

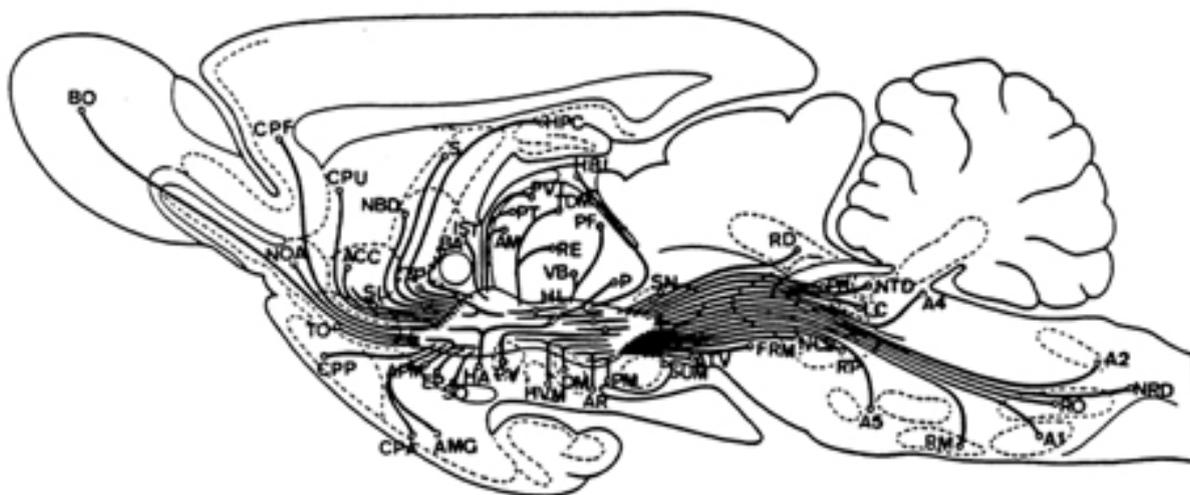
## NEUROQUÍMICA

El HPM está compuesto por un conjunto de axones dispuestos en un eje rostro-caudal desde el mesencéfalo hasta el prosencéfalo basal (PB). Este haz relaciona anatómicamente y funcionalmente diversas regiones del sistema nervioso donde puede obtenerse la conducta de AEIC (Rolls 1999), y es donde la conducta de AEIC presenta tasas de respuesta más altas y con mayor estabilidad a lo largo del tiempo (Ikemoto y Panksepp, 1999). La estimulación sostenida del HPM puede elicitar un amplio rango comportamental dirigido a la conservación homeostática del medio interno, a la preservación de la especie y a la propia supervivencia del individuo. No está claro si muchas de estas conductas son resultado de la activación de sistemas neurales separados, o bien de la activación de un único sistema motivacional general (Nader y col., 1997). No obstante, el circuito neural subyacente a la AEIC del HPM parece estar implicado en los efectos reforzantes de estímulos que ocurren de forma natural, así como en la selección adaptativa de conductas dirigidas a la consecución de fines de importancia biológica para el sujeto (Conover y Shizgal, 1994a, 1994b; Conover y col., 1994).

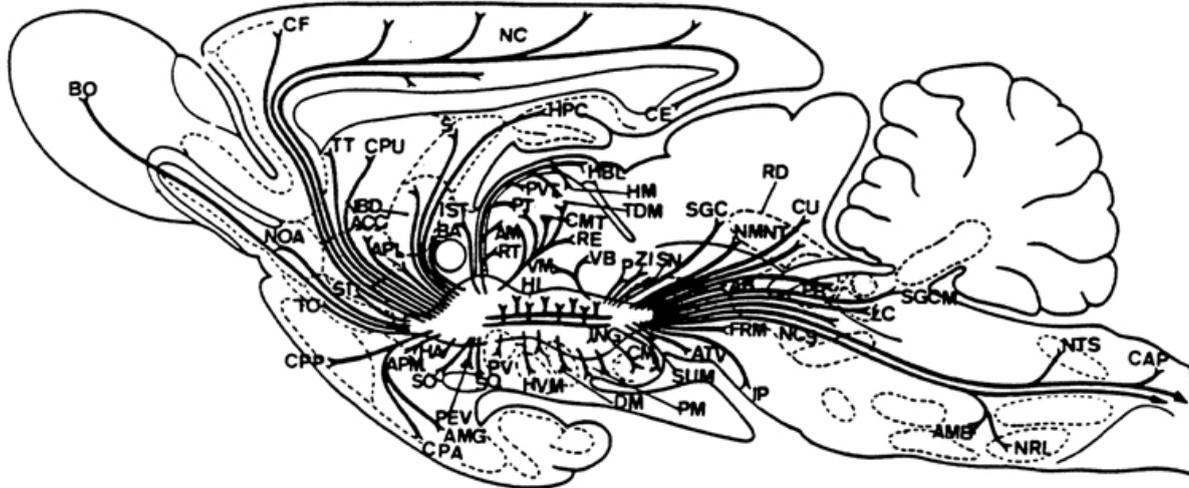
### 1.1.1 Consideraciones anatómico-funcionales

El HPM está formado por axones largos ascendentes y descendentes, que interconectan entre sí estructuras prosencefálicas y mesencefálicas, y por axones cortos que conectan regiones adyacentes. En las figuras 1, 2 y 1, 3 se representan las principales aferencias y eferencias del HPM (Nieuwenhuys y col., 1982). Se ha podido comprobar mediante técnicas de histofluorescencia que, en su trayectoria desde el tronco del encéfalo hasta sus proyecciones diencefálicas y telencefálicas, este haz contiene axones ascendentes dopaminérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos (Nieuwenhuys y col., 1982). Las neuronas noradrenérgicas conectan mayoritariamente estructuras del hemisferio contralateral mientras que las neuronas dopaminérgicas mantienen una posición mayoritariamente ipsilateral (Fuxe y col., 1985).

