. A mechanism for the Hebb and the anti-Hebb processes underlying learning and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1989, 86, 9574–9578.
- Liu, C., Zhang, W.-T., Tang, Y.-Y., Mai, X.-Q., et al. The visual word form area: Evidence from an fMRI study of implicit processing of Chinese characters. *NeuroImage*, 2008, 40, 1350–1361.
- Liu, L., Wong, T. P., Pozza, M. F., Lingenhoehl, K., et al. Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science*, 2004, 304, 1021–1023.
- 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. 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., et al. Calcium/calmodulin-dependent kinase II and long-term potentiation enhance synaptic transmission by the same mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1995, 92, 11175–11179.
- Locus of Change*, edited by L. R. Squire, N. M. Weinberger, G. Lynch, and J. L. McGaugh. New York: Oxford University Press, 1991.
- 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.
- Lømø, T. Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1966, 68 (Suppl. 227), 128.
- Longcamp, M., Anton, J.-L., Roth, M., and Velay, J.-L. Premotor activations in response to visually presented single letters depend on the hand used to write: A study on left-handers. *Neuropsychologia*, 2005, 43, 1801–1809.
- Lozano, A. M., Mayberg, H. S., Giacobbe, P., Hamani, C., Craddock, R. C., and Kennedy, S. H. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 2008, 64, 461–467.
- 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., Sherman, D., Devor, M., and Saper, C. B. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*, 2006, 441, 589–594.
- Lu, J., Zhang, Y.-H., Chou, T. C., Gaus, S. E., et al. 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.
- Ludwig, D. S., Tritos, N. A., Mastaitis, J. W., Kulkarni, R., et al. Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 2001, 107, 379–386.
- Luo, M., Fee, M. S., and Katz, L. C. Encoding pheromonal signals in the accessory olfactory bulb of behaving mice. *Science*, 2003, 299, 1196–1201.
- Lupien, S., Lecours, A. R., Schwartz, G., Sharma, S., Hauger, R. L., Meaney, M. J., and Nair, N. P. V. Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: Evidence for subgroups. *Neurobiology of Aging*, 1996, 17, 95–105.
- Luppi, P. H., Gervasoni, D., Verret, L., Goutagny, R., et al. Paradoxical (REM) sleep genesis: The switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *Journal of Physiology (Paris)*, 2007, 100, 271–283.
- Lüscher, C., Xia, H., Beattie, E. C., Carroll, R. C., et al. Role of AMPA receptor cycling in synaptic transmission and plasticity. *Neuron*, 1999, 24, 649–658.
- Luukinen, H., Viramo, P., Herala, M., Kervinen, K., et al. Fall-related brain injuries and the risk of dementia in elderly people: A population-based study. *European Journal of Neurology*, 2005, 12, 85–92.
- 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.
- Lydon, J. P., DeMayo, F. J., Funk, C. R., Mani, S. K., et al. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic 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.
- 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.
- Ma, X., Zubcevic, L., Brüning, J. C., Ashcroft, F. M., and Burdakov, D. Electrical inhibition of identified anorexigenic POMC neurons by orexin/hypocretin. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 1529–1533.
- MacDonald, A. W., Carter, C. S., Kerns, J. G., Ursu, S., et al. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 2005, 162, 475–484.
- 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., et al. 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.
- Maggard, M. A., Shugarman, L. R., Suttrop, M., Maglione, M., et al. Meta-analysis: Surgical treatment of obesity. *Annals of Internal Medicine*, 2005, 142, 547–559.
- Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S. J., et al. 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., et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2000, 97, 4398–4403.
- Mahley, R. W., and Rall, S. C. Apolipoprotein E: Far more than a lipid transport protein. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2000, 1, 507–537.
- Mahowald, M. W., and Schenck, C. H. Insights from studying human sleep disorders. *Nature*, 2005, 437, 1279–1285.
- Maj, M. Organic mental disorders in HIV-1 infection. *AIDS*, 1990, 4, 831–840.
- Mak, G. K., Enwere, E. K., Gregg, C., Pakarainen, T., et al. Male pheromone-stimulated neurogenesis in the adult female brain: Possible role in mating behavior. *Nature Neuroscience*, 2007, 10, 1003–1011.
- 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., 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., et al. Clozapine blunts N-methyl-D-aspartate antagonist-induced psychosis: a study with ketamine. *Biological Psychiatry*, 1997, 42, 664–668.
- Mallow, G. K. The relationship between aggression and cycle stage in adult female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Dissertation Abstracts*, 1979, 39, 3194.
- Mallucci, G., Dickinson, A., Linehan, J., Klöhn, P. C., et al. Depleting neuronal PrP in prion infections prevents disease and reverses spongiosis. *Science*, 2003, 302, 871–874.
- Malnic, B., Godfrey, P. A., and Buck, L. B. The human olfactory receptor gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2004, 101, 2584–2589.
- 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.
- Mandiyani, V. S., Coats, J. K., and Shah, N. M. Deficits in sexual and aggressive behaviors in Cnga2 mutant mice. *Nature Neuroscience*, 2005, 8, 1660–1662.
- 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.
- Manley, R. S., O'Brien, K. M., and Samuels, S. Fitness instructors' recognition of eating disorders and attendant ethical/liability issues. *Eating Disorders*, 2008, 16, 103–116.
- Mann, J. J., Malone, K. M., Diehl, D. J., Perel, J., et al. 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.
- Manning, L., and Campbell, R. Optic aphasia with spared action naming: A description and possible loci of impairment. *Neuropsychologia*, 1992, 30, 587–592.
- Manns, J. R., Hopkins, R. O., and Squire, L. R. Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron*, 2003, 38, 127–133.
- Mantyh, P. W. Connections of midbrain periaqueductal gray in the monkey. II: Descending efferent projections. *Journal of Neurophysiology*, 1983, 49, 582–594.
- Mao-Draayer, Y., and Panitch, H. Alexia without agraphia in multiple sclerosis: Case report with magnetic resonance imaging localization. *Multiple Sclerosis*, 2004, 10, 705–707.
- Maquet, P. Sleep function(s) and cerebral metabolism. *Behavioural Brain Research*, 1995, 69, 75–83.
- Maquet, P., Dive, D., Salmon, E., Sadzot, B., Branco, G., et al. 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, 413, 136–143.
- 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.
- 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., 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.
- Margolin, D. I., and Walker, J. A. Personal communication, 1981.
- Marinkovic, K., Dhond, R. P., Dale, A. M., Glessner, M., et al. Spatiotemporal dynamics of modality-specific and supramodal word processing. *Neuron*, 2003, 38, 487–497.
- Maroto, R., Raso, A., Wood, T. G., Kurosky, A., et al. TROC1 forms the stretch-activated cation channel in vertebrate cells. *Nature Cell Biology*, 2005, 7, 179–185.
- Marrosu, F., Portas, C., Mascia, M. S., Casu, M. A., et al. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Research*, 1995, 671, 329–332.
- Marshall, B. E., and Longnecker, D. E. General anesthetics. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, edited by L. S. Goodman, A. Gilman, T. W. Rall, A. S. Nies, and P. Taylor. New York: Pergamon Press, 1990.
- Marshall, L., and Born, J. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends in Cognitive Science*, 2007, 11, 442–450.
- 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. A role for 5-hydroxytryptamine in descending inhibition of spinal sexual reflexes. *Experimental Brain Research*, 1992, 88, 313–320.

- Marson, L., and McKenna, K. E. CNS cell groups involved in the control of the ischiocavernosus and bulbospongiosus muscles: A transneuronal tracing study using pseudorabies virus. *Journal of Comparative Neurology*, 1996, 374, 161–179.
- Marson, L., and Murphy, A. Z. Identification of neural circuits involved in female genital responses in the rat: A dual virus and anterograde tracing study. *American Journal of Physiology*, 2006, 291, R419–R428.
- Martin, J. T., and Nguyen, D. H. Anthropometric analysis of homosexuals and heterosexuals: Implications for early hormone exposure. *Hormones and Behavior*, 2004, 45, 31–39.
- Martin, K. C., and Zukin, R. S. RNA trafficking and local protein synthesis in dendrites: An overview. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26, 7131–7134.
- Martinez, M., Campion, D., Babron, M. C., and Clergetdarpous, F. Is a single mutation at the same locus responsible for all affected cases in a large Alzheimer pedigree (Fad4)? *Genetic Epidemiology*, 1993, 10, 431–435.
- Martins, I. J., Hone, E., Foster, J. K., Sünram-Lea, S. I., et al. Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease. *Molecular Psychiatry*, 2006, 11, 721–736.
- 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.
- Mathalon, D. H., Pfefferbaum, A., Lim, K. O., Rosenbloom, M. J., and Sullivan, E. V. Compounded brain volume deficits in schizophrenia-alcoholism comorbidity. *Archives of General Psychiatry*, 2003, 60, 245–252.
- Mathers, C. D., and Loncar, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 2006, 3, e442.
- Mathis, C. A., Klunk, W. E., Price, J. C., and DeKosky, S. T. Imaging technology for neurodegenerative diseases. *Archives of Neurology*, 2005, 62, 196–200.
- 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.
- Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., et al. Catechol O-methyltransferase *val<sup>159</sup>-met* genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2003, 100, 6186–6191.
- 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., et al. 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.
- Mattick, J. S. The hidden genetic program of complex organisms. *Scientific American*, 2004, 291, 60–67.
- Mattson, M. P., Haughey, N. J., and Nath, A. Cell death in HIV dementia. *Cell Death and Differentiation*, 2005, 12, 893–904.
- Maviel, T., Durkin, T. P., Menzaghi, F., and Bontempi, B. Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *Science*, 2004, 305, 96–99.
- Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 2005, 45, 651–660.
- 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.
- Mayers, A. G., and Baldwin, D. S. Antidepressants and their effect on sleep. *Human Psychopharmacology*, 2005, 20, 533–559.
- 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.
- McCandliss, B. D., Cohen, L., and Dehaene, S. The visual word form area: Expertise for reading in the fusiform gyrus. *Trends in Cognitive Science*, 2003, 7, 293–299.
- McCann, U. D., Wong, D. F., Yokoi, F., Villemagne, V., et al. Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: Evidence from positron emission tomography studies with [<sup>11</sup>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.
- 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.
- 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.
- McFarland, K., Lapish, C. C., and Kalivas, P. W. Prefrontal glutamate release in the core of the nucleus accumbens mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *Journal of Neuroscience*, 2003, 23, 3531–3537.

- McGrath, J., Welham, J., and Pemberton, M. Month of birth, hemisphere of birth and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 1995, *167*, 783–785.
- 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.
- McKinley, M. J., Cairns, M. J., Denton, D. A., Egan, G., et al. Physiological and pathophysiological influences on thirst. *Physiology and Behavior*, 2004, *81*, 795–803.
- McLaughlin, S. K., McKinnon, P. J., Robichon, A., Spickofsky, N., et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*, 1995, *50*, 83–90.
- Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*, 1995, *50*, 83–90.
- Mednick, S. A., Machon, R. A., and Huttunen, M. O. An update on the Helsinki influenza project. *Archives of General Psychiatry*, 1990, *47*, 292.
- Mednick, S., Nakayama, K., and Stickgold, R. Sleep-dependent learning: A nap is as good as a night. *Nature Neuroscience*, 2003, *6*, 697–698.
- Melges, F. T. *Time and the Inner Future: A Temporal Approach to Psychiatric Disorders*. New York: John Wiley & Sons, 1982.
- Melzak, R. Phantom limbs. *Scientific American*, 1992, *266*, 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.
- Menon, V., and Desmond, J. E. Left superior parietal cortex involvement in writing: Integrating fMRI with lesion evidence. *Cognitive Brain Research*, 2001, *12*, 337–340.
- 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., et al. Preferential stimulation of ventral tegmental area dopaminergic neurons by nicotine. *European Journal of Pharmacology*, 1987, *141*, 395–400.
- Merikangas, K. R., and Low, N. C. Genetic epidemiology of anxiety disorders. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2005, *169*, 163–179.
- 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).
- Meyer, M., Alter, K., Friederici, A. D., Lohmann, G., and von Cramon, D. Y. fMRI reveals brain regions mediating slow prosodic modulations in spoken sentences. *Human Brain Mapping*, 2002, *17*, 73–88.
- 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.
- Meyer-Bahlburg, H. F. L. Gender identity outcome in female-raised 46, XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. *Archives of Sexual Behavior*, 2005, *34*, 423–438.
- Michel, L., Derkinderen, P., Laplaud, D., Daumas-Duport, B., et al. Emotional facial palsy following striato-capsular infarction. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2008, *79*, 193–194.
- Mieda, M., Williams, S. C., Sinton, C. M., Richardson, J. A., et al. Orexin neurons function in an efferent pathway of a food-entrainable circadian oscillator in eliciting food-anticipatory activity and wakefulness. *Journal of Neuroscience*, 2004, *24*, 10493–10501.
- Mignot, E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology*, 1998, *50*, S16–S22.
- Milad, M. R., Vidal-Gonzalez, I., and Quirk, G. J. Electrical stimulation of medial prefrontal cortex reduces conditioned fear in a temporally specific manner. *Behavioral Neuroscience*, 2004, *118*, 389–394.
- Mileykovskiy, B. Y., Kiyashchenko, L. I., and Siegel, J. M. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron*, 2005, *46*, 787–798.
- 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 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.

- Misanin, J. R., Miller, R. R., and Lewis, D. J. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science*, 1968, *160*, 554–555.
- Mishkin, M. Visual mechanisms beyond the striate cortex. In *Frontiers in Physiological Psychology*, edited by R. W. Russell. New York: Academic Press, 1966.
- Mitchell, J. E. Psychopharmacology of eating disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1989, *575*, 41–49.
- Mitchell, J. D., Wokke, J. H., and Borasio, G. D. Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Oct 17(4): CD002064.
- Mitchell, P. B., and Loo, C. K. Transcranial magnetic stimulation for depression. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2006, *40*, 379–380.
- 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.
- Miyashita, Y. Cognitive memory: Cellular and network machineries and their top-down control. *Science*, 2004, *306*, 435–440.
- Mizrahi, A., Crowley, J. C., Shtoyerman, E., and Katz, L. C. High-resolution *in vivo* imaging of hippocampal dendrites and spines. *Journal of Neuroscience*, 2004, *2*, 3147–3151.
- Mochizuki, T., Crocker, A., McCormack, S., Yanagisawa, M., et al. Behavioral state instability in orexin knock-out mice. *Journal of Neuroscience*, 2004, *24*, 6291–6300.
- 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.
- 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.
- 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-<sup>3</sup>H-glutamate binding sites in rat brain as determined by quantitative autoradiography. *Journal of Neuroscience*, 1985, *5*, 2909–2919.
- Money, J., and Ehrhardt, A. *Man & Woman, Boy & Girl*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1972.
- Monk, C. S., Telzer, E. H., Mogg, K., Bradley, B. P., et al. Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2008, *65*, 568–576.
- Monsonogo, A., and Weiner, H. L. Immunotherapeutic approaches to Alzheimer’s disease. *Science*, 2003, *302*, 834–838.
- Montagna, P., Gambetti, P., Cortelli, P., and Lugaresi, E. Familial and sporadic fatal insomnia. *The Lancet Neurology*, 2003, *2*, 167–176.
- 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, D. J., West, A. B., Dawson, V. L., and Dawson, T. M. Molecular pathophysiology of Parkinson’s disease. *Annual Review of Neuroscience*, 2005, *28*, 57–87.
- Moore, G. J., Bebhuk, 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 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., Speh, J. C., and Leak, R. K. Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell Tissue Research*, 2002, *309*, 89–98.
- Moore, T. H. M., Zummit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R. E., et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: A systematic review. *Lancet*, 2007, *370*, 319–328.
- Moran, T. H., Katz, L. F., Plata-Salaman, C. R., and Schwartz, G. J. Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors. *American Journal of Physiology*, 1998, *274*, R618–R625.
- Moran, T. H., Shnyder, L., Hostetler, A. M., and McHugh, P. R. Pylorotomy reduces the satiety action of cholecystokinin. *American Journal of Physiology*, 1989, *255*, R1059–R1063.
- Morgenthaler, T. I., and Silber, M. H. Amnestic sleep-related eating disorder associated with zolpidem. *Sleep Medicine*, 2002, *3*, 323–327.
- Mori, E., Ikeda, M., Hirono, N., Kitagaki, H., et al. Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer’s disease. *American Journal of Psychiatry*, 1999, *156*, 216–222.
- Morris, J. A., Gobrogge, K. L., Jordan, C. L., and Breedlove, S. M. Brain aromatase: Dyed-in-the-wool homosexuality. *Endocrinology*, 2004, *145*, 475–477.
- 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., et al. 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.
- Morrow, E. M., Yoo, S.-Y., Flkavell, S. W., Kim, T.-K., et al. Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry. *Science*, 2008, *321*, 218–223.
- Moscovitch, M., and Olds, J. Asymmetries in emotional facial expressions and their possible relation to hemispheric specialization. *Neuropsychologia*, 1982, *20*, 71–81.
- 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.
- Mountcastle, V. B. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 1957, 20, 408–434.
- Mueser, K. T., and McGurk, S. R. Schizophrenia. *The Lancet*, 2004, 363, 2063–2072.
- Mukhametov, L. M. Sleep in marine mammals. In *Sleep Mechanisms*, edited by A. A. Borbély and J. L. Valatx. Munich: Springer-Verlag, 1984.
- Murillo-Rodriguez, E., Blanco-Centurion, C., Gerashchenko, D., and Salin-Pascual, R. J., The diurnal rhythm of adenosine levels in the basal forebrain of young and old rats. *Neuroscience*, 2004, 123, 361–370.
- Murray, R. M., Morrison, P. D., Henquet, C., and Di Forti, M. Cannabis, the mind and society: The hash realities. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, 8, 885–895.
- Murray, S. O., Boyaci, H., and Kersten, D. The representation of perceived angular size in human primary visual cortex. *Nature Neuroscience*, 2006, 9, 429–434.
- 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.
- Musacchia, G., Sams, M., Skoe, E., and Kraus, N. Musicians have enhanced subcortical auditory and audiovisual processing of speech and music. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, 104, 15894–15898.
- 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.
- Myers, R. D., Wooten, M. H., Ames, C. D., and Nyce, J. W. Anorexic action of a new potential neuropeptide Y antagonist [D-Tyr<sup>27,36</sup>, D-Thr<sup>32</sup>]-NPY (27–36) infused into the hypothalamus of the rat. *Brain Research Bulletin*, 1995, 37, 237–245.
- Myrick, H., Anton, R. F., Li, X., Henderson, S., Drobos, D., Voronin, K., and George, M. S. Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: Relationship to craving. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29, 393–402.
- Nadeau, S. E. Impaired grammar with normal fluency and phonology. *Brain*, 1988, 111, 1111–1137.
- Nader, K. Memory traces unbound. *Trends in Neuroscience*, 2003, 26, 65–72.
- 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., et al. 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.
- Nägerl, U. V., Köstinger, G., Anderson, J. C., Martin, K. A. C., and Bonhoeffer, T. Protracted synaptogenesis after activity-dependent spinogenesis in hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 8149–8156.
- Najjar, M. Zolpidem and amnesic sleep related eating disorder. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2007, 15, 637–638.
- 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, K., Honda, M., Okada, T., Hanakawa, T., et al. Participation of the left posterior inferior temporal cortex in writing and mental recall of kanji orthography: A functional MRI study. *Brain*, 2000, 123, 954–967.
- 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., et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 2001, 409, 194–198.
- Nambu, T., Sakurai, T., Mizukami, K., Hosoya, Y., et al. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Research*, 1999, 827, 243–260.
- Naqvi, N. H., and Bechara, A. The airway sensory impact of nicotine contributes to the conditioned reinforcing effects of individual puffs from cigarettes. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2005, 81, 821–829.
- Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H., and Bechara, A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science*, 2007, 315, 531–534.
- 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. The evolution and physiology of human color vision: insights from molecular genetic studies of visual pigments. *Neuron*, 1999, 24, 299–312.
- 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.
- Nazir, T. A., Jacobs, A. M., and O'Regan, J. K. Letter legibility and visual word recognition. *Memory and Cognition*, 1998, 26, 810–821.
- Nef, P., Hermansborgmeyer, I., Artierespin, H., Beasley, L., et al. Spatial pattern of receptor expression in the olfactory epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1992, 89, 8948–8952.
- Nergårdh, R., Ammar, A., Brodin, U., Bergström, J., Scheurink, A., et al. Neuropeptide Y facilitates activity-based anorexia. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32, 493–502.

- Nestor, P. J., Graham, N. L., Fryer, T. D., Williams, B. G., et al. Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centered on the left anterior insula. *Brain*, 2003, *126*, 2406–2418.
- Neumann, K., Preibisch, C., Euler, H. A., von Gudenberg, A. W., et al. Cortical plasticity associated with stuttering therapy. *Journal of Fluency Disorders*, 2005, *30*, 23–39.
- Neumeister, A., Konstantinidis, A., Stastny, J., Schrarz, M. J., et al. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Archives of General Psychiatry*, 2002, *59*, 613–620.
- Neumeister, A., Nugent, A. C., Waldeck, T., Geraci, M., et al. Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Archives of General Psychiatry*, 2004, *61*, 765–773.
- New, A. S., Buchsbaum, M. S., Hazlett, E. A., Goodman, M., Koenigsberg, H. W., Lo, J., Iskander, L., Newmark, R., Brand, J., O'Flynn, K., and Siever, L. J. Fluoxetine increases relative metabolic rate in prefrontal cortex in impulsive aggression. *Psychopharmacology*, 2004, *176*, 451–458.
- New, A. S., Hazlett, E. A., Buchsbaum, M. S., Goodman, M., et al. Blunted prefrontal cortical <sup>18</sup>fluorodeoxyglucose 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., et al. 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.
- Nicoll, J. A. R., Wilkinson, D., Holmes, C., Steart, P., et al. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid- $\beta$  peptide: A case report. *Nature Medicine*, 2003, *9*, 448–452.
- Nicoll, R. A., Alger, B. E., and Jahr, C. E. Enkephalin blocks inhibitory pathways in the vertebrate CNS. *Nature*, 1980, *287*, 22–25.
- Nicoll, R. A., and Malenka, R. C. A tale of two transmitters. *Science*, 1998, *281*, 360–361.
- Nides, M., Oncken, C., Gonzales, D., Rennard, S., et al. Smoking cessation with varenicline, a selective  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor partial agonist: Results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Archives of Internal Medicine*, 2006, *166*, 1561–1568.
- Nikolic, W. V., Bai, Y., Obregon, D., Hou, H., et al. Transcutaneous  $\beta$ -amyloid immunization reduces cerebral  $\beta$ -amyloid deposits without T cell infiltration and microhemorrhage. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, *104*, 2507–2512.
- Nikolova, G., and Vilain, E. Mechanisms of disease: Transcription factors in sex determination—Relevance to human disorders of sex development, *Nature Clinical Practice: Endocrinology & Metabolism*, 2006, *2*, 231–238.
- Nilius, B., Owsianik, G., Voets, T., and Peters, J. A. Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiological Review*, 2007, *87*, 165–217.
- Nilsson, H. J., Levinsson, A., and Schouenborg, J. Cutaneous field stimulation (CFS): A new powerful method to combat itch. *Pain*, 1997, *71*, 49–55.
- NINDS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke RT-PA stroke study group. *New England Journal of Medicine*, 1995, *333*, 1189–1191.
- 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. Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. *Sleep Medicine*, 2007, *8*, 373–399.
- Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Lammers, G. J., and Mignot, E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*, 2000, *355*, 39–40.
- Nobler, M. S., Oquendo, M. A., Kegeles, L. S., Malone, K. M., et al. Deceased regional brain metabolism after ECT. *American Journal of Psychiatry*, 2001, *158*, 305–308.
- 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.
- Normandin, J., and Murphy, A. Z. Nucleus paragigantocellularis afferents in male and female rats: Organization, gonadal steroid receptor expression, and activation during sexual behavior. *Journal of Comparative Neurology*, 2008, *508*, 771–794.
- 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.
- Nugent, N. R., Amstadter, A. B., and Koenen, K. C. Genetics of post-traumatic stress disorder: Informing clinical conceptualizations and promoting future research. *American Journal of Medical Genetics Part C*, 2008, *148C*, 127–132.
- Numan, M. Medial preoptic area and maternal behavior in the female rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1974, *87*, 746–759.
- Numan, M. Motivational systems and the neural circuitry of maternal behavior in the rat. *Developmental Psychobiology*, 2007, *49*, 12–21.
- 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.
- 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.
- Oertel, D., and Young, E. D. What's a cerebellar circuit doing in the auditory system? *Trends in Neuroscience*, 2004, *27*, 104–110.
- 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.
- Ogden, C. L., Carroll, M. D., and Flegal, K. M. Epidemiologic trends in overweight and obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2003, *32*, 741–760.
- O'Keefe, J., and Bouma, H. Complex sensory properties of certain amygdala 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.
- O'Kusky, J. R., Nasir, J., Cicchetti, F., Parent, A., and Hayden, M. R. Neuronal degeneration in the basal ganglia and loss of pallido-subthalamic synapses in mice with targeted disruption of the Huntington's disease gene. *Brain Research*, 1999, *818*, 468–479.
- Olanow, C. W., Goetz, C. G., Kordower, J. H., Stoessl, A. J., et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 2003, *54*, 403–414.
- 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.
- 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., et al. Parieto-frontal interactions in visual-object and visual-spatial working memory: Evidence from transcranial magnetic stimulation. *Cerebral Cortex*, 2001, *11*, 606–618.
- Olsson, A., Nearing, K. I., and Phelps, E. A. Learning fears by observing others: The neural systems of social fear transmission. *SCAN*, 2007, *2*, 3–11.
- Omura, K., Tsukamoto, T., Kotani, Y., Ohgami, Y., and Yoshikawa, K. Neural correlates of phoneme-to-grapheme conversion. *Neuroreport*, 2004, *15*, 949–953.
- Opitz, B., and Friederici, A. D. Interactions of the hippocampal system and the prefrontal cortex in learning language-like rules. *NeuroImage*, 2003, *19*, 1730–1737.
- Opitz, B., and Friederici, A. D. Neural basis of processing sequential and hierarchical syntactic structures. *Human Brain Mapping*, 2007, *28*, 585–592.
- Osaka, N., Osaka, M., Morishita, M., Kondo, H., and Fukuyama, H. A word expressing affective pain activates the anterior cingulate cortex in the human brain: an fMRI study. *Behavioural Brain Research*, 2004, *153*, 123–127.
- 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., et al. 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., Arai, T., Otsuka, A., and Tsuji, S. Pure apraxic agraphia with abnormal writing stroke sequences: Report of a Japanese patient with a left superior parietal haemorrhage. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1999, *66*, 233–237.
- Otsuki, M., Soma, Y., Arihiro, S., Watanabe, Y., et al. Dystypia: Isolated typing impairment without aphasia, apraxia or visuospatial impairment. *European Neurology*, 2002, *47*, 136–140.
- Overduin, J., Frayo, R. S., Grill, H. J., Kaplan, J. M., and Cummings, D. E. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinology*, 2005, *146*, 845–850.
- Owen, A. M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., et al. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*, 1992, *115*, 1727–1751.
- 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.
- Padberg, F., and Moller, H. J. Repetitive transcranial magnetic stimulation: Does it have potential in the treatment of depression? *CNS Drugs*, 2003, *17*, 383–403.
- 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.
- Papassotiropoulos, A., Wollmer, M. A., Aguzzi, A., Hock, C., et al. The prion gene is associated with human long-term memory. *Human Molecular Genetics*, 2005, *14*, 2241–2246.
- Papez, J. W. A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 1937, *38*, 725–744.
- Pardo, J. V., Sheikh, S. A., Schwindt, G. C., Lee, J. T., et al. Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression decreases resting ventromedial prefrontal glucose metabolism. *NeuroImage*, 2008, *42*, 879–889.
- Paré, D., Quirk, G. J., and LeDoux, J. E. New vistas on amygdala networks in conditioned fear. *Journal of Neurophysiology*, 2004, *92*, 1–9.

- Parker, A. J. Binocular depth perception and the cerebral cortex. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, 8, 379–391.
- Parmentier, R., Ohtsu, H., Djebbara-Hannas, Z., Valatx, J.-L., et al. Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: Evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *Journal of Neuroscience*, 2002, 22, 7695–7711.
- 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.
- Pasterski, V. L., Geffner, M. E., Brain, C., Hindmarsh, P., et al. Prenatal hormones and postnatal socialization by parents as determinants of male-typical toy play in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Child Development*, 2005, 76, 264–278.
- Pattatucci, A. M. L., and Hamer, D. H. Development and familiarity of sexual orientation in females. *Behavior Genetics*, 1995, 25, 407–420.
- Paulesu, E., Démonet, J.-F., Fazio, F., McCrory, E., et al. Dyslexia: cultural diversity and biological unity. *Science*, 2001, 291, 2165–2167.
- 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.
- Paulus, M. P., Feinstein, J. S., Castillo, G., Simmons, A. N., et al. Neural underpinnings of gesture discrimination in patients with limb apraxia. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28, 3030–3041.
- Pavlov, I. *Conditioned Reflexes*. London: Oxford University Press, 1927.
- Pazzaglia, M., Smania, N., Corato, E., and Aglioti, S. M. Neural underpinnings of gesture discrimination in patients with limb apraxia. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28, 3030–3041.
- 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., et al. Influence of meal composition on postprandial peripheral plasma concentrations of vasoactive peptides in man. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 1996, 56, 497–503.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., et al. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, 2004, 44, 535–545.
- Pellerin, L., Bouzier-Sore, A.-K., Aubert, A., Serres, S., et al. Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: An update. *Glia*, 2007, 55, 1251–1262.
- Pelleymounter, M. A., Cullen, M. J., Baker, M. B., Hecht, R., et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 1995, 269, 540–543.
- Pelphrey, K. A., Morris, J. P., Michelich, C. R., Allison, T., and McCarthy, G. Functional anatomy of biological motion perception in posterior temporal cortex: An fMRI study of eye, mouth and hand movements. *Cerebral Cortex*, 2005, 15, 1866–1876.
- Pelphrey, K. A., Sasson, N. J., Reznick, J. S., Paul, G., et al. Visual scanning of faces in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2002, 32, 249–261.
- Pelphrey, K. A., Singerman, J. D., Allison, T., and McCarthy, G. Brain activation evoked by perception of gaze shifts: The influence of context. *Neuropsychologia*, 2003, 41, 156–170.
- 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.
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., et al. An *in vivo* correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, 104, 5638–5643.
- Peretz, I., Blood, A. J., Penhune, V., and Zatorre, R. Cortical deafness to dissonance. *Brain*, 2001, 124, 928–940.
- Peretz, I., Cummings, S., and Dubé, M. P. The genetics of congenital amusia (tone deafness): A family-aggregation study. *American Journal of Human Genetics*, 2007, 81, 582–588.
- Peretz, I., Gagnon, L., and Bouchard, B. Music and emotion: Perceptual determinants, immediacy, and isolation after brain damage. *Cognition*, 1998, 68, 111–141.
- Perkins, D. O., Jeffries, C., and Sullivan, P. Expanding the “central dogma”: The regulatory role of nonprotein coding genes and implications for the genetic liability to schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 2005, 10, 69–78.
- 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.
- Peters, J., LaLumiere, R. T., and Kalivas, P. W. Infralimbic prefrontal cortex is responsible for inhibiting cocaine seeking in extinguished rats. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28, 6046–6053.
- 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.
- Petkov, C. I., Kayser, C., Augath, M., and Logothetis, N. K. Functional imaging reveals numerous fields in the monkey auditory cortex. *PLoS Biology*, 2006, 4, 1213–1226.
- Petre-Quadens, O., and De Lee, C. Eye movement frequencies and related paradoxical sleep cycles: Developmental changes. *Chronobiologia*, 1974, 1, 347–355.

