

NÚRIA SATORRA MARÍN

**NÚCLEO PEDUNCULOPÓNTICO TEGMENTAL
Y APRENDIZAJE Y MEMORIA, EN RATAS**

**Tesis Doctoral co-dirigida por: Dra. Margalida Coll Andreu
Dr. Ignacio Morgado Bernal**

Àrea de Psicobiologia
Departament de Psicobiologia i Metodologia de les CCSS
Facultat de Psicologia
Universitat Autònoma de Barcelona
Bellaterra (Barcelona), 2002

Este trabajo ha sido posible gracias a:

una beca de Formación de Investigadores de la Universitat Autònoma de Barcelona (DOGC 31-7-96),

dos ayudas de la DGICYT/DGES (PM95-0128-C03-03) (PM98-0169-C03-03), y

una ayuda de la Generalitat de Catalunya (SGR-97)

*A mis padres
y especialmente
a mi marido Álex.*

Antes de todo, me gustaría expresar mis agradecimientos a todas aquellas personas que, ya sea directa o indirectamente, han hecho que esta tesis fuera posible.

A Marga, por dirigir con ahínco (como buena directora) los pasos de esta tesis, además de trabajar duro y de sufrir conmigo los buenos y no tan buenos momentos de ésta.

A Ignacio, por confiar en mí para la realización de la tesis, y por revisar incansablemente y con dedicación este trabajo perfeccionándolo.

A Sandra, por haberme acompañado a lo largo de todo el proceso, ya desde el inicio como estudiante de prácticum como después como doctoranda, tanto laboralmente como afectivamente dándome ánimos en algún que otro momento de flaqueza; y como no, por su excelente colaboración en esta tesis.

A Rosa, por su importantísima contribución y cooperación en esta obra, así como por su apoyo constante.

A Tina, Mabe y Pilar, que han seguido con interés este trabajo (y que seguro también han puesto en él “su granito (o granazo) de arena”) y me han ayudado en la preparación de muchas de mis clases.

A Roser, “la especialista en lóbulo frontal”, por la buena disponibilidad que siempre ha mostrado para solucionar algunas de mis dudas y por levantarme la moral en varias ocasiones.

A David, Meritxell (con la que me inicié en el laboratorio como estudiante de prácticum), Gemma, Laura, Anna V., Ester y Narcís; por haberme echado más de una mano tanto dentro como fuera del laboratorio; ya sea en aspectos técnicos, informáticos, asesorándome en la preparación de las clases, etc.

A Carles, “el especialista en laberintos”, que ha estado siempre allí cuando hacía falta; ayudando y dando un toque de humor a cualquier situación, por difícil que fuera. Compañero de carrera y después de doctorado con el que he compartido muchos momentos y especialmente el interés por la psicología (tanto animal como humana).

A Diego, “el que tiene todos los libros de neurociencia”, que siempre está a la última de las novedades bibliográficas (no sé como se lo hace); por su gran predisposición a ayudar a cualquiera en todo momento, y por su entusiasmo por las neurociencias.

A Herme, Anna M., y Ramon; por su paciencia ante mis dudas informáticas y por “echarme un cable” siempre que lo he necesitado.

A Trine, por su interés y ánimos; y a María Fernanda, que aunque no he tenido ocasión de conocerla demasiado, sé que sigue investigando la función del PPTg (este núcleo cerebral con un nombre un tanto largo y raro).

A José, por su indispensable trabajo en el cuidado y mantenimiento de las “protagonistas” de esta tesis.

A las varias generaciones de estudiantes de prácticum, en especial a Sandra (la misma de antes) y a Joana; que gracias a su colaboración liberaron un poco de carga laboral a esta doctoranda.

A Sílvia y Tatiana, con las que he compartido más de una tertulia informal sobre psicología, y sobretodo cenas y post-cenas (no especifico más).

A Núria F. por contribuir a mi formación psicobiológica y por estimularme a realizar el doctorado de neurociencias.

A los compañeros de la AENC, y sobretodo a Carles (el mismo de antes), Diego (el mismo de antes), Mónica, Arantxa, Anna, Elena, David, Toni y Quique. Por los buenos momentos pasados (formales e informales) y por la ilusión por el estudio del sistema nervioso.

A los “ISEPencs”: Montse C., Francesc, Maribel y Gemma. Con los que comparto inquietudes sobre la psicología. Por su apoyo y porque han tenido que soportar en alguna ocasión mi “neurosis de doctoranda” y hacerme “reestructuraciones cognitivas”.

A Montse E. y Maite (mi hermana), por el interés y apoyo a lo largo de esta tesis.

A mis padres y hermanos, y en especial a mi madre, por animarme y ofrecerme siempre su ayuda.

A mi marido, por soportar con enorme paciencia todo lo que hemos pasado con esta tesis, por ayudarme en todo momento y sobretodo en la recta final de este trabajo, y por su incondicional apoyo.

ABREVIATURAS

ACh	Acetilcolina
AEIC	Autoestimulación eléctrica intracraneal
AF64A	"ion ethylcholine mustard aziridinium"
AME	Área mesencefálica extrapiramidal
ATV	Área tegmental ventral
ChAT	Colina acetiltransferasa
CnF	Núcleo cuneiforme
CRF	Factor liberador de corticotropina
DA	Dopamina
DMTP	Tarea de no-alternancia demorada o emparejamiento demorado con la posición ("delayed matching to position")
DNMTP	Tarea de alternancia demorada o no-emparejamiento demorado con la posición ("delayed non-matching to position")
DpMe	Núcleo mesencefálico profundo
EC	Estímulo condicionado
EEG	Electroencefalograma
EI	Estímulo incondicionado
EPM	Laberinto elevado en cruz ("elevated plus maze")
EOG	Electrooculograma
EV2	Evitación activa de dos sentidos
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GP	Globo pálido
Gpi	Globo pálido interno
5-HT	Serotonina

LC	Locus coeruleus
LDTg	Núcleo laterodorsal tegmental
mPRF	Formación reticular pontina medial colinoceptiva
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
NA	Noradrenalina
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NADPH-d	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato diaforasa
NBM	Núcleo basal magnocelular
NMDA	N-metil-d-aspartato
NO	Óxido nítrico
6-OHDA	6-hidroxidopamina
PBS	Solución salina en tampón fosfato
PBr	Núcleo parabraquial
PGO	Ondas ponto-geniculo-occipitales
PPTg	Núcleo pedunculopónico tegmental
PPTg-Ch	Parte colinérgica del núcleo pedunculopónico tegmental
PPTg-nCh	Parte no-colinérgica del núcleo pedunculopónico tegmental
PPTg-pc	"Pars compacta" del núcleo pedunculopónico tegmental
PPTg-pd	"Pars dissipata" del núcleo pedunculopónico tegmental
REM	Sueño paradójico o de movimiento rápido de los ojos
RLP	Retención a largo plazo
RML	Región mesencefálica locomotora
RRF	Campo retrorrubral
SN	Sustancia negra
SN-pc	Sustancia negra "pars compacta"

SN-pr	Sustancia negra "pars reticulata"
SOL	Sueño de ondas lentas
SP	Sueño paradójico
SPTg	Núcleo subpeduncular tegmental
SRAA	Sistema reticular activador ascendente
STn	Núcleo subtalámico
TAL	Tarea de aversión condicionada al gusto ("taste aversion learning")

2.2.2.3. Efectos de las lesiones del PPTg sobre la motricidad condicionada y sobre la conducta motora inducida por drogas	69
2.2.2.4. Conclusión	70
2.2.3. Motivación y recompensa	72
2.2.3.1. Autoadministración de drogas y reforzadores positivos	74
2.2.3.2. Condicionamiento de preferencia por un lugar	78
2.2.3.3. Autoestimulación eléctrica intracraneal	81
2.2.3.4. Conclusión	83
2.2.4. Respuesta al dolor	84
2.2.5. Reactividad emocional	85
2.2.6. Aspectos cognitivos	87
2.2.6.1. Atención	87
2.2.6.2. Aprendizaje y memoria	89
2.2.6.3. Conclusiones y posible papel del PPTg en el aprendizaje y la memoria	97
2.3. NÚCLEO PEDUNCULOPÓNTICO TEGMENTAL: IMPLICACIONES CLÍNICAS	103
2.3.1. Enfermedades neurodegenerativas	103
2.3.2. Esquizofrenia	107
2.3.3. Trastornos emocionales	110
2.3.4. Trastornos del sueño	113
2.4. COMENTARIOS FINALES	117
3. EXPERIMENTO I	119
3.1. OBJETIVOS	121
3.2. MATERIALES Y MÉTODO	123
3.2.1. Sujetos	123

3.2.2. Grupos experimentales	123
3.2.3. Cirugía	124
3.2.4. Tarea de evitación activa de dos sentidos	125
3.2.5. Histología	127
3.2.6. Análisis estadísticos	128
3.2.7. Resumen del diseño experimental	129
3.3. RESULTADOS	131
3.3.1. Análisis histológicos, observaciones generales y peso corporal	131
3.3.2. Adquisición y retención a largo plazo de la evitación activa de dos sentidos: número de respuestas de evitación	135
3.3.3. Número de cruzamientos durante la adaptación a la caja experimental y durante el entrenamiento	136
3.3.4. Latencias de las respuestas de escape	138
3.3.5. Ensayos sin respuesta	140
3.4. DISCUSIÓN	143
4. EXPERIMENTO II	151
4.1. OBJETIVOS	153
4.2. MATERIALES Y MÉTODO	157
4.2.1. Sujetos	157
4.2.2. Grupos experimentales	157
4.2.3. Tarea de evitación activa de dos sentidos	157
4.2.4. Cirugía	158
4.2.5. Histología	158
4.2.6. Análisis estadísticos	159
4.2.7. Resumen del diseño experimental	159
4.3. RESULTADOS	161
4.3.1. Análisis histológicos, observaciones generales y peso corporal	161

4.3.2. Adquisición y retención a largo plazo de la evitación activa	
de dos sentidos: número de respuestas de evitación	163
4.3.3. Número de cruzamientos durante la adaptación y el	
entrenamiento en la tarea de condicionamiento	165
4.3.4. Latencias de las respuestas de evitación y de escape	166
4.3.5. Ensayos sin respuesta	168
4.4. DISCUSIÓN	169
5. EXPERIMENTO III	171
5.1. OBJETIVOS	173
5.2. MATERIALES Y MÉTODO	177
5.2.1. Sujetos	177
5.2.2. Procedimiento	177
5.2.2.1. Grupos experimentales	177
5.2.2.2. Manipulaciones previas	178
5.2.2.3. Cirugía estereotáxica y postoperatorio	178
5.2.2.4. Laberinto elevado en cruz	180
5.2.2.5. Restricción de comida	180
5.2.2.6. Habituaación al reforzador	181
5.2.2.7. Habituaación al laberinto	181
5.2.2.8. Adquisición de las tareas de alternancia y	
no-alternancia en el laberinto en T	185
5.2.3. Histología	188
5.2.4. Análisis estadísticos	189
5.2.5. Resumen del diseño experimental	190
5.3. RESULTADOS	191
5.3.1. Análisis histológicos, observaciones generales y peso corporal	191
5.3.2. Habituaación al reforzador	196

5.3.3. Habitación al laberinto	200
5.3.4. Aprendizaje de las tareas apetitivas en el laberinto en T	202
5.3.4.1. Adquisición de la tarea de DMTP (no-alternancia demorada)	204
5.3.4.2. Adquisición de la tarea de DNMTP (alternancia demorada) con la demora de 15 seg.	208
5.3.4.3. Adquisición DNMTP con la demora de 30 seg.	212
5.3.4.4. Actividad locomotora durante las tareas de aprendizaje	214
5.3.4.5. Índices de lateralidad durante las pruebas de aprendizaje	215
5.3.4.6. Relación entre las diferentes pruebas de habituación y de aprendizaje	220
5.4. DISCUSIÓN	225
6. DISCUSIÓN GENERAL	233
7. RESUMEN Y CONCLUSIONES	241
7.1. RESUMEN	243
7.2. CONCLUSIONES	249
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	251
9. ANEXOS	281

1. PLANTEAMIENTO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS EXPERIMENTALES

PLANTEAMIENTO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS EXPERIMENTALES

La presente tesis doctoral se enmarca en la línea de investigación “Potenciación y recuperación de la memoria en ratas normales y en ratas con daño cerebral”, cuyo objetivo general es estudiar los diversos mecanismos encefálicos que modulan el procesamiento de información y que permiten optimizar los procesos de aprendizaje y memoria. El conocimiento de estos mecanismos puede contribuir a hallar tratamientos de diversa naturaleza capaces de revertir las deficiencias de aprendizaje y memoria en sujetos que, por lesión cerebral u otro tipo de alteraciones neurales, tengan dificultades para uno o varios tipos de aprendizajes y/o de procesos mnésicos.

En este sentido, creemos que uno de los mecanismos moduladores está constituido por todo aquel conjunto de procesos y sistemas neurales que regulan el nivel de activación o “arousal” cortical. Por ello, nuestra línea de investigación se ha interesado en investigar la aportación de los diversos sistemas de “arousal” en el procesamiento cognitivo. Uno de estos sistemas es el colinérgico, originado en varios grupos celulares. Según la clasificación de Mesulam y cols. (1983), estos grupos serían esencialmente los siguientes:

1) Grupos colinérgicos del prosencéfalo basal

CH1: núcleo septal medial

CH2: brazo vertical del núcleo de la banda diagonal de Broca

CH3: brazo horizontal del núcleo de la banda diagonal de Broca

CH4: núcleo basal magnocelular

2) Grupos colinérgicos del sistema colinérgico posterior o pontomesencefálico

CH5: núcleo pedunculopontico tegmental

CH6: núcleo laterodorsal tegmental.