En referencia a las proyecciones descendentes, cabe destacar que son básicamente de naturaleza dopaminérgica (Bielajew y col., 1987), y que parecen estar muy relacionadas con la producción del efecto reforzante (Wise, 1980, Wise, 1996b). Estos axones descendentes se originan en su mayor proporción en el área septal, el hipocampo, la banda diagonal de Broca (BDB) y en las células circundantes de los islotes de Calleja (Phillips y Fibiger, 1989); aunque en menor proporción, también proceden del neostriado, del núcleo accumbens (Acc), de la corteza piriforme, de la corteza olfatoria, de la corteza orbitofrontal, del núcleo del lecho de la estría terminal (BST), de la sustancia innominata (SI), del núcleo dorsomedial del hipotálamo y de los núcleos dorsomedial y paraventricular del tálamo (Gallistel y col., 1989; Glimcher y Gallistel, 1989; Nieuwenhuys y col., 1982; Rompré y Milliaris, 1985; Stellar y Stellar, 1985).



**Fig. 1, 2.** Principales vías aferentes del HPM del cerebro de la rata. **A1, A2, A4, A5:** Grupos celulares noradrenérgicos; **Acc:** Núcleo accumbens; **AM:** Núcleo anteromedial del tálamo; **AMG:** Amígdala; **APM:** Área preóptica medial; **APL:** Área preóptica lateral; **AR:** Núcleo arqueado del hipotálamo y eminencia media; **ATV:** Área tegmental ventral; **BA:** *Bed nucleus* de la comisura anterior; **BO:** Bulbo olfatorio; **CPA:** Corteza periamigdalóide; **CPF:** Corteza prefrontal; **CPP:** Corteza prepiriforme; **CPU:** Complejo caudado-putamen; **DM:** Núcleo dorsomedial del hipotálamo; **EP:** Núcleo *entopeduncularis*; **FRM:** Formación reticular mesencefálica; **HA:** Hipotálamo anterior; **HBL:** Habénula lateral; **HL:** Hipotálamo lateral; **HPC:** Hipocampo; **HVM:** Hipotálamo ventromedial; **IST:** Núcleo intersticial de la estría terminal; **LC:** *Locus coeruleus*; **NBD:** Núcleo de la banda diagonal de Broca; **NCS:** Núcleo central superior; **NOA:** Núcleo olfatorio anterior; **NRD:** Núcleo reticular dorsal del bulbo; **NTD:** Núcleo tegmental dorsal; **P:** Núcleo posterior hipotalámico; **PB:** Núcleo parabraquial; **PF:** Núcleo parafascicular del tálamo; **PM:** Núcleos premamilares; **PT:** Núcleo paratentorial; **PV:** Núcleo paraventricular del hipotálamo; **PVT:** Núcleo paraventricular del tálamo; **RD:** Rafe dorsal; **RE:** Núcleo *reuniens* del tálamo; **RM:** Rafe *magnus*; **RO:** Rafe oscuro; **RP:** Rafe pontino; **S:** Área septal; **SI:** Substancia *innomina*; **SN:** Substancia negra; **SO:** Núcleo supraóptico; **SUM:** Área supramamilar; **TDM:** Núcleo dorsomedial del tálamo; **TO:** Tubérculo olfatorio; **VB:** Núcleo ventrobasal del tálamo. Adaptado de Nieuwenhuys et al. (1982).