- Pettito, L. A., Zatorre, R. J., Gauna, K., Nikelski, E. J., et al. 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 Sciences, 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., et al. 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.
- Peyron, R., Laurent, B., and Garcia-Larrea, L. Functional imaging of brain responses to pain: A review and meta-analysis. *Neurophysiology Clinics*, 2000, 30, 263–288.
- Pezawas, L., Meyer-Linderberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*, 2005, 8, 828–834.
- 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.
- Pfeifer, J. H., Iacoboni, M., Mazziotta, J. C., and Dapretto, M. Mirroring others' emotions relates to empathy and interpersonal competence in children. *NeuroImage*, 2008, 39, 2076–2085.
- Pfleiderer, B., Zinkirciran, S., Arolt, V., Heindel, W., et al. fMRI amygdala activation during a spontaneous panic attack in a patient with panic disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2007, 8, 269–272.
- Phan, K. L., Fitzgerald, D. A., Nathan, P. J., and Tancer, M. E. Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biological Psychiatry*, 2005, 59, 424–429.
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., and LeDoux, J. E. Extinction learning in humans: Role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 2004, 43, 897–905.
- Phelps, E. A., O'Connor, K. J., Gatenby, J. C., Gore, J. C., et al. Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature Neuroscience*, 2001, 4, 437–441.
- Phiel, C. J., and Klein, P. S. Molecular targets of lithium action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2001, 41, 789–813.
- Phillips, M. I., and Felix, D. Specific angiotensin II receptive neurons in the cat subfornical organ. *Brain Research*, 1976, 109, 531–540.
- 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.
- Pickles, J. O., and Corey, D. P. Mechano-electrical transduction by hair cells. *Trends in Neuroscience*, 1992, 15, 254–259.
- 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 Schwarz, 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.
- Pike, K. M., Walsh, B. T., Vitousek, K., Wilson, G. T., and Bauer, J. Cognitive behavior therapy in the posthospitalization treatment of anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160, 2046–2049.
- Filleri, G. The blind Indus dolphin, *Platanista indi*. *Endeavour*, 1979, 3, 48–56.
- Pitkänen, A., Savander, V., and LeDoux, J. E. 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.
- Pobric, G., Jefferies, E., and Lambon Ralph, M. A. Anterior temporal lobes mediate semantic representation: Mimicking semantic dementia by using rTMS in normal participants. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, 104, 20137–20141.
- Pobric, G., Mashal, N., Faust, M., and Lavidor, M. The role of the right cerebral hemisphere in proceeding novel metaphoric expressions: A transcranial magnetic stimulation study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2008, 20, 1–12.
- Poepffel, D. Pure word deafness and the bilateral processing of the speech code. *Cognitive Science*, 2001, 25, 679–693.
- 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., et al. 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.
- Polymeropoulos, M. H., Higgins, J. J., Golbe, L. I., Johnson, W. G., et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science*, 1996, 274, 1197–1199.
- Pomp, D., and Nielsen, M. K. Quantitative genetics of energy balance: Lessons from animal models. *Obesity Research*, 1999, 7, 106–110.
- Pompili, M., Mancinelli, I., Girardi, P., Ruberto, A., and Tatarelli, R. Suicide in anorexia nervosa: A meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*, 2004, 36, 99–103.
- Popa, D., Léna, C., Alexandre, C., and Adrien, J. Lasting syndrome of depression produced by reduction in serotonin uptake during postnatal development: Evidence from sleep, stress, and behavior. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28, 3546–3554.

- Popova, N. K. From genes to aggressive behavior: The role of serotonergic system. *BioEssays*, 2006, 28, 495–503.
- Poremba, A., Saunders, R. C., Crane, A. M., Cook, M., Sokoloff, L., and Mishkin, M. Functional mapping of the primate auditory system. *Science*, 2003, 299, 568–572.
- 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.
- Porrino, L. J., Lyons, D., Smith, H. R., Daunais, J. B., and Nader, M. A. Cocaine self-administration produces a progressive involvement of limbic, association, and sensorimotor striatal domains. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24, 3554–3562.
- Porter, J., Craven, B., Khan, R. M., Chang, S.-J., et al. Mechanisms of scent-tracking in humans. *Nature Neuroscience*, 2007, 10, 27–29.
- Preti, G., Wysocki, C. J., Barnhart, K. T., Sondheimer, S. J., and Leyden, J. J. Male axillary extracts contain pheromones that affect pulsatile secretion of luteinizing hormone and mood in women recipients. *Biology of Reproduction*, 2003, 68, 2107–2113.
- Price, D. B. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 2000, 288, 1769–1772.
- Price, D. L., and Sisodia, S. S. Mutant genes in familial Alzheimer's disease and transgenic models. *Annual Review of Neuroscience*, 1998, 21, 479–505.
- 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 GABA<sub>A</sub> receptor-mediated responses in cerebral cortical neurons in rat brain slices. *Brain Research*, 1992, 595, 220–227.
- Provencio, I., Rodriguez, I. R., Jiang, G., Hayes, W. P., et al. A novel human opsin in the inner retina. *Journal of Neuroscience*, 2000, 20, 600–605.
- Prusiner, S. B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 1982, 216, 136–144.
- Qu, D., Ludwig, D. S., Gammeltoft, S., Piper, M., et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behavior. *Nature*, 1996, 380, 243–247.
- 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, R619–R626.
- Quirk, G. J. Memory for extinction of conditioned fear is long-lasting and persists following spontaneous recovery. *Learning and Memory*, 2002, 9, 402–407.
- Quirk, G. J., Garcia, R., and González-Lima, F. Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. *Biological Psychiatry*, 2006, 60, 337–343.
- 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.
- Rahman, Q., and Hull, M. S. An empirical test of the kin selection hypothesis for male homosexuality. *Archives of Sex Behavior*, 2005, 34, 461–467.
- Raine, A., Lencz, T., Bihrlé, 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., Bihrlé, S., Stoddard, J., et al. 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.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., et al. Transplantation: A new tool in the analysis of the mammalian hypothalamic circadian pacemaker. *Trends in Neuroscience*, 1991, 14, 362–366.
- Ramachandran, V. S., and Hirstein, W. The perception of phantom limbs. *Brain*, 1998, 121, 1603–1630.
- Ramakrishnan, K., and Scheid, D. C. Treatment options for insomnia. *American Family Physician*, 2007, 76, 517–526.
- Ramanathan, L., Gulyani, S., Nienhuis, R., and Siegel, J. M. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport*, 2002, 13, 1387–1390.
- Ramesh, V., Thakkar, M. M., Strecker, R. E., Basheer, R., and McCarley, R. W. Wakefulness-inducing effects of histamine in the basal forebrain of freely moving rats. *Behavioural Brain Research*, 2004, 152, 271–278.
- Ramirez, I. Why do sugars taste good? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1990, 14, 125–134.
- Ramnani, N., and Owen, A. M. Anterior prefrontal cortex: Insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2004, 5, 184–194.
- Ramus, F., Rosen, S., Dakin, S. C., Day, B. L., et al. Theories of developmental dyslexia: Insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain*, 2003, 126, 841–865.
- Ranganath, C., DeGutis, J., and D'Esposito, M. Category-specific modulation of inferior temporal activity during working memory encoding and maintenance. *Cognitive Brain Research*, 2004, 20, 37–45.
- Rapcsak, S. Z., and Beeson, P. M. The role of the left posterior inferior temporal cortex in spelling. *Neurology*, 2004, 62, 2221–2229.
- 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.
- Rauch, S. L., Shin, L. M., and Phelps, E. A. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: Human neuroimaging research—Past, present, and future. *Biological Psychiatry*, 2006, 60, 376–382.
- Rauscher, J. L., Johnson, M. E., Fei, Y. J., Li, J. Q., et al. Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: Influence on SSRI treatment trial outcome. *Biological Psychiatry*, 2002, 51, 723–732.
- Rauschecker, J. P., and Tian, B. Mechanisms and streams for processing of “what” and “where” in auditory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2000, 97, 11800–11806.
- Ravussin, E., Valencia, M. E., Esparza, J., Bennett, P. H., and Schulz, L. O. Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care*, 1994, 17, 1067–1074.
- Raymond, C. R. LTP forms 1, 2, and 3: Different mechanisms for the “long” in long-term potentiation. *Trends in Neuroscience*, 2007, 30, 167–175.
- 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.
- Reddrop, C., Moldrich, R. X., Beart, P. M., Farso, M., et al. Vampire bat salivary plasminogen activator (desmoteplase) inhibits tissue-type plasminogen activator-induced potentiation of excitotoxic injury. *Stroke*, 2005, 36, 1241–1246.
- Redmond, D. E., Bjugstad, K. B., Teng, Y. D., et al. Behavioral improvement in a primate Parkinson’s model is associated with multiple homeostatic effects of human neural stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, 104, 12175–12180.
- 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., et al. Fruits, foliage and the evolution of primate colour vision. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 2001, 356, 229–283.
- Rehn, A. E., Van Den Buuse, M., Copolov, D., Briscoe, T., et al. An animal model of chronic placental insufficiency: Relevance to neurodevelopmental disorders including schizophrenia. *Neuroscience*, 2004, 129, 381–391.
- Reid, C. A., Dixon, D. B., Takahashi, M., Bliss, T. V. P., and Fine, A. Optical quantal analysis indicates that long-term potentiation at single hippocampal mossy fiber synapses is expressed through increased release probability, recruitment of new release sites, and activation of silent synapses. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24, 3618–3626.
- Reid, L. D. Endogenous opioids and alcohol dependence: Opioid alkaloids and the propensity to drink alcoholic beverages. *Alcohol*, 1996, 13, 5–11.
- Reinehr, T., Roth, C. L., Schernthaner, G. H., Kopp, H. P., et al. Peptide YY and glucagon-like peptide-1 in morbidly obese patients before and after surgically induced weight loss. *Obesity Surgery*, 2007, 17, 1571–1577.
- Reiner, W. G. Gender identity and sex-of-rearing in children with disorders of sexual differentiation. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2005, 18, 549–553.
- 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.
- Ressler, K. J., and Mayberg, H. S. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: From the laboratory to the clinic. *Nature Neuroscience*, 2007, 10, 1116–1124.
- Ressler, K. J., Rothbaum, M. O., Tannenbaum, L., Anderson, P., et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: Use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Archives of General Psychiatry*, 2004, 61, 1136–1134.
- Ressler, K. J., Sullivan, S. L., and Buck, L. A molecular dissection of spatial patterning in the olfactory system. *Current Opinion in Neurobiology*, 1994, 4, 588–596.
- 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. Onset of the hormone-sensitive perinatal period for sexual differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in female rats. *Journal of Neurobiology*, 1990a, 21, 781–786.
- 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*, 1990b, 52, 17–23.
- Rho, J. M. Can reducing sugar retard kindling? *Epilepsy Currents*, 2008, 8, 83–84.
- Rhodes, R. A., Murthy, N. B., Dresner, M. A., Selvaraj, S., et al. Human 5-HT transporter availability predicts amygdala

- reactivity in vivo. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 9233–9237.
- Rice, N. J., Valyear, K. F., Goodale, M. A., Milner, A. D., and Culham, J. C. Orientation sensitivity to graspable objects: An fMRI adaptation study. *NeuroImage*, 2007, 36, T87–T93.
- Riemann, D., Wiegand, M., and Berger, M. Are there predictors for sleep deprivation response in depressive patients? *Biological Psychiatry*, 1991, 29, 707–710.
- Rijntjes, M., Dettmers, C., Buchel, C., Kiebel, S., et al. A blueprint for movement: Functional and anatomical representations in the human motor system. *Journal of Neuroscience*, 1999, 19, 8043–8048.
- 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, 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.
- Ritter, S., Dinh, T. T., and Zhang, Y. Localization of hind-brain glucoreceptive sites controlling food intake and blood glucose. *Brain Research*, 2000, 856, 37–47.
- 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.
- Rizzolatti, R., Fogassi, L., and Gallese, V. Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2001, 2, 661–670.
- Rizzoli, S. O., and Betz, W. J. Synaptic vesicle pools. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2005, 6, 57–69.
- Robbins, L. N., Helzer, J. E., Weissman, M. M., Orvaschel, H., et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Archives of General Psychiatry*, 1984, 41, 949–958.
- Roberts, S. C., Havlicek, J., Flegr, J., Mruskova, M., et al. Female facial attractiveness increases during the fertile phase of the menstrual cycle. *Biology Letters*, 2004, 271, S270–S272.
- Robertson, G. S., Pfau, J. G., Atkinson, L. J., Matsumura, H., et al. Sexual behavior increases c-fos expression in the fore-brain of the male rat. *Brain Research*, 1991, 564, 352–357.
- Robinson, D., Wu, H., Munne, R. A., Ashtari, M., et al. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1995, 52, 393–398.
- Robinson, T. E., and Berridge, K. C. Addiction. *Annual Review of Psychology*, 2003, 54, 25–53.
- Rodieck, R. W. *The First Steps in Seeing*. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, 1998.
- 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.
- Rodrigues, S. M., Schafe, G. E., and LeDoux, J. E. Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron*, 2004, 44, 75–91.
- Roe, A. W., Parker, A. J., Born, R. T., and DeAngelis, G. C. Disparity channels in early vision. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 11820–11831.
- Roeltgen, D. P., Rothi, L. H., and Heilman, K. M. Linguistic semantic aphasia: 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.
- Rogawski, M. A., and Wenk, G. L. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Reviews*, 2003, 9, 275–308.
- Rogers, T. T., Hocking, J., Noppeney, U., Mechelli, A., et al. Anterior temporal cortex and semantic memory: Reconciling findings from neuropsychology and functional imaging. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 2006, 6, 201–213.
- 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. Learning mechanisms in the temporal lobe visual cortex. *Behavioural Brain Research*, 1995, 66, 177–185.
- 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*, 1986, 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.
- Romanovsky, A. A. Thermoregulation: Some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *American Journal of Physiology*, 2007, 292, R37–R46.
- 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. Nicotine and nonnicotine factors in cigarette addiction. *Psychopharmacology*, 2006, 184, 274–285.
- Roselli, C. E., Larkin, K., Resko, J. A., Stellflug, J. N., and Stromshak, F. The volume of a sexually dimorphic nucleus in the ovine medial preoptic area/anterior hypothalamus varies with sexual partner preference. *Endocrinology*, 2004, 145, 478–483.
- 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.
- 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., et al. 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., et al. Seasonal affective disorder and phototherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1985, 453, 260–269.
- Roses, A. D. A model for susceptibility polymorphisms for complex diseases: Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurogenetics*, 1997, 1, 3–11.
- Roth, M., Decery, J., Raybaudi, M., Massarelli, R., et al. Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport*, 1996, 7, 1280–1284.
- Rothbaum, B. O., and Davis, M. Applying learning principles to the treatment of post-trauma reactions. *Annals of the New York Academy of Science*, 2003, 1008, 112–121.
- Rothman, S. M., and Olney, J. W. Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends in Neurosciences*, 1987, 10, 299–302.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., et al. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: A study with functional MRI. *American Journal of Psychiatry*, 1999, 156, 891–896.
- Rubin, B. S., and Barfield, R. J. Priming of estrous responsiveness by implants of 17 $\beta$ -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, 11–28.
- Rück, C., Karlsson, A., Steele, J. D., Edman, G., et al. Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2008, 65, 914–922.
- Ruggero, M. A. Responses to sound of the basilar membrane of the mammalian cochlea. *Current Opinion in Neurobiology*, 1992, 2, 449–456.
- Rumpel, S., LeDoux, J., Zador, A., and Malinow, R. Postsynaptic receptor trafficking underlying a form of associative learning. *Science*, 2005, 308, 83–88.
- 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.
- 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. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1980, 13, 737–738.
- 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.
- Ryugo, D. K., Kretzmer, E. A., and Niparko, J. K. Restoration of auditory nerve synapses in cats by cochlear implants. *Science*, 2005, 310, 1490–1492.
- Saal, D., Dong, Y., Bonci, A., and Malenka, R. C. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron*, 2003, 37, 577–582.
- 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.
- 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.
- Sackeim, H. A., and Gur, R. C. Lateral asymmetry in intensity of emotional expression. *Neuropsychologia*, 1978, 16, 473–482.
- Sadato, N., Pascualleone, A., Grafman, J., Ibanez, V., et al. 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., Johansen, E. B., Aase, H., and Russell, V. A. A dynamic developmental theory of attention-deficit/

- hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behavioral and Brain Sciences*, 2005, 28, 397–419.
- Sagvolden, T., and Sergeant, J. A. Attention deficit/hyperactivity disorder: From brain dysfunctions to behaviour. *Behavioural Brain Research*, 1998, 94, 1–10.
- Sahay, A., and Hen, R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nature Neuroscience*, 2007, 10, 1110–1115.
- 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.
- 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. L., Noguchi, Y., Takeuchi, T., and Watanabe, E. Selective priming of syntactic processing by event-related transcranial magnet stimulation of Broca's area. *Neuron*, 2002, 35, 1177–1182.
- Sakuma, Y., and Pfaff, D. W. Facilitation of female reproductive behavior from mesencephalic central grey in the rat. *American Journal of Physiology*, 1979a, 237, R279–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. The neural circuit of orexin (hypocretin): Maintaining sleep and wakefulness. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, 8, 171–181.
- Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., et al. 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., et al. 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.
- Salas, J. C. T., Iwasaki, H., Jodo, E., Schmidt, M. H., et al. Penile erection and micturition events triggered by electrical stimulation of the mesopontine tegmental area. *American Journal of Physiology*, 2007, 294, R102–R111.
- Salm, A. K., Pavelko, M., Krouse, E. M., Webster, W., et al. Lateral amygdaloid nucleus expansion in adult rats is associated with exposure to prenatal stress. *Developmental Brain Research*, 2004, 148, 159–167.
- Salmelin, R., Schnitzler, A., Schmitz, F., and Freund, H. J. Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. *Brain*, 2000, 123, 1184–1202.
- 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.
- Sanacora, G., Gueorguieva, R., Epperson, C. N., Wu, Y. T., et al. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Archives of General Psychiatry*, 2004, 61, 705–713.
- Sanacora, G., Mason, G. F., Rothman, D. L., Hyder, F., et al. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160, 577–579.
- 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.
- Saper, C. B., Scammell, T. E., and Lu, J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 2005, 437, 1257–1263.
- Sapolsky, R. M. *Stress, the Aging Brain and the Mechanisms of Neuron Death*. Cambridge, Mass.: MIT Press, 1992.
- Sapolsky, R. M. Social subordination as a marker of hypercortisolism: Some unexpected subtleties. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1995, 771, 626–639.
- Sapolsky, R. M. Is impaired neurogenesis relevant to the affective symptoms of depression? *Biological Psychiatry*, 2004, 56, 137–139.
- 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.
- Sato, N., Sakata, H., Tanaka, Y. L., and Taira, M. Navigation-associated medial parietal neurons in monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2006, 103, 17001–17006.
- Satterlee, J. S., Barbee, S., Jin, P., Krichevsky, A., et al. Noncoding RNAs in the brain. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 11856–11859.
- Saura, C. A., Choi, S.-Y., Beglopoulos, V., Malkani, S., et al. Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration. *Neuron*, 2004, 42, 23–36.
- 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.
- Savic, I., Berglund, H., and Lindström, P. Brain response to putative pheromones in homosexual men. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2005, 102, 7356–7361.
- 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 weighs 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., Estabrooke, I. V., McCarthy, M. T., Chemelli, R. M., et al. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *Journal of Neuroscience*, 2000, 20, 8620–8628.
- Scammell, T. E., Gerashchenko, D. Y., Mochizuki, T., McCarthy, M. T., et al. An adenosine A2a agonist increases sleep and induces Fos in ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience*, 2001, 107, 653–663.
- Scarpace, P. J., Matheny, M., Moore, R. L., and Kumar, M. V. Modulation of uncoupling protein 2 and uncoupling protein 3: Regulation by denervation, leptin and retinoic acid treatment. *Journal of Endocrinology*, 2000, 164, 331–337.
- 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.
- Schafe, G. E., Bauer, E. P., Rosis, S., Farb, C. R., Rodrigues, S. A., and LeDopux, J. E. Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning requires nitric oxide signaling in the lateral amygdala. *European Journal of Neuroscience*, 2005, 22, 201–211.
- Schafe, G. E., Doyère, V., and LeDoux, J. E. Tracking the fear engram: The lateral amygdala is an essential locus of fear memory storage. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 10010–10015.
- Schaller, G., Schmidt, A., Pleiner, J., Woloszczuk, W., et al. Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin: A double-blind, placebo-controlled crossover clamp study. *Diabetes*, 2003, 52, 16–20.
- Schein, S. J., and Desimone, R. Spectral properties of V4 neurons in the macaque. *Journal of Neuroscience*, 1990, 10, 3369–3389.
- 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., Bundlie, S. R., and Mahowald, M. W. Sleep-related eating disorders: Polysomnographic correlates of a heterogeneous syndrome distinct from daytime eating disorders. *Sleep*, 1991, 14, 419–431.
- 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.
- 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.
- Schenkein, J., and Montagna, P. Self management of fatal familial insomnia. 1: What is FFI? *Medscape General Medicine*, 2006a, 8, 65.
- Schenkein, J., and Montagna, P. Self management of fatal familial insomnia. 2: Case report. *Medscape General Medicine*, 2006b, 8, 66.
- 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., et al. Minor physical anomalies and schizophrenia spectrum disorders: A prospective investigation. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159, 238–243.
- Schiffman, J., Walker, E., Ekstrom, M., Schulsinger, F., et al. Childhood videotaped social and neuromotor precursors of schizophrenia: A prospective investigation. *American Journal of Psychiatry*, 2004, 161, 2021–2027.
- Schiffman, S. S., Lockhead, E., and Maes, F. W. Amiloride reduces the taste intensity of Na<sup>+</sup> and Li<sup>+</sup> 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.
- Schmid, D., Held, K., Ising, M., Uhr, M., et al. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30, 1187–1192.
- Schmidt, M. H., Valatx, J.-L., Sakai, K., Fort, P., and Jouviet, 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.
- Schmidt-Hieber, C., Jonas, P., and Bischofberger, J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature*, 2004, 429, 184–187.
- Schneider, B., Muller, M. J., and Philipp, M. Mortality in affective disorders. *Journal of the Affective Disorders*, 2001, 65, 263–274.
- Schneider, P., Scherg, M., Dosch, H. G., Specht, H. L., et al. Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nature Neuroscience*, 2002, 5, 688–694.
- Schoenfeld, M. A., Neuer, G., Tempelmann, C., Schüssler, K., et al. Functional magnetic resonance tomography correlates

- of taste perception in the human primary taste cortex. *Neuroscience*, 2004, *127*, 347–353.
- Schott, B. H., Sellner, D. B., Lauer, C.-J., Habib, R., et al. Activation of midbrain structures by associative novelty and the formation of explicit memory in humans. *Learning and Memory*, 2004, *11*, 383–387.
- 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.
- Schultz, R. T. Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2005, *23*, 125–141.
- Schumann, C. M., and Amaral, D. G. Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *Journal of Neuroscience*, 2006, *26*, 7674–7679.
- 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, S., Ponz, A., Poryazova, R., Werth, E., et al. Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. *Brain*, 2008, *131*, 514–522.
- Schwartz, W. J., and Gainer, H. Suprachiasmatic nucleus: Use of <sup>14</sup>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, *5*, 184–187.
- Schwarzlose, R. F., Baker, C. I., and Kanwisher, N. Separate face and body selectivity on the fusiform gyrus. *Journal of Neuroscience*. 2005, *25*, 11055–11059.
- Scott, K. The sweet and the bitter of mammalian taste. *Current Opinions in Neurobiology*, 2004, *14*, 423–427.
- 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.
- 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., et al. The role of striate cortex in the guidance of eye movements in the monkey. *The Journal of Neuroscience*, 1987, *7*, 3040–3058.
- Sears, L. L., Vest, C., Mohamed, S., Bailey, J., Ranson, B. J., and Piven, J. An MRI study of the basal ganglia in autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 1999, *23*, 613–624.
- Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 2007, *316*, 445–449.
- 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.
- Semenza, C., and Zettin, M. Evidence from aphasia for the role of proper names as pure referring expressions. *Nature*, 1989, *342*, 678–679.
- Senju, A., Maeda, M., Kikuchi, Y., Hasegawa, T., et al. Absence of contagious yawning in children with autism spectrum disorder. *Biology Letters*, 2007, *3*, 706–708.
- Serizawa, S., Miyamichi, K., Nakatani, H., Suzuki, M., et al. Negative feedback regulation ensures the one receptor–one olfactory neuron rule in mouse. *Science*, 2003, *302*, 2088–2094.
- Sforza, E., Montagna, P., Tinuper, P., Cortelli, P., et al. 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.
- Shafto, M. A., Burke, D. M., Stamatakis, E. A., Tam, P. P., and Tyler, L. K. On the tip-of-the-tongue: Neural correlates of increased word-finding failures in normal aging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2007, *19*, 2060–2070.
- 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., et al. 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.
- Shannon, R. V. Understanding hearing through deafness. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, *104*, 6883–6884.
- Shapiro, K., Shelton, J., and Caramazza, A. Grammatical class in lexical production and morphological processing: Evidence from a case of fluent aphasia. *Cognitive Neuropsychology*, 2000, *17*, 665–682.
- 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.
- Sharp, D. J., Scott, S. K., and Wise, R. J. S. Retrieving meaning after temporal lobe infarction: The role of the basal language area. *Annals of Neurology*, 2004, *56*, 836–846.
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2007, *104*, 19649–19654.
- Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Mencl, W. E., et al. 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., et al. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science*, 2000, *288*, 1013–1019.

- 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.
- 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.
- 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., et al. 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., et al. 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.
- Shim, S. S., Hammonds, M. D., and Kee, B. S. Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: Focused on the glycine site. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2008, 258, 16–27.
- 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.
- 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.
- Shin, L. M., Wright, C. I., Cannistraro, P. A., Wedig, M. M., et al. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2005, 62, 273–281.
- Shipley, M. T., and Ennis, M. Functional organization of the olfactory system. *Journal of Neurobiology*, 1996, 30, 123–176.
- Shmuelof, L., and Zohary, E. Dissociation between ventral and dorsal fMRI activation during object and action recognition. *Neuron*, 2005, 47, 457–470.
- Shuto, Y., Shibasaki, T., Otagiri, A., Kuriyama, H., et al. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *Journal of Clinical Investigation*, 2002, 109, 1429–1436.
- 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, J. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, 2005, 437, 1264–1271.
- 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.
- Siegle, G. J., Carter, C. S., and Thase, M. E. Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163, 735–738.
- Silva, A. J., Stevens, C. F., Tonegawa, S., and Wang, Y. Deficient hippocampal long-term potentiation in 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.
- 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., et al. 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., et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*, 1990, 346, 240–244.
- Sindelar, D. K., Ste. Marie, L., Miura, G. I., Palmiter, R. D., et al. Neuropeptide Y is required for hyperphagic feeding in response to neuroglucopenia. *Endocrinology*, 2004, 145, 3363–3368.
- 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, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., et al. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, 2004, 303, 1157–1162.
- Singh, D., and Bronstad, P. M. Female body odour is a potential cue to ovulation. *Proceedings of the Royal Society of London B*, 2001, 268, 797–801.

- Sinha, S. R., and Kossoff, E. H. The ketogenic diet. *Neurologist*, 2005, 11, 161–170.
- Sipos, A., Rasmussen, F., Harrison, G., Tynelius, P., et al. Paternal age and schizophrenia: A population based cohort study. *British Medical Journal*, 2004, 330, 147–148.
- 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., Deprati, E., Ciancia, S., Giraux, P., et al. Altered awareness of voluntary action after damage to the parietal cortex. *Nature Neuroscience*, 2004, 7, 80–84.
- 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.
- 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., et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) antisense oligodeoxynucleotide induces anxiolytic effects in rat. *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, G. P. Animal models of human eating disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1989, 16, 219–237.
- 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, 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<sub>1</sub> receptors within the nucleus accumbens core is required for appetitive instrumental learning. *Journal of Neuroscience*, 2000, 20, 7737–7742.
- Snyder, B. J., and Olanow, C. W. Stem cell treatment for Parkinson's disease: An update for 2005. *Current Opinion in Neurobiology*, 2005, 18, 376–385.
- Snyder, L. H., Batista, A. P., and Andersen, R. A. Intention-related activity in the posterior parietal cortex: A review. *Vision Research*, 2000, 40, 1433–1441.
- 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.
- Södersten, P., Bergh, C., and Zandian, M. Understanding eating disorders. *Hormones and Behavior*, 2006, 50, 572–578.
- Solomon, S. G., and Lennie, P. The machinery of colour vision. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2007, 8, 276–286.
- Solyom, L., Turnbull, I. M., and Wilensky, M. A case of self-inflicted leucotomy. *British Journal of Psychiatry*, 1987, 151, 855–857.
- Son, G. H., Geum, D., Chung, S., Kim, E. J., et al. Maternal stress produces learning deficits associated with impairment of NMDA receptor-mediated synaptic plasticity. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26, 3309–3318.
- Soria, G., Mendizabal, V., Rourino, C., Robledo, P., Ledent, C., et al. Lack of CB<sub>1</sub> cannabinoid receptor impairs cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30, 1670–1680.
- Sormani, M. P., Bruzzi, P., Comi, G., and Filippi, M. The distribution of the magnetic resonance imaging response to glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2005, 11, 447–449.
- Sotillo, M., Carretié, L., Hinojosa, J. A., Tapia, M., et al. Neural activity associated with metaphor comprehension: Spatial analysis. *Neuroscience Letters*, 2005, 373, 5–9.
- Soto, C. Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Nature Review Neuroscience*, 2003, 4, 49–60.
- Sothibundhu, A., Sykes, A. M., Fox, B., Underwood, C. K., et al.  $\beta$ -Amyloid<sub>1–42</sub> induces neuronal death through the p75 neurotrophin receptor. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28, 3941–3946.
- South, E. H., and Ritter, R. C. Capsaicin application to central or peripheral vagal fibers attenuates CCK satiety. *Peptides*, 1988, 9, 601–612.
- Soyka, M., and Chick, J. Use of acamprosate and opioid antagonists in the treatment of alcohol dependence: A European perspective. *American Journal of Addiction*, 2003, 12 (Suppl. 1), S69–S80.
- 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.
- Sperry, R. W. Brain bisection and consciousness. In *Brain and Conscious Experience*, edited by J. Eccles. New York: Springer-Verlag, 1966.
- Spezio, M. L., Huang, P.-Y. S., Castelli, F., and Adolphs, R. Amygdala damage impairs eye contact during conversations with real people. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 3994–3997.
- Spiers, H. J., Maguire, E. A., and Burgess, N. Hippocampal amnesia. *Neurocase*, 2001, 7, 357–382.
- Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Calder, A. J., Karnat, A., et al. 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., et al. 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., and Bayley, P. J. The neuroscience of remote memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 2007, 17, 185–196.
- 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.
- St. George-Hyslop, P. H., Tanzi, R. E., Polinsky, R. J., Haines, J. L., et al. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science*, 1987, *235*, 885–890.
- Stahl, S. M., Grady, M. M., Moret, C., and Briley, M. SNRIs: Their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectrums*, 2005, *10*, 732–747.
- Standing, L. Learning 10,000 pictures. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 1973, *25*, 207–222.
- Stanislavsky, C. *An Actor Prepares*. New York: Theater Arts/Routledge, 1936.
- 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.
- Steele, A. D., Emsley, J. G., Ozdinler, P. H., Lindquist, S., and Macklis, J. D. Prion protein (PrPc) positively regulates neural precursor proliferation during developmental and adult mammalian neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2006, *203*, 3416–3421.
- Steeves, J. K. E., Humphrey, G. K., Culham, J. C., Menon, R. A., et al. Behavioral and neuroimaging evidence for a contribution of color and texture information to scene classification in a patient with visual form agnosia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2004, *16*, 955–965.
- Stefanacci, L., and Amaral, D. G. Topographic organization of cortical inputs to the lateral nucleus of the macaque monkey amygdala: A retrograde tracing study. *Journal of Comparative Neurology*, 2000, *22*, 52–79.
- Stefanatos, G. A., Gershkoff, A., and Madigan, S. On pure word deafness, temporal processing, and the left hemisphere. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2005, *11*, 456–470.
- 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.
- Stein, M. B., Simmons, A. N., Feinstein, J. S., and Paulus, M. P. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *American Journal of Psychiatry*, 2007, *164*, 318–327.
- Stein, M. B., and Uhde, T. W. The biology of anxiety disorders. In *American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1995.
- Steinhausen, H. C. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *American Journal of Psychiatry*, 2002, *159*, 1284–1293.
- Steininger, R. L., Alam, M. N., Szymusiak, R., and McGinty, D. State dependent discharge of tuberomammillary neurons in the rat hypothalamus. *Sleep Research*, 1996, *25*, 28.
- 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. Arousal: Revisiting the reticular activating system. *Science*, 1996, *272*, 225–226.
- Steriade, M. The corticothalamic system in sleep. *Frontiers in Bioscience*, 2003, *8*, d878–d899.
- Steriade, M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 2006, *137*, 1087–1106.
- 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.
- Serman, M. B., and Clemente, C. D. Forebrain inhibitory mechanisms: Cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation. *Experimental Neurology*, 1962a, *6*, 91–102.
- Serman, 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.
- Stewart, L., Walsh, V., Frith, U., and Rothwell, J. C. TMS produces two dissociable types of speech disruption. *Neuroimage*, 2001, *13*, 472–478.
- Stinson, D., and Thompson, C. Clinical experience with phototherapy. *Journal of the Affective Disorders*, 1990, *18*, 129–135.
- Stoerig, P., and Cowey, A. Blindsight. *Current Biology*, 2007, *17*, R822–R824.
- 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.
- Stone, J. M., Morrison, P. D., and Pilowsky, L. S. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia: A synthesis and selective review. *Journal of Psychopharmacology*, 2007, *21*, 440–452.
- Storz, G., Altuvia, S., and Wassarman, K. M. An abundance of RNA regulators. *Annual Review of Biochemistry*, 2005, *74*, 199–217.
- 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.
- Stowers, L., and Marton, T. F. What is a pheromone? Mammalian pheromones reconsidered. *Neuron*, 2005, *46*, 699–702.