El interés por conocer la implicación de la acetilcolina en los procesos de aprendizaje y memoria se remonta principalmente a la década de los sesenta, en la que Deutsch y

colaboradores [véase, por ejemplo, Deutsch (1973)] pusieron de manifiesto la importancia de este neurotransmisor para la memoria. Desde entonces, son muchos los trabajos experimentales que han estudiado la implicación del sistema colinérgico del prosencéfalo basal en el aprendizaje y la memoria. En comparación, son todavía escasos los trabajos que han estudiado la contribución del sistema colinérgico posterior o pontomesencefálico en dichos procesos. El presente trabajo se centrará en el estudio de los efectos de las lesiones de uno de los núcleos del grupo colinérgico posterior, el núcleo pedunculopónico tegmental (PPTg) sobre el aprendizaje. Las razones por las cuales nos hemos interesado por esta estructura son las siguientes:

- 1) El PPTg forma parte del llamado sistema reticular activador ascendente y, como tal, interviene en la generación de la desincronía cortical durante la vigilia, a través de la modulación de la actividad de las neuronas talámicas.
- 2) Las conexiones del PPTg con núcleos de la formación reticular pontina son responsables de la generación de sueño paradójico (SP) o sueño REM, así como de algunos de los eventos tanto tónicos como fásicos que tienen lugar durante esta fase del sueño.
- 3) El PPTg envía proyecciones al núcleo basal magnocelular, el cual, a su vez, constituye la principal fuente de inervación colinérgica de la corteza cerebral. A través de estas conexiones y de las eferencias hacia el tálamo, influye en la activación cortical.
- 4) El PPTg establece múltiples conexiones con prácticamente todas las estructuras del estriado dorsal y ventral, y se ha postulado que dichas conexiones podrían ejercer una influencia en mecanismos como la selección de respuestas en función de los estímulos presentes y del estado motivacional, así como en aprendizajes dependientes de sistemas estriatales.
- 5) El PPTg influye en la actividad del sistema dopaminérgico, especialmente del originado en la sustancia negra, e interviene, mediante este sistema u otros sistemas alternativos, en el reforzamiento causado por algunas drogas psicoactivas (especialmente opiáceos y nicotina) y por algunos reforzadores naturales (como la comida).

El procesamiento óptimo de la información requiere un nivel adecuado de activación cortical, así como un funcionamiento apropiado de los sistemas de selección de respuesta y de refuerzo. Además, el sueño, y muy especialmente el SP, parece contribuir a la consolidación de determinados tipos de memorias. Por todo ello, creemos que estudiar la influencia del PPTg sobre el aprendizaje y la memoria puede contribuir a conocer mejor los mecanismos que permiten optimizar estos procesos.

Como se explicará en el marco teórico de esta tesis, algunos trabajos han abordado el estudio de la relación entre el PPTg y el aprendizaje y la memoria, principalmente mediante el uso de técnicas de lesión. Estos trabajos han permitido constatar que:

- 1) Las lesiones pre-entrenamiento deterioran la adquisición de las tareas de evitación activa de un sentido y de dos sentidos, así como de la evitación pasiva (Fujimoto y cols., 1989, 1990 y 1992; Kessler y cols., 1986; Müller y Klingberg, 1986).
- 2) Las lesiones post-entrenamiento practicadas con una demora de al menos 24 horas respecto al entrenamiento no afectan a la retención ni de la evitación activa de dos sentidos (Fujimoto y cols., 1992), ni de la evitación activa de un sentido (Müller y Klingberg, 1986), cuando estas tareas se han adquirido antes de la lesión.
- 3) Las lesiones tanto pre-entrenamiento como post-entrenamiento alteran algunas tareas de aprendizaje y memoria espaciales, pero no otras (Dellu y cols., 1991; Keating y Winn, 2002; Kessler y cols., 1986; Leri y Franklin, 1998; Steckler y cols., 1994b). Los datos disponibles no permiten discernir cuáles son las variables clave que determinan si la lesión del PPTg afectará o no a tareas de tipo espacial; sin embargo, algunos autores sugieren que la integridad de este núcleo podría ser más necesaria para este tipo de aprendizajes cuanto mayor sea la dificultad de la tarea y/o cuanto mayor sea el número de opciones de respuesta disponibles (Dellu y cols., 1991; Inglis y Winn, 1998; Steckler y cols., 1994a). Otros autores, a su vez, hacen hincapié en las múltiples interrelaciones entre el PPTg y el estriado dorsal y ventral, y sugieren que la lesión de este núcleo debería provocar disrupción especialmente de aquellas tareas espaciales dependientes de sistemas fronto-estriatales (Keating y Winn, 2002).
- 4) La lesión pre-entrenamiento no altera la ejecución de tareas de condicionamiento pavloviano ni operante simples, pero sí de tareas operantes complejas (Florio y

cols., 1999). Además, en tareas de reforzamiento condicionado (en las que los animales han de apretar una palanca para que aparezca el estímulo condicionado que previamente señalaba la aparición de un estímulo incondicionado apetitivo), los sujetos con lesiones del PPTg parecen tener dificultades para discriminar entre la palanca reforzada y la no reforzada (Inglis y cols., 1994b y 2000; Steckler, 1993).

- 5) La lesión pre-entrenamiento no impide la adquisición del condicionamiento aversivo gustativo a largo plazo, en el que se presentan al animal, por separado y en días alternos dos sustancias gustativas, una de ellas asociada a un estímulo incondicionado aversivo y la otra no. En cambio esta misma lesión impide la adquisición del condicionamiento aversivo gustativo concurrente, paradigma en el que las dos soluciones gustativas se presentan simultáneamente a través de dos fístulas intragástricas (Bechara y cols., 1993; Mediavilla y cols., 2000; Stefurak y van der Kooy, 1994).
- 6) La inactivación funcional del PPTg con lidocaína altera la conducta motora condicionada (Condé y cols., 1998).

En resumen, los datos expuestos hasta el momento sugieren, por un lado, que el PPTg no es esencial para la adquisición de asociaciones simples entre estímulos, pero su intervención parece cada vez más necesaria a medida que aumenta la complejidad de las asociaciones estímulo-estímulo o estímulo-respuesta, efecto probablemente mediado por la influencia de este núcleo en la actividad tálamo-cortical. Es decir, la integridad del PPTg parece más importante a medida que aumenta la dificultad de la tarea a aprender, y, por tanto, la lesión de este núcleo podría tener efectos más graves sobre tareas o condiciones de entrenamiento que implican una mayor demanda, que sobre tareas con un grado de dificultad menor. Por otro lado, y dadas las amplias conexiones que mantiene con las estructuras tanto del estriado dorsal como ventral, es probable que el PPTg ejerza una influencia mayor sobre aquellas tareas que son sensibles a la lesión de los diversos componentes de los bucles estriatales.

Ahora bien, todavía quedan muchas cuestiones por resolver en relación al papel que juega el PPTg en procesos cognitivos. Por ejemplo, aunque, como hemos indicado, se ha sugerido que la integridad del PPTg se vuelve progresivamente más necesaria a medida que aumente la dificultad de la tarea, esta hipótesis no ha sido testada experimentalmente.

Otra de esas cuestiones es determinar cual es la influencia del PPTg en la consolidación de la memoria. Así, aunque los datos indican claramente que este núcleo es necesario para la adquisición de tareas procedimentales motivadas aversivamente, como la evitación activa de dos sentidos, la evitación activa de un sentido y la evitación pasiva, también sugieren que no sería esencial para la retención de las mismas. Sin embargo, en los trabajos realizados hasta el momento para valorar el efecto de la lesión post-entrenamiento del PPTg sobre la retención de tareas de evitación, ésta se ha practicado siempre como mínimo 24 horas después de la última sesión de entrenamiento, es decir cuando las primeras fases de consolidación de la memoria ya habían tenido lugar. Se desconoce, por tanto, si la integridad del PPTg es necesaria para los primeros estadios del proceso de consolidación de la memoria para este tipo de aprendizajes. Dado que la mayoría de las manipulaciones que alteran la consolidación de la memoria tienen un efecto que depende del momento de su aplicación (cuanto más próximas en el tiempo al entrenamiento, mayor suele ser dicho efecto), resulta plausible pensar que la lesión del PPTg practicada inmediatamente después del entrenamiento sí que ha de provocar disrupción de la retención de tareas de evitación activa. Otro aspecto todavía no resuelto es si el efecto de la lesión del PPTg sobre tareas espaciales depende principalmente del nivel de demanda de las tareas, y en especial del número de opciones de respuesta disponibles, del tipo de aprendizaje utilizado (y, específicamente, de si se trata de aprendizajes dependientes de sistemas fronto-estriales o no), o de una interacción entre ambos factores.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS EXPERIMENTALES

Tanto los datos de trabajos conductuales, como las conexiones anatómicas del PPTg y la electrofisiología de sus neuronas sugieren la **hipótesis general** de que el PPTg afecta al aprendizaje y la memoria principalmente a través de dos mecanismos. Por un lado, **debido a sus extensas interrelaciones con los diversos componentes del estriado dorsal y ventral, el PPTg constituye una estructura clave para la adquisición de aprendizajes tanto procedimentales como declarativos dependientes de los sistemas córtico-estriales. Por el otro, el PPTg ejerce efectos moduladores sobre una amplia diversidad de tareas a través de su papel en el control de la actividad cortical. Su influencia en el aprendizaje será mayor a medida que aumente la dificultad de la tarea.**

A partir de esta hipótesis general, y teniendo en cuenta las cuestiones planteadas por los trabajos experimentales precedentes, antes mencionados, nos planteamos la realización de un trabajo cuyos **objetivos experimentales** eran los siguientes:

1. Determinar si el grado de deterioro inducido por las lesiones bilaterales del PPTg sobre la conducta de evitación activa de dos sentidos depende de la demanda o nivel de dificultad de las condiciones de entrenamiento. Creemos que lo más plausible, si tenemos en cuenta los datos hallados en otros trabajos, es que a mayor dificultad de las condiciones de entrenamiento, mayor ha de ser el grado de deterioro del aprendizaje.
2. Determinar si las lesiones bilaterales del PPTg inmediatamente post-entrenamiento tienen algún efecto sobre la retención a largo plazo de un condicionamiento de evitación activa de dos sentidos adquirido con anterioridad a la lesión. Dado el importante papel que juega este núcleo en el sistema reticular activador ascendente, así como la relación entre el nivel de “arousal” cortical y el grado de consolidación de la memoria, creemos que, a diferencia de lo que ocurre cuando la lesión post-entrenamiento del PPTg se practica con demora respecto al entrenamiento, la lesión practicada inmediatamente después del mismo sí que habría de tener un efecto disruptor sobre la retención.
3. Examinar el efecto de las lesiones excitotóxicas bilaterales del PPTg sobre la adquisición de tareas de alternancia y no-alternancia demoradas (“delayed non-matching to position” y “delayed matching to position”) en laberintos en T, tareas espaciales que son sensibles a la lesión de los sistemas fronto-estriatales, pero que sólo comportan la elección entre dos opciones de respuesta. Si nuestra hipótesis según la cual los aprendizajes dependientes de sistemas córtico-estriatales son especialmente susceptibles a la lesión del PPTg es correcta, deberíamos hallar deterioro en ambas tareas. Si, en cambio, el factor clave que determina el efecto disruptor de la lesión del PPTg sobre tareas espaciales es la dificultad de las mismas, y especialmente el número de opciones de respuesta disponibles, no tendríamos porqué hallar deterioro en las citadas tareas.

En definitiva, el trabajo experimental planteado estaba encaminado a investigar los efectos de la lesión bilateral del PPTg sobre dos tipos de tareas, el condicionamiento de

evitación activa de dos sentidos y las tareas de alternancia y no-alternancia demoradas en laberintos en T, cuya ejecución es sensible, respectivamente, a la lesión de los circuitos de salida del estriado dorsal y del estriado ventral. Además, en el caso de la tarea de evitación activa de dos sentidos, se examinó también la influencia del nivel de dificultad de la tarea sobre la ejecución de la misma tras la lesión del PPTg, así como la posible influencia de este núcleo sobre el proceso de consolidación. Concretamente, este trabajo está compuesto por tres experimentos. En el experimento I se estudió el efecto de la lesión bilateral pre-entrenamiento del PPTg sobre la adquisición del condicionamiento de evitación activa de dos sentidos en función del nivel de demanda de la tarea. En el experimento II, se examinaron los efectos de la lesión del PPTg, practicada inmediatamente después de la adquisición de una tarea de evitación activa de dos sentidos, sobre la retención de este condicionamiento. Finalmente en el experimento III, se estudió el efecto de la lesión bilateral pre-entrenamiento del PPTg sobre las tareas de no-alternancia y alternancia demoradas en laberintos en T.

2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES EXPERIMENTALES

2.1. NÚCLEO PEDUNCULOPÓNTICO TEGMENTAL: CARACTERÍSTICAS GENERALES

2.1.1. Localización

Los principales sistemas colinérgicos en el cerebro del mamífero (ver fig. 1) se dividen en 1) el complejo colinérgico del cerebro basal (grupos Ch1-Ch4, según la terminología de Mesulam y cols., 1983) que incluye: el núcleo basal magnocelular, el área septal medial, y los brazos vertical y horizontal de la banda diagonal de Broca, estructuras que proyectan principalmente hacia áreas telencefálicas; y 2) el complejo colinérgico mesopontino o pontomesencefálico del que formarían parte los núcleos pedunculopónico tegmental (Ch5) y laterodorsal tegmental (Ch6), que proyectan sobretudo a áreas no corticales.