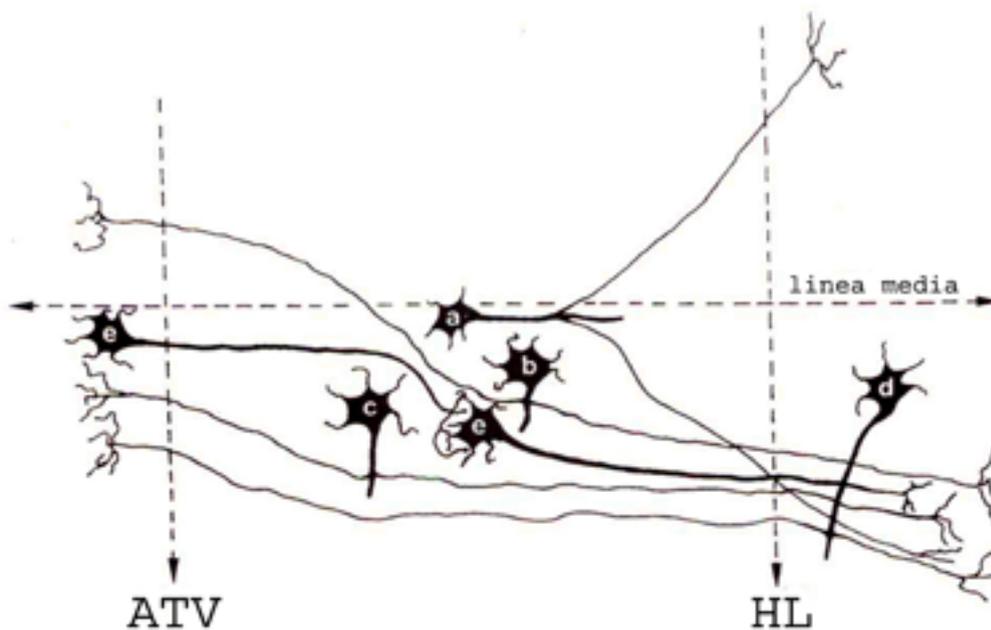
**Fig. 1, 3.** Principales vías eferentes del HPM del cerebro de la rata. **A8:** Grupos celulares no radrenérgicos; **Acc:** Núcleo accumbens; **AM:** Núcleo anteromedial del tálamo; **AMB:** Núcleo ambiguo; **AMG:** Amígdala; **APM:** Área preóptica medial; **APL:** Área preóptica lateral; **ATV:** Área tegmental ventral; **BA:** *Bed nucleus* de la comisura anterior; **BO:** Bulbo olfatorio; **CAP:** Centros autónomos preganglionares del bulbo y la médula espinal; **CE:** Corteza entorrinal; **CF:** Corteza frontal; **CM:** Cuerpos mamilares; **CMT:** Núcleo centromedial del tálamo; **CPA:** Corteza periamigdalóide; **CPP:** Corteza prepiriforme; **CPU:** Complejo caudado-putamen; **CU:** Núcleo cuneiforme; **DM:** Núcleo dorsomedial del hipotálamo; **FRM:** Formación reticular mesencefálica; **HA:** Hipotálamo anterior; **HBL:** Habénula lateral; **HL:** Hipotálamo lateral; **HM:** Habénula medial; **HPC:** Hipocampo; **HVM:** Hipotálamo ventromedial; **IP:** Núcleo interpeduncular; **IST:** Núcleo intersticial de la estría terminal; **LC:** *Locus coeruleus*; **NBD:** Núcleo de la banda diagonal de Broca; **NC:** Neocórtex; **NCS:** Núcleo central superior; **NG:** Núcleo geniculado; **NMNT:** Núcleo mesencefálico del nervio trigémino; **NOA:** Núcleo olfatorio anterior; **NRL:** Núcleo reticular lateral; **NTS:** Núcleo del tracto solitario; **P:** Núcleo posterior hipotalámico; **PB:** Núcleo parabraquial; **PEV:** Núcleo periventricular del hipotálamo; **PM:** Núcleos premamilares; **PT:** Núcleo paratenial; **PV:** Núcleo paraventricular del hipotálamo; **PVT:** Núcleo paraventricular del tálamo; **RD:** Rafe dorsal; **RE:** Núcleo *reuniens* del tálamo; **RT:** Núcleo reticular talámico; **S:** Área septal; **SGC:** Substancia gris central; **SGCM:** Substancia gris central metencefálica; **SI:** Substancia *innominata*; **SN:** Substancia negra; **SO:** Núcleo supraóptico; **SQ:** Núcleo supraquiasmático; **SUM:** Área supramamilar; **TDM:** Núcleo dorsomedial del tálamo; **TO:** Tubérculo olfatorio; **TT:** *Taenia tecta*; **VB:** Núcleo ventrobasal del tálamo; **VM:** Núcleo ventromedial del tálamo; **ZI:** *Zona incerta*. Adaptado de Nieuwenhuys et al. (1982).

La mayoría de los haces descendentes convergen en el área preóptica del hipotálamo (AP) y en el HL (Phillips y Fibiger, 1989), proyectando en mayor medida sobre el área tegmental ventral (ATV) (Fuxe y col., 1985) y, de forma más reducida, sobre el núcleo interpeduncular, la sustancia gris central, la

sustancia gris central mesencefálica, el núcleo mesencefálico del nervio trigémino, el núcleo cuneiforme, el locus coeruleus (LC), el núcleo *ambiguus*, el núcleo reticular lateral, el núcleo del tracto solitario (NTS) y sobre los centros autónomos preganglionares del bulbo y de la médula espinal.

El sustrato neural del HPM ha sido considerado clásicamente como un sistema unilateral. Una consecuencia práctica de esta idea ha sido el hecho de utilizar frecuentemente el hemisferio contralateral como control para disociar los cambios específicos producidos por la estimulación eléctrica reforzante (Huston y col., 1987; Koob y col., 1978). Recientemente, algunos datos han puesto de manifiesto interacciones interhemisféricas subyacentes a la estimulación eléctrica reforzante del HPM (Malette y Miliareisis, 1995). Estos autores proponen un modelo anatómico en el cual un número significativo de neuronas del HPM envían sus proyecciones al hemisferio contralateral [ver figura 1, 4]. De todas maneras, la expresión del gen *c-fos* [ver punto 1.1.3] se da predominantemente de forma unilateral.

**Fig. 1, 4.** Representación esquemática del modelo neural de interacción interhemisférica subyacente a la AEIC en el HPM. Datos obtenidos con estimulación eléctrica bilateral del HL inducen a pensar la existencia de: neuronas (a) que



envían proyecciones al HL ipsilateral y contralateral; neuronas (b) que envían proyecciones ascendentes al HL ipsilateral y descendentes al ATV del hemisferio contralateral; neuronas (c) con ramas ascendentes y descendentes en el mismo hemisferio que interconectan el HL con el ATV; neuronas (d) de largas ramificaciones que se proyectan a lo largo del HPM; neuronas (e) ascendentes que forman una sinapsis en el HPM. Adaptado de Malette y Miliareisis, 1995.

Se ha podido comprobar que la estimulación del HL y del ATV a lo largo del HPM resulta altamente reforzante (Rolls 1975, 1999). Algunos autores han sugerido que el circuito anatómico crítico