- Strange, P. G. Antipsychotic drug action: Antagonism, inverse agonism or partial agonism. *Trends in Pharmacological Science*, 2008, 29, 314–321.
- 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.
- Styron, W. *Darkness Visible: A Memoir of Madness*. New York: Random House, 1990.
- 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.
- Sulik, K. K. Genesis of alcohol-induced craniofacial dysmorphism. *Experimental Biology and Medicine*, 2005, 230, 366–375.
- Sun, Y., Ahmed, S., and Smith, R. G. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Molecular and Cellular Biology*, 2003, 23, 7973–7981.
- Sun, Y., Wang, P., Zheng, H., and Smith, R. G. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2004, 101, 4679–4684.
- Suntsova, N., Guzman-Marin, R., Kumar, S., Alam, M. N., et al. The median preoptic nucleus reciprocally modulates activity of arousal-related and sleep-related neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 1616–1630.
- 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.
- Susser, E. S., Neugebauer, R., Hoek, H. W., Brown, A. S., et al. Schizophrenia after prenatal famine: Further evidence. *Archives of General Psychiatry*, 1996, 53, 25–31.
- Sutherland, D. P., Masterton, R. B., and Glendenning, K. K. Role of acoustic striae in hearing: Reflexive responses to elevated sound-sources. *Behavioural Brain Research*, 1998, 97, 1–12.
- Sutherland, R. J., McDonald, R. J., and Savage, D. D. Prenatal exposure to moderate levels of ethanol can have long-lasting effects on hippocampal synaptic plasticity in adult offspring. *Hippocampus*, 1997, 7, 232–238.
- Suzdak, P. D., Glowa, J. R., Crawley, J. N., Schwartz, R. D., et al. A selective imidazobenzodiazepine antagonist of ethanol in the rat. *Science*, 1986, 234, 1243–1247.
- Suzuki, S., Ramos, E. J., Goncalves, C. G., Chen, C., and Meguid, M. M. Changes in GI hormones and their effect on gastric emptying and transit times after Roux-en-Y gastric bypass in rat model. *Surgery*, 2005, 138, 283–290.
- Svensnilson, E., Torvik, A., Lowe, R., and Leksell, L. Treatment of Parkinsonism by stereotactic thalamotomies in the pallidal region. *Neurologica Scandinavica*, 1960, 35, 358–377.
- Swaab, D. F., Gooren, L. J. G., and Hofman, M. A. Brain research, gender, and sexual orientation. *Journal of Homosexuality*, 1995, 28, 283–301.
- Swaab, D. F., and Hofman, M. A. An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Research*, 1990, 537, 141–148.
- 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.
- Sweet, W. H. Participant in brain stimulation in behaving subjects. Neurosciences Research Program Workshop, 1966.
- 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.
- Szymanski, M., Barciszewska, M. Z., Erdmann, V. A., and Barciszewski, J. A new frontier for molecular medicine: Noncoding RNAs. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2005, 1765, 65–75.
- Szymanski, M., Barciszewska, M. Z., Zywicki, M., and Barciszewski, J. Noncoding RNA transcripts. *Journal of Applied Genetics*, 2003, 44, 1–19.
- Takahashi, K., Lin, J.-S., and Sakai, K. Neuronal activity of histaminergic tuberomammillary neurons during wake–sleep states in the mouse. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26, 10292–10298.
- Takahashi, L. K. Hormonal regulation of sociosexual behavior in female mammals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1990, 14, 403–413.
- Takahashi, Y. K., Nagayama, S., and Mori, K. Detection and masking of spoiled food smells by odor maps in the olfactory bulb. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24, 8690–8694.
- Takashima, A., Petersson, K. M., Rutter, F., Tendolkar, I., et al. Declarative memory consolidation in humans: A prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2006, 103, 756–761.
- Tamm, L., Menon, V., Ringel, J., and Reiss, A. L. Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2004, 43, 1430–1440.
- Tan, L. H., Laird, A. R., Li, K., and Fox, P. T. Neuroanatomical correlates of phonological processing of Chinese characters and alphabetic words: A meta-analysis. *Human Brain Mapping*, 2005, 25, 83–91.
- Tarr, M. J., and Gauthier, I. FFA: A flexible fusiform area for subordinate-level visual processing automatized by expertise. *Nature Neuroscience*, 2000, 3, 764–769.
- Tarter, R. E., Kirisci, L., Mezzich, A., Cornelius, J. R., et al. Neurobehavioral disinhibition in childhood predicts early age at onset of substance use disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2003, 160, 1078–1085.
- Taub, E., Uswatte, F., King, D. K., Morris, D., et al. A placebo-controlled trial of constraint-induced movement therapy

- for upper extremity after stroke. *Stroke*, 2006, 37, 1045–1049.
- Teitelbaum, P., and Stellar, E. Recovery from the failure to eat produced by hypothalamic lesions. *Science*, 1954, 120, 894–895.
- Teng, E., and Squire, L. R. Memory for places learned long ago is intact after hippocampal damage. *Nature*, 1999, 400, 675–677.
- Terenius, L., and Wahlström, A. Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF. *Life Sciences*, 1975, 16, 1759–1764.
- Terman, M. Evolving applications of light therapy. *Sleep Medicine Reviews*, 2007, 11, 497–507.
- Terry, R. D., and Davies, P. Dementia of the Alzheimer type. *Annual Review of Neuroscience*, 1980, 3, 77–96.
- 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.
- 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.
- Thapar, A., O'Donovan, M., and Owen, M. J. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Human Molecular Genetics*, 2005, 14, R275–R282.
- Thase, M. E. Treatment issues related to sleep and depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000, 61, 46–50.
- Theorell, T., Leymann, H., Jodko, M., Konarski, K., et al. “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.
- Thielscher, A., and Pessoa, L. Neural correlates of perceptual choice and decision making during fear–disgust discrimination. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 2908–2917.
- Thier, P., Haarmeier, T., Chakraborty, S., Lindner, A., and Tikhonov, A. Cortical substrates of perceptual stability during eye movements. *Neuroimage*, 2001, 14, S33–S39.
- Thomas, R. M., Hotsenpiller, G., and Peterson, D. A. Acute psychosocial stress reduces cell survival in adult hippocampal neurogenesis without altering proliferation. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 2734–2743.
- Thompson, P. M., Hayashi, K. M., Simon, S. L., Geaga, J. A., et al. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24, 6028–6036.
- 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 Sciences, USA*, 2001, 98, 11650–11655.
- Thompson, S. M., Fortunato, C., McKinney, R. A., Müller, M., and Gähwiler, B. H. Mechanisms underlying the neuropathological consequences of epileptic activity in the rat hippocampus in vitro. *Journal of Comparative Neurology*, 1996, 372, 515–528.
- Thomson, J. J. *Rights, Restitution, and Risk: Essays in Moral Theory*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1986.
- Thrasher, T. N. Role of forebrain circumventricular organs in body fluid balance. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1989, 136 (Suppl. 583), 141–150.
- Thuy, D. H. D., Matsuo, K., Nakamura, K., Toma, K., et al. Implicit and explicit processing of kanji and kana words and non-words studied with fMRI. *Neuroimage*, 2004, 23, 878–889.
- 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., et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*, 2001, 291, 1040–1043.
- Tong, L., Wen, H., Brayton, C., Laird, F. M., et al. Moderate reduction of  $\gamma$ -secretase attenuates amyloid burden and limits mechanism-based liabilities. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 10849–10859.
- Tootell, R. B. H., Tsao, D., and Vanduffel, W. Neuroimaging weighs in: Humans meet macaques in “primate” visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 2003, 23, 3981–3989.
- 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.
- Tracy, J. L., and Robbins, R. W. The automaticity of emotion recognition. *Emotion*, 2008, 8, 81–95.
- Triarhou, L. C. The percipient observations of Constantin von Economo on encephalitis lethargica and sleep disruption and their lasting impact on contemporary sleep research. *Brain Research Bulletin*, 2006, 69, 244–258.
- 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.

- Tsankova, N., Renthal, W., Kuman, A., and Nestler, E. J. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 2007, 8, 355–367.
- Tsao, D. Y., Freiwald, W. A., Tootell, R. B. H., and Livingstone, M. S. A cortical region consisting entirely of face-selective cells. *Science*, 2006, 311, 670–674.
- Tsao, D. Y., Vanduffel, W., Sasaki, Y., Fize, D., et al. Stereopsis activates V3A and caudal intraparietal areas in macaques and humans. *Neuron*, 2003, 39, 555–568.
- 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.
- Tsuang, M. T., Lyons, M. J., Meyer, J. M., Doyle, T., et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: The role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Archives of General Psychiatry*, 1998, 55, 967–972.
- Tucker, M. A., Hirota, Y., Wamsley, E. J., Lau, H., et al. A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2006, 86, 241–247.
- Tunik, E., Frey, S. H., and Grafton, S. T. Virtual lesions of the anterior intraparietal area disrupt goal-dependent on-line adjustments of grasp. *Nature Neuroscience*, 2005, 8, 505–511.
- Turner, S. M., Beidel, D. C., and Nathan, R. S. Biological factors in obsessive-compulsive disorders. *Psychological Bulletin*, 1985, 97, 430–450.
- 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.
- 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.
- 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., et al. Isolated voluntary facial paresis due to pontine ischemia. *Neurology*, 1998, 50, 1859–1862.
- Urgesi, C., Berlucchi, G., and Aglioti, S. M. Magnetic stimulation of extrastriate body area impairs visual processing of nonfacial body parts. *Current Biology*, 2004, 13, 2130–2134.
- Vaidya, C. J., Bunge, S. A., Dudukovic, N. M., Zalecki, C. A., et al. Altered neural substrates of cognitive control in childhood ADHD: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *American Journal of Psychiatry*, 2005, 162, 1605–1613.
- Vaina, L. M. Complex motion perception and its deficits. *Current Opinion in Neurobiology*, 1998, 8, 494–502.
- 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., et al. Dissociated active and passive tactile shape recognition: A case study of pure tactile apraxia. *Brain*, 2001, 124, 2287–2298.
- Valyear, K. F., Culham, J. C., Sharif, N., Westwood, D., and Goodale, M. A. A double dissociation between sensitivity to changes in object identity and object orientation in the ventral and dorsal visual streams: A human fMRI study. *Neuropsychologia*, 2006, 44, 218–228.
- 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 den Top, M., Lee, K., Whyment, A. D., Blanks, A. M., and Spanswick, D. Orexin-sensitive NPY/AGRP pacemaker neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. *Nature Neuroscience*, 2004, 7, 493–494.
- van der Lee, S., and Boot, L. M. Spontaneous pseudopregnancy in mice. *Acta Physiologica et Pharmacologica Neerlandica*, 1955, 4, 442–444.
- Van Gelder, R. N., Herzog, E. D., Schwartz, W. J., and Taghert, P. H. Circadian rhythms: In the loop at last. *Science*, 2003, 300, 1534–1535.
- Van Goozen, S., Wiegant, V., Endert, E., Helmond, F., and Van de Poll, N. Psychoendocrinological assessments of the menstrual cycle: The relationship between hormones, sexuality, and mood. *Archives of Sexual Behavior*, 1997, 26, 359–382.
- van Leengoed, E., Kerker, E., and Swanson, H. H. Inhibition of post-partum maternal behaviour in the rat by injecting an oxytocin antagonist into the cerebral ventricles. *Journal of Endocrinology*, 1987, 112, 275–282.
- 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.
- Vandenbulcke, M., Peeters, R., Fannes, K., and Vandenbergh, R. Knowledge of visual attributes in the right hemisphere. *Nature Neuroscience*, 2006, 9, 964–970.
- Vanderschuren, L. J. M. J., Di Ciano, P., and Everitt, B. J. Involvement of the dorsal striatum in cue-controlled cocaine seeking. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 8665–8670.
- Vanderwolf, C. H. The electrocorticogram in relation to physiology and behavior: A new analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1992, 82, 165–175.
- Vassar, R., Ngai, J., and Axel, R. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. *Cell*, 1993, 74, 309–318.
- 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., Dhath, R., and Tejawani, 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.
- Vikingsstad, 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.
- Vila, M., and Przedborski, S. Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nature Medicine*, 2004, 10, S59–S62.
- Vinckier, F., Dehaene, S., Jobert, A., Dubus, J. P., Sigman, M., and Cohen, L. Hierarchical coding of letter strings in the ventral stream: Dissecting the inner organization of the visual word-form system. *Neurons*, 2007, 55, 143–156.
- 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.
- Vocci, F. J., Aciri, J., and Elkashef, A. Medication development for addictive disorders: The state of the science. *American Journal of Psychiatry*, 2005, 162, 1431–1440.
- 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., et al. Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse*, 1992, 11, 184–190.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Logan, J., et al. “Nonhedonic” food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse*, 2002, 44, 175–180.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Telang, F., Fowler, J. S., et al. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: Mechanism of craving in cocaine addiction. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26, 6583–6588.
- 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. Sexual characteristics of adult female mice are correlated with their blood testosterone levels during prenatal development. *Science*, 1980, 208, 597–599.
- von Békésy, G. *Experiments in Hearing*. New York: McGraw-Hill, 1960.
- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., and Dolan, R. J. Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nature Neuroscience*, 2003, 6, 624–631.
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 2004, 303, 1162–1166.
- Wagner, F. A., and Anthony, J. C. From first drug use to drug dependence: Developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 26, 479–488.
- 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.
- Walker, D. L., Ressler, K. J., Lu, K. T., and Davis, M. Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *Journal of Neuroscience*, 2002, 22, 2343–2351.
- 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.
- Walsh, B. T., and Devlin, M. J. Eating disorders: Progress and problems. *Science*, 1998, 280, 1387–1390.
- Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E., et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 2008, 320, 539–543.
- 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 in Biological Sciences*, 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.
- Wandell, B. A., Dumoulin, S. O., and Brewer, A. A. Visual field maps in human cortex. *Neuron*, 2007, 56, 366–383.
- Wang, G. J., Hinrichs, A. L., Stock, H., Budde, J., et al. Evidence of common and specific genetic effects: Association of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene with alcohol dependence and major depressive syndrome. *Human Molecular Genetics*, 2004, 13, 1903–1911.
- Wang, G. J., Volkow, N. D., Teland, F., Jayne, M., et al. Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain. *NeuroImage*, 2004, 21, 1790–1797.
- Wang, Z., Faith, M., Patterson, F., Tang, K., et al. Neural substrates of abstinence-induced cigarette cravings in chronic smokers. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 14035–14040.
- Wang, Z., Sindreu, C. B., Li, V., Nudelman, A., et al. Pheromone detection in male mice depends on signaling through type 3 adenylyl cyclase in the main olfactory epithelium. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26, 7375–7379.
- Ward, H. E., Johnson, E. A., Salm, A. K., and Birkle, D. L. Effects of prenatal stress on defensive withdrawal behavior and corticotrophin releasing factor systems in rat brain. *Physiology and Behavior*, 2000, 70, 359–366.
- Ward, I. Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behavior of males. *Science*, 1972, 175, 82–84.
- Ward, I., and Stehm, K. E. Prenatal stress feminizes juvenile play patterns in male rats. *Physiology and Behavior*, 1991, 50, 601–605.
- Ward, L., Wright, E., and McMahon, S. B. A comparison of the effects of noxious and innocuous conterstimuli on experimentally induced itch and pain. *Pain*, 1996, 64, 129–138.
- Warne, G. L., and Zajac, J. D. Disorders of sexual differentiation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1998, 27, 945–967.
- Warren, J. E., Sauter, D. A., Eisner, F., Wiland, J., et al. Positive emotions preferentially engage an auditory–motor “mirror” system. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26, 13067–13075.
- 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., Smith, S. M., Davis, S., and Howell, P. Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. *Brain*, 2008, 131, 50–59.
- Watkins, K. E., Vargha-Khadem, F., Ashburner, J., Passingham, R. E., et al. 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.
- 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.
- Weiser, M., Reichenberg, A., Grotto, I., Yasvitzky, R., et al. Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: A historical-prospective cohort study. *American Journal of Psychiatry*, 2004, 161, 1219–1223.
- 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.
- 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.
- Whalen, P. J., Kagan, J., Cook, R. G., Davis, F. C., et al. Human amygdala responsivity to masked fearful eye whites. *Science*, 2004, 306, 2061.
- Whalen, P. J., Rauch, S. L., Etcoff, N. L., McInerney, S. C., et al. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *Journal of Neuroscience*, 1998, 18, 411–418.
- 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.
- Whiteside, S. P., Port, J. D., and Abramowitz, J. S. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2004, 132, 69–79.
- Whitten, W. K. Occurrence of anestrus in mice caged in groups. *Journal of Endocrinology*, 1959, 18, 102–107.
- Whittle, S., Yap, M. B. H., Yücel, M., Fornita, A., et al. Prefrontal and amygdala volumes are related to adolescents’ affective behaviors during parent-adolescent interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105, 3652–3657.
- WHO. *Tobacco or Health, a Global Status Report*. Geneva, Switzerland: World Health Organization Publications, 1997.
- Wickelgren, I. Drug may suppress the craving for nicotine. *Science*, 1998, 282, 1797–1798.

- Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J. P., et al. Both of us disgusted in *My insula*: The common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, 2003, 40, 655–664.
- Wiesner, B. P., and Sheard, N. *Maternal Behaviour in the Rat*. London: Oliver and Brody, 1933.
- Wigren, H.-K., Schepens, M., Matto, V., Stenberg, D., et al. Rethinking the fear circuit: The central nucleus of the amygdala is required for the acquisition, consolidation, and expression of pavlovian fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26, 12387–12396.
- Wilhelmus, M. M. M., Otte-Höller, I., Davis, J., Van Nostrand, W. E., et al. Apolipoprotein E genotype regulates amyloid- $\beta$  cytotoxicity. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 3621–3627.
- 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.
- Williams, D. L., Cummings, D. E., Grill, H. J., and Kaplan, J. M. Meal-related ghrelin suppression requires postgastric feedback. *Endocrinology*, 2003, 144, 2765–2767.
- Williams, J. R., Insel, T. R., Harbaugh, C. R., and Carter, C. S. Oxytocin centrally administered facilitates formation of a partner preference in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Journal of Neuroendocrinology*, 1994, 6, 247–250.
- Williams, Z. M., and Eskandar, E. N. Selective enhancement of associative learning by microstimulation of the anterior caudate. *Nature Neuroscience*, 2006, 9, 562–568.
- Willingham, D. G., and Koroshetz, W. J. Evidence for dissociable motor skills in Huntington's disease patients. *Psychobiology*, 1993, 21, 173–182.
- Wilska, A. Eine Methode zur Bestimmung der Horschwellenamplituden der Trommenfells bei verschiedenen 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, R1149–R1155.
- Wilson, E. O. *Sociobiology: The New Synthesis*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1975.
- Winans, E. Aripiprazole. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2003, 60, 2437–2445.
- Winslow, J. T., Ellingoe, J., and Miczek, J. A. Effects of alcohol on aggressive behavior in squirrel monkeys: Influence of testosterone and social context. *Psychopharmacology*, 1988, 95, 356–363.
- 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.
- Wirz-Justice, A., Graw, P., Kraeuchi, K., Sarrafzadeh, A., et al. 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 1996, 37, 109–120.
- 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.
- Wise, M. S. Narcolepsy and other disorders of excessive sleepiness. *Medical Clinics of North America*, 2004, 99, 597–610.
- 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., 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.
- Wolfe, P. A., Cobb, J. L., and D'Agostino, R. B. In *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, edited by H. J. M. Barnett, B. M. Stein, J. P. Mohr, and F. M. Yatsu. New York: Churchill Livingstone, 1992.
- Wolpaw, J. R., and McFarland, D. J. Control of a two-dimensional movement signal by a noninvasive brain-computer interface in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2004, 101, 17849–17854.
- 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. T. 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, 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.
- Woodhead, G. J., Mutch, C. A., Olson, E. C., and Chenn, A. Cell-autonomous  $\beta$ -catenin signaling regulates cortical precursor proliferation. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26, 12620–12630.
- 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.
- Woods, S. C., Lutz, T. A., Geary, N., and Langhans, W. Pancreatic signals controlling food intake: Insulin, glucagon

- and amylin. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 2006, *361*, 1219–1235.
- 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.
- Woolfe, A., Goodson, M., Goode, D. K., Snell, P., et al. Highly conserved non-coding sequences are associated with vertebrate development. *PLoS Biology*, 2005, *3*, e7.
- Wren, A. M., Seal, L. J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001, *86*, 5992.
- 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.
- Wyart, C., Webster, W. W., Chen, J. H., Wilson, S. R., et al. Smelling a single component of male sweat alters levels of cortisol in women. *Journal of Neuroscience*, 2007, *27*, 1261–1265.
- Wynne, K., Stanley, S., McGowan, B., and Bloom, S. Appetite control. *Journal of Endocrinology*, 2005, *184*, 291–318.
- Wysocki, C. J. Neurobehavioral evidence for the involvement of the vomeronasal system in mammalian reproduction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1979, *3*, 301–341.
- Xiao, Z., Lee, T., Zhang, J. X., Wu, Q., et al. Thirsty heroin addicts show different fMRI activations when exposed to water-related and drug-related cues. *Drug and Alcohol Dependence*, 2006, *83*, 157–162.
- Xu, Y. Revisiting the role of the fusiform face area in visual expertise. *Cerebral Cortex*, 2005, *15*, 1234–1242.
- Yadav, J. S., Wholey, M. H., Kuntz, R. E., Fayad, P., et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*, 2004, *351*, 1493–1501.
- Yamaguchi, S., Isejima, H., Matsuo, T., Okura, R., et al. Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science*, 2003, *302*, 1409–1412.
- Yamanaka, A., Beuckmann, C. T., Willie, J. T., Hara, J., et al. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron*, 2003, *38*, 701–713.
- Yan, L., and Silver, R. Resetting the brain clock: Time course and localization of mPER1 and mPER2 protein expression in suprachiasmatic nucleus during phase shifts. *European Journal of Neuroscience*, 2004, *19*, 1105–1109.
- Yang, T., and Maunsell, J. H. R. The effect of perceptual learning on neuronal responses in monkey visual area V4. *Journal of Neuroscience*, 2004, *24*, 1617–1626.
- Yang, T. T., Gallen, C. C., Ramachandran, V. S., Cobb, S., et al. Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex. *Neuroreport*, 1994, *5*, 701–704.
- Yang, Y., Raine, A., Lencz, T., Bihle, S., et al. Volume reduction in prefrontal gray matter in unsuccessful criminal psychopaths. *Biological Psychiatry*, 2005, *57*, 1103–1108.
- Yates, W. R., Perry, P., and Murray, S. Aggression and hostility in anabolic steroid users. *Biological Psychiatry*, 1992, *31*, 1232–1234.
- Yehuda, R., and LeDoux, J. Response variation following trauma: A translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron*, 2007, *56*, 19–32.
- 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.
- Yildiz, A., Tomishige, M., Vale, R. D., and Selvin, P. R. Kinesin walks hand-over-hand. *Science*, 2004, *303*, 676–678.
- Yilmaz, A., Schultz, D., Aksoy, A., and Canbeyli, R. Prolonged effect of an anesthetic dose of ketamine on behavioral despair. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2002, *71*, 341–344.
- Yokoo, H., Tanaka, M., Yoshida, M., Tsuda, A., et al. Direct evidence of conditioned fear-elicited enhancement of noradrenaline release in the rat hypothalamus assessed by intracranial microdialysis. *Brain Research*, 1990, *536*, 305–308.
- 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., Pivrotto, P. J., Jedema, H. P., et al. Clozapine preferentially increases dopamine release in the rhesus monkey prefrontal cortex compared with the caudate nucleus. *Neuropsychopharmacology*, 1999, *20*, 403–412.
- Yurgelun-Todd, D. Emotional and cognitive changes during adolescence. *Current Opinion in Neurobiology*, 2007, *17*, 251–257.
- Zandian, M., Ioakimidis, I., Bergh, C., and Södersten, P. Cause and treatment of anorexia nervosa. *Physiology and Behavior*, 2007, *92*, 293–290.
- Zarate, C. A., Jaskaran, B. S., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., et al. A randomized trial of a N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*, 2006, *63*, 856–864.
- 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., Aglioti, S., McKeefry, D., and Berlucchi, G. The neurological basis of conscious color perception in a blind patient. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1999, *96*, 13594–13596.
- Zenner, H.-P., Zimmermann, U., and Schmitt, U. Reversible contraction of isolated mammalian cochlear hair cells. *Hearing Research*, 1985, *18*, 127–133.
- Zentner, M., and Kagan, J. Infants' perception of consonance and dissonance in music. *Infant Behavior and Development*, 1998, *21*, 483–492.

- Zhang, F., Wang, L.-P., Brauner, M., Liewald, J. F., et al. Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. *Nature*, 2007, 446, 633–639.
- Zhong, C.-B., and Liljenquist, K. Washing away your sins: Threatened morality and physical cleansing. *Science*, 2006, 313, 1451–1452.
- Zhou, F. C., Zhang, J. K., Lumeng, L., and Li, T. K. Mesolimbic dopamine system in alcohol-preferring rats. *Alcohol*, 1995, 12, 403–412.
- Zhu, Y., Zhan, G., Mazza, E., Kelz, M., Aston-Jones, G., and Veasey, S. C. Selective loss of catecholaminergic wake-active neurons in a murine sleep apnea model. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 10060–10071.
- Zigman, J. M., Nakano, Y., Coppari, R., Balthasar, N., et al. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115, 3564–3572.
- 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. R., 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.
- Zorrilla, E. P., Iwasaki, S., Moss, J. A., Chang, J., et al. Vaccination against weight gain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2006, 103, 12961–12962.
- Zou, Z., and Buck, L. B. Combinatorial effects of odorant mixes in olfactory cortex. *Science*, 2006, 311, 1477–1481.
- 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.
- Zubieta, J.-K., Bueller, J. A., Jackson, L. R., Scott, D. J., et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on  $\mu$ -opioid receptors. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25, 7754–7762.
- Zuccato, C., Ciammola, A., Rigamonti, D., Leavitt, B. R., et al. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science*, 2001, 293, 493–498.
- Zuccato, C., Tartari, M., Crotti, A., Goffredo, D., et al. 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 de nombres

- Abelson, J. L., 442  
Abercrombie, H. C., 426  
Abizaid, A., 256  
Abramowitz, J. S., 442  
Abrevalo, E., 376  
Acri, J., 492  
Adams, D. B., 170  
Adams, H. P., 328  
Adams, R. B., 219  
Adams, R. D., 368  
Adams, W., 396  
Adamson, K. L., 483  
Adcock, R. A., 301  
Adey, W. R., 129  
Adkins, R. E., 168  
Adler, C. M., 415  
Adler, N. T., 165  
Adolphs, R., 207, 216, 218  
Advokat, C., 271  
Aghajanian, G. K., 480  
Agliloti, S. M., 101  
Agmo, A., 479  
Aharon, L., 300  
Ahmed, S., 246  
Albrecht, D. G., 88  
Albright, T. D., 105  
Alexander, G. M., 172  
Alirezaei, M., 399  
Alkire, M. T., 311  
Allen, L. S., 174, 180  
Allison, D. B., 262  
Allison, D. W., 285  
Allman, J. M., 105-106  
Altschuler, H. L., 487  
Amaral, D. G., 195-196, 307-308, 310, 446  
Amstadter, A. B., 459  
Anand, B. K., 488  
Ancoli-Israel, S., 122  
Anders, S., 177  
Andersen, J. K., 384  
Andersen, R. A., 105, 109  
Andreasen, N. C., 403  
Andrews, N., 445  
Angrilli, A., 198  
Annese, J., 106  
Anonymous, 171  
Anthony, J. C., 470  
Anubhuti, 254  
Apkarian, A. V., 458  
Arancio, O., 287  
Archer, J., 211  
Arendt, J., 151  
Ariyasu, H., 254  
Armony, J. L., 217  
Arnason, B. G., 396  
Arnsten, A. F. T., 451-452  
Aron, A. R., 450  
Aronson, B. D., 146  
Arora, S., 254  
Arrasate, M., 288  
Arroyo, S., 223  
Artmann, H., 269  
Aschoff, J., 149, 154  
Asnis, G. M., 439  
Astafiev, S. V., 109  
Astic, L., 130  
Aston-Jones, G., 135-136  
Attia, E., 271  
Auer, R. N., 310  
Auerbach, J., 438  
Avila, M. T., 415  
Axel, R., 167  
Aziz-Zadeh, L., 340  
Baddeley, A. D., 340  
Bagatell, C. J., 171  
Bagnasco, M., 245  
Bai, F. L., 256  
Bailey, A., 177  
Bailey, C. H., 313  
Bailey, J. M., 177  
Baizer, J. S., 96  
Bak, T. H., 341  
Baker, C. I., 99, 101, 102  
Baldessarini, R. J., 406  
Baldwin, D. S., 431  
Ballantine, H. T., 442  
Ballard, P., 32  
Bandmann, O., 387  
Banks, W. A., 263  
Baram, T. Z., 457  
Barbazanges, A., 457  
Barclay, C. D., 107  
Bard, F., 393  
Barfield, R. J., 183  
Baron, M., 426  
Bart, G., 491  
Bartels, A., 182, 191  
Bartness, T. J., 150  
Basheer, R., 134  
Batista, A. P., 109  
Batkai, S., 489  
Battelli, L., 108  
Batterham, R. L., 250  
Baxter, J. D., 432  
Baxter, L. R., 455  
Bayley, P. J., 307  
Baylis, G. C., 99  
Beamer, W., 164  
Bean, N. J., 209  
Bear, M. F., 289  
Beauvois, M. F., 352, 358  
Bechara, A., 198, 494  
Beeman, E. A., 209  
Beeson, P. M., 358  
Behrman, M., 99  
Behrmann, M., 100  
Beidel, D. C., 440  
Belin, D., 472  
Bell, A. P., 171, 177  
Bellugi, U., 343  
Belluzzi, J. D., 302  
Beltramo, M., 488  
Ben Mamou, C., 320  
Benchenane, K., 372  
Benington, J. H., 134  
Bennett, D. A., 392  
Bensimon, G., 394  
Ben-Tovim, D. I., 271  
Berchtold, N. C., 373  
Berenbaum, S. A., 172, 211  
Bergenheim, A. T., 385  
Berger, M., 431  
Bergh, C., 270-271  
Berglund, H., 175  
Berkovic, S. F., 369  
Berlucchi, G., 101  
Bermant, G., 164  
Bernhardt, P. C., 211  
Berns, G. S., 300  
Berridge, C. W., 451-452  
Berridge, K. C., 473  
Berson, D. M., 146  
Bertelsen, A., 404  
Berthier, M., 441  
Best, P. J., 317, 486  
Bettelheim, B., 446  
Billings, L. M., 393  
Bingman, V. P., 316  
Bini, L., 422  
Bischofberger, J., 322  
Bisiach, E., 8  
Bissière, S., 302  
Blair, R. J. R., 219  
Blake, R., 108  
Blanchard, R., 177  
Blaustein, J. D., 165, 183  
Blest, A. D., 16  
Bleuler, E., 403  
Blier, P., 443  
Bliss, T. V., 281  
Bloom, F. E., 135-136  
Blumenfeld, R. S., 294  
Blundell, J. E., 266  
Bobrow, D., 177  
Bodner, S. M., 442  
Boeve, B. F., 125  
Bogaert, A. F., 177  
Bohbot, V. D., 315  
Boksa, P., 411  
Bolla, K., 475  
Bolwig, T. G., 423  
Bonnet, M. H., 122  
Bontempi, B., 319  
Boodman, S. G., 126  
Boot, L. M., 166  
Booth, A., 211  
Booth, F. W., 261  
Borasio, G. D., 395  
Born, J., 92  
Born, R. T., 131  
Bornstein, B., 102  
Borod, J. C., 224  
Bors, E., 129  
Bossy-Wetzel, E., 392, 394  
Bouchard, C., 262  
Boulos, Z., 151  
Bouma, H., 195  
Bourne, J., 286  
Boussaoud, D., 99  
Bouton, M. E., 198  
Bouvier, S. E., 98  
Bowers, D., 215-216  
Boyaci, H., 94  
Boyden, E. S., 56  
Bozarth, M. A., 480-481  
Bracha, H. S., 411, 413  
Brackett, N. L., 179  
Bradley, D. C., 106  
Brady, K. T., 476  
Braun, S., 376  
Bray, G. A., 261, 265  
Brecher, E. M., 483  
Bredesen, D. E., 399  
Breedlove, S. M., 166, 174  
Breier, A., 406  
Bremner, J. D., 459