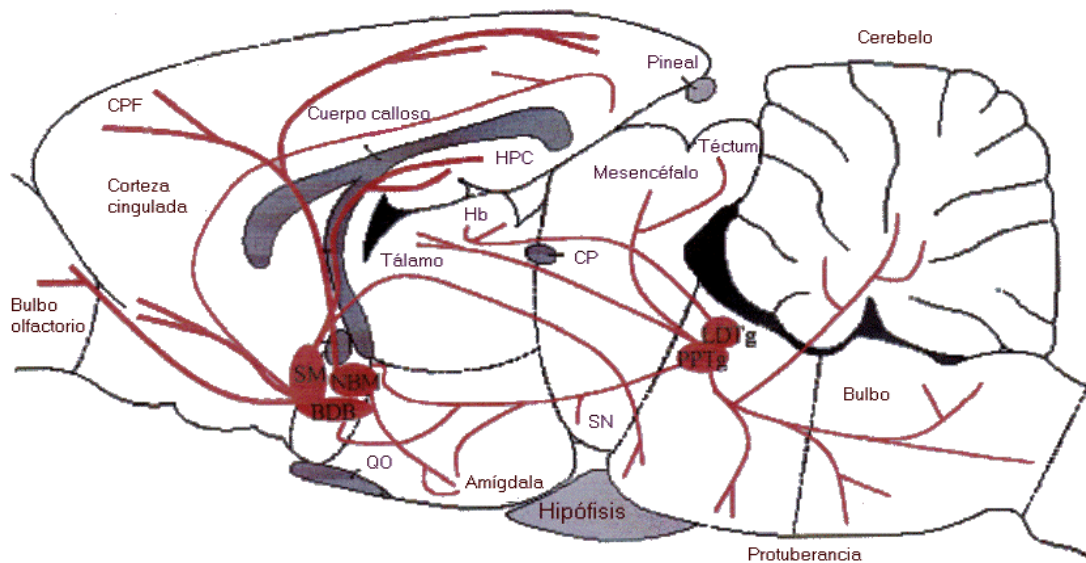


Fig. 1. Representación esquemática elaborada por nosotros de los principales sistemas colinérgicos en el cerebro de mamífero. El manto cortical está inervado principalmente por el subsistema del prosencéfalo basal y la masa subcortical mayoritariamente recibe proyecciones del subsistema mesopontino. BDB: Banda diagonal de Broca; CP: Comisura posterior; CPF: Corteza prefrontal; Hb: Habénula; HPC: Hipocampo; LDTg: Núcleo laterodorsal tegmental; NBM: Núcleo basal magnocelular; PPTg: Núcleo pedunculopónico tegmental; QO: Quiasma óptico; SM: Área septal medial; SN: Sustancia negra.

Los núcleos colinérgicos del prosencéfalo basal o cerebro anterior han recibido más atención que el sistema pontomesencefálico por varios motivos: primero, se han relacionado con el aprendizaje, la memoria y los procesos atencionales; y segundo, la disfunción del prosencéfalo basal colinérgico se ha implicado en trastornos neurodegenerativos tales como la demencia tipo Alzheimer. En cambio, las neuronas colinérgicas del tronco del encéfalo tradicionalmente no han despertado el interés de los investigadores y no ha sido hasta hace poco que se les ha implicado en procesos cognitivos. Precisamente, el presente trabajo se centra en el estudio de la influencia del núcleo pedunculopónico tegmental (PPTg), uno de los componentes del sistema colinérgico pontomesencefálico, en el aprendizaje.

El PPTg fue descrito por primera vez en humanos en 1909 por Jacobson (citado en Rye, 1997), como una notable colección de neuronas colinérgicas magnocelulares que se extiende desde el polo caudal de la sustancia negra hasta la protuberancia rostral. No obstante, la delimitación y las subdivisiones de este núcleo no están del todo claras y no hay todavía una nomenclatura estandarizada. Ello ha suscitado un debate continuo sobre los parámetros que deberían usarse para delimitarlo. Y así, más adelante, otros investigadores han redefinido este núcleo, como Olszewski y Baxter (1954) (citados en Reese y cols., 1995b). Estos autores incluyen en el término PPTg tanto a neuronas colinérgicas como a las no colinérgicas que se encuentran junto a éstas.

Las células colinérgicas del PPTg están entremezcladas con células no colinérgicas más pequeñas, y se localizan cerca de otros núcleos no colinérgicos funcionalmente distintos, así como de diversos fascículos; lo que dificulta la delimitación de los límites anatómicos de esta estructura, interfiriendo en el desarrollo de terminologías concensuadas para diferentes grupos celulares en esta zona. Este tema es de considerable importancia práctica cuando se interpretan los estudios de conexiones, fisiológicos y de activación/inactivación de esta región, ya que los trazadores anatómicos, los electrodos extracelulares, y los agentes farmacológicos no pueden ser confinados únicamente a la subpoblación colinérgica.

Por otro lado, algunas características neuroquímicas de los núcleos colinérgicos troncoencefálicos impiden, tanto en el cerebro humano como en el de la rata, el estudio exclusivo de sus células colinérgicas. A diferencia de los núcleos colinérgicos prosencefálicos, las neuronas que fabrican y contienen acetilcolina (ACh) del PPTg así

como las del núcleo laterodorsal tegmental (LDTg) tienen niveles altos de actividad NADPH diaforasa. Esto sugiere que estas células pontinas sintetizan óxido nítrico (NO), y permite de esta manera su marcaje. Además, hay una alta densidad de receptores del factor de crecimiento fibroblástico en la región del PPTg, en contraposición a la presencia de factor de crecimiento neural en el prosencéfalo basal. No obstante, no se ha encontrado ninguna neurotoxina selectiva que permita hacer lesiones específicas de las neuronas colinérgicas o de las no colinérgicas del PPTg. La IgG192 saporina, que se ha demostrado que produce una destrucción selectiva de las neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal, no funciona en el tegmento mesencefálico, debido a que las células colinérgicas pontinas carecen de receptores del factor de crecimiento neural, que constituyen la diana molecular atacada por la saporina. Y a pesar de que algunos autores sostienen que el "ion ethylcholine mustard aziridinium" o AF64A en concentraciones bajas lesiona únicamente las neuronas colinérgicas, la mayoría de los investigadores cuestionan esta selectividad. Por lo tanto, las lesiones excitotóxicas de este núcleo destruyen indiscriminadamente todo tipo de neuronas, aunque la proporción de degeneración celular colinérgica comparada con la no colinérgica depende de la toxina utilizada; el ácido quinolénico, por ejemplo, tiene menos efecto sobre las neuronas no colinérgicas que otras neurotoxinas comúnmente utilizadas, como el ácido iboténico, el kainato, el AMPA, el quisquálico y el NMDA, que destruyen con igual magnitud las neuronas colinérgicas y las no colinérgicas. Además, se ha de tener en cuenta que las neuronas colinérgicas del PPTg también coexpresan otros neurotransmisores o neuromoduladores, como sustancia P (en el humano), atriopeptina, NO (en la rata), glutamato, etc.

A todo ello debe añadirse que este núcleo no parece anatómicamente una estructura homogénea. Incluso si uno intenta definirlo exclusivamente en términos de neuronas colinérgicas, hay subgrupos de éstas con diferentes propiedades electrofisiológicas, poblaciones de receptores, y posiblemente diferentes conexiones aferentes y eferentes; y lo mismo ocurre para las neuronas no colinérgicas.

Algunos estudios que tratan sobre el PPTg en ratas lo definen de acuerdo con el atlas de Paxinos y Watson (1986) para delimitarlo. Según esta descripción, el PPTg consiste en una población de neuronas heterogéneas neuroquímica y morfológicamente que se extiende desde el mesencéfalo hasta la protuberancia rostral, delimitada lateralmente por el lemnisco lateral (ll), medialmente por la decusación del pedúnculo cerebeloso superior

(scp) y por el núcleo subpeduncular tegmental (SPTg), anteriormente por la sustancia negra (SN) y por el campo retrorrubral (RRF), posteriormente por el locus coeruleus (LC) y el núcleo parabraquial (PBr), dorsalmente por el núcleo mesencefálico profundo (DpMe), el núcleo cuneiforme (CnF) y el microcelular tegmental (MiTg), y ventralmente por la formación reticular pontina (FRp) (ver fig. 2) (Inglis y Winn, 1995; Reese y cols., 1995b; Steckler y cols., 1994a; Winn, 1998; Winn y cols., 1997).

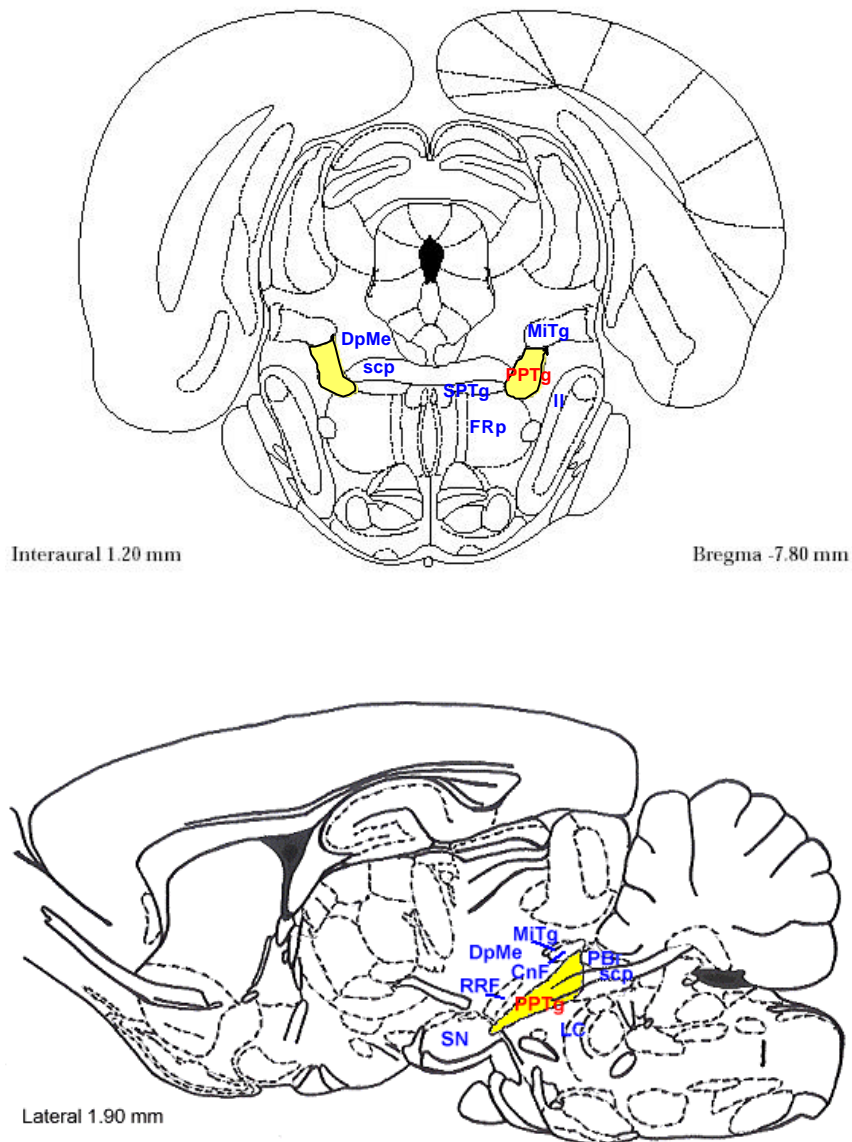


Fig. 2. Corte sagital y coronal donde se representan el PPTg y las principales estructuras colindantes (Adaptado de Paxinos y Watson, 1986).

Cabe destacar, que el polo rostral del PPTg es contiguo a la SN, encontrándose frecuentemente neuronas colinérgicas ectópicas dentro de la parte caudal de esta última estructura, y además el polo caudal del pedunculopóntico conecta íntimamente con las neuronas del adyacente LC.

Por otra parte, el PPTg, el SPTg, el LDTg, el CnF y el PBr, forman una columna neuronal colinérgica más o menos continua, referida como el complejo colinérgico pontomesencefálico o la columna caudal colinérgica, al que ya hemos aludido anteriormente cuando mencionábamos los principales sistemas colinérgicos. Estos son los grupos Ch5 (PPTg/SPTg/CnF/PBr) y Ch6 (LDTg) definidos por Mesulam y colaboradores (1983). A pesar de la naturaleza aparentemente continua de estas poblaciones colinérgicas, la identificación de distintas conexiones aferentes y eferentes para las regiones Ch5 y Ch6, y la presunción de una separación funcional, han demostrado que son divisibles. De igual forma, mientras que las neuronas colinérgicas del SPTg, del PBr, del CnF y del PPTg conforman el grupo Ch5 en masa, pueden ser también considerados núcleos separados, aunque esta cuestión es más controvertida.

Otro aspecto importante a considerar en este apartado, hace referencia a la presencia de un número particularmente elevado de neuronas colinérgicas en la porción caudal del PPTg. A consecuencia de ello algunos autores han defendido que esta estructura se puede dividir en dos partes que, aunque tienen características diferentes, se encuentran funcionalmente interrelacionadas: a) la “*pars compacta*” (*PPTg-pc*) situada dorsolateralmente en la mitad caudal del núcleo, formada mayoritariamente por neuronas colinérgicas (~ 85%) y b) la “*pars dissipata*” (*PPTg-pd*), que comprendería la columna descendente rostromedial del PPTg y que contiene una menor densidad de neuronas colinérgicas (25-75%) (Olszewski y Baxter, 1982; Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Rye, 1997). No obstante, algunos investigadores cuestionan esta distinción citoarquitectónica del subnúcleo compacto en las especies no primates, mientras que otros describen la presencia de las dos partes tanto en humanos, como en primates y en subprimates (Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b).