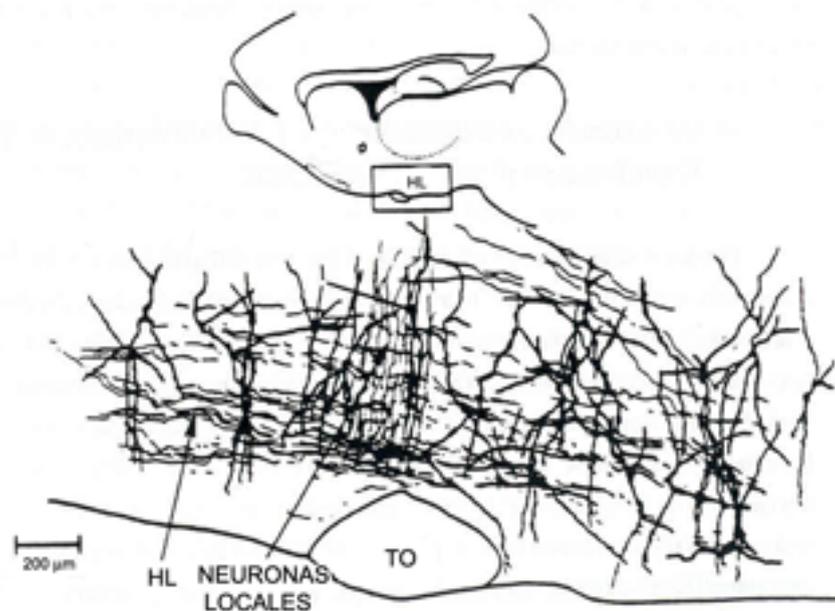
responsable de los efectos reforzantes de la AEIC del HPM es el constituido por el HL, el ATV y el estriado ventral [ver punto 1.1.2]. Parece ser que este circuito crítico se origina en el área preóptica medial (APM) y en el HL, lugar de convergencia de las aferencias descendentes de este haz. Estos axones proyectan de forma ininterrumpida hasta sinaptar con estructuras dopaminérgicas mesencefálicas, entre las que destaca el ATV. Los axones eferentes del sistema dopaminérgico mesolímbico conectan el mesencéfalo con el Acc, estructura considerada como el destino final de este circuito (Yeomans, 1990). En los siguientes apartados se describirá con mayor detalle las características anatómicas y funcionales de estas estructuras.

#### 1.1.1.1 Hipotálamo Lateral

Como hemos visto hasta ahora, la mayoría de los haces descendentes del HPM convergen en el HL (Phillips y Fibiger, 1989). Anatómicamente, el HL se puede dividir en 3 subregiones rostrocaudales que corresponden con los niveles hipotalámicos anterior (HL anterior), tuberal (HL tuberal) y mamilar (HL posterior). El HL anterior es continuo con el área preóptica lateral (APL) y está conectado medialmente con el área hipotalámica anterior y con las columnas descendentes del fórnix. Lateralmente se une a la SI y a la amígdala. El HL tuberal reemplaza al HL anterior en el nivel tuberal y es bordeado lateralmente por el tracto óptico, la cápsula interna y, más caudalmente, por el núcleo subtalámico (NST). El núcleo tuberal se encuentra insertado en el HL tuberal. Medial a la cápsula interna, se sitúan un grupo de largas neuronas que proyectan al córtex (núcleo magnocefaloso del HL). A nivel del complejo mamilar, la parte tuberal del HL es sustituida por el HL posterior, el cual se origina caudalmente con el ATV. El HL posterior está limitado medialmente por el fórnix, el tracto mamilotalámico, y el área hipotalámica posterior y se encuentra separado dorsalmente del tálamo por la zona incierta y por los campos de Forel (Heimer y col., 1995).

Las conexiones de la zona lateral del hipotálamo son extremadamente complejas, y, aunque está claro que las fibras del HPM inervan una población importante de neuronas en esta zona (Millhouse, 1979), la mayor parte de sus aferencias no se han descrito de una forma clara (Heimer y col., 1995). Diferentes estudios de trazado anterógrado de axones han puesto de manifiesto la existencia de aferencias importantes al HL desde zonas específicas de la amígdala, el septum y la formación hipocámpal. También se ha corroborado la existencia de aferencias a la zona lateral del hipotálamo desde regiones troncoencefálicas. Con este tipo de estudios, también se han podido demostrar la existencia de proyecciones difusas de la zona lateral del hipotálamo a la corteza cerebral, a la formación hipocámpal, a partes de la amígdala y del septum, a la SI, a núcleos talámicos, a las zonas periventricular y medial del hipotálamo, a numerosos grupos celulares del tronco del encéfalo y a la médula espinal. Así, por ejemplo, de las aferencias corticales provenientes del hipotálamo, la mayoría provienen del HL (Saper, 1985). En referencia a las proyecciones del HL a los núcleos talámicos, se ha podido comprobar que el HL proyecta a la habénula lateral, al núcleo paraventricular del tálamo, al núcleo reuniense, a la zona incierta y a los núcleos intralaminares (Berk y

Finkelstein, 1982; Saper y col., 1979; Simerly y Swanson, 1988; Swanson, 1976). Estos grupos celulares talámicos podrían servir de relevo a las proyecciones del HL a la formación hipocampal, amígdala, septum, CPF y Acc. Asimismo el HL también envía proyecciones a amplias regiones troncoencefálicas y muchas de estas conexiones son bidireccionales. Estas regiones troncoencefálicas incluyen a los núcleos de relevo de la información sensorial visceral dirigida al prosencéfalo como el núcleo del tracto solitario y el núcleo parabraquial, y a los núcleos involucrados en la mediación de los mecanismos de control somatomotor, como el ATV y la sustancia negra (SN), la sustancia gris periacueductual (SGP), la región motora mesencefálica, el LC y varios núcleos del rafe (Saper y col., 1979; Swanson, 1976). Finalmente destacar, que el HL envía proyecciones directas a la médula espinal distribuidas de tal manera que pueden modular los mecanismos espinales sensorial, motor y autónomo (Hosoya y Matsushita, 1983).



**Fig. 1, 5.** Esquema de una tinción de Golgi de las neuronas del HPM en la región del HL. Podemos observar en la figura la complejidad celular del HPM y la gran cantidad de interconexiones y proyecciones de sus neuronas con otras zonas hipotalámicas, como las zonas dorso-ventrales, medio-laterales y rostro-caudales (CA: comisura anterior, HPM: haz prosencefálico medial, HL: hipotálamo lateral, TO: tracto olfatorio). Adaptado de Stellar y Stellar (1985).