- Brennan, P. A., 167  
 Brewer, A. A., 71, 94  
 Brewer, J. B., 310-311  
 Brickner, R. M., 436  
 Bridges, R. S., 188-189, 191  
 Brisbane-Roch, C., 139  
 Britten, K. H., 106  
 Britton, K., 454  
 Brobeck, J. R., 254  
 Broberger, C., 256  
 Broca, P., 327  
 Brody, A. L., 474, 493  
 Brolin, R. E., 264  
 Bronson, F. H., 210  
 Bronstad, P. M., 169  
 Brown, A. S., 404, 410, 424  
 Brown, R. E., 136, 191  
 Brown, T. H., 282-284  
 Brown, V. J., 345  
 Brownell, H. H., 338  
 Bruzowski, T. J., 415  
 Bruce, H. M., 166  
 Bruijn, L. I., 394  
 Brüning, J. C., 251  
 Bruno, J. P., 187  
 Brunson, K. L., 456  
 Brust, J. C. M., 356  
 Buccino, G., 342  
 Buchsbaum, M. S., 128  
 Buckner, R. L., 392  
 Budka, H., 129  
 Bueler, H., 380  
 Buhmann, C., 384  
 Bullivant, S. B., 170  
 Bunney, B. S., 299  
 Bunney, W. E., 431  
 Bunyard, L. B., 265  
 Buonopane, A., 495  
 Burgess, N., 305  
 Burt, A. D., 170  
 Burt, D. R., 406  
 Buxbaum, L. J., 100  
 Byne, W., 175  
  
 Cabanac, M., 251  
 Cadet, J. L., 482  
 Cahill, L., 199  
 Calder, A. J., 216, 221  
 Callaway, E. M., 91  
 Camardo, J. S., 239  
 Campbell, C. S., 249  
 Campbell, R., 219  
 Campeau, S., 196  
 Camperio-Ciani, A., 177  
 Campfield, L. A., 251  
 Cannon, M., 414, 453  
 Cannon, W. B., 227  
 Capiluppi, C., 177  
 Caramazza, A., 341  
 Carew, T. J., 295  
 Carlson, N. R., 341  
 Carmichael, M. S., 164  
 Carpenter, C. R., 210  
 Carpenter, W. T., 403  
 Carr, D. B., 416  
 Carr, L., 220  
 Carrera, M. R., 493  
 Carroll, M. D., 260  
 Carter, C. S., 164, 166, 185, 427  
 Cases, O., 428  
 Caspi, A., 427  
 Castelli, F., 447  
 Catani, M., 340  
 Cavaco, S., 306  
 Cecil, J. E., 249  
 Celentano, D. C., 183  
 Cenci, M. A., 453  
 Cerletti, U., 422  
 Chaix, Y., 359  
 Chambers, R. A., 477  
 Chan, J. L., 265  
 Chandler, L. J., 486  
 Chapman, P. F., 287  
 Chehab, F. F., 160  
 Chemelli, R. M., 124  
 Chen, G., 425  
 Chen, J., 488  
 Chen, W., 445  
 Chen, Y., 457  
 Chen, Y. W., 421  
 Cheng, M. Y., 147  
 Chick, J., 495  
 Cho, M. M., 185  
 Chou, I.-H., 482  
 Chou, T. C., 138  
 Christie, L.-A., 373  
 Chubb, J. E., 405  
 Cipolotti, L., 358  
 Clancy, S., 189  
 Clapham, J. C., 264  
 Clark, J. T., 256  
 Clegg, M. T., 164  
 Clemente, C. D., 137  
 Cleveland, D. W., 394  
 Clow, K., 134  
 Cnattingius, S., 270  
 Coats, J. K., 168  
 Cobb, S., 455  
 Coccaro, E. F., 202  
 Coen, K. M., 483  
 Cohen, S., 307, 354, 455, 463, 483  
 Cohen-Bendahan, C. C., 172, 211  
 Colapinto, J., 154  
 Cole, B. J., 454  
 Cole, J., 220  
 Coleman, T., 130  
 Collins, C. E., 92  
 Comuzzie, A. G., 262  
 Connellan, J., 172  
 Conner, R., 209  
 Conway, B. R., 98  
 Coolen, L. M., 179, 181  
 Coover, G. D., 196  
 Corkin, S., 304  
 Corna, F., 177  
 Cornuz, J., 493  
 Corrigan, W. A., 483  
 Coslett, H. B., 100  
 Cossu, G., 489  
 Cotman, C. W., 290, 373  
 Cottingham, S. L., 181  
 Couceyro, P., 258  
 Courchesne, E., 446  
 Court, J., 271  
 Covington, H. E., 477  
 Cowan, W. M., 146  
 Cowey, A., 98, 219  
 Cowley, M. A., 257-258  
 Cox, A., 446  
 Cox, D., 100  
 Crane, G. E., 422  
 Creese, I., 406  
 Crews, F. T., 486  
 Criado, J. R., 380  
 Crivello, F., 353, 356  
 Crow, T. J., 405  
 Cubelli, R., 357  
 Culebras, A., 125  
 Culham, J. C., 109  
 Cunningham, J. T., 240  
 Cutting, J. E., 107  
 Czerniczyniec, A., 384  
 Czisch, M., 118  
  
 Dabbs, J. M., 211  
 Daglish, M. R., 474  
 Damasio, A. R., 98, 102, 204, 339, 349  
 Damasio, H., 204, 328, 339, 349  
 Damsma, G., 483  
 Dani, J. A., 476, 482, 484  
 Daniele, A., 341  
 Daniels, D., 44, 183  
 Dapretto, M., 448  
 Darwin, C., 214  
 Davidson, D., 487, 494  
 Davidson, J. M., 164  
 Davidson, R. J., 222  
 Davies, G., 410  
 Davies, P., 389  
 Davis, D., 411  
 Davis, J. D., 294  
 Davis, J. O., 411, 413  
 Davis, M., 196  
 Daw, N. W., 84  
 Dawson, T. M., 383  
 Dawson, V. L., 383  
 Day, J., 483  
 Day, J. J., 300  
 De Valois, K. K., 88  
 Deacon, S., 151  
 Deadwyler, S. A., 489  
 Dealberto, M. J., 410  
 Dean, P., 99  
 Debanne, D., 290  
 De Biasi, M., 484  
 Debiec, J., 320  
 de Castro, J. M., 248  
 Deffenbacher, K. E., 359  
 de Gelder, B., 217  
 DeGutis, J., 293  
 Dehaene, S., 354  
 Dejerine, J., 349  
 De Jonge, F. H., 180  
 de Kloet, E. R., 455  
 Del Cerro, M. C. R., 189  
 Delay, J., 406  
 De Lee, C., 428  
 Delgado, P. L., 426  
 DeLoache, J. S., 110  
 DelParigi, A., 246  
 Dement, W. C., 123, 128, 130  
 Démonet, J.-F., 359  
 Deng, X., 482  
 Deniker, P., 406  
 De Ocampo, J., 126  
 Dérouesné, J., 352, 358  
 Deshmukh, R., 266  
 Desimone, R., 96-97, 99  
 Desmond, J. E., 357  
 De Strooper, B., 391  
 Deurveilher, S., 147  
 Deutsch, J. A., 247  
 De Valois, R. L., 88-90  
 Devilbiss, D. M., 451  
 Devine, D. P., 479  
 De Vries, T. J., 483  
 Dewey, S. L., 493  
 Diamond, D. M., 456  
 Diamond, I. T., 91  
 Diamond, M., 154  
 Diana, M., 487  
 Di Chiara, G., 471, 486  
 Di Ciano, P., 481  
 DiFiglia, M., 388  
 Dijk, D. J., 151  
 Di Marzo, V., 257, 266  
 Dinh, T. T., 247, 253  
 Dixon, A. K., 209  
 Dolan, R. J., 217, 223  
 Dolan, R. P., 81  
 Domínguez, J. M., 163, 180  
 Domschke, K., 438  
 Donny, E. C., 483  
 Dorries, K. M., 168  
 Dostrovsky, T., 316  
 Doty, R. L., 169  
 Dougherty, D. D., 442  
 Douglass, J., 258  
 Dovey, H. F., 393  
 Downing, P. E., 100, 101  
 Doyère, V., 296  
 Drake, C. L., 151  
 Drevets, W. C., 426

- Dronkers, N. F., 330  
 Dube, M. G., 255  
 Ducci, F., 330  
 Duchenne, G.-B., 222  
 Dudek, S. M., 452  
 Dukelow, S. P., 106  
 Dulac, C., 167  
 Dumoulin, S. O., 94  
 Dunn, A. L., 433  
 Dunn, F. A., 146  
 Duntley, S., 122  
 Durie, D. J., 127  
 Durston, S., 452  
 Duvauchelle, C. L., 302  
  
 Eaton, W. W., 410, 437  
 Eberhardt, N. L., 261  
 Ebisawa, T., 150  
 Eden, G. F., 359  
 Edenberg, H. J., 491  
 Edwards, D. P., 92  
 Egan, G., 237  
 Ehrhardt, A., 157, 171  
 Ehrsson, H. H., 8  
 Eichenbaum, H., 307, 316  
 Eichler, V. B., 145  
 Ekman, P., 214-215, 222  
 Elias, C. F., 256, 258  
 Elias, M., 211  
 Elkashef, A., 492  
 Ellingoe, J., 212  
 El Mansari, M., 140, 443  
 Elmquist, J. K., 258  
 Emmorey, K., 343  
 Endoh, M., 287  
 Engel, S. A., 98  
 Enggasser, J. L., 486  
 Enriori, P. J., 257  
 Epstein, A. N., 239  
 Ernst, M., 450  
 Ernulf, K. E., 178  
 Ertelt, D., 373  
 Eskandar, E. N., 298  
 Eslinger, P., 328  
 Eslinger, P. J., 204  
 Ettenberg, A., 302  
 Everitt, B. J., 472  
 Everson, C. A., 129  
  
 Fadiga, L., 334  
 Fairbanks, L. A., 432  
 Faraone, S. V., 404  
 Farber, N. B., 418  
 Farina, C., 396  
 Farlow, M., 391  
 Farooqi, I. S., 263-264  
 Farroni, T., 104  
 Feder, H. H., 165, 183  
 Fee, M. S., 167  
 Feinhandler, D. A., 487  
 Feinle, C., 249  
 Felix, D., 240  
  
 Fenoglio, K. A., 457  
 Fernandez, F., 379  
 Fernandez-Ruiz, J., 298  
 Fernandez-Tome, P., 454  
 Ferris, C. F., 185, 190  
 Ffytche, D. H., 340  
 Fibiger, H. C., 406, 483  
 Field, T., 228  
 Fieve, R. R., 425  
 Finger, S., 12  
 Fischer, H., 438  
 Fisher, C., 120-121  
 Fiske, A. P., 440  
 Fitz, E., 487, 494  
 Fitzgerald, P., 423  
 Fitzpatrick, D., 91  
 Fitzsimons, J. T., 239  
 Flanagan-Cato, L. M., 44, 183  
 Flaum, M., 403  
 Flegal, K. M., 260  
 Fleming, A. S., 189  
 Flier, J. S., 263  
 Flood, J. F., 256  
 Flum, D. R., 265  
 Flynn, K., 253  
 Fombonne, E., 444-446  
 Fontaine, D., 442  
 Fornal, C. A., 135  
 Forno, L. S., 382  
 Foster, D. L., 160  
 Foundas, A. L., 346  
 Fowler, J. S., 384  
 Frackowiak, R. S. J., 314  
 Francis, J., 249  
 Franco, K., 266  
 Frank, M. G., 130  
 Frankle, W. G., 475  
 Franklin, T. R., 475  
 Frascino, J. C., 307, 313  
 Freed, C. R., 384  
 Freedman, M. S., 146  
 Frey, J. U., 288  
 Frey, S., 288  
 Frey, S. H., 109  
 Frey, U., 288  
 Fried, I., 9  
 Friederici, A. D., 330  
 Friedman, M. I., 187, 247, 250, 253  
 Friedman, S., 188  
 Friesen, W. V., 214-215, 228  
 Frisch, R. E., 160  
 Frith, C. D., 314  
 Frith, U., 360  
 Fry, A. S., 416  
 Fry, J. M., 125  
 Frydenberg, M., 410  
 Fudala, P. J., 492  
 Fuentes, J. A., 454  
 Fuller, P. M., 141  
 Fullerton, C. S., 459  
 Fulton, J. F., 436  
  
 Funkiewiez, A., 386  
 Furmark, T., 438  
  
 Gaffan, D., 98  
 Gage, F. H., 322  
 Gagliardo, A., 316  
 Gähwiler, B. H., 290  
 Gaillard, R., 355  
 Gainer, H., 147  
 Gallassi, R., 129  
 Gamache, K., 320  
 Ganong, A. H., 282  
 Garavan, H., 475  
 Garcia, R., 198  
 Garcia-Larrea, L., 9  
 Garcia-Velasco, J., 169  
 Gardner, H., 327  
 Gariano, R. F., 301  
 Garner, D. M., 264  
 Garriga-Canut, M., 370  
 Gaspar, P., 428  
 Gaulin, S. J. C., 316  
 Gauthier, I., 102-103  
 Gauthier, L. R., 388  
 Gazzaniga, M. S., 5, 7, 5  
 Geary, N., 481  
 Genefke, I., 458  
 Gentilucci, M., 342  
 George, M. S., 391  
 Gerashchenko, D., 124, 136  
 Gerbino, L., 425  
 Gerhand, S., 356  
 Gershkoff, A., 334  
 Gershon, E. S., 421  
 Gershon, S., 422, 425  
 Gervais, H., 448  
 Geschwind, N., 336  
 Gessa, G. L., 486  
 Getz, L. L., 185  
 Getzinger, M. J., 183  
 Gibbs, J., 249  
 Giedd, J. N., 441  
 Gil, M., 180  
 Gilbertson, M. W., 404, 459  
 Gillette, M. U., 151  
 Givens, B., 486  
 Gjerlow, K., 328  
 Glaser, J. K., 455, 462  
 Glaum, S. R., 257  
 Gloor, P., 198  
 Glosser, G., 100  
 Goate, A. M., 392  
 Goeders, N. E., 479  
 Goedert, M., 382, 392  
 Goel, V., 223  
 Golarai, G., 103  
 Golby, A. J., 103  
 Gold, A. R., 170  
 Gold, G., 145  
 Goldberg, R. F., 292  
 Golden, P. L., 263  
 Goldman, D., 491  
  
 Goldman-Rakic, P. S., 415  
 Goldstein, J. M., 174  
 Goldstein, R. A., 480  
 Gonzales, R. A., 369  
 González, M. F., 249  
 González-Lima, F., 198  
 Goodale, M. A., 109-110, 113  
 Goodglass, H., 344  
 Goodman-Schulman, R., 357  
 Gooley, J. J., 147  
 Gooren, L., 174, 177  
 Gordon, H. W., 6  
 Gorski, R. A., 174, 180  
 Gottesman, I. I., 262, 404  
 Gould, E., 322  
 Gouras, P., 84  
 Graber, G. C., 188  
 Grabowski, T. J., 343  
 Grados, M. A., 441  
 Grafton, S. T., 384, 386  
 Graham, K. S., 313  
 Graybiel, A. M., 385  
 Greco, B., 180  
 Greene, J. D., 205-207  
 Gregg, T. R., 201  
 Grelotti, D. J., 105, 447  
 Griebel, G., 483  
 Grill, H. J., 253  
 Grill-Spector, K., 94, 100, 103  
 Grimm, J. W., 474  
 Gross, C. G., 99, 105  
 Gross, J., 120  
 Grossman, E. D., 108  
 Groves, D. A., 301  
 Groves, P. M., 464  
 Grundy, D., 249  
 Grunhaus, L., 431  
 Grunze, H., 425  
 Guehl, D., 442  
 Guilleminault, C., 123  
 Gulevich, G., 128  
 Gur, R. C., 224  
 Gurd, J. M., 352  
 Gurden, H., 302  
 Guridi, J., 386  
 Gurvits, T. V., 459  
 Gvilia, I., 138  
  
 Haarmeier, T., 109  
 Haas, H. L., 136  
 Haas, R. H., 396  
 Habib, M., 359  
 Hacke, W., 372  
 Hadjikhani, N., 98, 217  
 Hague, S. M., 387  
 Hahn, T. M., 257  
 Hainer, V., 262  
 Hajak, G., 122  
 Halaas, J. L., 251  
 Haley, J. E., 287  
 Halford, J. C. G., 266  
 Halgren, E., 198

- Halpern, B. P., 167  
Halpern, M., 168  
Hamann, S., 429  
Hamer, D. H., 177  
Hamet, P., 421  
Hammersmith, S. K., 171  
Hammonds, M. D., 417  
Hampson, R. E., 489  
Hara, J., 255  
Hardy, J., 391  
Hari, R., 359  
Hariri, A. R., 202  
Hariz, M. I., 385  
Harmon, L. D., 90  
Harris, G. W., 160  
Harris, K. M., 286-287  
Harris, R. A., 476, 482, 486  
Harrison, Y., 128  
Hart, B. L., 179  
Hartley, T., 315  
Hartline, H. K., 79  
Harvey, S. M., 170  
Haslam, N., 440  
Hattar, S., 146  
Haug, H.-J., 431  
Haughey, N. J., 399  
Hauk, O., 500  
Hauser, M. D., 224  
Haverkamp, S., 83  
Hawke, C., 211  
Hazelwood, S., 191  
He, J., 168  
Hebb, D. O., 277  
Heckler, M. M., 491  
Heeb, M. M., 180  
Heilman, K. M., 216, 359  
Heiman, M. L., 245  
Heimer, L., 180  
Heinrichs, S. C., 185  
Heinz, A., 487  
Helenius, P., 359  
Heller, H. C., 134  
Hellhammer, D. H., 171  
Helmuth, L., 360  
Hen, R., 81, 430  
Hendrickson, A. E., 91, 146  
Hendrickx, A. G., 210  
Hendry, S. H. C., 91  
Heninger, G. R., 425  
Henke, P. G., 196  
Hennessey, A. C., 183  
Henningfield, J. E., 494  
Henry, M. L., 358  
Herbert, M. R., 446  
Herculano-Houzel, S., 23  
Herholz, K., 269  
Hering, E., 82  
Hernandez, L., 302  
Hetherington, A. W., 254  
Hettema, J. M., 441  
Hetz, C., 380  
Heywood, C. A., 98, 219  
Hickok, G., 343-344, 351  
Hill, J. O., 265  
Hillebrand, J. J. G., 271  
Hillis, A. E., 8, 331  
Hines, M., 172, 180  
Hipócrates, 11  
Hobson, J. A., 120-121, 125  
Hochberg, L. R., 375  
Hock, C., 393  
Hodges, J. R., 313  
Hoebel, B. G., 302  
Hoefl, F., 360  
Hofman, M. A., 174, 439  
Hohman, G. W., 227  
Holden, C., 202  
Hollander, E., 441, 448  
Hollis, J. H., 237  
Holsboer, F., 455  
Holstege, G., 182, 185  
Hong, C. C. H., 121  
Hopf, H. C., 222  
Hopfenbeck, J., 248  
Hopkins, R. O., 313  
Hoppe, C., 367  
Horn, C. C., 247  
Horne, J. A., 118, 128, 130  
Horowitz, T. S., 151  
Horton, J. C., 91  
Hotsenpiller, G., 456  
Houchi, H., 489  
Howell, S., 201  
Huang, Z. L., 139  
Hubel, D. H., 87-88, 91-92  
Huber, R., 130  
Hubert, W., 171  
Hublin, C., 125-126  
Huerta, P. T., 321  
Huestis, M. A., 488  
Hughes, A., 484  
Hull, E. M., 163, 180  
Hull, M. S., 177  
Hulshoff-Pol, H. E., 408  
Humeau, Y., 302  
Humphrey, A. L., 91  
Hunt, D. M., 82  
Hurwitz, T. D., 125  
Husain, M., 6  
Huszar, D., 258  
Hutchison, T. L., 103  
Huttunen, M. O., 410  
Hwa, J. J., 258  
Hyde, K. L., 204  
Hyldebrandt, N., 458  
Hyman, S. E., 483  
Iacoboni, M., 342, 448  
Iaria, G., 315  
Ibuka, N., 145  
Ichikawa, Y., 353  
Iijima, M., 172  
Ikonomidou, C., 485  
Imperato, A., 486  
Innala, S. M., 178  
Inoue, M., 130  
Insel, T. R., 185, 188, 191  
Irwin, I., 32  
Isenberg, N., 200  
Isoldi, K. K., 266  
Ito, R., 471  
Itoh, K., 91  
Iwata, M., 353  
Izard, C. E., 215  
Jackson, M. E., 416  
Jackson, T. A., 436  
Jacob, S., 169  
Jacobs, B. L., 135, 195  
Jacobs, G. H., 82  
Jacobs, L. F., 316  
Jacobsen, C. F., 436  
Jacobsohn, D., 160  
Jakobson, L. S., 110  
James, W., 110  
Jarvis, M. J., 483, 493  
Javitt, D. C., 417  
Jay, T. M., 302  
Jayanthi, S., 482  
Jaynes, J., 12  
Jefferies, E., 314  
Jeffries, C., 405  
Jellestad, F. K., 196  
Jensen, M. D., 261  
Jensen, M. L., 310  
Jensen, T., 458  
Jentsch, J. D., 415-416  
Jessberger, S., 322  
Jeste, D. V., 403  
Jewett, D. C., 256  
Jha, S. K., 130  
Ji, H., 247  
Jo, Y. H., 485  
Jobard, G., 353  
Jobst, E. E., 257  
Jodo, E., 140  
Joëls, M., 455  
Johansson, G., 107  
Johnson, A. K., 239  
Johnson, L., 128  
Johnson, M. A., 104  
Johnson, M. K., 305-306  
Johnston, R., 215, 284  
Jonas, P., 127, 322  
Jones, G., 134-136, 143, 215, 340  
Jones, P. B., 411  
Jope, R. S., 425  
Joppa, M., 211  
Jouvet, M., 136, 140, 142  
Jouvet-Mounier, D., 130  
Julesz, B., 90  
Kaas, J. H., 92  
Kales, A., 125, 128  
Kalin, N. H., 454  
Kalra, P. S., 255-256  
Kandel, E. R., 380  
Kanner, L., 444  
Kanwisher, N., 100-103, 109, 292  
Kaplan, E., 92, 344  
Kaplan, J. M., 253  
Kaplitt, M. G., 386  
Kapp, B. S., 196, 296  
Karacan, I., 120, 133  
Karlson, P., 166  
Kartsounis, L. D., 309  
Kaspar, B. K., 394  
Katanoda, K., 357  
Katz, L. C., 167  
Katzman, D. K., 269  
Kauer, J. A., 471  
Kavoussi, R. J., 202  
Kawahara, Y., 394  
Kawamura, H., 145  
Kayama, Y., 140  
Kaye, W. H., 271  
Kee, B. S., 417  
Kehoe, P., 477  
Keil, L. C., 239  
Keller, S. E., 462  
Kelley, A. E., 302  
Kelso, S. R., 282  
Kempermann, G., 322  
Kendell, R. E., 409  
Kendler, K. S., 270, 438, 441, 491  
Kentridge, R. W., 98  
Kerker, E., 188  
Kersten, D., 94  
Kertesz, A., 332  
Kessler, R. C., 420, 437, 459  
Kestler, L. P., 407  
Kety, S. S., 404  
Keverne, E. B., 167, 188  
Keyes, A., 269  
Khateb, A., 136  
Kiecolt-Glaser, J. K., 455, 462  
Kilpatrick, D. G., 459  
Kim, J. J., 295  
Kim, J. K., 305  
Kim, J. W., 191  
Kimoto, H., 168  
King, D. A., 198  
Kingston, K., 269  
Kinsley, C. H., 189  
Kirkpatrick, B., 191  
Kirwan, C. B., 311  
Kitada, T., 382  
Kiwaki, K., 262  
Kiyashchenko, L. I., 137  
Klaffke, S., 387  
Klaur, J., 372  
Kleck, R. E., 219  
Klein, D. A., 269-270  
Klein, P. S., 425

- Klima, E. S., 343  
 Klunk, W. E., 391  
 Knackstedt, L., 437  
 Knapp, P. H., 462  
 Knebelmann, B., 158  
 Knecht, S., 302, 327  
 Knouf, N., 100  
 Knutson, B., 300-301  
 Kobatake, E., 99  
 Kodali, S. K., 134  
 Kodas, E., 483  
 Koenen, K. C., 459  
 Koenigs, M., 206  
 Kogan, J. H., 480  
 Kojima, M., 245  
 Kong, J., 134  
 Koob, G. F., 454, 473, 480, 486  
 Koopman, P., 155  
 Koroshetz, W. J., 307, 371  
 Kortegaard, L. S., 270  
 Kosfeld, M., 185  
 Kossoff, E. H., 370  
 Kosten, T., 477  
 Kourtzi, A., 292  
 Kouyama, N., 83  
 Kovács, G., 99  
 Koylu, E. O., 258  
 Kozłowski, L. T., 107  
 Kramer, A., 147  
 Kramer, F. M., 264  
 Kramer, L., 345  
 Kranzler, H. R., 495  
 Kraut, R. E., 215  
 Kriete, M., 443  
 Kristal, M. B., 188  
 Kristensen, P., 256, 258  
 Krolak-Salmon, P., 218  
 Kruijver, F. P. M., 175  
 Krystal, A. D., 407  
 Kuffler, S. W., 79  
 Kulkosky, P. J., 249  
 Kumar, M. J., 384  
 Kuner, R., 394  
 Kunos, G., 489  
 Kunugi, H., 411  
 Kupfer, D. J., 431  
 Kuriki, S., 331  
 Kushner, M. G., 443  
  
 LaBar, K. S., 198  
 Lacomblez, L., 394  
 Lacote, D., 130  
 Lafrance, L., 251  
 Lahti, A. C., 415  
 Laitinen, L. V., 385  
 LaLumiere, R. T., 474  
 Lamb, T., 211  
 Lambon Ralph, M. A., 313-314  
 Landisman, C. E., 92  
 Lane, J. D., 479  
 Lange, C., 226  
 Langen, M., 448  
  
 Lapish, C. C., 474  
 Larson, P. S., 442  
 Larsson, K., 180  
 Laruelle, M., 406  
 Laschet, U., 211  
 Lau, H. C., 132  
 Lavoie, B., 443  
 Lavond, D. G., 295  
 Leak, R. K., 146  
 Leckman, J. F., 441  
 LeDoux, J. E., 5, 197, 295-296, 320, 459  
 Lee, C., 135, 189, 191, 319  
 Le Grand, R., 104-105  
 Lehman, M. N., 147, 150, 180  
 Leibenluft, E., 432  
 Le Moal, M., 473  
 Lennie, P., 83  
 Leonard, C. M., 195  
 Leonard, H. L., 441, 443  
 Lesch, K. P., 202  
 Leslie, A. M., 445  
 Lesné, S., 391  
 Lesser, R., 359  
 Letchworth, S. R., 471  
 LeVay, S., 174  
 Levenson, R. W., 228  
 Levine, J. A., 261  
 Levy, R. M., 399  
 Lewine, R. R. J., 411  
 Lewis, D. A., 455  
 Lewis, D. J., 320  
 Lewis, O. F., 129  
 Lewy, A. K., 432  
 Leyton, M., 426  
 Li, A. J., 256  
 Li, B. M., 357  
 Li, S., 301  
 Li, S. H., 353  
 Lidberg, L., 202  
 Lieberman, J. A., 418  
 Liepert, J., 373  
 Liljenquist, K., 441  
 Liljequist, S., 487  
 Lim, M. M., 185  
 Lin, J. S., 136  
 Lin, L., 124  
 Lin, S. P., 411  
 Lindauer, R. J. L., 459  
 Lindquist, C., 442  
 Lindström, P., 175  
 Links, J. M., 426  
 Liotti, M., 427  
 Lipton, S. A., 392, 394  
 Lisk, R. D., 188  
 Lisman, J., 290  
 Liu, C., 353  
 Liu, L., 290  
 Livingstone, M. S., 92  
 Lledó, P. M., 285  
 Lockley, S. W., 151  
 Logan, F. A., 470  
  
 Logothetis, N. K., 99  
 Lombardi, J. R., 166  
 Lømo, T., 280-281  
 Loncar, D., 482  
 Longcamp, M., 357  
 Longnecker, D. E., 418  
 Loo, C. K., 423  
 Low, N. C., 438  
 Lozano, A. M., 423  
 Lu, J., 137, 138, 141, 147  
 Ludwig, D. S., 255  
 Luo, M., 167  
 Lupien, S., 456  
 Lüscher, C., 290  
 Luscher, M., 166  
 Luthi, A., 302  
 Luukinen, H., 391  
 Luzzatti, C., 8  
 Luzzi, S., 314  
 Lydon, J. P., 165  
 Lynch, G., 284, 290  
 Lytton, W. W., 356  
  
 Ma, W., 166  
 Ma, X., 258  
 MacCagnan, T. J., 263  
 MacDonald, A. W., 415  
 Machon, R. A., 410  
 Mackintosh, J. H., 209  
 Madden, P. A. F., 432  
 Madigan, S., 334  
 Madsen, P. L., 120  
 Magee, J. C., 284  
 Maggard, M. A., 265  
 Maguire, E. A., 305, 314  
 Mahley, R. W., 391  
 Mahowald, M. W., 124-125  
 Maiese, K., 287  
 Maj, M., 399  
 Malach, R., 94, 100  
 Maldonado, R., 480, 489  
 Malenka, R. C., 471, 483  
 Mallow, G. K., 210  
 Mallucci, G., 380-381  
 Malpeli, J. G., 80  
 Malsbury, C. W., 180  
 Mandiyan, V. S., 168  
 Manji, H. K., 425  
 Manley, R. S., 269  
 Mann, J. J., 208  
 Mannen, T., 353  
 Manning, L., 341  
 Manns, J. R., 313  
 Mao-Draayer, Y., 350  
 Maquet, P., 128, 140  
 Marcel, A. J., 341  
 Maren, S., 296  
 Margolin, D. I., 339, 341, 357  
 Marin, R., 329, 333, 356  
 Marinkovic, K., 353  
 Maroteaux, L., 428  
 Marrosu, F., 134  
  