La anatomía del PPTg, como vemos, es compleja y controvertida. No obstante, la presencia de grandes neuronas colinérgicas (~50% del total de neuronas) es un hecho claro y definitivo. El cerebro de la rata contiene por término medio 1600 de estas células colinérgicas en cada hemisferio, formando una columna que se extiende desde la

extremidad lateral del pedúnculo cerebeloso superior hasta el polo caudal de la SN (donde se suelen encontrar las neuronas colinérgicas ectópicas). Y aunque el volumen ocupado por el PPTg y el número de células colinérgicas en este núcleo parece incrementar a medida que se progresa filogenéticamente desde los subprimates hacia los primates (1000-2500 en la rata, 6000-8500 en el gato y 10000-15000 en el humano), la distribución proporcional de las células colinérgicas en esta área permanece constante a través de las diferentes especies de mamíferos (Reese y cols., 1995b). Por lo que se refiere a la edad, en un estudio realizado con cerebros de personas de edades comprendidas entre los 28 y los 60 años, no se ha hallado correlación entre el número celular del PPTg y la edad (Manaye y cols., 1999).

Por otro lado, Woolf y Butcher (1986), incluyen las neuronas colinérgicas del SPTg como parte de la extensión ventral del PPTg. En su descripción del PPTg indican que este núcleo se halla dividido en los componentes dorsal y ventral como consecuencia de la invasión lateral del pedúnculo cerebeloso superior, y sus presentaciones histológicas claramente ilustran que las células positivas a la colina acetiltransferasa que se incluyen en este componente ventral comprenden anterolateralmente la porción ventral del PPTg y posteriomedialmente el SPTg.

Por su parte, Wainer y colaboradores (Lee y cols., 1988; Steininger y cols., 1992) se desvían de los parámetros estereotáxicos típicos en su definición del PPTg. Este grupo fue el primero en describir el PPTg en función de su citoarquitectura en una especie de subprimates. Realizaron un análisis detallado del tegmento mesopontino de la rata y describieron una columna colinérgica que se extendía aproximadamente 1.5 mm anteroventralmente desde la región subcoeruleal hacia la sustancia negra posterior. Estos autores incluyen únicamente a las células colinérgicas como componentes del PPTg y han delineado las conexiones del núcleo sobre estas bases.

Dentro de las fronteras definidas por este grupo celular colinérgico, David Rye y su equipo también describieron una población heterogénea de células más pequeñas muy levemente teñidas por la acetilcolinesterasa, entremezcladas con neuronas colinérgicas mayores, pero diferenciadas de ellas tanto citoquímicamente como desde el punto de vista de las conexiones establecidas (Rye y cols., 1987).

Al mismo tiempo, Rye y sus colaboradores discutieron la relación entre las regiones terminales de las fibras pálido y nigrotegumentales y el PPTg. Hallaron terminales marcados en la porción ventral del campo tegmental central e introdujeron el término *área mesencefálica extrapiramidal (AME)* para referirse a esta población neuronal no colinérgica que recibe aferencias del globo pálido (GP), el núcleo entopeduncular y la SN; y envía eferencias a estas mismas estructuras además del caudado-putamen, el núcleo subtalámico (STn), y el córtex motor. Esta área estaría dissociada del PPTg (Lee y cols., 1988; Rye, 1997; Rye y cols., 1987). Esta convención AME/PPTg enfatiza que la población de células colinérgicas no es el foco de conectividad extrapiramidal en subprimates. Otros investigadores, indicaron que las proyecciones procedentes de los ganglios basales van dirigidas al PPTg más que específicamente a la mencionada AME (Inglis y Winn, 1995; Spann y Grofova, 1991). A pesar de diferir en la terminología utilizada, ambos grupos han descrito el área más densa de varicosidades terminales en la zona medial al PPTg (que correspondería al AME). Así, funcionalmente el AME se ha asociado generalmente con aferencias desde estructuras estriadas, mientras las neuronas colinérgicas se han vinculado principalmente con el sistema reticular activador ascendente.

Sin embargo, otros autores consideran que estas neuronas no colinérgicas que reciben conexiones de los ganglios basales forman parte del propio PPTg más que de una región adyacente a éste. Como en el mono ardilla hay una considerable superposición entre neuronas colinérgicas y no colinérgicas que conectan con la SN, Lavoie y Parent (1994a, 1994b), llegaron a la conclusión que “en el tegmento mesopontino del mono ardilla no podría ser claramente identificado ningún equivalente del área extrapiramidal mesencefálica”. Aunque es evidente que las eferencias desde el GP y la SN hacia el tegmento no contactan predominantemente con neuronas colinérgicas en el PPTg, y el uso de la terminología dual PPTg/AME resulta sin duda útil para enfatizar la diferencia de conexiones de estas poblaciones neuroquímicamente separadas, algunos autores consideran que esta disociación oscurece la probable importancia funcional de la mezcla de distintas poblaciones neuronales, morfológica y neuroquímicamente, en esta área (Inglis y Winn, 1995; Winn, 1998; Winn y cols., 1997).

Por otro lado, cada vez resulta más evidente que las neuronas colinérgicas y las no colinérgicas no se hallan claramente separadas, al contrario de lo que se pensaba antes. Estos dos tipos de células podrían estar interconectadas, aunque esta posibilidad no se

conoce con total certeza. Por ejemplo, se sabe que las neuronas no colinérgicas reciben inputs desde células de los ganglios basales, y las colinérgicas proyectan a los ganglios basales y a núcleos talámicos asociados (Steckler y cols., 1994a). Algunos autores (Inglis y Winn, 1995; Steckler y cols., 1994a; Winn, 1998; Winn y cols., 1997) han preferido tomar como modelo la SN. Ésta también contiene dos poblaciones neuronales diferentes en casi todos los aspectos: la de la “pars compacta” (SN-pc) es neuroquímica, electrofisiológica y anatómicamente, diferente de la “pars reticulata” (que sería una extensión palidal) (SN-pr), y a pesar de ello nadie sugiere que estos dos elementos de la SN deban ser considerados como diferentes estructuras, puesto que están funcionalmente muy relacionados y esta estructura en su totalidad podría no funcionar correctamente sin tener este contacto tan estrecho e íntimo (Steckler y cols., 1994a). La única diferencia entre la SN y el PPTg es que las neuronas que contienen dopamina (DA) en la SN están en la “pars compacta” (aunque algunas se encuentran en la “pars reticulata”) mientras las neuronas colinérgicas del PPTg están casi completamente entremezcladas con las neuronas no colinérgicas. Por estas razones, en este trabajo cuando utilicemos el término PPTg haremos referencia tanto a las neuronas colinérgicas como a las no colinérgicas del PPTg, y, en su caso, utilizaremos los términos PPTg-pc y PPTg-pd, así como PPTg-Ch (neuronas colinérgicas del PPTg) y PPTg-nCh (neuronas no colinérgicas del PPTg), en lugar de hacer referencia separadamente al PPTg y al AME.

2.1.2. Morfología y neuroquímica

2.1.2.1. Morfología e identidad neuroquímica de las neuronas del PPTg

Los estudios que usan ChAT o NADPH-d para resaltar las neuronas colinérgicas del PPTg han permitido describir la morfología de estas células en la rata, el gato, el mono y el ser humano. Cabe decir, no obstante, que a pesar de que la visualización histoquímica de la NADPH-d se utiliza frecuentemente como un marcador en el PPTg/LDTg porque la técnica resulta fácil de realizar y muestra un grado elevado de sensibilidad y especificidad para identificar las neuronas colinérgicas, no hay un acuerdo total sobre la exactitud de este grado (Rye, 1997).

La mayoría de estos trabajos definen a las neuronas colinérgicas como neuronas de tamaño medio o grande, con un diámetro promedio de 20-30 micras independientemente

de la especie, aunque algunos investigadores han encontrado neuronas colinérgicas de diámetro superior (60-80 micras) e inferior (15 micras). El citoplasma de estas neuronas es bastante rico en ribosomas libres, retículo endoplasmático rugoso y liso, aparatos de golgi y mitocondrias, explicándose así su apariencia oscura en tinciones de Nissl.

Otros investigadores han utilizado técnicas de marcaje neuronal menos específicas (azul de Toluidina, tinción de Golgi, marcaje retrógrado con peroxidasa de rábano, tinción de Nissl) para caracterizar las células colinérgicas y no colinérgicas del PPTg. El único descubrimiento común en todos estos estudios es la observación de neuronas pequeñas y grandes en esta región troncoencefálica. Por otra parte, la distribución de éstas en función de su tamaño parece estar bajo disputa, ya que un grupo de investigadores describió las neuronas más pequeñas en la “pars compacta” (Newman, 1985) mientras otro equipo (Spann y Grofova, 1989) observó que en esta misma área se encontraban las neuronas más grandes.

En cuanto a la forma, las células colinérgicas son multipolares, fusiformes, triangulares, ovales, y redondas, siendo las multipolares y las fusiformes las más frecuentemente encontradas en las descripciones. La razón de esta disparidad podría deberse a la cercanía de algunas de estas células a las fibras del brachium conjunctivum, proximidad que podría constreñir el desarrollo de estas neuronas a una forma más fusiforme, ya que las células situadas fuera de esta región parecen más redondeadas.

Una discrepancia similar existe también en cuanto a la descripción de las proyecciones que emanan desde las neuronas del PPTg. Se ha observado que las células colinérgicas del PPTg establecen un mayor número de contactos sinápticos y pueden tener axones tanto miélnicos como no miélnicos, aunque estos últimos son escasos, y también poseen de dos a nueve dendritas primarias con pocas espinas dendríticas que pueden trazarse desde el cuerpo celular hacia arriba unos 300 micrómetros. Esta variación en el número de dendritas puede que sea debida, otra vez, a la orientación tomada por estas neuronas entremezcladas con las fibras del brachium conjunctivum comparada con las de fuera de esta región fibrosa. Y se ha comprobado que estas proyecciones divergen hacia diversas estructuras telencefálicas, diencefálicas, y romboencefálicas.

Las dendritas conectan con numerosas estructuras circundantes, incluyendo el lemnisco medial y lateral, el pedúnculo cerebeloso superior, el fascículo tegmental dorsal,

el tracto tegmental central, el fascículo longitudinal medial, la sustancia gris periacueductal, el tracto espinotalámico, el núcleo paralemniscal, el núcleo dorsal del lemnisco lateral, el polo caudal de la SN, el polo rostral del LC y la formación reticular pontina. Por su extensa ramificación se deduce que estas dendritas reciben múltiples inputs sensoriales e intrínsecos del sistema nervioso, reclutando información de forma similar a la clásica formación reticular (Reese y cols., 1995b). Los axones se ramifican extensamente, pudiendo así conectar simultáneamente con diversas regiones cerebrales distintas funcionalmente, como el núcleo reticular talámico y estructuras corticales, el núcleo reticular talámico y los núcleos de relevo “específicos” talámicos, el núcleo talámico controlateral y el geniculado lateral, o los núcleos “no específicos” talámicos de la línea media y la formación reticular pontina. Estas características recuerdan a las de las neuronas prototípicas del corazón reticular isodendrítico del tronco del encéfalo que originariamente era considerado el sustrato neural del sistema reticular activador ascendente (SRAA).

Dentro del PPTg, la extensión de las ramificaciones de las neuronas colinérgicas ofrece la base estructural necesaria para la comunicación directa entre estas neuronas y las no colinérgicas. Los análisis de microscopía electrónica ponen de manifiesto que el componente somático de las neuronas ChAT-positivas se localiza frecuentemente en contacto directo con las dendritas ChAT-positivas y ChAT-negativas del PPTg. Además, los axones ChAT-positivos se hallan a menudo en directa aposición con somas y dendritas no marcados dentro de este núcleo, formando algunas especializaciones sinápticas entre ellos, y con menos frecuencia se observan formando contactos sinápticos con somas ChAT-positivos (Inglis y Winn, 1995).

Otro aspecto singular de las neuronas colinérgicas y las proyecciones del PPTg es que además se relacionan íntimamente con los vasos sanguíneos que penetran en esta región (hecho más evidente en humanos), sugiriéndose así una importante regulación potencial del flujo sanguíneo cerebral a través de la liberación de NO y ACh por parte de este núcleo. La terminación perivascular de los axones colinérgicos ha sido demostrada recientemente, y se sabe con certeza que la ACh promueve la relajación endotelio-dependiente de los vasos sanguíneos cerebrales a través de un receptor con propiedades parecidas a las del receptor muscarínico M₂ (Rye, 1997).

Por otro lado, las neuronas no colinérgicas del pedunculopontico tegmental son morfológica y conectivamente heterogéneas. Cuando se comparan con neuronas

colinérgicas se evidencian varias diferencias morfológicas generales: 1) estas neuronas son generalmente más pequeñas, 2) suelen presentar un patrón de inervación menos amplio que las neuronas colinérgicas, y 3) tienen más inputs somáticos. La población más fácilmente distinguible de neuronas no colinérgicas está contenida, en su mayor parte, en las fronteras tradicionales del PPTg-pd. La mayoría (~70%) de estas neuronas son glutamatérgicas y muestran un patrón restringido de conectividad recíproca con los ganglios basales.