Funcionalmente, diversos trabajos experimentales han relacionado el HL con la regulación del estado conductual y los mecanismos de arousal cerebral (Swanson, 1987; Swanson, 2000). De este modo, se ha podido comprobar que la estimulación del HPM a nivel del HL además de elicitar conductas de acercamiento apetitivo, conductas consumatorias y de ser reforzante en sí misma, es capaz de inducir activación cortical (Ikemoto y Panksepp, 1999). Diversos autores han sugerido que ciertas variables

contextuales pueden moldear las manifestaciones conductuales inducidas por un arousal artificial (AEIC del HL), y que éste, a su vez, parece ser un sistema de control conductual funcionalmente unitario (Valenstein y col., 1970). Así, se ha podido comprobar que la inducción de arousal mediante la AEIC del HL parece facilitar las tendencias conductuales incondicionadas de búsqueda y anticipación de refuerzos en el ambiente (Panksepp, 1981, 1998). La actividad de este sistema hipotalámico podría expresarse en la elaboración de expectativas y en la génesis de estados de vigilancia óptimos, así como en la activación de tendencias conductuales de acercamiento a estímulos determinados y de exploración del ambiente, ejerciendo una modulación importante de las funciones cognitivas y de los sistemas sensoriomotores (Panksepp, 1981).

#### 1.1.1.2 Núcleo accumbens y área tegmental ventral

Mogenson y colaboradores (1980) sugirieron que diversas estructuras localizadas a lo largo del HPM podrían ser esenciales para el desarrollo de conductas de búsqueda de diferentes tipos de refuerzos, y de conductas de evitación de estímulos que pudieran entorpecer la adaptación y la supervivencia del sujeto, siendo el Acc el componente clave principal de este interfaz neural entre los sistemas límbico y motor. Anatómicamente, el Acc se puede dividir en 2 subregiones claramente diferenciadas en sus conexiones (German y Manaye, 1993; Heimer, y col., 1991; Zahm y Heimer, 1992): la parte ventromedial (*shell* en inglés) y la parte dorsolateral (*core* en inglés). La región ventromedial del Acc envía proyecciones eferentes a la zona ventromedial del pálido ventral (PV), al BST, al núcleo amigdaloides central, al área sublenticular, al APL, al HL, al núcleo entopeduncular (EP), al ATV, a la *pars* compacta de la SN mediodorsal, a la formación reticular mesopontina y a la SGP (Ikemoto y Panksepp, 1999). La parte dorsolateral del Acc envía proyecciones eferentes a la zona dorsolateral del PV, al EP, a la parte lateral del ATV y a la SN (Ikemoto y Panksepp, 1999). Hay que destacar que esta división anatómica entre la subregión ventromedial (*shell*) y la subregión dorsolateral (*core*) se da en las tres cuartas partes del núcleo, en la parte más rostral se puede localizar el denominado polo rostral (Heimer y col., 1995).

El Acc recibe importantes aferencias dopaminérgicas de neuronas cuyos somas se encuentran localizados en la región ventromedial del mesencéfalo (A10), principalmente de aquellas ubicadas en el ATV (Moore y Bloom, 1978; Ikemoto y Panksepp, 1999). El ATV, por su parte, recibe aferencias prosencefálicas del CPF, del Acc, del BST, de la BDB, de la SI, del APL y del HL (Oades y Halliday, 1987; Phillipson, 1979). Asimismo recibe proyecciones troncoencefálicas de los colículos superiores, de la SN, del rafe dorsal, del núcleo parabraquial y del núcleo dentado del cerebelo. En la figura 1, 6 se representa este sistema dopaminérgico mesolímbico. Aunque las sinapsis dopaminérgicas en el Acc y en el complejo caudado-putamen muestran similitudes en las organizaciones citoarquitectónicas, estas regiones reciben aferencias y eferencias diferentes (Heimer y col., 1995). Esta diversidad de conexiones anatómicas parece ser la causa de las diferencias funcionales entre ambas regiones, incluyendo las referentes a los efectos relacionados con el refuerzo, claramente dependientes de circuitos dopaminérgicos

donde participa el Acc, y no otros terminales dopaminérgicos como los localizados en el estriado dorsal (Broekkamp, y col., 1975; Cador, y col., 1991; Carboni y col., 1989; Carr y White, 1986).