 Marshak, D. W., 83  
 Marshall, B. E., 418  
 Marshall, J. C., 352  
 Marshall, L., 131  
 Marson, L., 181-182  
 Martín, J. T., 176  
 Martín, K. C., 288  
 Martínez, M., 391  
 Martins, I. J., 391  
 Marton, T. F., 167  
 Mas, M., 180  
 Masland, R. H., 75  
 Mathalon, D. H., 476  
 Matheny, M., 263  
 Mathers, C. D., 482  
 Mathis, C. A., 391  
 Matías, I., 257, 266  
 Mattay, V. S., 451  
 Matteo, S., 170  
 Matthes, H. W. D., 479  
 Mattson, M. P., 399  
 Maunsell, J. H. R., 81, 292  
 Maviel, T., 319  
 Mayberg, H. S., 423, 439  
 Mayer, D. J., 173  
 Mayers, A. G., 431  
 Mazur, A., 210-211  
 McArthur, A. J., 151  
 McCandliss, B. D., 354  
 McCann, U. D., 481  
 McCarley, R. W., 121, 125, 139  
 McCarthy, G., 447  
 McCaul, K. D., 211  
 McCleod, P., 107  
 McClintock, M. K., 165, 168-169  
 McDonald, R. J., 376, 415  
 McEwen, B. S., 455  
 McFarland, D. J., 375  
 McFarland, K., 474  
 McGinty, D. J., 195  
 McGowan, B., 258  
 McGrath, J., 410  
 McGurk, S. R., 403  
 McHugh, T. J., 321  
 McIver, B., 240  
 McKenna, K. E., 181  
 McKinley, M. J., 237  
 McKinzie, A. A., 258  
 McMahan, K., 486  
 McNaughton, B. L., 317  
 Mednick, S., 131  
 Mednick, S. A., 410  
 Meeren, H. K., 217  
 Mehta, S., 343  
 Meininger, V., 394  
 Melges, F. T., 120  
 Menon, V., 357  
 Meredith, M., 167  
 Mereu, G., 483  
 Merikangas, K. R., 438  
 Mesches, M. H., 456

- Mesulam, M.-M., 345  
 Meyer, T., 286  
 Meyer, W. J., 211  
 Meyer-Bahlburg, H. F. L., 171, 174  
 Meyers, E., 100  
 Miao, Z., 166  
 Miczek, K. A., 212  
 Mieda, M., 255  
 Miezin, F. M., 105  
 Mignot, E., 124  
 Mikkelsen, J. D., 423  
 Milad, M. R., 460  
 Mileykovskiy, B. Y., 137  
 Miller, N. E., 25  
 Miller, R. R., 318  
 Miller, T. M., 394  
 Miller, V. M., 320  
 Milner, A. D., 109-110  
 Milner, B., 276, 298-299  
 Minai, A., 317  
 Minard, A., 130  
 Mindus, P., 442  
 Mirenowicz, J., 300  
 Misanin, J. R., 320  
 Miselis, R. R., 44, 183  
 Miserendino, M. J. D., 477  
 Mishkin, M., 96, 99, 109  
 Mitchell, J. E., 271  
 Mitchell, J. D., 395  
 Mitchell, P. B., 423  
 Mitler, M. M., 125  
 Mitsuno, K., 321  
 Miyashita, Y., 294  
 Mizrahi, A., 40  
 Mochizuki, T., 139  
 Modesto-Lowe, V., 495  
 Moeller, S., 98  
 Moghaddam, B., 299, 416, 480  
 Mohr, J. P., 306  
 Moller, H. J., 423  
 Mollon, J. D., 82  
 Monaghan, D. T., 290  
 Mondragon, M., 169  
 Money, J., 154, 157, 171  
 Monk, C. S., 439  
 Monson, A., 393  
 Montagna, P., 129  
 Montero, S., 454  
 Moore, D. J., 382-383  
 Moore, G. J., 425  
 Moore, J. T., 125  
 Moore, R. Y., 145  
 Moore, T. H. M., 489  
 Moore-Gillon, M. J., 239  
 Moran, T. H., 249  
 Morgenthaler, T. I., 126  
 Mori, E., 199  
 Mori, T., 331  
 Morin, L. P., 150  
 Morley, J. E., 256  
 Morris, J. A., 178  
 Morris, J. S., 216-217  
 Morris, N. M., 170  
 Morris, R., 211  
 Morris, R. G., 288  
 Morris, R. G. M., 316  
 Morrison, P. D., 407, 418  
 Morrow, E. M., 446  
 Morshed, S. A., 442  
 Mortensen, P. B., 410  
 Morton, J., 445  
 Moscovitch, M., 100, 224  
 Moskowitz, M. A., 371  
 Mossner, R., 202  
 Mueser, K. T., 403  
 Mukhametov, L. M., 133  
 Muller, M. J., 421  
 Munitz, H., 102  
 Murillo-Rodríguez, E., 140  
 Murison, R., 196  
 Murphy, A. Z., 181, 184  
 Murray, R. M., 411, 489  
 Murray, S., 212  
 Murray, S. O., 94  
 Murre, J. M. J., 313  
 Museo, G., 483  
 Muzio, J. N., 130  
 Myers, R. D., 256  
 Myrick, H., 474  
 Nader, K., 296, 320  
 Naeser, M. A., 328  
 Nagatani, S., 160  
 Nägerl, U. V., 286  
 Najjar, M., 126  
 Nakahara, D., 299  
 Nakamura, K., 358  
 Nakayama, K., 131  
 Nakazato, M., 256  
 Nambu, T., 255  
 Nanko, S., 411  
 Naqvi, N. H., 485, 494  
 Narasimhan, K., 482  
 Nath, A., 399  
 Nathan, R. S., 440  
 Nathans, J., 83  
 Nauta, W. J. H., 137  
 Nazir, T. A., 355  
 Neale, J. M., 463  
 Neale, M. C., 483, 441  
 Nearing, K. I., 198  
 Nergårdh, R., 270  
 Nestler, E. J., 480  
 Nestor, P. J., 331  
 Neuffer, P. D., 261  
 Neumann, C., 411  
 Neumann, K., 346  
 Neumeister, A., 426, 428  
 New, A. S., 208  
 Newman, S. W., 180  
 Nguyen, D. H., 176  
 Nichelli, P., 338  
 Nicholl, C. S., 25  
 Nicoll, J. A. R., 394  
 Nides, M., 494  
 Nielsen, M. K., 262  
 Nielsen, S. J., 261  
 Nikolic, W. V., 394  
 Nikolova, G., 155  
 Nisell, M., 483  
 Nishino, S., 123-124  
 Nobler, M. S., 423  
 Nomikos, G. G., 483  
 Norgren, R., 253  
 Normandin, J., 181  
 Novin, D., 247-248  
 Novotny, M., 166  
 Nugent, N. R., 459  
 Numan, M., 190-191  
 Numan, M. J., 191  
 Núñez, A. A., 145  
 Nutt, D. J., 439  
 Nuwayser, E. S., 495  
 Nyby, J. G., 181  
 Oaknin, S., 180  
 Obeso, J. A., 205  
 Obler, L. K., 328  
 O'Brien, K. M., 269, 495  
 O'Connell, R. J., 167  
 O'Donovan, M., 450  
 Ogawa, S., 183  
 Ogden, C. L., 260  
 Ohta, M., 140  
 O'Keefe, J., 316  
 O'Kusky, J. R., 388  
 Olanow, C. W., 384  
 Olds, J., 394, 224  
 Oleksenko, A. I., 133  
 Oleshansky, M., 425  
 Oliveri, M., 294  
 Olney, J. W., 310  
 Olson, C. R., 99  
 Olsson, A., 198  
 Olster, D. H., 165  
 Omura, K., 358  
 Opitz, B., 330  
 O'Rahilly, S., 263  
 Orban, G. A., 99  
 Orszi, G., 491  
 Otsuki, M., 357-358  
 Otto, T., 307  
 Overduin, J., 246  
 Owen, A. M., 207, 307  
 Owen, M. J., 450  
 Owens, S. M., 493  
 Packard, M. G., 298  
 Padberg, F., 423  
 Pallast, E. G. M., 410  
 Panitch, H., 350  
 Papadimitriou, G. N., 432  
 Papassotiropoulos, A., 380  
 Pardo, J. V., 424  
 Pardridge, W. M., 263  
 Parent, A., 443  
 Parker, A. J., 97  
 Parmentier, R., 136  
 Pascoe, J. P., 196  
 Passingham, R. E., 8  
 Pasterski, V. L., 172  
 Pattatucci, A. M. L., 177  
 Patterson, K., 313  
 Paulesu, E., 380  
 Pauls, D. L., 441  
 Pauls, J., 99  
 Paulus, M. P., 439  
 Pavlov, I., 198  
 Peck, B. K., 135  
 Pedersen, D., 410  
 Pedersen-Bjergaard, U., 250  
 Peigneux, P., 132  
 Pellemounter, M. A., 251  
 Pelphrey, K. A., 108, 219, 448  
 Penfield, W., 292  
 Peng, X., 95  
 Pereira, A. C., 430  
 Peretz, I., 200  
 Perfetti, C. A., 292  
 Perkins, D. O., 405  
 Perot, P., 292  
 Perrett, D. I., 219  
 Perry, P., 212  
 Pessoa, L., 221  
 Peters, J., 442  
 Petersen, S. E., 105  
 Peterson, B. S., 442  
 Peterson, D. A., 457  
 Petrakis, I. L., 495  
 Petre-Quadens, O., 130  
 Pettito, L. A., 343  
 Peuskens, H., 107  
 Peyron, R., 9, 125  
 Pezawas, L., 428  
 Pfaff, D. W., 181-183  
 Pfaus, J. G., 183  
 Pfliegerer, B., 438  
 Phelps, E. A., 198, 199, 216, 225  
 Phelps, J. A., 460  
 Phiel, C. J., 425  
 Phillips, M. I., 240  
 Phillips, P. E., 482  
 Phillips, R. G., 299  
 Piccirillo, J. F., 122  
 Pike, K. M., 271  
 Pillard, R. C., 177  
 Pilleri, G., 127  
 Pilowsky, L. S., 407, 418  
 Piomelli, D., 488  
 Pitkänen, A., 195  
 Pleim, E. T., 183  
 Pobric, G., 314, 338  
 Poeppel, D., 334  
 Poggio, G. F., 91  
 Poggio, T., 91, 99  
 Poldrack, R. A., 450

- Polymeropoulos, M. H., 382  
 Pomp, D., 262  
 Pompilio, M., 269  
 Poole, J., 191  
 Popa, D., 428  
 Popkin, B. M., 261  
 Popova, N.K., 202  
 Porkka-Heiskanen, T., 139  
 Porrino, L. J., 471  
 Port, J. D., 442  
 Porter, R. W., 129  
 Potenza, M. N., 477  
 Powell, T. E., 210  
 Pretlow, R. A., 188  
 Price, D. L., 391  
 Price, L. H., 425  
 Price, R. A., 262  
 Proctor, W. R., 487  
 Provencio, I., 146  
 Prusiner, S. B., 379  
 Przedborski, S., 383  
 Puce, A., 447  
 Pulvermüller, F., 341  
 Purpura, K. P., 92-93  
  
 Qu, D., 255  
 Quadfasel, F. A., 336  
 Quillen, E. W., 239  
 Quirk, G. J., 197, 296, 318  
  
 Rahman, Q., 177  
 Raine, A., 207  
 Rall, S. C., 391  
 Ralph, M. A., 150  
 Ramakrishnan, K., 122  
 Ramanathan, L., 128  
 Ramesh, V., 136  
 Ramus, F., 359  
 Ranganath, C., 293-294  
 Ranson, S. W., 254  
 Rapin, I., 446  
 Rapoport, J. L., 414, 440  
 Rasmussen, S. A., 442  
 Rasmusson, D. D., 134  
 Rauch, S. L., 460  
 Rausch, J. L., 427  
 Ravussin, E., 262  
 Raymond, C. R., 288  
 Read, N. W., 249  
 Reber, P. J., 306  
 Recer, P., 360  
 Rechtschaffen, A., 129  
 Reddrop, C., 372  
 Redmond, D. E., 384  
 Reed, B. R., 463  
 Reed, J. M., 311  
 Regan, J. K., 82  
 Rehn, A. E., 411  
 Reid, C. A., 290  
 Reid, I. A., 239  
 Reid, L. D., 487  
 Reinehr, T., 265  
 Reiner, W. G., 174  
 Rempel-Clower, N. L., 309  
 Repa, J. C., 296  
 Reppert, S. M., 149  
 Resnick, S. M., 211  
 Ress, D., 103  
 Ressler, K. J., 439  
 Rezek, M., 247  
 Rhees, R. W., 180  
 Rho, J. M., 370  
 Rhodes, R. A., 203, 428  
 Rice, N. J., 110  
 Riemann, D., 431  
 Rijntjes, M., 357  
 Risse, G., 305  
 Rissman, E. F., 165, 170  
 Ritter, R. C., 247-250  
 Ritter, S., 247, 256  
 Robbins, L. N., 440  
 Robbins, R. W., 215  
 Robbins, T. W., 450  
 Roberts, S. C., 165  
 Robertson, G. S., 180  
 Robinson, D., 441  
 Robinson, T. E., 473  
 Rodieck, R. W., 76, 84  
 Rodman, H. R., 105  
 Rodrigues, S. M., 296  
 Rodríguez de Fonseca, F., 489  
 Roe, A. W., 97  
 Roeltgen, D. P., 359  
 Roffwarg, H. P., 121, 130  
 Rogawski, M. A., 393  
 Rogers, T. T., 314  
 Roland, P. E., 130  
 Role, L. W., 485  
 Rolls, E. T., 99, 195, 291  
 Romer, J., 256  
 Rorden, C., 6  
 Rosa, R. R., 122  
 Rose, J. D., 183  
 Rose, J. E., 494  
 Rose, R. M., 455  
 Roselli, C. E., 175  
 Rosenblatt, J. S., 189, 191  
 Rosengren, K. S., 110  
 Rosenthal, D., 421  
 Rosenthal, N. E., 432  
 Roses, A. D., 391  
 Rothbaum, B. O., 459  
 Rothi, L. H., 359  
 Rothman, S. M., 310  
 Rubia, K., 452  
 Rubin, B. S., 183  
 Rück, C., 442  
 Rudge, P., 309  
 Rumpel, S., 296  
 Rusak, B., 150  
 Russell, G. F. M., 270  
 Russell, M. J., 168-169  
 Rutter, M., 445  
 Ryba, N. J., 167  
 Ryback, R. S., 129  
 Ryland, D. H., 443  
  
 Saal, D., 471  
 Saayman, G. S., 210  
 Sachar, E. J., 426  
 Sackeim, H. A., 423  
 Saffran, E. M., 329, 333, 356  
 Sagvolden, T., 450  
 Sahay, A., 430  
 Sahu, A., 256  
 Sakai, F., 128  
 Sakai, K., 136, 140  
 Sakuma, Y., 182-183  
 Sakurai, T., 137, 254, 255, 353  
 Salamone, J. D., 300, 471  
 Salas, J. C. T., 143  
 Salis, P. J., 120  
 Salm, A. K., 457  
 Salmelin, R., 345  
 Samson, H. H., 486  
 Samuels, S., 269  
 Sanacora, G., 423-424  
 Sandell, J. H., 81  
 Saper, C. B., 137-138, 141, 147  
 Sapolsky, R. M., 430, 455, 462  
 Sassenrath, E. N., 210  
 Sato, N., 318  
 Saura, C. A., 393  
 Savage, D. D., 376  
 Savic, I., 169, 175  
 Savoie, T., 411  
 Sawaguchi, T., 415  
 Sawchenko, P. E., 255  
 Saxena, S., 442-443  
 Sayres, R., 103  
 Scammell, T. E., 125, 137, 139, 147  
 Scarpace, P. J., 263  
 Schafe, G. E., 296  
 Schaller, G., 246  
 Scheid, D. C., 122  
 Schein, S. J., 97  
 Schenck, C. H., 124-125  
 Schenk, D., 393  
 Schenkein, J., 129  
 Scherschlicht, R., 431  
 Schiffman, J., 411  
 Schiller, P. H., 80-81  
 Schleifer, S. J., 462  
 Schlosberg, H., 215  
 Schmid, D., 245  
 Schmidt, M. H., 143  
 Schmidt-Hieber, C., 322  
 Schneider, B., 421  
 Schneider, W., 292  
 Schoffemeer, A. N. M., 483  
 Schotland, H., 122  
 Schott, B. H., 301  
 Schrauwen, P., 264  
 Schultz, R. T., 300-301  
 Schultz, W., 300  
 Schurmeyer, T., 171  
 Schwartz, M. F., 329, 330  
 Schwartz, S., 142  
 Schwartz, W. J., 147  
 Schwarzenbacher, R., 392, 394  
 Schwarzlose, R. F., 101  
 Scott, S., 333  
 Scoville, W. B., 304  
 Seagraves, M. A., 105  
 Sears, L. L., 448  
 Sebat, J., 446  
 See, R. E., 474  
 Segarra, J. M., 336  
 Seidman, L. J., 450  
 Selye, H., 455  
 Semba, K., 147  
 Semenza, C., 341  
 Senju, A., 448  
 Sergeant, J. A., 450  
 Sesack, S. R., 416  
 Sforza, E., 129  
 Shafto, M. A., 331  
 Shah, N. M., 168  
 Shallice, T., 358  
 Sham, P. C., 410  
 Shammi, P., 223  
 Shapiro, K., 341  
 Shapiro, L. E., 191  
 Sharp, D. J., 333  
 Sharpe, L. T., 83  
 Shaw, P., 452  
 Shaywitz, B. A., 360  
 Sheard, N., 188  
 Shearman, L. P., 149  
 Shelton, J., 341  
 Shen, K., 286  
 Shenton, M. E., 415  
 Sher, A. E., 122  
 Sherin, J. E., 138  
 Sherman, J. E., 454  
 Sherry, D. F., 316  
 Shi, S. H., 284  
 Shifren, J. L., 170  
 Shim, S. S., 417  
 Shimada, M., 255  
 Shimamura, A. P., 307  
 Shimokochi, M., 180  
 Shimura, T., 180  
 Shin, L. M., 460  
 Shryne, J. E., 180  
 Shuto, Y., 256  
 Sidman, M., 306  
 Siegel, A., 201  
 Siegel, G. J., 427  
 Siegel, J. M., 128, 130, 137  
 Siegel, R. M., 105  
 Sigmundson, H. K., 154  
 Silber, M. H., 126  
 Silva, A. J., 285  
 Silver, R., 147, 149  
 Silveri, M. C., 357  
 Simpson, J. B., 239

- Simson, P. E., 486  
 Simuni, T., 386  
 Sinclair, A. H., 155  
 Sindelar, D. K., 256  
 Singer, C., 120  
 Singer, F., 454  
 Singh, D., 169  
 Sinha, P., 100  
 Sinha, R., 476  
 Sinha, S. R., 370  
 Sipos, A., 404  
 Sipos, M. L., 181  
 Sisodia, S. S., 391  
 Skaggs, W. E., 317  
 Skene, D. J., 151  
 Skutella, T., 454  
 Slotkin, T. A., 482  
 Smiley, D. L., 245  
 Smith, A. P., 463  
 Smith, G. P., 249, 270  
 Smith, J. E., 479  
 Smith, M. J., 155  
 Smith, R. E., 455  
 Smith, R. G., 246  
 Smith-Roe, S. L., 302  
 Snyder, B. J., 384  
 Snyder, L. H., 109  
 Snyder, S. H., 406  
 Soares, J. C., 422, 425  
 Södersten, P., 270-271  
 Solomon, S. G., 83  
 Solyom, L., 442  
 Soria, G., 489  
 Sormani, M. P., 396  
 Sotillo, M., 338  
 Soto, C., 381  
 Sothibundhu, A., 390  
 South, E. H., 250  
 Soyka, M., 495  
 Speelman, J. D., 386  
 Speh, J. C., 146  
 Spence, C., 8  
 Sperry, R. W., 5-6  
 Spezio, M. L., 218  
 Spiers, H. J., 305  
 Spillantini, M. G., 392  
 Sprengelmeyer, R., 221  
 Squire, L. R., 306-308, 311, 313, 423  
 St. George-Hyslop, P. H., 391  
 Stahl, S. M., 422  
 Standing, L., 291  
 Stanislavsky, C., 222  
 Stanley, S., 258  
 Starkey, S. J., 151  
 Steele, A. D., 380  
 Steeves, J. K. E., 102  
 Stefanacci, L., 195  
 Stefanatos, G. A., 334  
 Stehm, K. E., 176  
 Stein, M. A., 302, 438-439  
 Steinhausen, H. C., 271  
 Stellar, E., 254  
 Stephan, F. K., 145  
 Steriade, M., 118, 134, 140  
 Sterman, M. B., 137  
 Stern, K., 169  
 Stevens, D. R., 136  
 Stevens, J. M., 309  
 Stewart, C., 316  
 Stewart, L., 331  
 Stickgold, R., 131  
 Stinson, D., 432  
 Stoddard, L. T., 306  
 Stolerman, I. P., 483, 493  
 Stone, A. A., 463  
 Stone, J. M., 407, 418  
 Stout, J. C., 475  
 Stowers, L., 167, 168, 209  
 Strange, P. G., 406  
 Strecker, R. E., 139  
 Stroka, H., 102  
 Sturgis, J. D., 191  
 Sturup, G. K., 211  
 Stuss, D. T., 223  
 Styron, W., 421  
 Suddath, R. L., 412  
 Sugishita, M., 357  
 Sulik, K. K., 376  
 Sullivan, P., 405  
 Sun, Y., 246  
 Suntsova, N., 138  
 Susser, E. S., 411  
 Suzdak, P. D., 487  
 Suzuki, S., 265  
 Svennilson, E., 385  
 Svensson, T. H., 483  
 Swaab, D. F., 174  
 Swanson, H. H., 188  
 Swanson, L. W., 483  
 Sweet, W. H., 227  
 Swerdlow, N. R., 383, 454  
 Swift, R., 632, 487  
 Szerb, J. C., 134  
 Szuba, M. P., 432  
 Takahashi, K., 136  
 Takahashi, L. K., 165  
 Takao, M., 146  
 Takashima, A., 312  
 Takita, M., 302  
 Tamm, L., 452  
 Tamori, Y., 99  
 Tanaka, K., 99  
 Tarr, M. J., 103  
 Tarter, R. E., 477  
 Tassin, J. P., 302  
 Taub, E., 373  
 Tavera-Mendoza, L. E., 411  
 Taylor, J. R., 477  
 Taylor, J. S., 247  
 Taylor, M. J., 359  
 Teitelbaum, P., 254  
 Tejwani, G. A., 495  
 Teng, E., 311  
 Terman, M., 433  
 Terry, R. D., 389  
 Tetel, M. J., 183  
 Tetrud, J., 32  
 Teuber, H.-L., 304  
 Thaker, G. K., 403  
 Thakkar, M. M., 140  
 Thapar, A., 450  
 Thase, M. E., 427, 431  
 Theorell, T., 455  
 Thielscher, A., 221  
 Thier, P., 109  
 Thomas, R. M., 456  
 Thompson, C., 432  
 Thompson, K., 168  
 Thompson, P. M., 414  
 Thompson, R. F., 295  
 Thompson, S. M., 290  
 Thomson, J. J., 369  
 Thorell, L., 88, 89  
 Thrasher, T. N., 240  
 Thuy, D. H. D., 353, 356  
 Tirindelli, R., 167  
 Toga, A. W., 106  
 Toh, K. L., 149  
 Tomaso, E., 488  
 Tonegawa, S., 322  
 Tong, L., 393  
 Tootell, R. B. H., 92, 100  
 Topper, R., 222  
 Tordoff, M. G., 248, 250  
 Tracy, J. L., 215  
 Tranel, D., 207, 341  
 Treasure, J., 270  
 Tremblay, J., 422  
 Triarhou, L. C., 137  
 Trulson, M. E., 135  
 Tsankova, N., 405  
 Tsao, D. Y., 99, 109, 111  
 Tschöp, M., 245  
 Tsien, J. Z., 321  
 Tsuang, M. T., 404, 490  
 Tucker, M. A., 132  
 Tümer, N., 263  
 Turnbull, I. M., 442  
 Turner, S. M., 440  
 Tyrell, J. B., 356  
 Tzourio-Mazoyer, N., 353, 356  
 Unger, J., 251  
 Ungerleider, L. G., 96, 99, 110  
 Uno, H., 457  
 Urban, P. P., 222  
 Urgesi, C., 102  
 Uttal, D. H., 110  
 Uutela, K., 359  
 Vaidya, C. J., 453  
 Vaina, L. M., 105, 107  
 Valenstein, E. S., 436  
 Valyear, K. F., 110  
 Van Bockstaele, E. J., 454  
 van de Beek, C., 172  
 Vandenbergh, J. G., 166  
 Vandenbulcke, M., 292  
 Van den Hoofdakker, R. H., 431  
 van den Top, M., 256  
 van de Poll, N. E., 209  
 van der Lee, S., 166  
 Vanderschuren, L. J. M. J., 471  
 Vanderweele, D. A., 247  
 Vanderwolf, C. H., 134-135  
 Vanduffel, W., 100  
 Van Essen, D. C., 95  
 Van Gelder, R. N., 149  
 Van Goozen, S., 170  
 van Heijnsbergen, C. C., 217  
 Van Hoesen, G. W., 102  
 van Leengoed, E., 188  
 van Wezel, R. J., 106  
 Vega, E. M., 407  
 Vergnes, M., 201  
 Verney, E. B., 236  
 Vewers, M. E., 495  
 Vgontzas, A. N., 125  
 Victor, M., 309, 369  
 Vila, M., 383  
 Vilain, E., 156  
 Vinckier, F., 355  
 Virkkunen, M., 202  
 Vocci, F. J., 496  
 Vogel, G. W., 431  
 Vogels, R., 99  
 Volkow, N. D., 471, 474  
 Volpe, B. T., 7  
 Volpicelli, J. R., 495  
 Volpicelli, L. A., 495  
 vom Saal, F. S., 209  
 Vuilleumier, P., 217  
 Wagner, F. A., 470  
 Wagner, J. A., 287  
 Wagoner, N., 146  
 Wahlbeck, K., 411  
 Walker, D. L., 439  
 Walker, E. F., 411  
 Walker, J. A., 339  
 Walker, P. A., 211  
 Wallen, K., 170  
 Walsh, B. T., 269  
 Walsh, T., 405  
 Walsh, V., 98  
 Walters, E. E., 270  
 Wandell, B. A., 71, 94  
 Wang, G. J., 491  
 Wang, Z., 168  
 Wang, Z. X., 186  
 Ward, H. E., 458  
 Ward, I., 176  
 Warne, G. L., 155, 157  
 Warren, J. E., 220

- Warrington, E. K., 358  
Watkins, K. E., 346  
Watson, R. T., 216  
Weaver, D. R., 149  
Webster, H. H., 143  
Wehr, T. A., 109, 432  
Weinberg, M. S., 408, 412  
Weinberger, D. R., 408, 412  
Weiner, H. L., 393  
Weiner, R. D., 423  
Weiner, W. J., 120  
Weintraub, S., 345  
Weiser, M., 476  
Weiskrantz, L., 4  
Welham, J., 410  
Welsh, D. K., 148  
Weltzin, T. E., 268  
Wenk, G. L., 393  
Wernicke, C., 328  
Westwood, D. A., 109  
Whalen, P. J., 216, 218  
Whishaw, I. Q., 310  
Whitam, F. L., 178  
White, A. M., 318  
White, F. J., 471  
White, J., 198  
White, J. H., 411  
Whiteside, S. P., 442  
Whitsett, J. M., 166  
Whitten, W. K., 166  
Whittle, S., 207  
Wickelgren, I., 469  
Wicker, B., 221  
Wiedl, D., 486  
Wiegand, M., 432  
Wiesel, T. N., 77, 88  
Wiesner, B. P., 188  
Wigren, H.-K., 134  
Wilcox, G. L., 287  
Wilensky, M., 197, 442  
Wilhelmus, M. M. M., 391  
Willesen, M. G., 256  
Williams, D. L., 246  
Williams, J. R., 185  
Williams, R. L., 120  
Williams, Z. M., 298  
Willingham, D. G., 307  
Wilson, B. E., 251  
Wilson, E. O., 177  
Wilson, M. A., 319  
Wilson, R. A., 123  
Winans, E., 418  
Winans, S. S., 180  
Winocur, G., 100  
Winslow, J. T., 212  
Winston, J. S., 140  
Wirz-Justice, A., 432-433  
Wise, M. S., 123  
Wise, R. A., 483  
Wise, R. J., 331  
Wise, R. J. S., 334  
Wise, S. P., 440  
Wiskott, L., 322  
Wissinger, B., 84  
Wokke, J. H., 395  
Woldbye, D. P., 423  
Wolfe, P. A., 370  
Wolpaw, J. R., 375  
Wong, G. T., 263  
Wood, E. R., 318  
Wood, R. I., 180  
Woodruff-Pak, D. S., 306  
Woods, B. T., 413  
Woods, S. C., 272  
Woodworth, R. S., 215  
Wooley, S. C., 264  
Wren, A. M., 245  
Wu, J. C., 431  
Wyart, C., 169  
Wyatt, R. J., 408  
Wynne, K., 258  
Wysocki, C. J., 167  
  
Xiao, Z., 238  
Xu, Y., 102  
  
Yadav, J. S., 373  
Yahr, P., 180  
Yamaguchi, S., 149  
Yamamoto, T., 180  
Yamanaka, A., 140, 255  
Yan, L., 149  
Yang, T., 292  
Yang, Y., 207  
Yates, W. R., 212  
Yehuda, R., 458-459  
Yeni-Komshian, G. H., 333  
Yeo, J. A. G., 189  
Yilmaz, A., 424  
  
Yokoo, H., 454  
Yoshikawa, K., 358  
Yoshioka, T., 91  
Young, A. W., 216  
Young, L. F., 207  
Young, R. C., 249  
Young, S. N., 426  
Youngren, K. D., 416  
Yovel, G., 103  
Yurgelun-Todd, D., 207  
  
Zajac, J. D., 155, 157  
Zandian, M., 269-271  
Zarate, C. A., 424-425  
Zayfert, C., 458  
Zeffiro, T. A., 359  
Zeki, S., 97-98, 182, 191  
Zettin, M., 341  
Zhang, F., 56  
Zhang, Y., 247  
Zhong, C.-B., 441  
Zhou, F. C., 175  
Zhu, Y., 123  
Zigman, J. M., 246  
Zihl, J., 106-107  
Zola-Morgan, S., 308-309  
Zorrilla, E. P., 260  
Zuccato, C., 388  
Zuch, J., 120  
Zucker, I., 145  
Zukin, R. S., 288  
Zumoff, B., 454  
Zumpe, D., 211



# Índice analítico

Nota: Los números de página en **negrita** remiten a las páginas donde están las definiciones.