Otros tipos neuronales contenidos en los límites tradicionales del PPTg incluyen un pequeño grupo de interneuronas GABAérgicas y otras neuronas no colinérgicas que muestran proyecciones hacia la línea media talámica, los núcleos intralaminares y reticulares, y los campos reticulares pontino y medular. En el humano, una proporción de la población dopaminérgica del RRF (grupo A8) se ha incluido en las fronteras del PPTg (Olszewski y Baxter, 1982; Pahapill y Lozano, 2000; Rye, 1997); no obstante, sus conexiones aferentes y eferentes están íntimamente focalizadas sobre regiones cerebrales límbico/asociativas, y por ello es más apropiado considerarlas separadamente del PPTg. Por otra parte, en su posición caudal subcoeruleal, las neuronas noradrenérgicas que se extienden ventralmente desde el LC interdigitan con el PPTg, especialmente en el gato (Pahapill y Lozano, 2000; Rye, 1997). Esta heterogeneidad de las neuronas contenidas en y alrededor de las fronteras tradicionales del PPTg se manifiesta también, como veremos, en la diversidad de las respuestas fisiológicas que regula.

Por otra parte, se ha de tener en cuenta que se sabe desde hace algunos años que las neuronas colinérgicas, además de la ACh, también contienen otros neurotransmisores y enzimas adicionales; como neuropéptidos (sustancia P, factor liberador de corticotropina (CRF), péptido liberador de bombesina-gastrina, péptidos natriuréticos), aminoácidos excitatorios (glutamato) y neuromoduladores, como el NO (Reese y cols., 1995b; Rye, 1997; Steckler y cols., 1994a; Winn, 1998). Sin embargo, no se conoce con exactitud el tipo (o tipos) de neurotransmisores presentes en las neuronas no colinérgicas, aunque, como hemos comentado anteriormente, la mayoría de estas neuronas parecen ser glutamatérgicas y, en menor proporción, GABAérgicas. Así, aunque el PPTg contiene terminales GABAérgicos, parece ser que sólo una pequeña proporción de neuronas de este núcleo utilizan el GABA como neurotransmisor (Inglis y Winn, 1995). También se ha demostrado la presencia de glutamato en el PPTg de la rata y del mono ardilla, aunque este neurotransmisor no sería utilizado sólo por neuronas no colinérgicas, sino que también se

hallaría presente en hasta un 40% de las neuronas colinérgicas del PPTg (Lavoie y Parent, 1994a). Asimismo, se ha detectado una amplia variedad de péptidos (por ej. sustancia P, péptido liberador de bombesina-gastrina, CRF y varios péptidos natriuréticos) en las neuronas no colinérgicas del PPTg. No está claro, no obstante, si dichas neuronas tienen la capacidad de liberar estos neuropéptidos diferencialmente, como se cree que son capaces de hacerlo las neuronas de otros lugares (Inglis y Winn, 1995). Sin embargo, a pesar de que las neuronas de esta estructura troncoencefálica reciben aferencias serotoninérgicas y catecolaminérgicas, y de que algunos autores incluyen un grupo de neuronas noradrenérgicas dentro de los límites del PPTg (Higo y cols., 1996; Rye y cols., 1987), probablemente resulta más apropiado considerar estas neuronas como células “ectópicas” pertenecientes a otros núcleos (especialmente, a la región subcoeruleal) (Rye y cols., 1987).

Esta colocación o solapamiento de neurotransmisores en las neuronas del PPTg, conjuntamente con la entremezcla e interrelación de las diferentes poblaciones neuronales en esta región y la imposibilidad metodológica que hay para afectar selectivamente a las neuronas colinérgicas, como ya se ha señalado anteriormente, ha cuestionado la utilidad de los estudios que intentan caracterizar y distinguir la población neuronal colinérgica de la no colinérgica (Steckler y cols., 1994a; Inglis y Winn, 1995; Winn, 1998; Winn y cols., 1997). Y actualmente, el interés se está dirigiendo al estudio del papel de estos neurotransmisores separadamente o en coordinación (Winn y cols., 1997).

Por ejemplo, McCormick y Prince (1987), citado en Reese y cols. (1995b), realizaron una serie de experimentos con gatos y cobayas en los que estudiaron los efectos de la aplicación de ACh, sobre las neuronas de los núcleos talámicos que reciben proyecciones colinérgicas del PPTg. Esta sustancia ejercía tres efectos diferentes sobre las neuronas de los núcleos geniculados mediales y laterales: (1) una excitación nicotínica rápida; (2) una excitación muscarínica lenta que inhibía la aparición de descargas en ráfagas, promoviendo en cambio la aparición de disparos en espigas; y (3) una inhibición muscarínica que inhibió la actividad en espiga que se estaba llevando a cabo y desactivó la corriente de calcio de bajo umbral, produciendo el disparo de las células talámicas. Cuando el mismo grupo de investigadores aplicó ACh a las neuronas talámicas del núcleo reticular, la respuesta resultante consistió en una hiperpolarización muscarínica que cambió el patrón de disparo tónico de estas neuronas por una descarga en ráfagas debida a la desactivación de su espiga de calcio de bajo-umbral.

Las respuestas de las neuronas de la SN a las aferencias provenientes del PPTg, en cambio, se cree en general que son excitatorias, aunque las opiniones son dispares en lo que se refiere a los receptores que median estas respuestas; se ha descrito que la excitación de las neuronas de la SN-pc provocada por el PPTg está mediada por receptores muscarínicos, nicotínicos y no-NMDA. No obstante, parece haber consenso por lo que se refiere a la respuesta y al transmisor implicado en la aferencia nigral hacia el pedunculopónico; la estimulación de las neuronas de la SN-pr induce potenciales postsinápticos inhibitorios en las neuronas del PPTg, una respuesta aparentemente mediada por el GABA (Reese y cols., 1995b).

2.1.2.2. Neuroquímica de las aferencias del PPTg

Las neuronas del PPTg responden a diversos neurotransmisores como glutamato, acetilcolina, monoaminas y GABA, aunque, como veremos a continuación, el origen de dichas aferencias neuroquímicas no siempre está claro.

Glutamato

Se sabe que el PPTg recibe aferencias glutamatérgicas. Aunque el origen de las mismas no se ha investigado de manera sistemática, parece ser que podrían provenir del PPTg contralateral, del LDTg, del STn (Winn y cols., 1997), del núcleo dentado del cerebelo y de las cortezas motora y prefrontal (Steiniger y cols., 1997).

Los estudios en los que se ha aplicado glutamato o agonistas glutamatérgicos como NMDA en el PPTg de cortes cerebrales de cobayas indican que este neurotransmisor da lugar a un incremento dosis-dependiente de la tasa de disparo y de la despolarización de las neuronas del PPTg. La administración de glutamato provoca una despolarización de corta latencia que puede ser bloqueada por la aplicación de los antagonistas no-NMDA “6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione” (DNQX) o “6-cyano-2,3-dihydroxy-7-nitroquinoxaline” (CNQX). En cambio, la aplicación de NMDA provoca una despolarización de larga latencia y larga duración en las neuronas del PPTg que se bloquea si se aplican antagonistas del receptor NMDA, como el ácido 2-amino-5-fosfonopentanoico (AP-5) (Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Sánchez y cols., 1991).

Otros hallazgos anatómicos y fisiológicos sugieren que la transmisión excitatoria en los receptores no-NMDA y NMDA de esta región podría modular los patrones de actividad

neural que afectan la expresión de sueño paradójico o REM (Rye, 1997). Además, se ha demostrado en gatos que la microinyección de una dosis alta de glutamato (3.0 µg) en el PPTg produce vigilia, y que dosis inferiores (0.3 y 1.0 µg) incrementan el sueño REM (Datta y Siwek, 1997); y que este efecto está mediado por receptores NMDA (Datta y cols., 2001).

Hay estudios conductuales que indican que las inyecciones de agonistas NMDA, que excitan las neuronas colinérgicas del PPTg, dan lugar a un aumento en la locomoción (Pahapill y Lozano, 2000). En cambio, la infusión de agonistas de los receptores no-NMDA provoca atonía muscular (Reese y cols., 1995b). Por otro lado, se ha demostrado que las microinyecciones de agonistas glutamatérgicos en esta área incrementan el nivel de disparo de las neuronas dopaminérgicas de la SN-pc a través de una vía colinérgica y elicitan conducta de rotación asociada con el aumento del metabolismo estriatal dopaminérgico (Pahapill y Lozano, 2000).

Acetilcolina

Las aferencias colinérgicas al PPTg parecen originarse en el PPTg contralateral y en el LDTg ipsilateral (Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b). Parece ser que en dicho núcleo predominan los receptores muscarínicos M₂, aunque es posible que, en este aspecto, existan muchas diferencias entre especies, y se ha descrito también la presencia de receptores M₂, M₃ y M₄ en las neuronas colinérgicas del PPTg y el LDTg. Algunos de los receptores muscarínicos presentes en esta estructura serían presinápticos y su activación podría estar modulada por el NO (Rye, 1997).

Los estudios “in vitro” indican que la administración de ACh y de agonistas colinérgicos en el PPTg induce una hiperpolarización dosis-dependiente y un cese en la tasa de disparo de las neuronas del mismo, efecto que es bloqueado por el antagonista muscarínico atropina (Leonard y Llinás, 1988 y 1994; Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Serafin y cols., 1990). Los estudios “in vivo” concuerdan con el efecto observado “in vitro” y sugieren que la aplicación de agonistas colinérgicos inhibe la actividad neuronal colinérgica del PPTg, dando lugar, además, a una disminución en la conducta locomotora (Pahapill y Lozano, 2000) y a atonía muscular (Reese y cols., 1995b). Por otro lado, la inyección en el PPTg de un agonista muscarínico selectivo, el “dioxolane”, induce efectos antinociceptivos (Steckler y cols., 1994a).

GABA

Se cree que las aferencias GABAérgicas del PPTg se originan principalmente en la SN-pr (Kang y Katai, 1990; Pahapill y Lozano, 2000), el GP (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Rye, 1997; Winn y cols., 1997), el hipotálamo (Szymusiak y McGinty, 1989), y quizás también en el complejo caudado-putamen (Winn y cols., 1997). Las aplicación de bicuculina (un antagonista del GABA) en cortes cerebrales de ratas bloquean los potenciales inhibitorios postsinápticos que se inducen en las neuronas colinérgicas del PPTg por la estimulación eléctrica de la SN-pr (Kang y Katai, 1990; Pahapill y Lozano, 2000). Los estudios “in vivo” han puesto de manifiesto que la microinyección de antagonistas GABAérgicos en el PPTg incrementa la locomoción mientras que la aplicación de agonistas la inhiben (Pahapill y Lozano, 2000).

Monoaminas

Como veremos más adelante, el PPTg recibe aferencias serotoninérgicas de los núcleos del rafe, noradrenérgicas del LC e histaminérgicas del hipotálamo posterior (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Rye, 1997; Winn y cols., 1997).

La administración de serotonina (5-HT) en el PPTg induce hiperpolarización y una supresión transitoria del disparo de las neuronas colinérgicas del PPTg. Los estudios farmacológicos sugieren que este efecto está mediado por el receptor 5-HT_{1a} (Leonard y Llinás, 1994; Reese y cols., 1995b), aunque también parece haber receptores 5-HT₂ en estas neuronas (Morilak y Ciaranello, 1993; Reese y cols., 1995b). Estos y otros estudios indican que los inputs serotoninérgicos inhiben directamente las neuronas mesopontinas colinérgicas.

La aplicación de noradrenalina (NA) también hiperpolariza a las neuronas colinérgicas mesopontinas (Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Williams y Reiner, 1993). La histamina, en cambio, incrementa el disparo espontáneo de las neuronas del PPTg (Khateb y cols., 1990; Reese y cols., 1995b; Pahapill y Lozano, 2000). Las aferencias histaminérgicas del PPTg desde el hipotálamo posterior podrían estar implicadas en el efecto arousalizante de la histamina (Khateb y cols., 1990; Pahapill y Lozano, 2000).

Otros agentes

Otros posibles agentes neuroactivos que se cree que influyen en la actividad de las neuronas del PPTg son los opiáceos, la glicina, la galanina, la adenosina y la sustancia P. Por ejemplo, las microinyecciones de esta última sustancia en el PPTg de la rata aumenta la conducta locomotora (García-Rill y cols., 1990; Pahapill y Lozano, 2000). La galanina proveniente quizás del hipotálamo, la amígdala, el núcleo del lecho de la stria terminalis y la substantia innominata, podría, en cambio, tener un efecto inhibitorio sobre las neuronas colinérgicas del pedunculopontico, al igual que ocurre en otras regiones cerebrales (Gai y cols., 1993). La adenosina también inhibe a las neuronas colinérgicas del PPTg implicadas en el "arousal", y aumenta la somnolencia y promueve la aparición de ondas delta en el electroencefalograma (EEG) (Rainnie y cols., 1994), especialmente tras la privación de sueño (Porkka-Heiskanen y cols., 2000). No obstante, no se conoce qué acción podrían tener los otros neurotransmisores sobre las neuronas del PPTg ni cuales son sus efectos conductuales.

Para concluir y a modo de resumen, podemos decir que todas estas sustancias neuroactivas afectan la actividad de las neuronas del PPTg, y es de esperar, como indican algunos estudios "in vivo", que tengan un efecto también, aunque quizás no del todo conocido, sobre los aspectos funcionales que este tipo de células regulan y que se comentarán en posteriores apartados.

2.1.3. Electrofisiología

Las neuronas del PPTg se han clasificado, desde el punto de vista electrofisiológico, en tres tipos principales, aunque la denominación de estos tres tipos difiere en función de los investigadores que las describieron.