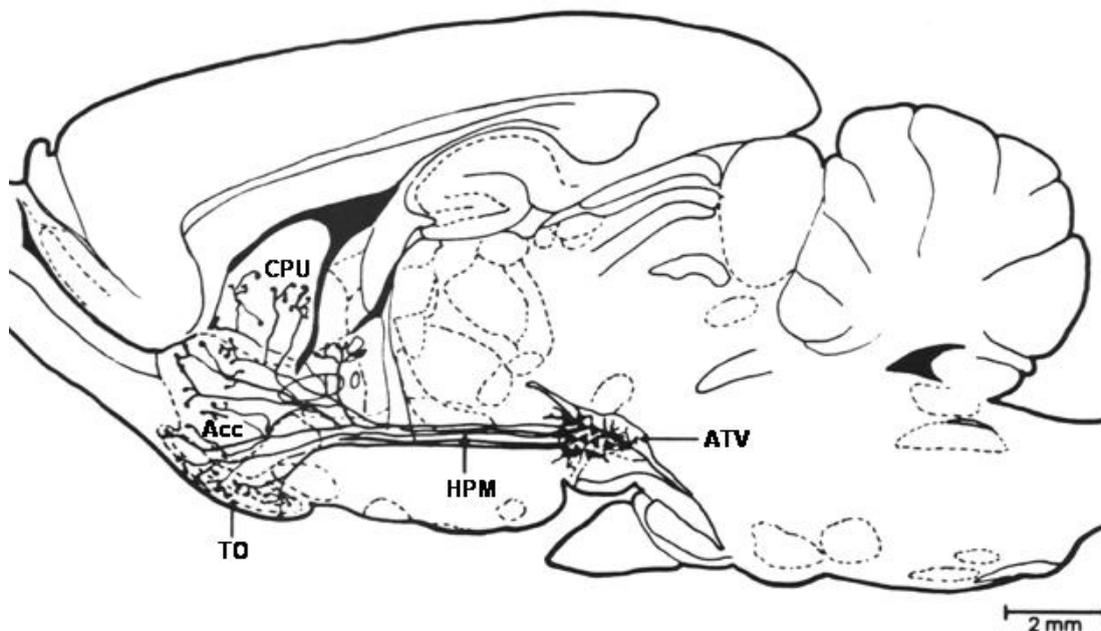


Fig. 1 ,  
6. Sistema dopaminérgico mesolímbico. Acc: núcleo accumbens; ATV: área tegmental ventral; CPU: complejo caudado-putamen; HPM : haz proencefálico medial; TO : tubérculo olfatorio. Adaptado de Yeomans (1990).

Es posible concluir que las neuronas del ATV parecen tener las propiedades anatómicas y fisiológicas ideales para codificar cómo una determinada señal puede llegar a guiar la adquisición de la información relevante para la consecución de metas que resultan de gran importancia para un organismo (Miller, 2000). Inicialmente, las neuronas del ATV se activan ante la presentación de refuerzos no predecibles (Mirenowicz, y Schultz, 1994,1996). Con la experiencia, éstas neuronas se activan ante las claves que predicen el refuerzo y no ante los propios refuerzos (Schultz y col., 1993; Schultz y Dickinson, 2000). Estas respuestas neurales disminuyen con la experiencia, posiblemente debido a que puedan trasladarse al contexto ambiental inicial que precedía la aparición del refuerzo (Schultz, 1998). Las neuronas del ATV son también inhibidas cuando un refuerzo esperado es suprimido (Hollerman y Schultz, 1998); esto codifica el grado por el cual un refuerzo, o una clave que predice un refuerzo, puede llegar a resultar sorprendente (Miller, 2000).

### 1.1.2 Características electrofisiológicas y neuroanatómicas del circuito crítico directamente activado por la AEIC del HPM

Gran parte de la investigación del substrato nervioso del refuerzo ha ido dirigida hacia la identificación del sistema directamente activado por la AEIC del HPM (Gallistel y col., 1981; Shizgal, 1989; Shizgal y Murray, 1989; Yeomans, 1988). Diferentes trabajos han aportado evidencias que sugieren que, como mínimo, algunas de las neuronas directamente activadas por la AEIC se localizan en el PB (Arvanitogiannis y col., 1996a; Murray y Shizgal, 1996b). A continuación se describirán las principales características electrofisiológicas y anatómicas de estas neuronas.

Tal como hemos visto, el HPM se caracteriza por un gran solapamiento entre las vías que proporcionan las aferencias y aquellas que proporcionan las eferencias a este complejo haz axonal, dificultando el estudio de las relaciones existentes entre un determinado efecto conductual, como es el caso de la AEIC, y una población neuronal concreta. De todas maneras, diferentes trabajos psicofisiológicos parecen demostrar que las neuronas directamente activadas por la AEIC del HPM son pequeñas [ 0.3 y 1.5  $\mu$ m] (Milner, 1991; Rompré y Shizgal, 1986; Stellar y Stellar, 1985; Stellar, 1990, Yeomans, 1990), con axones mielinizados (Bielajew y Shizgal, 1982b), con períodos refractarios cortos [ver tabla 1, 1] (Bielajew y Shizgal, 1982b, 1986; Murray y Shizgal, 1996b, 1996c; Yeomans, 1975, 1979), con velocidades de conducción relativamente rápidas [ver tabla 1, 2] (Bielajew y Shizgal, 1982a, 1986; Murray y Shizgal, 1994, 1996b, 1996c; Shizgal y col., 1980), descendentes hacia el mesencéfalo (Bielajew y Shizgal, 1986; Boye y Rompré, 1996; Flores y col., 1997; Lepore y Franklin, 1996) y asimétricas (Gallistel y col., 1985). Recientemente, Gallistel y colaboradores (1996) han propuesto que estas neuronas podrían ser bipolares, y que podrían estar extensivamente colateralizadas, además de localizarse (tanto el soma como la mayoría de sus terminales) en una posición caudal al HPM diencefálico.

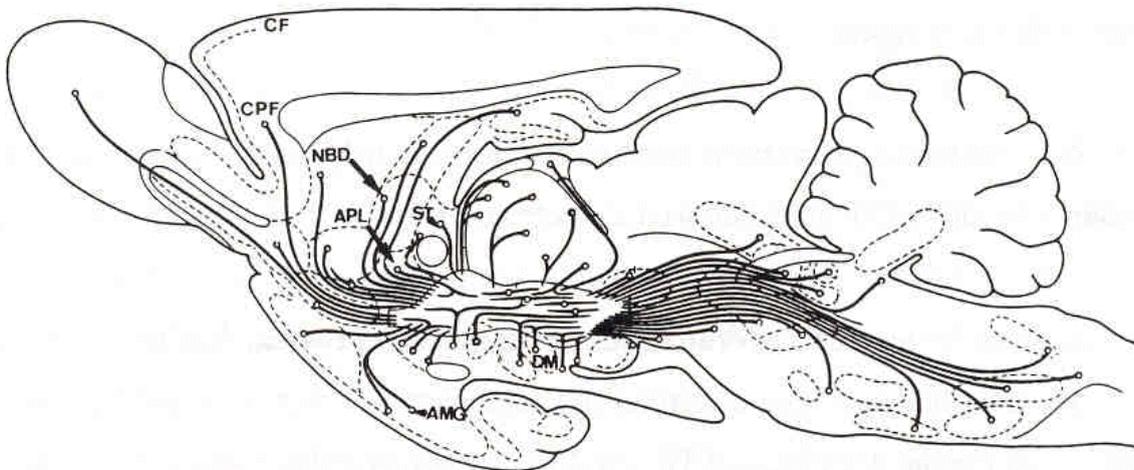
Población axonal	períodos refractarios
Axones mielínicos sensibles a la atropina	0.4 a 0.8 mseg
Axones mielínicos insensibles a la atropina	0.7 a 1.2 mseg
Axones dopaminérgicos	1.2 a 5 mseg
Axones amielínicos dopaminérgicos	1.2 a 5 mseg