## A

- Ablación. *Véase* Ablación experimental
- Ablación experimental, 14, 31, **33**, 47
- cirugía estereotáxica para, 35-37, 49
  - estudios del cerebro humano *in vivo* y, 45-47
  - evaluación de los efectos
    - comportamentales de, 33-34
    - métodos histológicos en, 37-39
    - realización de lesiones cerebrales en, 33-35
  - y marcado de conexiones neurales, 41-45
- Abstinencia precipitada por antagonistas, 480
- Acamprosato, 495
- Accidente cerebrovascular (ictus o apoplejía), 194, **326**
- Acetilcolina (ACh),
  - durante el sueño REM, medida, 58-59
  - localización en el encéfalo, 58-61
  - y activación, 134-135
  - y sueño, 134
- Acetilcolinesterasa (AChE), 484
- Ácido caínico, 34, 49t, 55
- Ácido esteárico, 242
- Ácido gamma-aminobutírico. *Véase* GABA
- Ácido graso, **242**, 243
- Ácido oleico, 242,
- Ácido palmítico, 242
- Ácido ribonucleico mensajero (ARNm), y localización de sustancias neuroquímicas, 66
- Ácidos grasos, **242**, 243
- Acinetopsia, **106**
- Acomodación, de los ojos, 73
- Acrodermatitis, 443
- Acromatopsia, **98**
- ACTH. *Véase* Corticotropina
- Actividad alfa, **117**, 118
- Actividad beta, **117**-118
- Actividad delta, **118**
- Actividad metabólica del cerebro, registro de, 52-54
- Actividad neural estimulación, 54-58
  - registro, 48-52
- Actuación metódica, 222
- ACh. *Véase* Acetilcolina
- AChE. *Véase* Acetilcolinesterasa
- Adenosina,
  - y control del sueño, **134**, 139, 140
- Adicción, 468-478
  - ansia y recaída, 473
  - características comunes de, 468
  - perspectiva histórica de, 468
  - refuerzo negativo y, 472
  - refuerzo positivo y, 469
- Adipsia, 240
- Adrenalina,
  - en la respuesta al estrés, 453-454
- Afasia(s), **326**
  - anómica, 341, 348
  - de Broca, **327**-332, 344
  - de conducción, **338**-340
  - de recepción, 532
  - de Wernicke, 224, **331**, 332, 335, 336, 341, 344, 348, 361
  - en personas sordas, 342
  - fluida, 344
  - y capacidades de lectura y escritura, 348, 361
- Afasia anómica, 341, 348
- Afasia de Broca, **327**-332, 344
- Afasia de conducción, **338**-340
- Afasia de recepción, 532
- Afasia de Wernicke, 224, **331**, 332, 335, 336, 341, 344, 348, 361
- Afasia fluida, 344
- Afecto, 420
- 2-AG (2-aracidonil glicerol), 488
- Agnosia, 99
  - visual, **99**
- Agnosia visual, **99**, 100-102, 108, 110, 354, 364
- Agonistas dopaminérgicos, y síntomas de esquizofrenia, 406
- Agonistas serotoninérgicos, 265, 443
  - para la obesidad, 265
- Agorafobia, **437**
- Agrafía semántica, 359
- Agramaticalidad, **327**, **329**, 330
- Agua, pérdida corporal de, 233-235
- Agudeza visual, 73, 74, 80
- Alcohol, 485-488
  - efecto ansiolítico de, 486, 487
  - efectos de abstinencia de, 369
  - efectos fetales de, **376**-378
  - efectos perjudiciales de, 212, 369, 396, 468, 469
  - efectos reforzantes de, 486, 487
  - intoxicación, 487
  - lugares de acción, 486
  - y agresión, 212, 485
  - y apoptosis, 485, 486, 490
  - y déficits de memoria, 486
- Alcoholismo
  - bebedores sociales, 494
  - herencia de, 490-491
  - mecanismos neurales de, 471
  - modelos animales de, 485-487
  - tratamiento de, 494-495
  - síndrome de Korsakoff, 468.
- Aldosterona, y balance hídrico, **238**
- Alexia pura, 349-351, 361
- Alucinaciones, 58, 120, 128, 368, 402-404, **403**, 406, 408, 414, 455, 481
- Alucinaciones hipnagógicas, **123**, **125**
- Amargo, 253, 256
  - neuronas sensibles a, 256
- Amígdala,
  - basolateral, 167
  - dimorfismo sexual de, 180
  - en condicionamiento clásico diferencial, 197, 296-297,
  - lesiones de, efectos de, 180, 190, 198-200, 216, 225
  - medial. *Véase* Núcleo medial de la amígdala
  - núcleo basal de, 195, 201, 196
  - núcleo central de, 167, **195**, 196-197, 196, 201, 295-296
  - núcleo lateral de, 195-197, 295, 296
  - potenciación a largo plazo en, 296
  - principales divisiones y conexiones de, 196
  - y conducta agresiva, 201, 207-208
  - y conducta sexual, 180, 184, 190-191, 209
  - y depresión, 202
  - y miedo, 182, 195-196, 198-200, 203, 216-220.

- y reconocimiento de emociones, 216-220
  - y respuesta emocional condicionada, 295-296,
  - y respuestas emocionales, 195-198, 203-204, 216
  - y trastornos de ansiedad, 438,
  - Aminoácidos,
    - como neurotransmisores, 55, 62, 480
    - lesiones producidas con, 49, 62
  - Amnesia anterógrada, 303-315
    - amnesia retrógrada con, 303-304, 311
    - anatomía de, 308-310
    - capacidades de aprendizaje preservadas y, 315-318
    - como fallo del aprendizaje relacional, 303, 315-318
    - descripción básica, 303
    - lesión hipocampal y, 308, 316
  - Amnesia retrógrada, **303-304**, 311, 313, 320
  - AMPA, efecto en los receptores de glutamato, **284-286**, 288-290, 394, 434, 474,
  - a-MSH. *Véase* a-Melanotropina
  - Analgesia,
    - opiáceos para, 479
  - Anandamida, 488
  - Anápsidos, 18-19
  - Andar dormido (sonambulismo), 126
  - Andrógeno(s), 157-162, 165, 169-181, 209-212
    - efectos organizadores de, 165
    - prenatales, y orientación sexual, 171
    - y agresión, 208-212
    - y conducta sexual femenina, 169
    - y dimorfismo sexual del cerebro, 174-175
  - Anfetaminas, 406-408, 415, 451-452
    - adicción a, 649
    - efectos psicóticos de, 481-484
    - efectos reforzantes de, 481-484
    - lugar de acción, 461
    - para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 451
    - y síntomas de esquizofrenia, 406
  - Anfibios, 18, 127, 150
  - Angiotensina, 236, **237-240**
    - efectos de, 238
    - y apetito de sal, 236
  - Angiotensinógeno, 238
  - Animismo, 2
  - Anisomicina, 320
  - Anomalía del primer color (protanopía), 83
  - Anomalía del segundo color (deuteranopía), 84
  - Anomia, **327**, 329-330, 338, 341, 399
  - Anorexia nerviosa, 26, 241, **268-272**
  - Anorexígenos, 258, 263, 267
  - Anoxia, y lesión hipocampal, 98, 309-310
  - Ansia [*craving*], drogadicción y, 473
  - Ansiolítico(s), 126, 486-487
    - alcohol como, 486-487
  - Antagonista(s), 302, 320, 393, 418, 424-426, 454, 480, 487, 495
    - dopaminérgicos, y síntomas de esquizofrenia, 406, 415, 451
    - gabérgicos, 379
    - nicotínico, 483
    - serotoninérgicos, 443
  - Anterógrado, 42-45, 48-49
  - Anticuerpos, 42-43, 61, 245, 393-394, 441-442, 461-462, 493, 495
  - Antidepresivos tricíclicos, 422, 430
  - Antígenos, 42-43, 461-462
  - Antihistamínicos, y somnolencia, 136
  - AP5, **284-302**
  - Apetito de sal, 235, 238
  - Apnea del sueño, **122-123**
  - Apoptosis,
    - compuestos que la causan, 653-654, 654
  - Apraxia,
    - del habla, **331**
  - Aprendizaje, 455 *Véase también*
    - Condicionamiento clásico;
    - Condicionamiento instrumental
  - corteza premotora y, 297
  - episódico, 279
  - espacial, 279, 315-316, 319, 380, 456
  - estímulo-respuesta, 276-279, 295, 303
  - formas básicas de, 276
  - función primaria de, 276
  - motor, 276, 279, 303
  - naturaleza de, 276
  - perceptivo, 455, 458, 458, 526-527
  - plasticidad sináptica y, 280-296
  - potenciación a largo plazo y, 319
  - relacional, 303-322
  - sueño REM y, 131-132
- Aprendizaje episódico, 279
- Aprendizaje E-R. *Véase* Aprendizaje estímulo-respuesta
- Aprendizaje espacial, 279, 315-316, 319, 380, 456
- Aprendizaje estímulo-respuesta, **276-280**, 295, 303, 305-306, 315-316, 320, 322
  - preservado, en amnesia anterógrada, 502
- Aprendizaje motor, 130, 276, **279**, 303, 305-307, 322
- Aprendizaje perceptivo, 276, 279, 291-295, 298, 303, 305-307, 311
  - visual, 298
- Aprendizaje relacional, 276, 279, 291, 303, 308, 315-316, 322
  - en animales de laboratorio, 303
- Área de Broca, 14, 327-331, 336-360
  - y área de Wernicke, conexión entre, 337, 342
  - y complejo de asociación auditivo, 339-341
  - y lenguaje de señas, 342-343
  - y producción de verbos, 341
- Área de Wernicke, 328, 331-342, 348-520, 354, 378
  - lesión de, 539-548
  - y área de Broca, conexión entre, 542, 542, 546-547, 547
- Área fusiforme de la cara (circunvolución fusiforme), 100, 103-105, 292, 353-356
- Área motora suplementaria, 298, 345-346, 374, 384-387
  - y aprendizaje, 298
- Área peribraquial, 141
  - neuronas colinérgicas en, 141
  - y sueño REM, 141
- Área posterior del lenguaje, 335-339, 342
- Área postrema, 236, 253
  - receptores de nutrientes en, 244
  - y conducta de ingesta de alimentos, 253
- Área preóptica medial (APM), 167, 175, 180-184, 186, 189, 190-191, 209
  - y agresión entre machos, 186
  - y conducta materna, 189-191
  - y conducta parental/paterna, 186
  - y conducta sexual masculina, 177, 180
- Área preóptica ventrolateral (APVL), 138-142, 146-147
- Área preóptica medial (APM), 167, 175, **180-184**, 189-191, 209, 287
  - y agresión entre machos, 209
  - y conducta materna, 188-191
  - y conducta parental/paterna, 191
  - y conducta sexual masculina, 180
  - papel en el sueño, 137
- Área TE, 99
  - características de respuesta de las neuronas de, 99
- Área tegmental ventral, 182, 190-191, 196, 203, 203, 256, 300-301, 308, 406, 416-417, 471-472, 475, 479, 483-488
- Área TEO, 98-99
- Área V4, 97-99, 105-106
- Área V5, y percepción del movimiento, 96, 105-107
- Áreas de asociación, corticales, 57, 121, 130, 309, 414-415
- Arginina, 286, 289
- Aristóteles, 12
- ARNm. *Véase* Ácido ribonucleico mensajero
- Arousal, control neural de, 136-144. 147
- Asamblea celular, 337
- ASL. *Véase* Lenguaje de señas americano
- Asta de Amón. *Véanse también* Formación hipocampal/hipocampo
- Astrocitos (astroglia), 134, 365, 384, 389
- Atención, áreas cerebrales responsables de, 4, 8, 78, 109, 112, 135, 137, 207, 219, 299
- Atlas estereotáxico, 35-36, 49
- Atractivo, 165, 300
- Ausencia, 367

- Autismo, 106, 403, 437, 444-449, 452  
 descripción de, 444-445  
 herencia de, 446  
 infección estreptocócica y, 441  
 patología cerebral en, 446-448  
 posibles causas de, 445-446  
 y reconocimiento facial, 447
- Autólisis, detención, en muestras  
 histológicas, 37
- Autorradiografía, 52, 61, 148, 190, 246  
 del núcleo supraquiasmático, 148
- Autorreceptores, 226
- Autopoaagnosia, 338
- Axón(es), 34-35, 41-51, 55, 59-81, 84-87,  
 94, 96, 105-106, 135-138, 145-147,  
 167, 180-183, 190, 201, 208, 236,  
 239-242, 249-250, 255-259, 280-  
 286, 289-301, 308, 321, 334, 339-  
 340, 346, 381-396, 405, 408, 424,  
 446, 454, 462, 482  
 aferente, 43, 249, 408  
 eferente, 42-43, 49, 147, 183, 239
- Axón colateral de Schaffer, 282
- Axón comisural de Schaffer, 282f
- Azul de metileno [Cloruro de  
 metiltioninio], 38
- ## B
- Balance hídrico, 234
- Barbitúrico(s), 371, 469, 478, 486, 487,  
 adicción, 469-470  
 efectos de abstinencia de, 486  
 lugares de acción, 469
- Bastones, 73-75, 79, 81, 83  
 características de absorción de, 81
- Beber, 232-240  
 como mecanismo de rectificación,  
 232-233  
 control neural de, 233  
 sed osmótica y, 235-237  
 sed volémica y, 235-237
- Benzodiacepinas, 439, 469, 486-487  
 adicción, 469  
 efectos ansiolíticos de, 486  
 en abstinencia de alcohol, 486  
 lugares de acción, 469  
 para el trastorno de conducta en  
 sueño REM, 125
- Bernard, Claude, 232
- Biopsicología, 27
- Blest, 16
- Bleuler, Eugene, 403
- Blobs de citocromo oxidasa (CO), 91-93,  
 97-98, 113
- Blobs de CO. *Véase* Blobs de citocromo  
 oxidasa
- Botón. *Véase* Botones terminales
- Botones terminales, 40, 44, 48-49, 52,  
 59-62, 201-202, 208, 257, 267-268,  
 282-289, 295, 299-301, 395-395,  
 407, 422, 481, 484, 488, 489
- Bregma, 35-37
- Brillo, 72
- Broca, Paul, 14
- Bucle fonológico, 340
- Bulbo olfativo, 167-168, 182, 184, 190, 322  
 accesorio, 167
- Bulimia nerviosa, 268-272
- ## C
- Cafeína, 134, 139, 478, 479
- Calor, sensación de, 71
- Cambio de turno de trabajo, 151
- CaM-KII, 285-286, 289  
 en plasticidad sináptica, 285
- Campo CA1, 281-290, 301, 308-310, 318-  
 321, 430, 455, 458, 489  
 destrucción de neuronas en, estrés y, 455  
 lesión de, amnesia causada por, 308
- Campo CA3, 281-282, 290, 308, 321, 322  
 colaterales recurrentes, 321
- Campo tegmental central, y conducta  
 sexual del macho, 181-182
- Campos receptores,  
 de células ganglionares sensibles a la  
 luz, 77,81  
 de células ganglionares sensibles al  
 color, 81, 84  
 superposición de, 92
- Campos receptores espaciales, 316-318,  
 321,
- Canales de calcio, 284  
 y percepción gustativa, 284
- Cannabis*, 469  
 efectos de abstinencia, 480, 488-489  
 lugares de acción, 469
- Cannon, Walter, 227, 441, 414, 453
- Capas coniocelulares, 77
- Capas magnocelulares, 77  
 propiedades de, 77
- Capas parvocelulares, 77, 91-92  
 propiedades de, 77
- Caras quiméricas, 224
- Carbamacepina, 425  
 para el trastorno bipolar, 425
- Carreras en Neurociencia, 27, 32-33
- CART, 258-259, 264, 266-268
- Caspasa, 381
- Castigo, 278, 367, 472, 486, 491
- Cataplejía, 123-125, 142
- Catecolamina(s), 125, 197, 242, 451,  
 454, 494. *Véase también* Dopamina;  
 Adrenalina, Noradrenalina,
- Cauchemar* (pesadilla), 121
- Ceguera, 7, 14, 57, 99, 216, 349, 350-351,  
 364, 368, 385  
 para palabras, 349
- Ceguera para palabras pura, 349
- Célula granulosa, 281
- Célula REM-ON, 141
- Células amacrinas, 75, 84
- Células bipolares, 74-76, 80-81, 83-84, 96
- Células complejas, 88, 92
- Células de lugar, 314, 316-319, 321, 486
- Células de Schwann, 365  
*versus* oligodendrocitos, 146
- Células ganglionares, 57, 74-81, 83-87,  
 91, 97, 146  
 ON/OFF, 80  
 organización centro-periferia de, 80-  
 81  
 proceso de codificación oponente del  
 color en, 84  
 que contienen melanopsina, 146  
 sensibles a la luz, 81  
 sensibles al color,  
 y postimágenes negativas, 85
- Células hipercomplejas, 88
- Células horizontales, 75, 76, 84
- Células nerviosas. *Véase* Neuronas
- Células piramidales, 284-285, 289-290,  
 295, 310, 316, 318, 321, 390, 458,  
 489
- Células simples, 87-89, 92
- Centro de expansión, 106
- Cerebelo,  
 y autismo, 446
- Cerebro dividido, 5
- Cerletti, Ugo, 422
- Ciclo de estro, 162
- Ciclo menstrual, 162-163, 165, 168-170  
 anorexia nerviosa y, 268  
 control neuroendocrino de, 162  
 sincronización de, 162 y agresión,  
 209-210  
 y conducta sexual, 169
- Ciclos de reproducción, 166
- Ciclotrón, 53
- Cingulotomía, 441
- Cinodonte, 18-19
- Circunloquios, 341
- Circunvolución cingulada, 223, 226, 441
- Circunvolución dentada, 280-282, 287,  
 290, 308, 310-311, 321-322, 380,  
 429-430
- Circunvolución temporal superior, y  
 lenguaje,  
 comprensión, 331-333, 348, 378
- Cirugía estereotáxica, 34, 37, 41, 49, 57,  
 62, 384-385
- Cirugía, cingulotomía, 442  
 estereotáxica, 34-37  
 para la obesidad, 264-266
- Cisura calcarina, 77
- Citocinas, 396, 492
- Clítoris, desarrollo de, 344-345, 344  
 Clomipramina, para el trastorno  
 obsesivo-compulsivo, 613-614,  
 613
- Clonacepam, para el trastorno de  
 conducta en sueño REM, 125
- Clorpromacina, 402, 406  
 efectos antipsicóticos de, 572, 575
- Clozapina, 408, 416

- Cocaína,  
 adicción, 469, 468-471  
 tratamiento de, 492-495  
 ansiedad y recaída, 473-477  
 autoadministración de, 489  
 efectos de abstinencia, 473-477, 481-485  
 efectos a largo plazo sobre el cerebro, 476  
 efectos reforzantes de, 471, 478  
 estrés social y consumo de, 477  
 lugar de acción, 469  
 y síntomas de esquizofrenia, 405
- Codificación de colores oponentes, 82-85
- Codificación tricromática, en fotorreceptores, 83
- Colecistocinina (CCK). [Véase Pancreocimina], 249-250, 268
- Colina acetiltransferasa (ChAT), 60
- Color(es),  
 codificación en retina, 79  
 codificación tricromática, 83  
 complementarios, 85  
 dimensiones de, 71  
 oponentes, 82, 84  
 primarios, 82-83
- Comer, 232-272  
 estímulos para, 244-246  
 factores sociales y ambientales en, 244  
 hipotálamo y, 254-257  
 mecanismos cerebrales en, 253-259  
 mecanismos de saciedad, 233, 249  
 señales fisiológicas de hambre para, 244-246  
 trastornos de la alimentación, 260-272  
 tronco del encéfalo y, 253
- Comisura anterior, dimorfismo sexual de, 174, 181, 236, 239-240
- Compartimentos de líquidos, 234-237, 241
- Complejo subicular, 281
- Complejos K, 117-118, 129
- Complicaciones obstétricas, y esquizofrenia, 414
- Compulsiones, 610, 610t
- Comunicación verbal, 4, 6, 121, 326.  
*Véase también* Lenguaje; Habla
- Comunicación, 326-361  
 conciencia y, 4  
 de las emociones, 216  
 neural. *Véase* Comunicación neural, verbal, 4, 6, 121, 326. *Véanse también* Lenguaje; Habla
- Conceptos abstractos, comunicación por el habla, 338
- Condicionamiento. *Véanse*  
 Condicionamiento clásico;  
 Condicionamiento instrumental
- Condicionamiento clásico, 197, 228, 276-278, 295-298, 301, 306, 473  
 extinción de, 295  
 modelo neural de, 276  
 respuesta emocional condicionada, 197  
 y ansiedad de droga, 473
- Condicionamiento de preferencia de lugar, 479-480, 483, 493
- Condicionamiento instrumental, 277-278, 297-298, 301-302, 306-308  
 fortalecimiento de conexiones neurales, 301
- Condicionamiento operante, 278.  
*Véase también* Condicionamiento instrumental
- Conducta agresiva, 201, 207-212  
 alcohol y, 212  
 control hormonal de, 208 control neural de, 201  
 corteza prefrontal y, 203  
 en hembras, 209  
 en machos, 209  
 investigación con animales de laboratorio, 201  
 investigación con seres humanos, 202  
 materna, 209  
 serotonina e inhibición de, 200
- Conducta antisocial, 202, 208,
- Conducta de amenaza, **200**
- Conducta de búsqueda de drogas, 477
- Conducta de construcción del nido, 188
- Conducta de ingesta, 232-272. *Véase también* Comer, Beber
- Conducta de riesgo, serotonina e inhibición de, 201
- Conducta de sumisión, **200**
- Conducta defensiva, 182, 190, **200-201**
- Conducta materna  
 agresión, 215-216  
 control hormonal de, 188  
 control neural de, 189  
 de los roedores, 187
- Conducta parental, 11, 27, 154, 186, 191  
 control neural de, 191
- Conducta reproductora, 154-198  
 control hormonal de, 162  
 feromonas y, 166-169  
 relojes biológicos y, 144  
 y agresión, 208-210
- Conducta sexual  
 control hormonal de, 162  
 control neural de, 179  
 de animales de laboratorio, 163  
 feromonas y, 166-169  
 humano, 169
- Conductas theta, **525**
- Conducto deferente, 156-157, 159
- Conexiones neurales, marcado de, 41  
 método de marcado anterógrado de, 42-44  
 método de marcado retrógrado de, 40-41, 43  
 métodos inmunocitoquímicos de, 41-43  
 métodos transneurales de, 43
- Conjuntiva, 72-73, 412
- Conos, 73-75, 77, 79, 82-85,
- 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, 304-305, 310, 314, 319-321
- Control motor, de la escritura, 329, 357
- Córnea, 72-73, 119, 380
- Corteza auditiva. *Véase* Corteza auditiva de asociación; Corteza auditiva primaria
- Corteza auditiva de asociación,  
 y comprensión del habla, 331-332  
 y memoria perceptiva, 292
- Corteza auditiva primaria, 344
- Corteza cingulada anterior,  
 y drogadicción, 473  
 y risa, 215
- Corteza entorrinal, 182, 280-282, 309-311, 318, 321, 389, 430  
 campos receptores espaciales en, 316  
 potenciación a largo plazo en, 321
- Corteza estriada, 78, 87, 88-91, 98, 105, 11, 291, 349. *Véase también* Corteza visual primaria  
 análisis de la información visual en, 87-95  
 anatomía de, 87  
 organización modular de, 92  
 y frecuencia espacial, 90  
 y percepción de profundidad, 92  
 y sensibilidad a la orientación, 88-90  
 y sensibilidad a la textura, 91  
 y visión ciega, 92  
 y visión de color, 90-91
- Corteza extraestriada, **94-100**, 105, 109, 291-292, 349, 446-447  
 y lectura, 348  
 y percepción del color, 97  
 y percepción del movimiento, 105-106
- Corteza límbica, 280, 299, 308-309, 314, 442, 476  
 e hipocampo, 309  
 lesión de, amnesia causada por, 309
- Corteza motora de asociación (corteza premotora), 8, 297-298, 310, 346, 357, 373-374, 385  
 en la enfermedad de Parkinson, 386  
 y aprendizaje, 298
- Corteza motora primaria, 14, 222, 298, 328-331, 346, 348, 357, 366-368, 373, 384-385, 398,
- Corteza motora. *Véanse también* Corteza motora de asociación; Corteza motora primaria  
 potenciación a largo plazo en, 321
- Corteza occipitotemporal, izquierda, y lectura, 101, 360

- Corteza orbitofrontal, 203-213, 208, 223-224, 259, 438, 442-443, 474  
 lesión de, efectos de, 203  
 y conducta agresiva, 194-203  
 y depresión, 438  
 y drogadicción, 474  
 y trastorno obsesivo-compulsivo, 442-443
- Corteza periestriada, *Véase* Corteza extraestriada
- Corteza perirrinal, 308-309
- Corteza prefrontal dorsolateral, y esquizofrenia, 415
- Corteza prefrontal subcallosa, y depresión, 427
- Corteza prefrontal ventromedial, y apreciación del humor, 223-224 y reacciones emocionales, 208
- Corteza prefrontal,  
 en la memoria perceptiva a corto plazo, 321  
 hipofrontalidad de, 415  
 potenciación a largo plazo en, 321  
 ventromedial, y apreciación del humor, 226  
 y activación sexual, 207  
 y conducta agresiva, 205-208  
 y depresión, 428-430  
 y drogadicción, 473  
 y esquizofrenia, 413-414  
 y juicio moral, 208-211  
 y refuerzo, 301
- Corteza premotora (asociación motora), 298, 346, 357, 373-374, 385  
 en la enfermedad de Parkinson, 385  
 y aprendizaje, 297
- Corteza somatosensorial. *Véanse* Corteza somatosensorial primaria;
- Corteza somatosensorial de asociación
- Corteza temporal inferior, 94, 96, 98-99, 100, 291-292, 343-344, 353, 354  
 y análisis de la forma, 72-75  
 y discriminación de patrones visuales, 276, 312  
 y percepción de la localización espacial, 109  
 y reconocimiento de estímulos visuales, 292
- Corteza visual. *Véanse también* Corteza visual primaria; Corteza visual de asociación  
 principales divisiones de, 292
- Corteza visual de asociación 216-218, 276, 279, 291, 294  
 área fusiforme de la cara, 103  
 conexiones con la corteza prefrontal, 295  
 corriente dorsal de, 105-112, 293  
 corriente ventral de, 105-112, 293  
 en memoria a corto plazo, 293  
 estimulación magnética transcranial de, 293  
 lesión de, 105-112  
 y análisis de forma, 97, 99, 105  
 y aprendizaje perceptivo, 291  
 y lectura, 348  
 y percepción de la localización espacial, 108-112  
 y percepción del color, 97-99  
 y percepción del movimiento, 105-108  
 y sueños, 120
- Corteza visual primaria, 291-292, 343-344, 349-350, 446. *Véase también* Corteza estriada  
 potenciación a largo plazo en, 296
- Corticoliberina (CRH), 454  
 en trastorno de estrés postraumático, 457, 462
- Corticotropina (ACTH), 196, 454  
 en trastorno de estrés postraumático, 453
- Cráneo, humano, neotenia en la evolución de, 23-24
- Criodo, 148, 148, 159*t*
- Crisis convulsiva(s), 370, 423. *Véase también* Epilepsia
- Crisis de sueño, 116, 123, 125
- Cristalino, 73, 78, 83
- Cromosomas, 65, 154-155, 359, 377, 378, 382, 391, 405, 421, 428, 438  
 humanos, 155  
 sexuales, 155-157
- Cromosomas sexuales, 155, 157
- Cromosomas X, 83, 155, 158
- Cromosomas Y, 65, 155
- Cuerpo caloso, 5-7, 174, 348, 399  
 dimorfismo sexual, 174  
 posterior, lesión de, déficits de lectura con, 348  
 seccionado, en operación de cerebro dividido, 4-5, 5, 6  
 y déficits de escritura japonesa, 399
- Cuerpo lúteo, 159, 161-165, 178
- Cuerpos mamilares,  
 degeneración de, amnesia causada por, 308, 396-397
- Cuestiones éticas, en investigación con animales, 25-28
- Cultura, y normas de manifestación, 214-215, 221
- Curación, estrés y, 455
- Curare, 422
- Curva de dosis y respuesta, 451
- ChAT. *Véase* Colina acetiltransferasa
- Chocolate  
 sustancias químicas similares a la anandamida en, 488
- D**
- DA. *Véase* Dopamina
- Daño cerebral. *Véase también* Lesiones cerebrales  
 en el autismo, 444  
 en la esquizofrenia, 408-409, 422, 427, 441, 444  
 estrés y 458
- Darwin, Charles, 15-17, 214
- Deficiencia de vitamina B<sub>1</sub> (tiamina) alcoholismo y, 396  
 y esquizofrenia, 411
- 2-DG. *Véase* 2-Desoxiglucosa
- Deletreo, métodos de 358
- Delfines, sueño en, 127-128, 133,
- Delirios, 402-408, 421, 455, 481
- Delirios de persecución, 403-404, 481
- Delirios paranoides, 406
- Demencia semántica, 313, 314, 338
- Dendritas,  
 potenciales de acción en, 284-285  
 síntesis de proteínas en, 287-288
- Denominación  
 déficits de, 388  
 regiones cerebrales activadas por, 388
- Densidad postsináptica, 285, 289
- Dependencia física, 472
- Depredación, 200-201  
 control neural de, 201
- Deprenil, 383-384,
- Depresión, 420-433, 437-439, 450, 455, 457, 459, 462  
 anomalías cerebrales en, evidencia de, 423-425
- Depresión a largo plazo, 280, 282, 289-291, 321  
*versus* potenciación a largo plazo, 321
- Depresión unipolar, 427. *Véase también* Depresión
- Desarrollo sexual, 154-158
- Descartes, René, 12-13  
 teoría del cerebro, 12-13
- Descerebración, 253
- Desensibilización, drogadicción y, 484
- Desfase horario (*jet-lag*), 151
- Desfeminización comportamental, 157, 159, 165-166
- Despolarización, 56, 76, 283-285  
 de neuronas postsinápticas, en potenciación a largo plazo, 283-285
- Deuteranopía, 84
- 2-Desoxiglucosa (2-DG), 52-54, 148, 189, 246-247, 253, 256, 319, 370
- Diacepam (Valium), 486
- Diacetilmorfina. *Véase* Heroína
- Diálisis, 62-63, 134
- Diápsidos, 18-19
- Dibujos incompletos, 305-306, 308
- Dietilamida del ácido lisérgico, (LSD), 478
- Dificultades de articulación, 329-330
- Dificultades para escribir a máquina, 358
- Difusión, 62
- Dihidromorfina. *Véase* Heroína
- Dihidrotestosterona, 157-158, 161
- Dimorfismo sexual, 155, 162, 174-176, 180, 191