Así, Kang y Katai (1990), basándose en registros intracelulares "in vitro", denominaron a estos tres tipos de neuronas células tipo I, tipo II y tipo III.

Las del tipo I se caracterizaban por emitir ráfagas de potenciales de acción rápidos, originados por la inyección de corrientes despolarizantes, sobrepuestos sobre potenciales de acción lentos. Este patrón de disparo se observó tras inyecciones de corriente despolarizante y también en compensación a inyecciones de corrientes hiperpolarizantes.

Las ráfagas de potenciales de acción rápidos producidos por las neuronas tipo I se bloquearon en presencia de tetrodotoxina, mientras que el potencial de acción lento no se vio afectado por la aplicación de esta sustancia, pero sí se abolió con la aplicación de cobalto al medio de cultivo, lo cual indica que se trata de un potencial mediado por el calcio. Morfológicamente, se encontró que las neuronas tipo I eran de tamaño entre pequeño y mediano y de forma triangular o fusiforme, y que presentaban entre tres y cinco dendritas primarias. Ninguna de estas neuronas era colinérgica.

Las células tipo II no presentaron este patrón de disparo en ráfagas, sino potenciales de acción en espigas seguidos de grandes hiperpolarizaciones en respuesta a inyecciones de corriente despolarizante. Se caracterizaban por presentar una rectificación de salida rápida mediada por potasio, un potencial despolarizante como un montecillo con un umbral de -60 a -50 mV sensible al cobalto, un potencial despolarizante como una rampa sensible a la tetrodotoxina, y una posterior hiperpolarización grande. Estas características se corresponden a un patrón de disparo relativamente lento, tónico y repetitivo (Pahapill y Lozano, 2000). Alrededor del 50% de estas neuronas eran colinérgicas; y en general, fueron de tamaño mediano o grande, de forma fusiforme o poligonal, y poseían entre cinco y siete dendritas primarias.

Finalmente, las células del tipo III podían presentar patrones de actividad tónica o fásica en función del balance entre la corriente de entrada de calcio y la corriente de salida de potasio. Estas células eran no colinérgicas, de tamaño entre pequeño y mediano y de morfología poligonal o triangular, y presentaban entre cuatro y seis dendritas primarias.

La clasificación de Leonard y Llinás (1988) se basa en el registro intracelular de neuronas del PPTg de cobayas que proyectan al tálamo, y denomina a tres tipos de neuronas como células “LTS” (“low-threshold spiking” o células con bajo umbral de disparo), células tipo “A”, que presentaban un tipo de corriente llamada así, y células que tenían los dos tipos de activación y a las que, por tanto, denominaron “LTS+A”.

Las células “LTS” no mostraron actividad espontánea, pero sí emitían prolongados trenes de potenciales de acción tras la inyección de corrientes despolarizantes o en forma de rebote después del cese de pulsos de corriente hiperpolarizante. Si la membrana se hallaba suficientemente hiperpolarizada antes de la aplicación de la corriente despolarizante, la neurona emitía una ráfaga de dos a cinco potenciales de acción rápidos

mediados por calcio, coronada por una punta de bajo-umbral. Este tipo de células podría corresponder, a grosomodo, a las denominadas células tipo I, según la clasificación anteriormente citada.

Las neuronas “LTS+A” también presentaron un bajo umbral de disparo, pero, a diferencia del primer tipo, mostraban descargas espontáneas y no presentaban excitación de rebote. Después de la aplicación de corrientes hiperpolarizantes, recuperaban muy lentamente la línea base, a causa de la existencia de las llamadas corrientes tipo “A”, o corrientes de potasio hacia el exterior. Esta otra clase posiblemente sea equivalente al tipo III de la clasificación anterior.

Las llamadas neuronas tipo “A” presentaban corrientes homónimas, pero no el bajo umbral de disparo propio de los tipos anteriores. Estas células mostraron un patrón de disparo repetitivo tras la inyección intracelular de corriente despolarizante. La aplicación de pulsos de corriente hiperpolarizante retardó el retorno a la línea base, lo cual resulta típico en neuronas que poseen una conductancia de potasio hacia el exterior. Estas células se podrían relacionar con las de tipo II de Kang y Katai.

El marcaje histoquímico con NADPH-d de neuronas registradas intracelularmente reveló que tanto los tipos “A” como los “LTS+A” eran colinérgicos. Tanto las clases “LTS” como las “LTS+A” parece que están relacionadas con el disparo en ráfagas de las neuronas del PPTg, mientras las neuronas del tipo “A” probablemente correspondan a las que muestran activación tónica. Este último grupo de células que descargan tónicamente se ha dividido, a su vez, en dos subtipos en función de la duración de sus espigas registradas intracelularmente: neuronas de corta duración, que tienen potenciales de acción de 0.7-1.5 mseg., y neuronas de larga duración, que presentan unos potenciales de 1.6-2.9 mseg. (Dormont y cols., 1998; Takakusaki y cols., 1997).

En resumen, se puede concluir que los experimentos electrofisiológicos han identificado tres tipos neuronales diferentes en el PPTg, basándose en sus propiedades de membrana. Las neuronas Tipo I o “LTS” que presentan un bajo umbral de descarga y una inactivación rápida por entrada de calcio, lo que les capacita para disparar en ráfagas (“burst-firing”). Las células Tipo II o “A” que se caracterizan por una corriente transitoria de salida de potasio y, por lo tanto, son incapaces de disparar en ráfagas. Y las de Tipo III

o “LTS+A”, que pueden presentar patrones de actividad tónica o fásica en función del balance entre la corriente de entrada de calcio y la corriente de salida de potasio.

Sin embargo, la identidad neuroquímica de estas tres clases de neuronas es un aspecto todavía confuso. Leonard y Llinás (1988) demostraron en el cobaya adulto, mediante técnicas de transporte retrógrado desde el tálamo dorsolateral combinadas con la tinción por NADPH-d, que los tipos “LTS+A” y “A” eran neuronas colinérgicas que envían proyecciones hacia el tálamo; el tipo neuronal “LTS”, por otro lado, era menos numeroso que los otros, consistía en neuronas más pequeñas y su estructura general era diferente. En cambio, Luebke y sus colaboradores (1992) encontraron que la mayoría de neuronas que disparaban en ráfagas en la rata neonatal eran colinérgicas, y posteriormente, Kamondi y cols. (1992) confirmaron estas observaciones iniciales. Por otro lado, más recientemente, Takakusaki y cols. (1996) han sugerido que las del tipo I o “LTS” podrían ser glutamatérgicas y se encuentran por todo el PPTg, y Pahapill y Lozano (2000) señalan que aproximadamente la mitad de las del tipo II o “A” son colinérgicas y se localizan en las regiones rostral y medial de este mismo núcleo. Estas diferencias observadas entre diferentes trabajos podrían ser consecuencia de las dificultades técnicas asociadas al registro “in vitro” o, alternativamente, de las diferentes edades y especies utilizadas en estos estudios (Inglis y Winn, 1995).

Actualmente, los investigadores están de acuerdo en que la mayoría de las neuronas del Tipo III son colinérgicas, pero todavía no se conoce con exactitud la proporción de neuronas colinérgicas del tipo I y II. Y también hay consenso en que las neuronas colinérgicas del tegmento mesopontino pueden mostrar ambos patrones de disparo, en ráfagas y en espigas, y que su actividad puede ser fásica o tónica (Winn y cols., 1997).

Por otro lado, los estudios de registros extracelulares han permitido observar descargas en espiga procedentes de las neuronas del PPTg en ratas anestesiadas y gatos (Pahapill y Lozano, 2000). En estos animales, un grupo de células presentaba amplias espigas con niveles de disparo espontáneos bajos y regulares (0.5-8 espigas/s.), un segundo conjunto de neuronas mostraron espigas estrechas con niveles de descarga más altos, que iban desde 10 a 20 espigas/s. (Pahapill y Lozano, 2000; Scarnati y cols., 1987).

Experimentos preliminares han sugerido que aproximadamente el 75% de las neuronas del PPTg en ratas tienen un patrón regular de actividad (que posiblemente

corresponda a neuronas colinérgicas) y un 25% un patrón de disparo en ráfagas (que podría ser debido a neuronas no colinérgicas) (Ogura y cols., 1997; Pahapill y Lozano, 2000). En gatos despiertos, el 25% de las células de este núcleo presentan amplias espigas (2 ms. de duración) con una media de nivel de disparo en reposo de 12 Hz, mientras el 75% de las células muestran espigas estrechas (0.7 ms. de duración) con una media de descarga de 24 Hz (Dormont y cols., 1998; Pahapill y Lozano, 2000). Estas neuronas con anchas espigas y bajos niveles de descarga se piensa que son colinérgicas (Takakusaki y cols., 1997) y probablemente correspondan al tipo neuronal II que se ha descrito anteriormente. El otro grupo de células, con altos niveles de descarga, corresponden a neuronas no colinérgicas del tipo I (Pahapill y Lozano, 2000). Finalmente, se han descrito registros extracelulares similares en monos despiertos (Matsumura y cols., 1997).

De todas maneras, aunque no está clara la relación entre los fenotipos electrofisiológicos y neuroquímicos neuronales en el tegmento mesopontino, las técnicas “in vitro” han ofrecido las bases para entender los patrones de descarga de las neuronas del PPTg en el animal. Por ejemplo, como hemos visto en el apartado anterior (2.1.2.), han demostrado que la ACh, la 5-HT y la NA tienen poderosos efectos hiperpolarizantes sobre neuronas colinérgicas identificadas en el tronco del encéfalo. Dado que el flujo hacia las neuronas no colinérgicas del PPTg es probable que esté mediado, al menos parcialmente, por el GABA, queda claro que la mayoría de los inputs hacia el PPTg son inhibitorios. Por otro lado, probablemente la excitación del PPTg se realice sobretodo a través de la neurotransmisión glutamatérgica. Parece verosímil, pues, sugerir que la descarga neuronal del PPTg podría estar determinada en gran parte por un balance entre el input monoaminérgico desde el SRAA y el input estriatal, mayoritariamente, pero no exclusivamente, gabaérgico (Winn y cols., 1997).

2.1.4. Relaciones anatómicas

Antes de empezar a describir conexiones aferentes y eferentes del PPTg deben considerarse tres observaciones:

Primera, se ha dedicado mucho esfuerzo a especificar qué proyecciones son colinérgicas y cuales no. Tomando como referencia descripciones citoarquitectónicas recientes, se ha conseguido clarificar que algunas de las aferencias y eferencias que

inicialmente estaban asignadas al PPTg en su totalidad son en la actualidad específicas de alguno de los dos grupos, del PPTg colinérgico (PPTg-Ch, localizado principalmente en la “pars compacta” del núcleo) o del PPTg no-colinérgico (PPTg-nCh, que incluiría principalmente la “pars dissipata”), mientras que otras conectan tanto con neuronas colinérgicas como no colinérgicas (Inglis y Winn, 1995). Pero actualmente se ha puesto en duda la utilidad de esta distinción debido a la observación de la coexistencia de neurotransmisores en las neuronas del PPTg (Winn y cols., 1997). Se sabe desde hace algunos años que la ACh y la sustancia P están colocalizadas en las neuronas del PPTg, y posteriormente se ha puesto de manifiesto que las neuronas de dicho núcleo que envían eferencias a SN-pc podrían contener ACh y glutamato. En estudios previos que intentaban caracterizar cada uno de estos sistemas de neurotransmisores, podría haberse asumido que una neurona colinérgica no era glutamatérgica y viceversa, pero ahora está claro que podría haber un cierto solapamiento entre estas dos poblaciones neuroquímicas. Sin embargo, el impacto relativo de la ACh y el glutamato sobre estructuras diana, operando en proyecciones eferentes paralelas o coexistiendo dentro de las mismas neuronas, no está claro. Esta cuestión está atrayendo la atención de los investigadores y será importante para determinar el papel de estos neurotransmisores actuando separadamente o en coordinación.

Segunda, se sabe con certeza que las neuronas de esta estructura troncoencefálica proyectan a una amplia variedad de lugares. Algunas de estas proyecciones colateralizan. Esta colateralización se asume que es dispersa, pero no se conoce bien su organización. Es muy poco probable que todas las neuronas conecten con todos los sitios, pero no se conoce si existen todas las combinaciones posibles de colateralización, si algunas regiones privilegiadas reciben inputs no colateralizados, o hasta qué punto pueden ser descritos “subnúcleos” dentro del PPTg basados en diferentes conexiones.

Tercera, especificar con exactitud qué estructuras proyectan hacia el PPTg no es sencillo. Como se ha indicado anteriormente, sus límites no están claramente definidos. Mientras algunos autores creen que el PPTg debería incluir neuronas colinérgicas y no colinérgicas, otros piensan que únicamente se tendría que considerar la parte colinérgica. Por otro lado, si se considera el PPTg en su totalidad resulta difícil definir precisamente qué neuronas no colinérgicas pertenecen a este núcleo y cuáles no, por el hecho de que algunos estudios de trazado identifican conexiones con neuronas en la región del PPTg, algunas de las cuáles podrían tener su soma en él mientras otras no.

Teniendo en cuenta estas advertencias, lo que se expondrá a continuación es una descripción de las conexiones eferentes y aferentes del PPTg que se conocen hasta hoy en día.

2.1.4.1. Aferencias

Los diversos trabajos que han estudiado las aferencias del PPTg (utilizando trazadores y técnicas inmunocitoquímicas, electrofisiológicas, de lesiones, de microscopía electrónica y de expresión de c-fos) indican que éstas pueden ser divididas en cuatro grupos principales.