**Tabla 1, 1.** Períodos refractarios de las poblaciones axonales directamente activadas por la AEIC del HPM.

En general, existe un acuerdo bastante unánime sobre las propiedades electrofisiológicas de las neuronas activadas directamente mediante la AEIC (Shizgal y Murray, 1989), no obstante la localización de los somas y la morfología de sus axones es, hoy por hoy, materia de controversia (Gallistel y col., 1996; Malette y Miliareisis, 1995). Aunque la AEIC del HPM parece deberse a la activación de un haz que transcurre entre el HL y el ATV (Murray y Shizgal, 1996c; Shizgal y col., 1980), también se ha podido comprobar la existencia de un segundo sistema de axones de períodos refractarios largos que se activa a intensidades de corriente elevadas, y que posee unas propiedades de excitabilidad propias de los axones

de las células dopaminérgicas mesencefálicas del HPM (Yeomans, 1990, Murray y Shizgal, 1994). Estos datos apoyan la posibilidad de que las neuronas dopaminérgicas formen parte del conjunto de fibras directamente activado por la AEIC (Murray y Shizgal, 1994). No obstante, no existen evidencias concluyentes a favor de que las neuronas dopaminérgicas constituyan el componente crítico de las fibras directamente activadas por la AEIC (Miliaressis y col., 1991). Por otro lado, también se ha podido comprobar la existencia de una vía más caudal, ubicada entre el tegmento ventral y el rafe dorsal que podría contener algunos de los axones directamente estimulados con la AEIC del HPM (Yeomans, 1990). En la figura 1, 7 se muestran algunas de las localizaciones específicas que se han propuesto como posible origen de las fibras responsables del efecto reforzante de la AEIC del HPM (Rompré y Shizgal, 1986; Stellar y Stellar, 1986; Yeomans, 1982).

**Fig. 1, 7.** Posible lugares de origen y/o ría de las vías descendentes del HPM, consideradas como posibles candidatos para llevar la señal reforzante. AMG: amígdala; APL: área preóptica lateral; CF: córtex frontal; CPF: córtex pre frontal; DM: núcleo dorsomedial del hipotálamo; NBD: núcleo de la banda diagonal de Broca; ST: estria terminal.

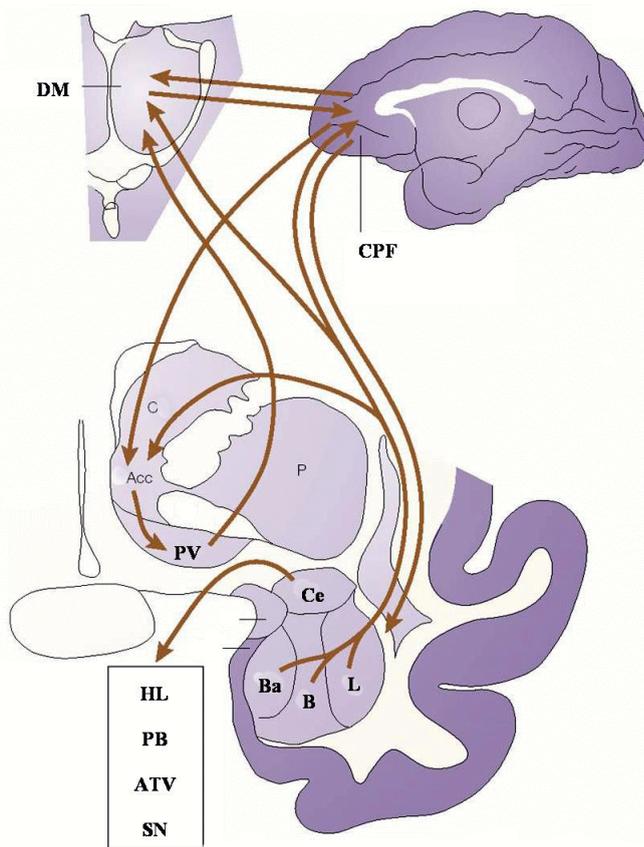


Población neuronal	Velocidad de conducción
axones de conducción rápida	2.4 a 10.0 m/seg
axones de conducción lenta	0.8 a 3.0 m/seg