- andrógenos prenatales y, 172-176  
del encéfalo, 174
- Dinosaurios, 18-19
- Discinesia, 384, 408
- Discinesia tardía, **408**
- Discos de membrana [*Lamellae*], 75
- Disforia, 472, 493
- Disgrafía(s),  
directa, 359  
fonológica, **358-359**  
ortográfica, **358-359**
- Disgrafía directa, 359
- Disgrafía fonológica, **358-359**
- Disgrafía, ortográfica, 564
- Dislexia(s)  
adquirida, 351  
del desarrollo, **359-360**  
directa, 350-359, 361  
fonológica, 351-353, 361  
superficial, 351-353, 355, 358, 351
- Dislexia adquirida, 351
- Dislexia directa, 358-359, 361
- Dislexia fonológica, 351-353, 361
- Dislexia superficial, 351-353, 355, 358, 361
- Disparidad retiniana, 87, 90-91, 94-95, 111
- Dispositivos superconductores de interferencias cuánticas (SQUIDS), 51
- Doctrina de las energías nerviosas específicas, 13-14
- Dominancia  
alcohol y, 212  
andrógenos y, 211  
serotonina y, 208  
*versus* agresión, 207-209
- Dominancia ocular, **92**
- Dopamina (DA), 469-493,
- Droga(s)/Fármaco(s)  
de consumo frecuente, 478-479  
de diseño, 468  
efectos reforzantes de, 298  
lugares de acción, 469  
recreativas, 468-469 *Véase también*  
Drogadicción
- Drogadicción, 636-666.  
ansia y recaída y, 473-477  
estrés y, 477  
herencia y, 490-491  
modelos de la esquizofrenia, 416  
perspectiva histórica de, 469-472  
refuerzo negativo y, 472-473  
refuerzo positivo y, 469-472  
síntomas de abstinencia en, 468-469  
terapia para, 492-495  
tolerancia en, 470  
y cambios a largo plazo en el cerebro, 476
- Drogas adictivas, 469-471, 474, 479, 486, 493
- Drogas de diseño, 468
- Drogas recreativas, 469
- Dualismo, **3**
- Duchenne de Boulogne, Guillaume-Benjamin, 222
- Duodeno, 246, 249-253, 264-265, 268
- E**
- EC (estímulo condicionado), 197, 277
- Edad paterna, y esquizofrenia, 404
- EEGs. *Véase* Electroencefalograma
- Efecto activador, de las hormonas, **156**, 162, 164, 166  
en la conducta agresiva, 209  
en la conducta sexual de la mujer, 162, 164, 166  
en la conducta sexual del hombre, 166, 209
- Efecto Bruce, **166**
- Efecto Coolidge, **164**
- Efecto de desfeminización, 165-166
- Efecto de la estación  
hipótesis vírica de, 410
- Efecto de masculinización, 165-166
- Efecto de rebote, visual, 86, 487
- Efecto Lee-Boot, 166
- Efecto organizador, de las hormonas, 156  
en la conducta agresiva, 209-211  
en la conducta sexual, 165
- Efecto Whitten, **166-167**
- Efectos de las drogas, 27, 406
- EI (estímulo incondicionado), 277
- Ejercicio físico  
como terapia para la obesidad, 265  
efectos en la depresión, 430  
efectos en el sueño, 128-129
- Electroculograma (EOG), **117**  
durante el sueño, 117
- Electrodo(s), 36-38  
de cánula, 201
- Electrodos de cánula, 201
- Electroencefalogramas (EEGs), 50
- Electromiograma (EMG), 117, 119  
durante el sueño, 117
- Embarazo, 162
- Émbolo, 370
- EMG. *Véase* Electromiograma
- Emisiones nocturnas, 120
- Emoción(es), 194-228  
como patrones de respuesta, 194-214  
comunicación de, 214-229  
estimulada, retroalimentación de, 227-2230  
expresión facial de, 202-203  
imitación de, 227-229  
reconocimiento de, 203, 222-225  
sentimientos de, 226-229  
teoría de James-Lange de, 226-227
- EMT. *Véase* Estimulación magnética transcraneal
- Encéfalo. *Véanse también* Estructuras cerebrales específicas
- actividad metabólica de, 54  
conexiones con los ojos, 76-77  
detectores de nutrientes en, 247  
diferenciación sexual de, 174-176  
división funcional de, teoría de Müller sobre, 13  
excedente de glucosa para, 242, 244  
humano, evolución de, 21-24  
modelos de, 13  
receptores en, localización de, 61-63  
respuestas sexuales controladas por, 180-184  
secreciones de, medida, 57  
teoría de Descartes de, 12  
teoría de Hipócrates sobre, 11
- Encefalopatía, 379
- Enfermedad de Huntington, 307, 386-388, 413  
déficits de aprendizaje, 387  
y reconocimiento de emociones, 387
- Enfermedad de Parkinson, 381-387, 391-392, 407-413, 424, 442  
cirugía estereotáxica para, 381  
drogadicción y, 468-469  
tratamiento de, 384
- Enfermedad infecciosa, estrés y, 410
- Enlaces peptídicos, 379
- Ensueños, 34, 58, 119-125  
organofosfatos y, 58
- Enuresis nocturna, 126
- EOG. *Véase* Electroculograma,
- Ependimoma, 366
- Epidemia de gripe, y esquizofrenia, 410
- Epidemiología, **409**
- Epidídimo, 156-157
- Epilepsia,  
causa de, 304  
operación de cerebro dividido para, 5
- Epitelio olfativo, 167-169
- Erecciones del pene,  
control neural de, 189  
durante el sueño REM, 120
- Esclerosis lateral amiotrófica, 395
- Esclerosis múltiple, 350, 395-397
- Esclerosis tuberosa, y autismo, 446
- Esclerótica, 72-73, 371, 373, 395
- Escritura  
afasia y, 326-327  
mecanismos perceptivos para identificar, 326  
trastornos de, 348-360
- Escroto, desarrollo de, 156, 159
- Espectro electromagnético, 71
- Espigas dendríticas, 284
- Espina dendrítica, 282-289
- Esquizofrenia, 403-418  
agonistas y antagonistas dopaminérgicos en, 406  
anomalías cerebrales en, 408-418  
anomalías físicas menores asociadas con, 412  
comienzo temprano, 414

- comienzo de, 412-414  
 como trastorno neurológico, 408-418  
 corteza prefrontal y, 411-412  
 descripción de, **403**  
 drogadicción y síntomas de, 481-482  
 efecto estacional en, 410  
 estudios con gemelos de, 414-421  
 factores nutricionales y, 411  
 farmacología de, 405-408  
 herencia de, 404-405  
 hipótesis dopaminérgica de, 405-406  
 hipótesis vírica de, 410  
 modelos de drogadicción de, 415  
 síntomas negativos en, 403  
 síntomas positivos de, 403  
 terapia electroconvulsiva para, 421-423  
 transmisión dopaminérgica en, 406-407  
 tratamiento farmacológico a largo plazo de, consecuencias de, 407-408
- Estereroopsia (visión estereoscópica), 90-91, 109
- Esteroides, 157-161, 170-171, 211-212, 455
- Estimulación cerebral profunda, 386, 423-424, 427, 433, 442
- Estimulación magnética transcranial (EMT), 57-59, 101, 107-108, 294-295, 314, 330, 338, 373, 421, 423  
 durante la percepción del movimiento, 107
- Estímulo condicionado (EC), 197, 277
- Estímulo incondicionado (EI), 277
- Estímulos en movimiento, respuesta somatosensorial a, 105
- Estímulos punitivos, 278
- Estímulos reforzantes, 195, 278, 298-302, 450, 471, 459  
 detección, 491-494  
 esperados *versus* inesperados, 491, 491  
 retraso de, y trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 619, 619
- Estímulos visuales, aprender a reconocer, 291, 294
- Estómago, y señales de saciedad, 140-141, 248-251
- Estradiol, 160-177, 182-189, 209-210  
 y agresión femenina, 392, 392  
 y ciclo menstrual, 348, 348-349  
 y conducta materna, 372, 375, 374, 392-394  
 y conducta parental/paterna, 374  
 y conducta sexual femenina, 350, 356-358, 368-370, 369  
 y receptores de progesterona, 368-369
- Estrés, 453-463  
 efectos en el sistema inmunitario, 628-629, 629, 630-632  
 prenatal, 624-625, 625  
 y desarrollo cerebral, 362  
 y disminución de la agresión, 391  
 prolongado, efectos sobre la salud, 622, 622-625  
 trastornos relacionados con, 620-630  
 y daño cerebral, 622-625, 624  
 y drogadicción, 642-643, 643  
 y enfermedad cardiovascular, 626-627, 628  
 y enfermedad infecciosa, 630, 630-631, 631  
 y esquizofrenia, 582  
 y potenciación a largo plazo, 623, 624, 628  
 y respuesta de afrontamiento, 627-628
- Estrés materno, 409  
 y desarrollo cerebral, 362  
 y disminución de la agresión, 391
- Estrés social, y drogadicción, 477, 643
- Estríbo, 18, 20
- Estrógenos, 158, 160-161, 165, 170, 176, 183-184
- Estudio de gemelos de la era de Vietnam, 459
- Estudios cerebrales  
 estimulación de la actividad neural, 48, 54  
 estimulación química, 55, 59  
 registro de la actividad neural, 48
- Estudios con gemelos, 64-66, 177, 262, 446, 450, 459  
 de la esquizofrenia, 414, 421  
 de la homosexualidad, 177  
 de la obesidad, 262  
 del alcoholismo, 491  
 del autismo, 446  
 del trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 450  
 del trastorno de estrés postraumático, 459  
 del trastorno obsesivo-compulsivo, 441
- Estudios de adopción, 65, 404  
 sobre el alcoholismo, 404
- Estudios de lesión, 33, 353, 358
- Estudios epidemiológicos, de la esquizofrenia, 262, 409
- Euforia, 420-421, 437, 470, 472, 486, 493
- Evaporación, pérdida de agua mediante, 235, 237
- Evolución, 18  
 de las plantas, 18  
 de los grandes cerebros, 20-21  
 de los seres humanos, 16-19  
 de los vertebrados, 16, 17  
 del cerebro humano, 20-21  
 teoría de Darwin de, 15-16
- Expresión facial de las emociones, 214-225  
 en la esquizofrenia, 579  
 especialización hemisférica para, 223-225  
 imitación de, 219-220  
 reconocimiento de, 214-215  
 respuestas innatas, 214-215  
 respuesta emocional, 227-228
- Eyaculación, 163, 179
- ## F
- Facial emocional, 222, 223  
 facial volitiva, 403, 403
- Factores ambientales, en la conducta de comer, 241, 248
- Factores cefálicos, en la saciedad, 248, 249
- Factores estresantes, 455, 456, 491
- Factores gástricos, en la saciedad, 249, 251
- Factores intestinales, en la saciedad, 249-252
- Farmacología, 405, 498  
 de la esquizofrenia, 405-408
- Fármacos anticonvulsivos, para el trastorno bipolar, 422, 425
- Fascículo arqueado, **339-340**, 348
- Fase de absorción, del metabolismo, 243-246, 250-252
- Fase de ayuno, del metabolismo, 243-244
- FCU. *Véase* Fenilcetonuria, Fenciclidina, PCP
- Fenfluramina,  
 efectos colaterales de, 266  
 efectos de saciedad de, 265  
 y actividad de la corteza prefrontal, 415
- Fenilcetonuria (FCU), **377**
- Fenómeno de rebote, **130**
- Fenotipo ahorrativo, 262
- Fenotipo derrochador, 262
- Feromonas,  
 efectos de, 166-169  
 y agresión entre machos, 209
- Fertilización, 154-155, 378
- Fetopatía, 376
- Fijador, 37-38
- Filtro espacial, 90
- Fimbrias, 156
- Fístula gástrica, **248**
- Flourens, Pierre, 14
- Flujo óptico, **106-109**
- Fluoxetina (Prozac), 202, 208, 271, 422, 439, 443  
 para el trastorno obsesivo-compulsivo, 440  
 para el trastorno de pánico, 439  
 para la bulimia nerviosa, 268
- Fluvoxamina,  
 para el trastorno de pánico, 439  
 para el trastorno obsesivo-compulsivo, 443
- Fobia social, 438
- Folículos ováricos, 162-163
- Fontanela, 39
- Formación hipocampal/Hipocampo, 196  
 anterior, en la esquizofrenia, 410-411  
 componentes de, conexiones de, 281  
 conexiones corticales de, 309

conexiones subcorticales de, 309  
 funciones de, lesión de estrés y, 455  
 potenciación a largo plazo en, 276-324, 280  
 receptores NMDA en, 290  
 y aprendizaje espacial, 316  
 y aprendizaje relacional, 315-316  
 y memoria, 308-310  
 Formación reticular medial pontina (FRMP), 143  
 Fotorreceptores, 72-76  
 características de absorción de, 83  
 codificación tricromática en, 83  
 localización y características de respuesta de, 74  
 y sincronización de ritmos diarios, 145, 146  
 Fototerapia, 422, 432-433  
 Fóvea, 73-74, 79-80, 87  
 Frecuencia espacial, 88-95, 99, 104, 111, 217  
 Freud, Sigmund, 483  
 Fritsch, Gustav, 14  
 FRMP. *Véase* Formación reticular medial pontina  
 FSH (o HFE). *Véase* Hormona foliculoestimulante  
 Fumar, 469, 471, 474, 482-495. *Véase también* Nicotina  
 herencia de, 490  
 Funcionalismo, 15-16  
 teoría de Darwin y, 16

## G

GABA (ácido gamma-aminobutírico), 35, 138, 141, 190, 386-387, 417, 423, 487  
 Gage, Phineas, 204, 322, 395  
 Galeno, 12  
 Galvani, Luigi, 13-14  
 Gametos, 154  
 producción de, 154  
 Gamma-vinilo GABA (GVG), 493  
 Gemelos bivitelinos [dicigóticos o «dicoriónicos»], 177, 413  
 Gemelos idénticos. *Véase* Gemelos monocigóticos  
 Gemelos monocigóticos (idénticos), 64-65, 177, 359, 404-405, 412-413, 421, 441, 446, 459-460  
 Gemelos univitelinos [monocigóticos o «monocoriónicos»], 177, 355, 413  
 Gen *parkin*, 382  
 Gen SRY, 155  
 Generalización, 10  
 Genes de expresión temprana inmediata, 52  
 Genitales, externos, 159  
 Gestación, 163  
 Gestágenos, 161  
*Ghrelin*, 245  
 Glactosemia, 378

Glándula pituitaria. *Véase* Hipófisis  
 Glándulas endocrinas, 198  
 Glicerol (glicerina), 242-243  
 Glicina, 417, 439  
 y síntomas de esquizofrenia, 439  
 Glioma, 365  
 Gliosis, 411  
 Globo pálido, 181, 298, 384-385  
 en la enfermedad de Parkinson, objetivo quirúrgico, 298  
 Glucagón, 242-244  
 Glucocorticoides, 454  
 secreción de, 454  
 Glucógeno, 241-244  
 Glucoprivación, 246-248, 253, 256-257  
 Glucosa  
 metabolismo, 242-261, 370-371, 396-397, 453-455  
 nivel de, como señal de hambre, 244-245  
 Glutamato, 55, 71, 283-301, 369, 371, 394, 396  
 GMP cíclico, 287  
 GnRH. *Véase* Gonadolibarina  
 Gónadas, 155-159  
 Gonadolibarina (GnRH), 161  
 Gradiente de refuerzo, retraso de, y trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 450  
 Grandeza, delirios de, 403-404  
 Grasas (triglicéridos), 242-245, 250-251, 256, 266  
 GVG. *Véase* Gamma-vinilo GABA

## H

Habla, 326-346  
 apraxia de, 331  
 articulación de, control de, 331, 351-352  
 comprensión, 326, 331, 342  
 producción de, 327, 329, 337, 346  
 trastornos de, 327-328  
 prosodia de, 327, 344-346  
 repetición de, trastornos de, 345  
 Haloperidol, 486  
 Hambre,  
 hipotálamo lateral y, 254-259  
 señales fisiológicas de hambre, 244-248  
 tronco del encéfalo y, 253  
 Haz prosencefálico medial (HPM), 299  
 en el refuerzo, 299  
 HCM. *Véase* Hormona concentradora de melanina  
 6-HD. *Véase* 6-Hidroxidopamina  
 Helmholtz, Hermann von, 14-15  
 Hembras  
 agresión en, 209-210  
 ciclos reproductores en, 162  
 conducta sexual en, 162-163, 182-184  
 desarrollo sexual prenatal en, 158  
 genéticas, androgenización prenatal de, 172, 173  
 maduración sexual de, 158-160  
 órganos sexuales externos en, 159  
 órganos sexuales internos en, 156-158  
 Hemisferio. *Véase* Hemisferio(s) cerebral(es)  
 Hemisferio(s) cerebral(es), 5  
 Hemocitoblastos [Células madre], 321, 323, 384  
 Hemocitoblastos, 321, 384  
 Herencia, 15  
 de la drogadicción, 490-492  
 de la esquizofrenia, 404-405  
 del alcoholismo, 490-491  
 del autismo, 446  
 del hábito de fumar, 490-491  
 Hering, Ewald, 82  
 Heroína (dihidromorfina), 479, 481, 487, 489-495  
 adicción a, 469  
 tratamiento de, 492-495  
 efecto de sensibilización cruzada de la nicotina en, 482-484  
 efectos de abstinencia, 469  
 liposolubilidad de, 468  
 tolerancia a, 467-469  
*versus* morfina, 468-469  
 Heterorreceptores presinápticos, 484, 489  
 5-HIAA, 201-202  
 Hibridación *in situ*, 60-61, 66, 321  
 5-Hidroxitriptamina (5-HT). *Véase* Serotonina  
 5-Hidroxitriptamina. *Véase* Serotonina, 135  
 6-Hidroxidopamina (6-HD), 49  
 Hígado  
 depósito de hidratos de carbono en, 241-242  
 detectores de nutrientes en, 247  
 funciones metabólicas de, 241-242  
 señales de saciedad del, 250  
 Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), 172, 173-176, 211  
 Hiperpolarización, 56, 76  
 Hipersensibilidad, 408  
 Hipertensión, 238, 265, 391, 455  
 estrés y, 455  
 Hipnagógicas, 123, 125  
 Hipócrates, 11, 367  
 Hipocretina, 124, 136, 254  
 y activación, 136-137  
 y mecanismo «*flip-flop*» de vigilia-sueño, 137  
 Hipófisis,  
 posterior, 164  
 Hipofrontalidad, 415-417, 476  
 Hipoglucemia, 246  
 Hipotálamo,  
 e ingesta de bebida, 248-251  
 e ingesta de comida, 248-251  
 lateral, 254. *Véase también* Hipotálamo lateral

- núcleo paraventricular de. *Véase* Núcleo paraventricular
- núcleo supraquiasmático de. *Véase* Núcleo supraquiasmático núcleo tuberomamilar de, 136-138
- núcleo ventromedial de. *Véase* Núcleo ventromedial del hipotálamo (NVH)
- y conducta agresiva, 200-202
- y refuerzo condicionado, 301-302
- y respuesta emocional, 194-195
- y ritmos estacionales, 150-151
- Hipotálamo lateral, 434, 438
- y conducta de ingesta de alimentos, 434, 438
- Hipotermia, opiáceos y, 479
- Hipótesis dopaminérgica, de la esquizofrenia, 405-408, 415, 426
- Hipotesis monoaminérgica, de la depresión, 425-426
- Hipovolemia, 235, 237-238
- detección de, 238
- Histamina, y activación, 136
- Hitzig, Eduard, 14
- Hombres. *Véase* Machos
- Homeostasis, 232, 233
- Homínidos, 20-23
- diferencias de porcentaje de ADN entre, 21
- tamaño cerebral en función del peso corporal, 24
- Homo erectus*, 20-23
- tamaño cerebral en función del peso corporal, 24
- Homo neanderthalis*, 21
- Homo sapiens*, 21
- rutas de migración de, 22
- tamaño cerebral en función del peso corporal, 24
- Homolateral (ipsilateral), 77
- Homosexualidad, 171-174
- andrógenos prenatales y, 172-176
- cerebro y, 174-176
- estrés prenatal y, 177
- herencia y, 177
- orden de nacimiento de hermanos varones y, 176
- Horario de comidas, 244-245
- Hormona antidiurética. *Véase* Vasopresina
- Hormona concentradora de melanina (HCM), 254-255, 267, 485
- Hormona del crecimiento, 245
- Hormona folículo-estimulante (HFE o FSH) 162-163
- y ciclo menstrual, 163
- Hormona luteinizante, 159, 163, 170
- estrés y, 176
- y ciclo menstrual, 170
- Hormonas gonadotropas (gonadotropinas), 159-160
- Hormonas hipotalámicas, 161
- Hormonas sexuales, 159
- Véanse también* Hormonas específicas
- clasificación de, 161
- efectos organizadores de la conducta sexual, 155, 162-170
- y ciclos reproductores femeninos, 162-163
- y conducta maternal, 188-189
- y conducta reproductora, 154-174
- y desarrollo del sexo, 155-161
- y maduración sexual, 158-161
- Hormonas. *Véase también* Hormonas específicas
- del estrés, 295, 454, 457
- efectos activadores de, 169-172
- efectos organizadores de, 155, 162-170
- lóbulo anterior de la hipófisis, 159, 236, 256
- lóbulo posterior de la hipófisis, 236, 238, 256
- sexuales. *Véase* Hormonas sexuales y conducta agresiva, 208-212
- y conducta sexual, 162-176
- HPM. *Véase* Haz prosencefálico medial
- HSC. *Véase* Hiperplasia suprarrenal congénita,
- 5-HT. *Véase* Serotonina
- Hubel, David, 87
- Huesecillos, 18
- evolución de, 18
- Humor vítreo, 73
- Humor, mecanismos cerebrales implicados en, 223
- Huntingtina, 387-388
- Husos del sueño [*spindles*], 117-118
- HVM. *Véase* Núcleo ventromedial del hipotálamo
- I**
- ICAs. *Véase* Infartos cerebrales asintomáticos
- Ictus [o apoplejía] (accidente cerebrovascular), 326, 370-374
- Identidad sexual, 174-176
- Imágenes mentales, construcción de, 215
- Imitación, y comunicación de emociones, 219, 228-229
- Íncubo, 121
- Índice de masa corporal (IMC), 260, 264
- Índice terapéutico, 425
- Indios Pima, obesidad en, 262, 264
- Infección de las vías respiratorias altas, estrés y, 463
- Infección estreptocócica, b-hemolítica grupo A,
- y autismo, 437
- y trastorno obsesivo-compulsivo, 437
- Información sensorial, representación cruzada en el cerebro
- representación de, 4-6
- Inhalación, 470
- Inhibidores de la acetilcolinesterasa, 393
- Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs), 421
- Inhibidores de la recaptación de serotonina, 422
- Inmunoglobulina(s), 461, 463
- Insomnio, 125
- familiar letal, 129, 379
- por dependencia de fármacos, 125
- Insomnio familiar letal, 129, 379
- Insomnio por dependencia de fármacos, 125
- Instrumento estereotáxico, 36-37, 42
- Insulina, 242-250, 250-252
- como señal de saciedad, 250
- en la anorexia nerviosa, 268
- en la fase de ayuno del metabolismo, 242-250
- Intervalo del gradiente de refuerzo, y trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 450
- Intromisión, 138
- Investigación, 32-67
- Investigación animal, cuestiones éticas en, 25
- Invierno del hambre, 411
- Iones de calcio, en potenciación a largo plazo, 283-285, 288, 290, 392, 394
- Iproniácida, 422
- Ira, 200 *Véase también* Conducta agresiva
- Iris, 73, 78
- Isquemia, 370
- J**
- James, William, 226
- James-Lange, teoría de, 226
- Juicio moral, corteza prefrontal y, 205-206
- K**
- Kanner, Leo, 444-445
- Ketamina,
- adicción a, 469
- lugar de acción, 469
- y síntomas de esquizofrenia, 415-416
- Korsakoff, Sergei, 303
- L**
- Laberinto de agua de Morris, 316-319, 321-322
- Laboratorio de sueño, 117, 120, 122, 130
- Laborit, Henri, 406
- Lactato, 443
- y trastorno de pánico, 443
- Lámina terminal, órgano vasculoso de. *Véase* OVLT
- Lange, Carl, 407. *Véase también* Teoría de James-Lange
- Lateral, 77

- LCR. *Véase* Líquido cefalorraquídeo
- L-dopa, 63, 271, 383-386, 405-409  
para la anorexia nerviosa, 271  
para la enfermedad de Parkinson, 63, 383-386  
y síntomas de esquizofrenia, 406  
y discinesia tardía, 408
- Lectura  
afasia y, 348-349  
comprensión, dos vías de, 10  
proceso de comprensión de, 351  
trastornos, 348
- Lectura fonética, 351-352, 355-359, 361  
déficits de, 352
- Lectura global, 351-352, 355-359, 361  
déficits de, 352
- Lengua francesa, y dislexia, 355
- Lengua *Hangul*, 354
- Lengua inglesa, y dislexia, 354, 358, 360
- Lengua italiana, y dislexia, 360
- Lengua japonesa,  
déficits de escritura en, 353  
mecanismos cerebrales implicados en  
lectura, 353  
y dislexia, 353
- Lenguaje de señas americano (ASL), 342
- Lenguaje de señas, 342, 351  
incapacidad para comprender, lesión  
cerebral responsable de, 342, 351  
regiones cerebrales activadas en, 342, 351
- Lenguaje figurativo, 338, 344
- Lenguaje. *Véase también* Habla  
alteraciones, región cerebral  
implicada en, 10  
fisiología de, 326
- Lente (ojo). [*Véase* Cristalino] Leptina,  
251  
dieta rica en grasas y, 266  
efectos estimulantes de, 160  
transporte a través de la barrera  
hematoencefálica, 250  
y obesidad, 251  
y señales de saciedad, 160
- Lesión por radiofrecuencia (RF), 34, 49
- Lesión RF. *Véase* Lesión por  
radiofrecuencia
- Lesiones cerebrales reversibles, 35
- Lesiones cerebrales  
cirugía estereotáxica para, 35-37  
estudios de, 34-41  
evaluación de los efectos  
comportamentales de, 34-41  
excitotóxicas, 34-36, 55, 147  
falsas, 35, 41  
métodos histológicos en, 37-41  
por radiofrecuencia, 34  
producción de, 33  
reversibles, 35
- Lesiones excitotóxicas, 34, 55, 147, 240
- Ley de «todo o nada», 209
- LH. *Véase* Hormona luteinizante,
- Linfocitos B, 461 Linfocitos T, 461, 462
- Lipoprivación, 246-248, 253, 256
- Líquido(s), corporales  
extracelular, 62-63, 147, 232-234, 428, 451  
intersticial, 234  
intracelular, 234  
intravascular, 234
- Líquido extracelular, 62-63, 147, 232-234, 428, 451
- Líquido intersticial, 234
- Líquido intracelular, 234
- Líquido intravascular (plasma  
sanguíneo), 234
- Lisosomas, 378
- Litio, 425  
para el trastorno bipolar, 422
- Lóbulo anterior de la hipófisis, 159, 236, 256
- Lóbulo frontal,  
lesión de, y déficits de lenguaje, 297  
y trastorno obsesivo-compulsivo, 442
- Lóbulo parietal, 96, 109, 318, 338
- Lóbulo posterior de la hipófisis, 236, 238, 256
- Lóbulo temporal medial,  
corteza límbica de. *Véase* Corteza  
límbica  
en memoria espacial, 314-315, 319  
y recuperación de recuerdos, 319
- Localización espacial, percepción de  
corteza visual de asociación y, 279  
lesiones cerebrales y, 33-34  
y aprendizaje, 279
- Locus coeruleus*, 135-141, 196, 255, 267, 389  
y activación, 135-141  
y síntomas de abstinencia, 389  
y sueño REM, 255, 267
- Lordosis, 164, 169
- LSD (dietilamida del ácido lisérgico), 478
- Lugares visitados, recuerdo, 292
- Luz, 71  
como sincronizador, 144-145, 149-151  
espectro electromagnético, 71
- Luz y oscuridad, codificación de, 96, 104
- ## M
- MA (mercaptoacetato), 247
- Macroelectrodo(s), 50  
registro de la actividad neural con, 59
- Machos  
agresión en, 209-210  
conducta sexual en, 165-166, 176-182  
desarrollo sexual prenatal en, 158  
genéticos, fallo de la androgenización  
en, evidencia de, 158-160  
maduración sexual de, 158-160  
órganos sexuales externos en  
(genitales externos), 158-159, 161  
órganos sexuales internos, 155
- Maduración sexual, 158.160
- Magnetoencefalografía, 51-52, 353-354
- Mamíferos,  
evolución de, 19
- Manía, 406, 420-427. *Véase también*  
Trastorno bipolar  
privación de sueño y, 422
- Marihuana [*Véase Cannabis*], 257, 469, 471, 478, 488-494
- Mariposas, manchas con forma de ojos  
en, 16
- Masculinización  
comportamental, 165-166, 172  
en la hiperplasia suprarrenal  
congénita, 172
- Mecanismo «flip-flop», sueño/vigilia,  
138-144, 147
- Mecanismos de saciedad, 233, 249  
en la conducta de beber 233  
en la conducta de comer, 249
- Mecanismos reguladores, 232
- Mecanismos verbales, agnosia visual y,  
337
- Medicación antidepresiva, 426  
para la narcolepsia, 125
- Medicación antipsicótica, atípica, 47-48  
para la anorexia nerviosa, 271
- Medicación para dormir, como causa de  
insomnio, 122
- Medio de preparación, 38
- Médula espinal,  
lesión de, y sentimientos de emoción,  
227  
y control de las respuestas sexuales,  
179
- Médula suprarrenal, 195, 242, 245
- Melanopsina, 146
- Melatonina, 151
- Membrana,  
de los fotorreceptores, 57
- Memoria (s), 276-322  
alcohol y, 303-304  
auditiva, 276
- Memoria a corto plazo, 293  
conversión en memoria a largo plazo,  
304  
perceptiva, 293
- Memoria a largo plazo, 131, 204  
conversión de la memoria a corto  
plazo en, 304
- Memoria declarativa, 306  
hipocampo y, 308  
recuperación de, 312
- Memoria episódica, 313
- Memoria espacial, lóbulo temporal  
medial en, 314
- Memoria explícita, 131, 307
- Memoria implícita, 131, 305
- Memoria no declarativa, 306
- Memoria perceptiva, 293, 307, 312  
a corto plazo, 293,
- Memoria semántica, 313  
en pacientes amnésicos, 313

- Meningioma, 366
- Mercaptoacetato (MA), 247
- Metabolismo, 241-272  
 eficiencia de, diferencias en, 264  
 fase de absorción, 241  
 fase de ayuno, 241  
 y saciedad, 251
- Metadona, 492-495
- Metanfetamina, 481-482, 493
- Metástasis, 364
- Metilfenidato (Ritalin), 406, 450-452  
 para la narcolepsia, 125  
 para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, 450  
 y síntomas de esquizofrenia, 406
- Método de marcado anterógrado, 42-43, 49  
 combinado con métodos inmunocitoquímicos, 42, 44
- Método de marcado retrógrado, 44, 49  
 combinado con métodos inmunocitoquímicos, 44
- Métodos de investigación genéticos, 64
- Métodos de marcado transneuronal, 44
- Métodos histológicos, 37
- Métodos inmunocitoquímicos, 42, 44, 50, 60  
 combinados con marcadores anterógrados o retrógrados, 42, 44  
 para localizar neurotransmisores, 43  
 para localizar receptores, 43  
 para marcar axones eferentes, 43
- Mezcla de colores, 82
- Mezcla de pigmentos, 82
- Microdiálisis, 36, 64
- Microelectrodo(s), 48, 59  
 construcción de, 50  
 registro de la actividad neural con, 48-50
- Microiontoforesis, 487
- Microscopía de barrido láser de dos fotones, 285
- Microscopía electrónica, 39
- Microscopio electrónico de barrido, 39
- Miedo, 195  
 amígdala y, 182, 195-196, 198-200  
 investigación con animales de laboratorio, 195-197  
 investigación con seres humanos, 198-200
- Milner, Peter, 298, 304
- Mirada, y reconocimiento de las emociones, 218
- MK-801, 418
- Modafinilo, para la Narcolepsia, 125
- Modelo (científico), 13
- Mojar la cama (enuresis nocturna), 126
- Monismo, 3
- Moniz, Egas, 436
- Monoamina(s) 425-426. *Véanse también* Dopamina; Adrenalina; Noradrenalina; Serotonina
- Monóxido de nitrógeno [óxido nítrico] (NO), 286-287  
 en la potenciación a largo plazo, 286-287
- Monóxido de nitrógeno sintasa, 286-289
- Morfina  
 curva de dosis y respuesta para, 451  
*versus* heroína, 470
- Motivación, estructuras cerebrales responsables de, 211
- Motoneuronas, 395
- Movimiento ocular rápido. *Véase* Sueño REM
- Movimientos automáticos, 135
- Movimientos de empuje de la pelvis, 163
- Movimientos de las manos, control de, 109, 112
- Movimientos de vergencia, 72
- Movimientos sacádicos, 72-73, 112
- MPTP, 384
- Mujeres. *Véase* Hembras, Müller, Johannes, 13
- Muscimol, 35, 190, 318
- Músculo(s),  
 cronometraje, cerebelo y contracción de, 73, 222, 228, 238  
 esquelético, 228  
 facial,  
 y respuesta emocional, 194-197  
 parálisis, durante sueño REM, 125, 140
- Músculo de Duchenne, 222
- Músculo esquelético, 228
- Músculos extraoculares, 72
- Mutaciones dirigidas, 64-65
- Mutaciones, 17  
 dirigidas, 64-65
- ## N
- NA. *Véase* Noradrenalina
- Naloxona, 479-480  
 en la terapia de la adicción, 492
- Naltrexona, en la terapia de la adicción, 492
- Narcolepsia, 123  
 modelos caninos de, 124
- Narcolepsia canina, 124
- Neanderthales, 21
- Negligencia unilateral, 6-8  
 caso clínico de, 2
- Neocorteza,  
 y aprendizaje perceptivo, 313
- Neocstriado, 298, 384
- Neotenia, 23  
 en la evolución del cráneo humano, 23
- Nervio(s),  
 doctrina de las energías específicas, 13  
 mensajes de, interpretación de, 13  
 velocidad de conducción a través de, 13  
 y transmisión de mensajes, 12-13
- Nervio facial, 222
- Nervio óptico, 72
- Nervio trigémino, 398
- Nervio vago, 247-250  
 y hambre, 247-250
- Nervios craneales, 220, 365
- Neurociencia cognitiva, 27
- Neurociencia comportamental, 27, 32
- Neurociencia, 27  
 carreras en, 27
- Neuroglia [Glia o Neurogliocitos],  
 microfotografía electrónica de barrido de, 40
- Neuroimagen  
 autorradiografía, 52, 59, 61  
 resonancia magnética funcional (RMf), 54, 94  
 resonancia magnética (RM), 54, 340  
 tomografía por emisión de positrones (TEP), 53
- Neurología, 27
- Neuromoduladores,  
 localización, 58  
 medida, 59  
 péptidos como, 59
- Neuronas, 34-49  
 comunicación. *Véase* Comunicación neural  
 microfotografía electrónica de barrido de, 40  
 postganglionares, 150  
 preganglionares, 150  
 productoras de neurotransmisores  
 localización, 48-50  
 receptores hormonales en, 62
- Neuronas CART  
 conexiones de, 258  
 en el núcleo arqueado, 258
- Neuronas colinérgicas, 134-143, 390, 393
- Neuronas concentradoras de melanina, 255  
 conexiones de, 255  
 localización de, 255
- Neuronas de neuropéptido Y,  
 conexiones de, 256-257, 267
- Neuronas de orexina,  
 conexiones de, 262, 267 localización de, 262, 267
- Neuronas dopaminérgicas, activación en el área tegmental ventral, 300  
 en la enfermedad de Parkinson, 382  
 sistema mesocortical de, 299  
 sistema mesolímbico de, 256, 299-300, 474  
 y conducta sexual masculina, 298  
 y refuerzo, 298-299
- Neuronas especulares, 220, 335, 343
- Neuronas histaminérgicas, 136
- Neuronas monoaminérgicas, 425
- Neuronas noradrenérgicas, 123, 135-142, 453