1. Proyecciones corticales: Se han descrito principalmente aferencias de la *corteza cerebral motora*; del *área motora primaria* (Rye, 1997; Winn, 1998), del *área premotora* y de la *corteza motora suplementaria* (Pahapill y Lozano, 2000); así como del *córtex prefrontal medial* (Sesack y cols., 1989), aunque existen dudas acerca de todas estas proyecciones. Sobretudo recibe inputs del área 4 de Brodmann o corteza motora primaria, especialmente de las zonas que corresponden al control de la cara, el brazo, la pierna y el tronco (Rye, 1997; Winn, 1998).

2. Proyecciones del *estriado dorsal*. Este input está representado por proyecciones de neuronas del *caudado-putamen ventrolateral* (el homólogo en roedores del putamen de los primates), la *SN-pr*, el *GP*, y el *STn* (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Rye y cols., 1997; Steckler y cols., 1994a; Winn, 1998; Winn y cols., 1997).

El primer estudio experimental que relacionó el PPTg con el estriado fue de Nauta y Mehler (1966), citado en Inglis y Winn (1995), que demostraron degeneración terminal en el PPTg-nCh después de lesiones del segmento medial del GP ipsilateral en el mono. Otros equipos han confirmado la existencia de estas conexiones GP-PPTg. Así, por ejemplo, Moritzumi y Hattori (1992), encontraron que las neuronas caudales del GP, pero no las rostrales, proyectan hacia neuronas colinérgicas del PPTg. De todos modos, de acuerdo con Rye y cols. (1995), Shink y cols. (1997) y Steiniger y colaboradores (1992), el input mayoritario desde los ganglios basales en general va a las neuronas no colinérgicas (a las que según algunos de ellos conformarían el AME).

La aferencia extrapiramidal más densa hacia el PPTg-pd de la rata, sobretodo hacia las neuronas glutamatérgicas, se origina en la SN-pr que también envía extensas proyecciones descendentes a amplias regiones del tronco del encéfalo. El PPTg-pc también recibe sinapsis desde la SN-pr aunque este input es más pequeño (Grofova y Zhou, 1998; Inglis y Winn, 1995; Kang y Katai, 1990; Pahapill y Lozano, 2000; Spann y Grofova, 1991). En la rata, se ha demostrado que las conexiones pálido-PPTg usan el GABA como su principal neurotransmisor y la conexión SN-pr-PPTg se presume que también es GABAérgica (Granada y Katai, 1991; Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000).

El STn podría tener una proyección directa ipsilateral glutamatérgica hacia el PPTg-nCh, pero no está del todo claro (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Steininger y cols., 1992). Por otro lado, las aferencias desde el complejo caudado-putamen no están del todo claras. Esto indica que, aunque es probable que exista una proyección pequeña directa desde el STn hacia el PPTg-pd y que el caudado-putamen también envíe sus outputs hacia el PPTg, es razonable asumir que los inputs de los ganglios basales hacia el PPTg se originan principalmente en el GP y la SN-pr. Sin embargo, dado que muchas de las neuronas del STn y del caudado-putamen envían sus axones al GP y la SN-pr, se puede asumir que el STn y el neostriado dorsal envían conexiones con el PPTg-nCh, aunque sea indirectamente (Inglis y Winn, 1995).

Por otra parte, las técnicas de trazado han demostrado además proyecciones aferentes al PPTg desde el *colículo superior*, una estructura relacionada con los ganglios basales (Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b).

3. Proyecciones del *estriado ventral y del hipotálamo*, especialmente, directa e indirectamente, del *núcleo accumbens* (Groenewegen y cols., 1993; Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Steckler y cols., 1994a; Winn, 1998; Winn y cols., 1997). La parte ventromedial del “shell” caudal y el polo rostral medial del accumbens, áreas que se piensa que llevan su información en circuitos paralelos y que reciben inervación prefrontal desde las cortezas dorsal prelímbica e infralímbica/ventral prelímbica, respectivamente, proyectan directamente hacia el PPTg-nCh; además, el “shell” también lo hace indirectamente a través de la *substantia innominata*, un componente del pálido ventral. Y a la vez, el “core” del núcleo accumbens transmite información hacia el PPTg-nCh indirectamente a través de sus conexiones con el circuito del estriado dorsal, por ejemplo,

mediante la SN-pr (Groenewegen y cols., 1993; Groenewegen y cols., 1996; Inglis y Winn, 1995).

El PPTg recibe también inputs límbicos desde neuronas del *núcleo del lecho de la estría terminal* (Winn y cols., 1997), el *núcleo central de la amígdala* (Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Winn y cols., 1997), y desde el *hipotálamo, la zona incerta* y el *área tegmental ventral* (Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Steckler y cols., 1994a).

La ruta desde el *pálido ventral* está probablemente mediada por el GABA, pero podría existir una aferencia colinérgica desde la *substantia innominata* (Steckler y cols., 1994a).

El input hipotalámico se origina en el área hipotalámica lateral, el núcleo preóptico y el paraventricular. La zona incerta, como ya hemos comentado, y el *núcleo del tracto solitario*, ambos asociados con la función hipotalámica, también proyectan al PPTg (Inglis y Winn, 1995; Reese y cols., 1995b; Rye y cols., 1997; Steckler y cols., 1994a; Winn, 1998; Winn y cols., 1997).

Una cuestión importante en referencia a las aferencias del PPTg todavía no resuelta es si los inputs desde el estriado dorsal y ventral están anatómicamente segregados. Diversos datos del laboratorio de Yoland Smith (Smith y Shink, 1995) indican que las proyecciones desde diferentes regiones funcionales del segmento interno del GP del primate [sensoriomotor (porción ventrolateral), asociativo (tercio dorsal), y límbico (polo rostromedial)] proyectan a áreas solapadas del PPTg, principalmente al área adyacente a la porción compacta del PPTg, es decir, probablemente hacia neuronas no colinérgicas del PPTg. Estos datos sugieren la existencia de un solapamiento regional de las aferencias procedentes del pálido. Dado que existe un output desde la SN-pr que inerva amplias áreas del PPTg, se puede sugerir con bastante certeza que hay también solapamiento de los inputs palidales y nigrales del PPTg.

En conjunto, aunque sigue incierto hasta qué punto neuronas individuales del PPTg integran flujos de output límbico y motor, parece que ambos tipos de información, límbica y motora, llegan al PPTg (Winn y cols., 1997).

4. Proyecciones del *sistema reticular activador ascendente (SRAA)*. El PPTg recibe conexiones serotoninérgicas desde el núcleo del *rafe dorsal y central superior (o superior dorsal y central)*, indicando una posible interacción serotoninérgica-colinérgica a este nivel; y conexiones noradrenérgicas del *LC*. A nivel de microscopía electrónica, los axones serotoninérgicos contactan con dendritas de pequeño calibre, no colinérgicas y colinérgicas en iguales proporciones (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Rye y cols., 1997; Steckler y cols., 1994a; Winn, 1998; Winn y cols., 1997). Además, el PPTg también recibe información del tálamo, concretamente del *núcleo parafascicular* (Steckler y cols., 1994a).

5. Proyecciones de otros núcleos *troncoencefálicos*, de la *médula espinal* y del *cerebelo* (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Rye y cols., 1997; Steckler y cols., 1994a; Winn, 1998; Winn y cols., 1997).

El PPTg recibe también aferencias desde el *campo tegmental central*, y los campos *reticulares pontino y medular* (el núcleo reticularis pontis oralis, el reticularis pontis caudalis, y el núcleo reticularis mesencefálico) (Steckler y cols., 1994a).

El *LDTg* ipsilateral y contralateral, y el *PPTg contralateral* también envían una inervación aferente (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Rye y cols., 1997; Steckler y cols., 1994a; Winn, 1998; Winn y cols., 1997). Además, las dendritas de las neuronas del PPTg se extienden considerablemente, frecuentemente más de 300 nanómetros, y se ha visto que establecen contactos con fibras de paso. Estas observaciones refuerzan el punto de vista de que las neuronas colinérgicas del PPTg constituyen una parte importante del SRAA. Las características definitorias de este sistema incluyen íntimas interconexiones entre diferentes elementos del SRAA, reclutamiento de información desde sistemas de fibras de paso, amplias y extensas proyecciones desde conjuntos relativamente pequeños de neuronas, y el uso de neurotransmisores moduladores.

Finalmente, otros estudios en los que se han utilizado técnicas de trazado han demostrado, además de las mencionadas, proyecciones aferentes al PPTg desde el *núcleo prepositus hypoglossi*, el *PBr*, la *sustancia gris periacueductal*, los *núcleos cerebelares profundos* (núcleo dentado), y los *segmentos cervicales y lumbares de la médula espinal* (Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b).

2.1.4.2. Eferencias

Las eferencias del PPTg pueden ser divididas en una porción ascendente y otra descendente, con neuronas colinérgicas y no colinérgicas contribuyendo a ambas. Aunque se ha especificado que existen neuronas del PPTg que proyectan ascendentemente y otras descendentemente, algunas se contralateralizan y proyectan a ambas direcciones. Por ejemplo, entre el 6 y el 27 % de las neuronas colinérgicas localizadas en el PPTg proyectan al tálamo y a la parte caudal de la formación reticular pontina (Pahapill y Lozano, 2000; Steckler y cols., 1994a). Las proyecciones ascendentes del PPTg son mucho más prominentes que las descendentes; no obstante, no hay consenso sobre sus proporciones relativas o sobre qué tipo de neuronas contribuyen a cada una de las vías de salida de este núcleo (Pahapill y Lozano, 2000).

Proyecciones ascendentes

Las proyecciones ascendentes del PPTg pueden ser divididas en tres grupos principales, que reciben éstas vía los fascículos tegmentales dorsal y ventral, con la vía tegmental dorsal llevando la mayor parte de la proyección colinérgica (Pahapill y Lozano, 2000).

1. El primer grupo está compuesto por las eferencias que van del PPTg al *tálamo* a través del fascículo tegmental dorsal (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Rye y cols., 1997; Steckler y cols., 1994a; Winn, 1998; Winn y cols., 1997). La mayoría de las neuronas colinérgicas ascendentes del PPTg se cree que proyectan hacia todos los núcleos talámicos en la rata, el gato y el mono, principalmente a los núcleos *geniculados* y los núcleos *laterales* talámicos (Steckler y cols., 1994a), a los *intralaminares* o *inespecíficos*, como el núcleo parafascicular, a los de *asociación* (Pahapill y Lozano, 2000; Smith y cols., 2000), a los *sensoriomotores*, y al *reticular* (Winn, 1998; Winn y cols., 1997).

Sofroniew y cols. (1985) estimaron, mediante una única inyección grande talámica de peroxidasa de rábano, que más del 60% de las neuronas del PPTg proyectan al tálamo y que el 90% de los inputs del PPTg al tálamo son colinérgicos. Wainer y colaboradores, por otro lado, establecieron que la mayoría de las neuronas del PPTg-Ch proyectan allí (Inglis y Winn, 1995). De todas formas, hasta hace poco, los estudios que demostraban proyecciones hacia el tálamo empleaban inyecciones grandes de trazador retrógrado sobre

los principales núcleos talámicos, los núcleos intralaminares y el reticular, limitando conclusiones específicas con respecto a las terminaciones de las neuronas colinérgicas mesopontinas.

Hallanger y colaboradores (1987), utilizando técnicas de trazado más precisas, hallaron que prácticamente todos los núcleos del tálamo reciben proyecciones del grupo celular colinérgico Ch5, aunque estas proyecciones parecían ser más numerosas hacia el geniculado medial y el geniculado dorsolateral, y el núcleo talámico ventrolateral (Inglis y Winn, 1995). Aunque más del 70% de la inervación colinérgica del núcleo reticular llega desde el prosencéfalo basal, Hallanger y colaboradores descubrieron que el resto se origina enteramente en el grupo celular Ch5 (PPTg-Ch y SPTg), no en el Ch6 (LDTg). Las proyecciones colinérgicas hacia el núcleo anterior talámico, la habénula lateral/núcleo dorsomedial y los núcleos dorsolateral y posterior se originan tanto en el grupo Ch5 como en el Ch6, aunque mayoritariamente desde este último.

En un trabajo reciente, Jenkins y colaboradores (2002), examinaron los efectos de la lesión unilateral del PPTg sobre la actividad colinérgica de varios núcleos talámicos; encontrando que este tipo de intervención disminuyó el contenido de ACh en los núcleos motores anteroventral y ventrolateral, no afectó a los núcleos sensoriales geniculado medial y reticular talámico, y ocasionó un incremento de este neurotransmisor en el núcleo mediodorsal (estructura talámica relacionada con el funcionamiento del córtex prefrontal). Ello indicó que las principales conexiones ascendentes del PPTg hacia el tálamo afectan sobretodo a núcleos motores.

2. El segundo grupo de eferencias ascendentes se dirige por el fascículo tegmental ventral a ***estructuras que proyectan de manera difusa a la corteza cerebral***, como son el *núcleo basal de Meynert*, el *área septal* y el *hipotálamo* (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Rye y cols., 1997; Steckler y cols., 1994a; Winn, 1998; Winn y cols., 1997). Por otra parte, algunos autores incluyen también la *amígdala* en los outputs del PPTg (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Steckler y cols., 1994a), el *núcleo accumbens* (Groenewegen y cols., 1993; Groenewegen y cols., 1996; Reese y cols., 1995b) e incluso *regiones de la corteza frontal* (Reese y cols., 1995b; Steckler y cols., 1994a); no obstante, no está del todo claro que haya conexiones directas con el córtex frontal, aunque sí existen conexiones indirectas, que afectarían a su funcionamiento (Winn, 1998).