- y activación, 123
  - y sueño REM, 123
  - Neuronas postganglionares, 550
  - Neuronas postsinápticas,
    - despolarización, en potenciación a largo plazo, 280
  - Neuronas preganglionares, 150
  - Neuronas serotoninérgicas, 138
    - drogas que las afectan, 202
    - en corteza prefrontal, 202-203
    - y activación, 48,52
    - y sueño REM, 48
  - Neuropéptido Y (NPY), **256**
    - receptores de leptina en, 257
    - y conducta de ingesta de alimentos, 256
  - Neuropsicología experimental, 27
  - Neurotransmisor(es). *Véanse también*
    - Neurotransmisores específicos
    - aminoácidos, 480
    - efectos de las drogas en, 484
    - péptidos, 254
    - nicotina y, 484
  - Nicotina, 482-485
    - adicción, 482, 493
    - efectos de abstinencia, 484
    - tratamiento de, 493-495
    - efectos de, 482-484
    - lugares de acción, 469
  - Nido de cría, 187
  - Nissl, Franz, 38
  - NLET. *Véase* Núcleo del lecho de la estría terminal
  - NMDA, efecto en los receptores de glutamato, 283
  - NO. *Véase* Monóxido de nitrógeno
  - Nombres, anomia para, 341
  - Noradrenalina (NA), 134-138, 195-196, 266
    - en la depresión, 421
    - en trastornos de la alimentación, 266
    - y sueño, 134
  - Norepinefrina. *Véase* Noradrenalina
  - Normas de manifestación, 221
  - NPV. *Véase* Núcleo paraventricular
  - NPY. *Véase* Neuropéptido Y
  - NSD. *Véase* Núcleo sexualmente dimórfico
  - NSQ. *Véase* Núcleo supraquiasmático
  - Núcleo *accumbens*, 298-301
    - en el condicionamiento instrumental, 298-301
    - liberación de dopamina por 301
  - Núcleo arqueado, 255
    - neuronas CART en, 438
    - neuronas NPY en, 268
    - y conducta de ingesta de alimentos, 268
  - Núcleo basal de la amígdala, 196, 201, 296
  - Núcleo caudado, 298
    - en condicionamiento instrumental, 471
  - Núcleo central de la amígdala, 167, 196
    - miedo, 454
    - y condicionamiento clásico, 197
    - y respuesta emocional condicionada, 197
    - y trastornos de ansiedad, 454
  - Núcleo del lecho de la estría terminal (NLET), 175-176, 181
  - Núcleo geniculado lateral dorsal, **77**, 97
  - Núcleo geniculado lateral, **77**, 96
  - Núcleo geniculado, *Véanse* Núcleo geniculado lateral;
  - Núcleo lateral de la amígdala, 197, 295-296
    - cambios sinápticos en, 280
    - en condicionamiento clásico diferencial, 295
    - en potenciación a largo plazo, 280-282
    - y respuesta emocional condicionada, 295
  - Núcleo medial de la amígdala, **167**, 180
    - dimorfismo sexual de, 180
    - y conducta sexual femenina, 181
    - y conducta sexual masculina, 181
  - Núcleo paragigantocelular (PGi), **181-182**
  - Núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo, 150, 262
    - y secreción de glucocorticoides, 196
  - Núcleo preóptico mediano, 236, **239**
    - e ingesta de bebida, 239
  - Núcleo sexualmente dimórfico (NSD) de área preóptica, **180**
  - Núcleo subtalámico, 298, 385
    - en la enfermedad de Parkinson, 385-386
  - Núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, **145-147**
    - actividad metabólica de, 148
    - ciclo de actividad de las neuronas en, 145
    - conexiones sinápticas con la retina, 147
    - dimorfismo sexual de, 145
    - reloj biológico en, naturaleza de, 145
    - y ritmos circadianos, 145-150
    - y ritmos estacionales, 150
  - Núcleo tuberomamilar, del hipotálamo, **136-138**
  - Núcleo ventromedial del hipotálamo (HVM),
    - estimulación de, 167, **182-184**
    - papel en la conducta sexual femenina, 182
    - y saciedad, 254
  - Núcleos del rafe, **135-141**, 308
    - neuronas serotoninérgicas de, 135
  - riesgos para la salud de, 260
  - tratamiento de, 264-266
  - Obsesiones, 440-442
  - Oftalmoscopia, 14
  - Oído interno, 18-20
  - Oído medio, 18-20
    - evolución de, 18
  - Oír. *Véase* Audición
  - Ojo(s)
    - anatomía de, 72
    - conexiones con el cerebro, 76
    - movimientos de, 72
    - sistema vestibular y, 109
  - Olds, James, 224, 298
  - Oligodendrocitos, 136, 365
  - Olor(es),
    - como feromonas, 175
    - y agresión materna, 210
  - Onicofagia, 443
  - Operación de cerebro dividido, 5
  - Opiáceo(s), 479-480
    - adicción a, 479-480
    - lugares de acción, 479-480
  - Opioides. *Véase* Opioides endógenos
  - Opioides endógenos, 479, 487
    - alcohol y, 487
    - analgesia producida por, circuitos neurales implicados, 479
    - en trastornos de alimentación, 447
    - respuesta al estrés y, 447
    - y refuerzo, 474
  - Órbitas (ojo), 72
  - Orden de las palabras, 329-330
  - Orexígenos, 255-258
  - Orexina, 136, **254**
  - Órgano subfornical, 236-240
    - e ingesta de bebida, 240
  - Órgano vasculoso de la lámina terminal, *Véase* OVLT
  - Órgano vomeronasal, **166-169**
    - humano, 168
  - Organofosfatos, efectos sobre los ensueños, 58
  - Órganos periventriculares, 236-239
  - Órganos sexuales
    - desarrollo de, 155-159
    - externos, 159
    - internos, 155-159
  - Orgánulo, 39
  - Orientación sexual, 171-178
    - encéfalo y, 174
    - herencia y, 177-178
  - Orlistat, en la terapia de la obesidad, 266
  - Oro fluorado, **44-45**, 49
  - OSF. *Véase* Órgano subfornical
  - Osmorreceptores, 236-239
    - explicación hipotética de la acción, 236
    - localización, 237
  - Osmosis, 234-236
  - Ovarios, desarrollo de, 155
  - Ovillo neurofibrilar, 389
- O**
- Obesidad, 260-266
    - incidencia de, 260-261
    - posibles causas de, 260-264

- OVLTL (órgano vasculoso de la lámina terminal), 236-240  
 osmorreceptores en, 236  
 y conducta de beber, 238  
 Ovulación, 162  
 Oxitocina, 161, 164  
 y conducta sexual femenina, 164  
 y conducta sexual masculina, 163
- P**
- Palabra(s),  
 contenido, 327  
 dificultad para encontrar (anomia), 329-330  
 escrita, mecanismos perceptivos para identificar, 333, 354  
 función, 327, 329-330  
 memoria de, 341-342  
 reconocimiento, trastornos de, 332-338  
 significado de, 338  
 Palabras con contenido, 327, 331  
 Palabras funcionales, 327, 329-331  
 Palidotomías, para la enfermedad de Parkinson, 385  
 Parafasias semánticas, 348  
 Parálisis del sueño, **123**, 125  
 Parches de nicotina, 470  
 Parálisis facial emocional, **222-223**  
 Parálisis facial intencional, **222-223**  
 Paroxetina, efectos sobre la depresión, 266, 422  
 Parto, 187  
 y conducta materna, 188-189  
 Patrones periódicos, percepción visual de, 90  
 Pavor nocturno (terrores nocturnos), 126  
 PCP (fenciclidina), 415-418  
 adicción a, 469  
 lugar de acción, 469  
 síntomas comportamentales de, 478  
 y síntomas de esquizofrenia, 416  
 PCPA, 135  
 Pene, desarrollo de, 159  
 PEP. Véase Potencial excitatorio postsináptico  
 Péptido(s),  
 localización en el encéfalo, 61  
 neurotransmisores, 61  
 Péptido asociado a *agouti* (PRAG), 257  
 receptores de leptina en, 257  
 y conducta de ingesta de alimentos, 257  
 Péptido YY<sub>3-36</sub> (PYY), **250**, 268  
 Percepción  
 función básica de, 10  
 Percepción de profundidad, 90-91  
 Perfusión, **38**, 49  
 Período refractario, 161, **164**  
 Perros, narcolepsia en, 124,  
 población, 277  
 sumación de, y potenciación a largo plazo, 277  
 Potenciales eléctricos. Véase también Potenciales específicos  
 registro de, 50, 71, 117  
 Potenciales receptores, 179  
 PRAG. Véase Péptido asociado a *agouti*  
 Primates, evolución de, 19  
 Priming [Aprendizaje perceptivo, sensibilización], 165  
 Principio de Hebb, **277**, 280, 285, 337  
*Principios de Psicología Fisiológica*, (Wundt), 10  
 Prión, 379  
 Privación de sueño  
 efectos antidepresivos de, 600-602, 601  
 efectos de, 127-129  
 REM, efectos de, 431  
 total, 431  
 Problema mente-cuerpo, 3  
 Procedimiento «picahielo», 436  
 Procedimiento de control acoplado, 129  
 Procedimiento de reducción de triptófano, 426  
 en depresión, 426  
 Proceptividad, 165  
 Progesterona, 161, **163**  
 y ciclo menstrual, 162  
 y conducta materna, 182-184  
 y conducta sexual femenina, 184  
 Prolactina, 161, **188**  
 y conducta materna, 189  
 y conducta sexual masculina, 189  
 Prosodia, **344-346**  
 Prosopagnosia, **100-104**  
 Protanopía, **83**  
 Proteína (s),  
 síntesis de, 53, 149  
 Proteína de desacoplamiento (UCP), **264**, 266  
 Proteína Fos, 53, 125, 180, 182  
 Proteosomas, en la enfermedad de Parkinson, 382-383  
 Protuberancia,  
 neuronas colinérgicas en, 60  
 y sueño REM, 60  
 Prozac. Véase Fluoxetina  
 Psicobiología, 27  
 Psicología Biológica, 27  
 Psicología Fisiológica naturaleza de, 10-15  
 objetivos de investigación en, 10-11  
 raíces biológicas de, 11-15  
 sobre la cuestión mente-cuerpo, 3  
 Psicólogos fisiológicos, 3, 10, **27**  
 Psiconeuroinmunología, **460**  
 Pubertad, 158  
 manifestación de los síntomas de esquizofrenia durante, 414  
 Pulvinar, 216-218  
 Punto ciego, 74
- Personas con sordera  
 afasia en, 342  
 incapacidad de comprender el lenguaje de señas por, 351  
 Pesadillas, 120-121  
 Peso corporal, pérdida de, 129  
 relativa estabilidad de, 251  
 PGI. Véase Núcleo paragigantocelular, PHA-L, **42-43**, 45, 49  
 Picrotoxina, 379  
 Piel con vello, 160-161, 171  
 Pigmentos fotosensibles, 75  
 Pimocida, 479  
 PIP. Véase Potencial inhibitorio postsináptico  
 Placenta, y desarrollo prenatal, 412-413  
 Plantas, evolución, 18  
 Plasma. Véase Líquido intravascular  
 Plasma sanguíneo. Véase Líquido intravascular  
 Plasticidad sináptica,  
 dopamina y, 288  
 mecanismos de, 284  
 y aprendizaje, 289  
 Poda sináptica, y comienzo de la esquizofrenia, 414, 416  
 Polígrafo, 50  
 Poluciones nocturnas (emisiones nocturnas), 120  
 Polvo de ángel. Véase PCP (fenciclidina)  
 Postura bípeda, ventaja evolutiva de, 22  
 Potenciación a largo plazo asociativa, **282**  
 Potenciación a largo plazo, 280  
 alcohol y, 486  
 asociativa, **282**  
 cambios presinápticos en, 286  
 CaM-KII y, 286  
 dopamina y, 459  
 drogadicción y, 486-489  
 en aprendizaje relacional, 280  
 espigas dendríticas y, 284  
 estrés y, 296  
 inducción de, 280-281 nicotina y, 487  
 no asociativa, 282  
 receptores AMPA, 284  
 receptores NMDA y, 284  
 síntesis de proteínas y, 287  
*versus* depresión a largo plazo, 289-290  
 y aprendizaje, 289  
 Potenciación facilitada por descarga, estrés y, 465  
 Potenciación, a largo plazo. Véase Potenciación a largo plazo  
 Potencial (es)  
 eléctrico. Véase Potenciales eléctricos  
 marcapasos, 50, 71, 117  
 receptor, 71, 76  
 Potencial de acción,  
 en dendritas, 284-285  
 Potencial excitatorio postsináptico (PEP)

Pupila (ojo), 73  
Putamen, 298  
PYY, 250

## Q

Quiasma óptico, 78

## R

Radiaciones ópticas, 77  
Radical libre, 372  
Rasgos adaptativos, 13-16  
Ratón *ob*, 251  
RC (respuesta condicionada), 197, 277  
Reacciones inmunitarias  
  inmunidad celular, 461  
  inmunidad química, 461-462  
Realce del contraste, 81  
Recaída, en la drogadicción, 473  
Receptividad, a la conducta sexual, 163, 165  
Receptor(es)  
  efectos de las drogas en, 403-406  
  localización de, 61  
Receptor CB1, 488  
Receptor de glicina, 417  
Receptor de melanocortina-4, 258  
  y conducta de ingesta de alimentos, 257-258  
Receptores adrenérgicos, 271  
Receptores AMPA, 284-290  
  depresión a largo plazo y, 289  
  potenciación a largo plazo y, 284  
Receptores cannabinoides, 266, 483  
Receptores de acetilcolina, 59, 483  
  nicotina y estimulación de, 483  
Receptores de andrógenos, 157  
Receptores de estiramiento, 239  
Receptores de glutamato  
  metabotrópicos, 76  
Receptores de glutamato, 284, 369  
Receptores de insulina, 243, 251  
Receptores de progesterona, estradiol y, 165, 183  
Receptores dopaminérgicos,  
  en la esquizofrenia, 406-407, 417  
Receptores GABA, 439, 486  
  alcohol y, 654-657  
Receptores nicotínicos, 282-284  
Receptores NMDA, 133-134, 134, 462  
  alcohol y, 304  
  anoxia y, 304  
  unión de CaM-KII a, 285  
  y condicionamiento clásico, 296  
  y condicionamiento instrumental, 297  
  y condicionamiento operante, 297  
  y potenciación a largo plazo, 282  
  y síntomas de esquizofrenia, 415  
Receptores serotoninérgicos, 425  
Reconocimiento de caras, 100, 218, 355, 447

  autismo y, 447  
Reconocimiento de patrones  
  sistema visual y, 99  
Reconocimiento del disgusto, 221  
Recuerdos motores, en el área de Broca, 358  
Reducción, 10-11, 76  
Reflejo(s), 12,  
  teoría de Descartes de, 12  
Refuerzo, 278, 298-302  
  circuitos neurales implicados en, 298-303  
  dopamina y, 300  
  funciones del sistema, 300-302  
  negativo, 472-473  
  positivo, 469  
Refuerzo negativo, 472  
  y drogadicción, 472-473, 486  
Refuerzo positivo, 469  
  mecanismos neurales de, 471  
  y drogadicción, 469-489  
Regiones subcorticales, 33, 308  
Registros de neuronas individuales, 292  
Relevancia de incentivo, 473  
Relojes biológicos, 144-150  
  núcleo supraquiasmático y, 145  
  ritmos circadianos, 151  
  ritmos estacionales, 151  
  y depresión, 151  
Repetición del lenguaje, trastornos de, 336  
Reserpina, 426  
Resfriados, estrés y, 463  
Resonancia magnética (RM), 46,  
  funcional (RMf), 54  
Resonancia magnética funcional, (RMf), 54  
  durante percepción del movimiento, 54  
Respuesta condicionada (RC), 197  
Respuesta de estrés, 453-462  
  fisiología de, 453  
Respuesta de lucha o huida, 453  
Respuesta de paralización (bloqueo comportamental), 197  
Respuesta emocional, condicionada, 197  
Respuesta incondicionada (RI), 277  
Retina, 73-79  
  centro de, campo receptor en, 75  
  circuitos neurales en, 76  
  codificación de la información visual en, 79  
  periferia de, campo receptor en, 75  
  y ritmos circadianos, 146  
Retineno, 78  
Retraso mental, alcohol y, 485  
Retrealimentación, negativa, 233  
Retrógrado, 44  
RI (respuesta incondicionada), 277  
Rigidez descerebrada, 278  
Riñones, sistema renina-angiotensina de, 253

Risa, mecanismos cerebrales implicados en, 223  
Risperidona, 408  
Ritalin. Véase Metilfenidato  
Ritmo theta (actividad theta), 117-118  
Ritmos circadianos, 144-145  
  cambios en, 151  
  núcleo supraquiasmático y, 150  
  y depresión, 151  
Ritmos estacionales, 151  
RM. Véase Resonancia magnética  
Ro15-4513, 487  
Rodilla (*genu*), 77  
Rodopsina, 56, 75  
Rombencéfalo, 247, 253  
Rubéola, prenatal, y autismo, 410

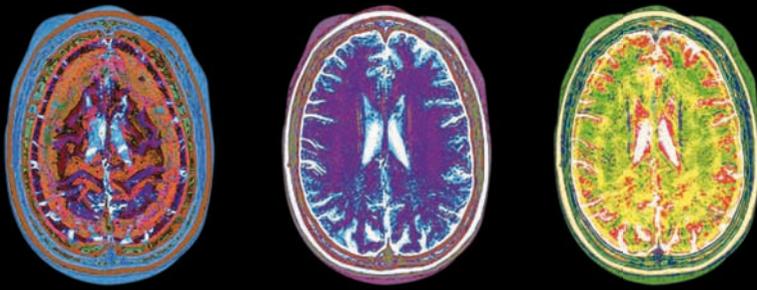
## S

Saciedad, 233, 248-252  
  a largo plazo, 251  
  factores cefálicos en, 248  
  factores gástricos en, 249  
  factores hepáticos en, 250  
  factores intestinales en, 249  
  factores metabólicos en, 250  
  leptina y, 251  
  tejido adiposo y, 251-252  
Saturación, 71-72  
Secciones, 35-37  
Sed,  
  definición de, 235  
  mecanismos neurales de, 239-240  
  osmótica, 235  
  tipos de, 235  
  volémica, 237  
Sed osmótica, 235  
Sed volémica, 237  
Sedación, opiáceos y, 479  
Selección artificial, 17  
Selección natural, 15-16  
Sensibilidad a la orientación, 88  
  y dominancia ocular, 92  
Sensibilización, drogas, 114-115  
Sentidos, 169  
Sentimientos, de emoción, 194  
*Sequoyah*, 359  
Seres humanos  
  conducta sexual de, 169-171  
  encéfalo de,  
    comparado con otros animales, 20-21  
  evolución de, 13  
  ritmos circadianos en, 144  
  ventajas de, 20  
    evolución de, 20  
Serotonina (5-HT), 182, 265-271, 427  
  efectos de saciedad de, 265  
  en trastornos de la alimentación, 271  
  y activación, 427  
  y depresión, 182  
  y sueño, 421  
  y trastorno obsesivo-compulsivo, 422

- y trastornos de ansiedad, 438
- Sexo. *Véase también* Hembras; Machos  
determinación de, 155
- SGP. *Véase* Sustancia gris periacueductal,  
Sibutramina, para la obesidad, 266
- SIDA, 399
- Significado, de las palabras, 33, 216,  
332-340
- Símbolos *Kana*, en escritura japonesa,  
353
- Símbolos *Kanji*, en escritura japonesa,  
353
- Sinápsidos, 18-19
- Sinapsis,  
actividad, registro de, 201, 284-286, 406  
efectos de los fármacos en, 417  
principio de Hebb sobre, 277
- Sincronía, EEG, durante el sueño, 120
- Sincronizadores, 144  
en el tratamiento del desfase horario,  
151  
y depresión, 432
- Síndrome alcohólico fetal, 468, 485
- Síndrome de Gilles de la Tourette, **441**
- Síndrome de inmunodeficiencia  
adquirida (SIDA), 399
- Síndrome de insensibilidad a los  
andrógenos, **157**
- Síndrome de Korsakoff, **303**, 364, 396  
amnesia retrógrada en, 303
- Síndrome de Prader-Willi, 412
- Síndrome de Turner, 157-158
- Síndrome del conducto de Müller  
persistente, **157**
- Síndrome familiar de avance de fase del  
sueño, 149
- Síntomas de abstinencia, 114, 638  
alcohol y, 487  
cocaína y, 480  
como refuerzo negativo, 487  
nicotina y, 484  
opíaceos y, 479
- Síntomas negativos de la esquizofrenia,  
403, 415, 417  
relación con los síntomas positivos,  
415
- Síntomas positivos de la esquizofrenia,  
405-406, 416, 481  
relación con los síntomas negativos, 415
- Sinucleinopatías, 125
- Sistema D, 131-132, 132
- Sistema de Wolff, **156**
- Sistema inmunitario, 460  
control neural de, 462
- Sistema mesocortical, 299
- Sistema mesolímbico, 256, 299  
consumo de opiáceos y, 479  
drogadicción y, 474  
y síntomas de esquizofrenia, 406
- Sistema nervioso neurovegetativo [o  
autónomo (SNA)],  
en la respuesta emocional, 368
- Sistema nigroestriatal, 381
- SNA. *Véase* Sistema nervioso autónomo o  
neurovegetativo
- Sodio, en el balance hídrico, 235
- Solución hipertónica, **234**, 237
- Solución hipotónica, **234**
- Solución isotónica, 234
- Solutos, 234
- Sonambulismo, 116, 126
- Sonidos del habla  
estructura temporal de, 331, 333-336  
reconocimiento de, 333-336
- Sonrisa, 195, 222-223
- Sordera pura para palabras, 216, 332-335  
lesión cerebral responsable de, 334
- Stanislavsky, Konstantin, 222
- Stent, 373
- Sueño, 116-152  
actividad mental durante, 120  
control químico de, 133  
descripción fisiológica y  
comportamental de, 116-121  
efectos de la actividad mental en, 130  
efectos del ejercicio en, 129  
fases de, 117  
funciones de, 127-129  
mecanismos fisiológicos de, 133-143  
ondas lentas, *Véase* Sueño de ondas  
lentas  
REM. *Véase* Sueño REM
- Sueño de ondas lentas, 119  
actividad mental durante, 120  
cantidad por noche, 119  
control neural de, 119-120  
depresión y, 126  
efectos de la actividad mental en, 130  
efectos del ejercicio en, 129  
funciones de, 127  
principales características de, 120  
problemas asociados con, 120
- Sueño No REM, **119**
- Sueño paradójico, 119. *Véase también*  
Sueño REM
- Sueño REM, **119**  
acetilcolina durante, medida, 134  
actividad mental durante, 120  
cantidad por noche, 119  
características principales de, 120  
comienzo de, 134  
control neural de, 140  
depresión y, 320  
efectos de la privación de, 130  
funciones de, 130  
movimientos oculares durante, 120  
parálisis muscular durante, 119  
patrones EEG durante, 120  
y aprendizaje, 127  
y desarrollo cerebral, 127
- Suicidio, 269, 427-428
- Sustancia de Nissl, 38
- Sustancia gris periacueductal (SGP), 43,  
**141**, **181-184**  
receptores para los opiáceos en, 479  
y conducta agresiva, 384-385, 385  
y conducta sexual femenina, 370, 369  
y conducta sexual masculina, 368  
y respuesta emocional, 196  
y síntomas de abstinencia, 479
- Sustancia gris,  
en la esquizofrenia, 408  
periacueductal. *Véase* Sustancia gris  
periacueductal
- Sustancia negra,  
en la esquizofrenia, 384, 406
- Sustancia transmisora. *Véase*  
Neurotransmisor
- Sustancias promotoras de sueño, 143
- Sustancias químicas que inducen el  
apetito, 255
- Sustancias químicas supresoras del  
apetito, 258
- Suturas, 35
- T**
- TAC. *Véase* Tomografía computarizada
- Tálamo,  
potenciación a largo plazo en, 296
- Talidomida, exposición prenatal a,  
y autismo, 446
- Tarea de dibujo en espejo, 132
- Tarea de emparejamiento demorado  
con la muestra, 293-294
- Tarea de laberinto en T, 318
- Tasa de concordancia, 177, 359, 413, 446
- TASE. *Véase* Termogénesis de actividad  
sin ejercicio,
- TEC. *Véase* Terapia electroconvulsiva
- Tegretol. *Véase* Carbamacepina
- Tejido adiposo, 243, 248, 251  
señales de saciedad del, 251
- Tejido graso. *Véase* tejido adiposo
- Temperatura  
r ritmos circadianos de, 149
- Teoría de la mente, autismo y, 445, 447,  
449
- Teoría tricromática, de la visión de color,  
82-83
- TEP. *Véase* Tomografía por emisión de  
positrones
- Terapia electroconvulsiva (TEC), 320,  
421-423
- Terápsidos, 18-19
- Termogénesis de actividad sin ejercicio  
(TASE), 261
- Terrores nocturnos, (pavor nocturno),  
126
- Testículos, desarrollo de, 159
- Testosterona, 158  
efectos organizadores de la conducta  
sexual, 165  
y agresión, 209-212  
y conducta sexual femenina, 165-166,  
170

- y conducta sexual masculina, 165-166, 170
- Tetrahidrocanabinol *Véase* THC
- Tetrodotoxina, 284
- 5-TG, 247, 256
- THC (tetrahidrocanabinol), 488-489
- Tiamina. *Véase* Vitamina B
- Tinción, 38-47
- Tirosina, 377, 396
- TOC. *Véase* Trastorno obsesivo-compulsivo
- Tolerancia, a las drogas, 472-473, 480
- Tomografía axial computarizada, **45**, 49
- Tomografía por emisión de positrones (TEP), **53**
- Tonalidad, 72
- Tracto solitario, núcleo de. *Véase* Núcleo del tracto solitario
- Tranquilizantes, efectos de, regiones cerebrales responsables de, 469, 486-487
- Transcripción regulada por anfetamina y cocaína. *Véase* CART
- Transportadores de glucosa, 243
- Trastorno afectivo estacional, **432-433**
- Trastorno bipolar, **420**
- anomalías cerebrales en, evidencia de, 432
- herencia, 421
- privación de sueño y, 422
- Trastorno convulsivo, 366
- Trastorno de Asperger, 445
- Trastorno de conducta durante sueño REM, **125**
- Trastorno de déficit de atención con hiperactividad, **449-452**
- posibles causas, 450
- retraso del gradiente de refuerzo, 450
- Trastorno de pánico, 437-439
- descripción de, 437-438
- diferencias de género en, 437
- posibles causas de, 438-439
- Trastorno de Rett, 445
- Trastorno del pensamiento, **403**
- Trastorno desintegrativo infantil, 445
- Trastorno obsesivo-compulsivo, 440-443
- descripción de, 440
- infección estreptocócica y, 441
- posibles causas de, 441-442
- tratamiento de, 442-443
- Trastorno por estrés postraumático, 453
- Trastornos afectivos mayores, 403
- anomalías cerebrales en, evidencia de, 403
- Trastornos afectivos, mayores, 403
- anomalías cerebrales en, evidencia de, 403
- herencia de, 404
- Trastornos de ansiedad, 437-443
- amígdala y, 438
- tratamiento de, 439
- Trastornos de tics, 441
- Trastornos del estado de ánimo, 420, 432. *Véanse también* Trastorno bipolar; Depresión
- Trastornos generalizados del desarrollo, 445
- Trastornos metabólicos, 376-378
- Tricotilomanía, 443
- Trígono cerebral [Fórnix], 181, 183, 237
- Triptófano, 426
- Tritanopía, 84
- Trombo, 370
- Trompas de Falopio, 156-159
- Tronco del encéfalo, y autismo, 452 y conductas de ingesta, 253
- TTX (tetrodotoxina), 284
- Tumor
- maligno, 364
- benigno, 364
- U**
- Ubiquitina, 383
- UCP. *Véase* Proteína de desacoplamiento
- Útero, 156
- V**
- Vagina, 156-159
- Valium. *Véase* Diacepam,
- Vasopresina, localización en el cerebro, 61
- Vena porta hepática, **247**
- Veneno de la araña viuda negra, 17
- Ventaja selectiva, 17-18
- Verbos, anomia para, 327
- Vermis, 345-346
- Vertebrados, evolución de, 18-19
- Vesalius, Andreas, *Sobre el funcionamiento del cuerpo humano*, 3
- Vesículas seminales, 156-159
- Vía directa, 339-340, 443
- Vía indirecta, 340, 443
- Vía perforante, 281
- Vigilia (vigilancia)
- control neural de, 134, 137
- control químico de, 133-134
- patrones EEG durante, 120
- Violeta de cresilo, 38, 77, 146
- Virus de la seudorrabia, **44**
- Visión, 70-112
- análisis de la información visual, 87-112
- anatomía del sistema visual, 78
- binocular, 199-201
- codificación de información visual en la retina, 79-86
- codificación de luz y oscuridad, 79-81
- color, 74, 81-86
- estereoscópica, 90
- foveal (central), 79, 175-176
- sistema mamífero de, 4, 5
- sistema primitivo de, 4
- periférica, 179
- Visión binocular, 90
- Visión central (foveal), 79, 175
- Visión ciega, **4**, 217
- Visión de color, 74, 81-86
- anomalías genéticas en, 83
- codificación por proceso oponente, 84
- corteza de asociación visual y, 292, 349
- corteza estriada y, 87
- estudios con seres humanos, 82
- estudios en animales de laboratorio, 82
- teoría tricromática de, 82-83
- ventaja evolutiva de, 20
- Visión foveal (central), 79, 175-176
- Visión periférica, 179
- W**
- Wiesel, Torsten, 87-88
- Wundt, Wilhelm, 10
- Y**
- Young, Thomas, 82-83, 185
- Yunque (*incus*), 20
- Z**
- Zona subparaventricular, 147





Las investigaciones que se recogen en esta décima edición de *Fisiología de la conducta* reflejan los grandes avances que se han dado en los métodos de investigación en Biopsicología.

Esta nueva edición incluye investigaciones sobre las imágenes tensoriales de difusión de los haces de fibras, la fotoestimulación excitadora o inhibidora de neuronas individuales, el descubrimiento de *globs* de color en la corteza visual de asociación, el desarrollo del área facial fusiforme, el reconocimiento de los individuos mediante el sistema vomeronasal, y muchos otros estudios.

Se han añadido, además, nuevos apartados sobre la función del sueño en el aprendizaje implícito o de procedimiento y en el declarativo, el papel de la corteza prefrontal ventromedial en las reacciones a la violación de las normas sociales, los síntomas anoréxicos como respuesta a la inanición, un nuevo tratamiento de la anorexia, la neuroimagen funcional durante el lenguaje de señas en personas sordas y otros más.

Todo ello acompañado por un conjunto de ilustraciones actualizadas, claras, acordes con el texto y verdaderamente interesantes.



**Prentice Hall**  
es un sello editorial de



[www.pearsoneducacion.com](http://www.pearsoneducacion.com)



ISBN: 978-84-7829-116-8



9 788478 291168