En algunos trabajos se ha indicado que la parte caudal del PPTg podría conectar directamente con el *área 17* del córtex visual en el gato mediante una eferencia noradrenérgica (Higo y cols., 1996; Hughes, 1980); sin embargo, otros trabajos niegan la existencia de esta proyección (Smith y cols., 1988), ya que dichas neuronas serían, tal como hemos indicado con anterioridad (ver punto 2.1.2.), células ectópicas de la región subcoerulea.

Aproximadamente el 8% de las neuronas colinérgicas localizadas en el PPTg proyecta al prosencéfalo basal y al tálamo, y aunque ello representa únicamente una pequeña proporción (cerca del 1%) de las neuronas del tronco cerebral que proyectan a dicha área cerebral, numerosas neuronas no colinérgicas del PPTg también proyectan allí (Steckler y cols., 1994a). Las eferencias hacia el área ventral palidial y el núcleo basal de Meynert se consideran, de todos modos, como predominantemente no colinérgica, una conclusión fuertemente respaldada por datos funcionales recientes (Inglis y Winn, 1995).

En referencia a la amígdala, a pesar de que la mayoría de sus inputs desde el PPTg son no colinérgicos, unas pocas neuronas colinérgicas también parece que proyectan a los núcleos amigdalinos medial, basolateral y central (Steckler y cols., 1994a).

Se ha descrito también, como hemos comentado, la existencia de proyecciones colinérgicas del PPTg hacia el córtex frontal y el área septal dorsal y lateral, estructuras que, a su vez, envían eferencias al área septal medial y al hipocampo (Steckler y cols., 1994a). Y además, se ha observado que algunas células del PPTg-Ch inervan directamente el área septal medial y la rama vertical de la banda diagonal de Broca (Reese y cols., 1995b).

Asimismo, el PPTg envía eferencias al hipotálamo lateral, que se originan en neuronas colinérgicas de la parte posterolateral del núcleo y en neuronas no colinérgicas de la parte lateral (Steckler y cols., 1994a).

3. Otras conexiones van a los ***ganglios basales y zonas relacionadas***. El PPTg proyecta a estaciones de salida estriatal como el *globo pálido/núcleo entopeduncular* (consideradas estructuras homólogas) y los *núcleos subtalámicos* (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Rye y cols., 1997; Steckler y cols., 1994a; Winn, 1998; Winn y cols., 1997), además del *complejo caudado-putamen* (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b). En el cerebro humano, está claro

que el GP recibe una inervación colinérgica, la mayoría de la cual se cree que se origina desde los núcleos colinérgicos del tronco encefálico, pero permanece incierto hasta qué punto esta conexión es específica para el PPTg-Ch de la rata (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000).

Parece ser que el PPTg también envía proyecciones bilaterales al STn en el primate, el gato, y la rata. Probablemente, la mayoría de dichas proyecciones se originan en el PPTg-nCh y producen un efecto excitatorio (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000). Datos electrofisiológicos sugieren que las fibras PPTg-subtalámicas son colaterales de las eferencias del PPTg hacia el complejo palidal (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000). Y por otro lado, la *zona incerta*, una estructura subtalámica, también recibe parte de su input desde el PPTg (Inglis y Winn, 1995).

El PPTg además inerva a la SN (“pars compacta”, sobretodo, y “pars reticulata”, en menor cantidad) con proyecciones colinérgicas y no colinérgicas. La proporción de neuronas del núcleo pedunculopóntico que proyectan a la SN es del 40% en la rata y de un 25% en el mono (Lavoie y Parent, 1994b; Pahapill y Lozano, 2000). Se han descrito eferencias colinérgicas y glutamatérgicas del PPTg hacia las neuronas dopaminérgicas de la SN-pc en ratas y en primates no humanos (Charara y cols., 1996; Pahapill y Lozano, 2000; Takakusaki y cols., 1996), y se ha observado que terminales individuales que están en contacto con la SN-pc podrían contener ambos neurotransmisores (Charara y cols., 1996; Lavoie y Parent, 1994b; Pahapill y Lozano, 2000). En primates, pero, el PPTg podría enviar eferencias GABAérgicas a la SN-pc (Charara y cols., 1996; Pahapill y Lozano, 2000). Estas fibras colinérgicas y tal vez glutamatérgicas sinaptan en las dendritas de neuronas dopaminérgicas de la “pars compacta”, posiblemente estimulando el bucle nigroestriatal (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Steckler y cols., 1994a). De hecho, en la rata anestesiada, la estimulación eléctrica de las neuronas del PPTg producen la excitación de las neuronas de la SN-pc mediante una vía excitatoria, directa, de corta latencia, y una activación menos marcada a través de una proyección corta polisináptica, que probablemente implica a neuronas no colinérgicas del PPTg (Di Loreto y cols., 1992; Pahapill y Lozano, 2000; Scarnati y cols., 1984).

Asimismo, se han identificado algunas proyecciones desde la parte más caudal del PPTg al *área tegmental ventral (ATV)*, a pesar de que la inervación colinérgica de esta

región parece originarse mayoritariamente en el grupo Ch6 del LDTg (Inglis y Winn, 1995; Winn, 1998; Winn y cols., 1997).

Por otro lado, algunas fibras salen del PPTg por una vía dorsal lateral que entra en las capas profundas e intermedias del *colículo superior*. Esta vía ha sido identificada como bilateral y es probable que sea principalmente colinérgica (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Rye y cols., 1997; Steckler y cols., 1994a; Winn, 1998; Winn y cols., 1997).

Proyecciones descendentes

Las proyecciones descendentes forman parte de la *formación reticular*. Se dirigen a núcleos situados en la *protuberancia*, el *bulbo* y el *cerebelo* que controlan la inducción de sueño REM, así como procesos motores y autonómicos, e incluso pueden descender hasta la *médula espinal* (Inglis y Winn, 1995; Pahapill y Lozano, 2000; Reese y cols., 1995b; Rye y cols., 1997; Steckler y cols., 1994a; Winn, 1998; Winn y cols., 1997). Muchas de estas vías descendentes se cree que colateralizan hacia estructuras caudales y el tálamo (Pahapill y Lozano, 2000).

El PPTg también envía aferencias colinérgicas a los *núcleos del rafe* (núcleo dorsal, núcleo intermedio y núcleo magnus) y al *LC*, lo cual sugiere importantes interacciones acetilcolina-serotonina y acetilcolina-noradrenalina en el tronco del encéfalo (Inglis y Winn, 1995; Reese y cols., 1995b; Steckler y cols., 1994a).

En la rata, aproximadamente el 30% de las neuronas de la región mesopontina que proyectan a la región inductora de sueño REM (como el *núcleo pontis oralis*) parecen ser células del PPTg-Ch (Inglis y Winn, 1995; Rye y cols., 1997; Winn y cols., 1997). La mayoría de estas mismas neuronas proyectan también al tálamo (Inglis y Winn, 1995).

Por otro lado, la proyección directa desde el PPTg hacia la médula espinal se piensa que es no colinérgica, pero también se sabe que algunas neuronas colinérgicas del PPTg proyectan al bulbo y la médula espinal, especialmente a los segmentos cervicales (Pahapill y Lozano, 2000; Steckler y cols., 1994a). Algunas de estas proyecciones descendentes se piensa que terminan unilateralmente en la *lámina intermedia de los segmentos cervicales y torácicos*, y bilateralmente en la *sustancia gris medular* (Pahapill y Lozano, 2000); no obstante, algunos autores sugieren que algunos outputs descendentes del PPTg podrían

alcanzar incluso la zona lumbar (Winn, 1998). Alrededor de un 10% de las neuronas colinérgicas proyectan al *bulbo rostral ventrolateral*, relacionado con la regulación de la presión sanguínea, y otro 10% se cree que proyectan al *bulbo medioventral* que ha sido identificado como una zona inductora de locomoción (Inglis y Winn, 1995; Steckler y cols., 1994a; Winn y cols., 1997). También habría unas pocas neuronas colinérgicas que proyectarían a la médula espinal en el gato y la rata. Por otra parte, estas células colinérgicas envían un input considerablemente grande hacia la *porción gigantocelular del bulbo*, donde se solapan con las aferencias procedentes del PPTg-nCh, y a la *región subcoeruleal* (Inglis y Winn, 1995).

Otras regiones inervadas por el PPTg son el *núcleo reticularis pontis caudalis*, la *sustancia gris periacueductal*, los *núcleos reticulares medulares*, el *núcleo prepositus hypoglossi* y los *núcleos cerebelares profundos* (Reese y cols., 1995b); así como también *músculos orofaciales* encargados de controlar y coordinar la actividad masticatoria, lingual y facial (Fay y Norgren, 1997a, 1997b y 1997c).

En general, todas estas extensas proyecciones ascendentes y descendentes del PPTg han sido descritas en la rata, el gato y el mono. Por lo tanto, podemos decir que las conexiones de este sistema se mantienen desde el roedor hasta el primate (Reese y cols., 1995b).

2.1.4.3. Relaciones intrínsecas

Las neuronas colinérgicas y no colinérgicas del PPTg están muy entremezcladas, hay receptores colinérgicos presentes en el PPTg, y es probable que estas neuronas colinérgicas y no colinérgicas del PPTg se comuniquen entre sí. Además, hay importantes interrelaciones funcionales entre ambos grupos de neuronas. Así, las neuronas no colinérgicas reciben inputs desde elementos de los ganglios basales, y las colinérgicas proyectan a lugares de los ganglios basales y núcleos talámicos asociados.

El PPTg recibe también aferencias colinérgicas del PPTg contralateral y del LDTg ipsilateral y contralateral (Fibiger y Semba, 1988; Pahapill y Lozano, 2000; Steckler y cols., 1994a). Estos terminales colinérgicos se cree que podrían producir una potente inhibición recurrente (Pahapill y Lozano, 2000; Rye, 1997).

2.1.4.4. Resumen

Para resumir, el PPTg tiene: (a) inputs desde elementos del SRAA, del que el PPTg parece ser parte, así como de núcleos y fibras de paso (muchas de ellas sensoriales) de la médula y del tronco; (b) inputs desde el córtex motor, el estriado dorsal y el estriado ventral ; (c) outputs a cuatro grandes regiones: núcleos talámicos encargados de controlar el flujo de información hacia el córtex cerebral, núcleos de input cortical no específicos, varias zonas de output estriatal (incluyendo los colículos superiores) y estructuras del puente, el bulbo, y la médula espinal (ver figs. 3 a y 3 b); y (d) conexiones intrínsecas.

Conexiones Aferentes

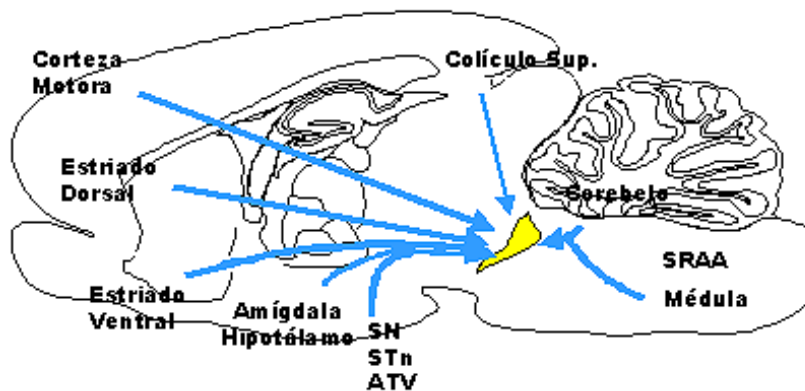


Fig. 3 a. Esquema, elaborado por nosotros, que muestra una representación sagital de las principales aferencias del núcleo PPTg, en la rata.

Conexiones Eferentes

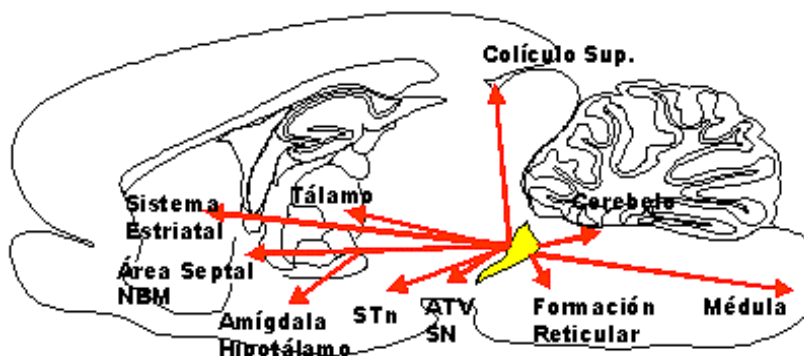


Fig. 3 b. Esquema, elaborado por nosotros, que muestra una representación sagital de las principales eferencias del núcleo PPTg, en la rata.

A través de sus inputs el PPTg recibe información desde estructuras estriatales y corticales, y mediante sus outputs este núcleo puede regular además el funcionamiento de éstas, lo que le implica en una gran variedad de procesos motores, motivacionales y cognitivos. En virtud de sus inputs sensoriales y de las conexiones con el tálamo y lugares de proyección no específicos, afecta al córtex cerebral y participa así en la modulación de la información sensorial y motora. Otras zonas que también tienen conexiones aferentes y eferentes con el PPTg son los núcleos que componen el SRAA (el LC, los núcleos del rafe, el LDTg y el propio PPTg contralateral); estas conexiones sugieren que las neuronas colinérgicas del PPTg pueden ser consideradas miembros del SRAA. Además el PPTg envía proyecciones descendentes a diversas zonas reguladoras de los procesos motores y autonómicos, y en muchos casos también recibe inputs desde estas regiones, captando la información que procesan e influyendo, a su vez, en su funcionamiento.