**Tabla 1, 2.** Poblaciones neuronales de conducción rápida y lenta, activadas directamente mediante la AEIC del HPM.

Una de las estructuras que podría dar origen a las fibras directamente activadas por la AEIC del HPM es la **amígdala**. Anatómicamente, esta estructura da lugar a las fibras descendentes del HPM y se encuentra ampliamente conectada con el HL (Pitkänen, 2000). Concretamente, se ha descrito que el HL está conectado recíprocamente con el núcleo basal, el núcleo central, el núcleo medial, el núcleo cortical anterior y el córtex periamigdalino (Pitkänen y col., 1997; Jolkkonen y Pitkänen, 1998). De la misma

forma, el HL envía proyecciones al área amígdalohipocampal y al núcleo cortical posterior, y recibe aferencias del núcleo del tracto olfatorio lateral (Pitkänen, 2000). Diferentes estudios electrofisiológicos han puesto de manifiesto que muchas de las neuronas amigdalinas poseen características electrofisiológicas similares a las mostradas por las fibras directamente estimuladas por la AEIC del HPM (Hunt y McGregor 1998). Incluso existen evidencias que sugieren que la amígdala podría participar en la activación del circuito del refuerzo del HPM (Rolls, 1999). Además, la amígdala se encuentra funcionalmente implicada en el aprendizaje de asociación entre estímulos y refuerzos (Baxter y Murray, 2000, 2002; Easton y Gaffan, 2000; Rolls, 1999, 2000). No obstante, a pesar de que la estimulación concurrente del HL aumenta las tasas de AEIC elicidadas desde la amígdala, se ha podido comprobar que las lesiones electrolíticas de esta estructura no han mostrado tener efectos importantes sobre la AEIC del HL (Waraczynski y col., 1990).



**Fig. 1, 8.** Relaciones anatómicas del complejo basolateral y del núcleo central de la amígdala en monos. Cada uno de los núcleos del complejo basolateral proyectan directamente sobre el núcleo accumbens. Además, el complejo basolateral está recíprocamente conectado con el córtex prefrontal orbital y medial. El núcleo central de la amígdala proyecta a numerosas estructuras del HPM. Acc: núcleo accumbens, B: núcleo basal de la amígdala, Ba: núcleo basal accesorio de la amígdala, C: caudado; Ce: núcleo central de la amígdala; CPF: córtex prefrontal; HL: hipotálamo lateral; L: núcleo lateral de la amígdala; P: putamen; PB: prosencéfalo basal; PV: pálido ventral; SN: sustancia negra. Modificado de Baxter y Murray, (2002).

Otr

as estructuras que se han sugerido como el origen de las fibras responsables del efecto reforzante producido por la AEIC

del HPM han sido el **núcleo dorsal del hipotálamo** (Robertson, 1989; Rompré y Boye, 1989; Rompré y Miliaressis, 1985), las neuronas de la **BDB** (Gallistel y col., 1985; Phillipson, 1979; Rompré y

Shizgal, 1986), el **BST** (Phillipson, 1979; Rompré y Shizgal, 1986; Shizgal y Murray, 1989), el **APM** (Gallistel y col., 1985; Swanson, 1976), e incluso las propias neuronas intrínsecas de la vía del HPM (Stellar y Neeley, 1982; Swanson, 1976), tanto a nivel del **APL** (Huston y col., 1987; Murray y Shizgal, 1996a, 1996b; Rompré y Shizgal, 1986; Waraczynski, 1988), como a nivel del **HL** (Nassif y col., 1985). Tampoco se puede descartar el posible papel funcional de las vías más caudales del HPM en el origen de los axones responsables del efecto reforzante de la AEIC. De este modo, se ha demostrado que después de la lesión del **núcleo pedunculopóntico tegmental** (PPTg) se altera el efecto reforzante de la AEIC del HPM (Lepore y Franklin, 1996; Waraczynski y Shizgal, 1995).

En resumen, parece ser que el origen de las fibras responsables del efecto reforzante de la AEIC del HPM está constituido por diversas localizaciones a lo largo de la trayectoria de las fibras que unen el APL y la SGP, incluyendo a estructuras como la amígdala, la zona hipotalámica anterior, las neuronas intrínsecas de la propia vía, así como otros núcleos más rostrales. Además, las conexiones interhemisféricas en esta vía también podrían constituir un elemento de gran importancia en el sustrato nervioso directamente activado por la AEIC (para una revisión ver Malette y Miliareisis, 1995).

### 1.1.3 Activación cerebral de regiones asociadas con la AEIC del HPM

Diferentes trabajos experimentales, mediante la técnica de la 2-dexosigluosa (2-DG), han observado que el patrón de cambios en la actividad metabólica asociada a la estimulación eléctrica de las diferentes partes del HPM es muy similar (Gallistel y col., 1985; Stellar, 1990; Yeomans, 1982). No obstante, parecen existir diferencias en los patrones de activación metabólica del ATV y de la sustancia negra *pars compacta* (SNc) (Porrino, 1987 cfr Stellar, 1990). De todas maneras, la estimulación de estas últimas localizaciones activa, de forma similar a como lo hace la AEIC del HPM, ciertas zonas cerebrales como el Acc y el septum lateral (Stellar, 1990). De cualquier modo, si comparamos la AEIC del ATV/SNc y la AEIC del HPM, en el primer caso se pueden producir cambios metabólicos en los dos hemisferios, mientras que la AEIC del HPM sólo produce cambios ipsilaterales en estructuras como el septum, el BST, el APM y el HL (Gallistel y col., 1985). Bielajew y Harris (1991), utilizando el método histoquímico de la citocromo oxidasa, han encontrado asimetrías metabólicas resultantes de la estimulación del HL, principalmente en el Acc y en el septum lateral. Por otro lado, se ha podido comprobar que 1 hora de AEIC del HL administrada consecutivamente durante 10 días genera cambios en la actividad del enzima glucógeno fosforilasa (enzima que regula el proceso de glucogenólisis y que parece estar relacionado con los niveles centrales de glucógeno y con la actividad cerebral general) en la BDB, en el caudado y en la habénula (Konkle y col., 1999).

La expresión neural de *Fos*, el producto protéico del proto-oncogen *c-fos*, se ha utilizado como un marcador de alta resolución para la señalización de las vías polisinápticas en el sustrato nervioso del refuerzo. El gen *c-fos*, es un miembro de un pequeño grupo de genes denominados “*immediate early*

*genes*”, y se expresa de forma rápida en neuronas en respuesta a una gran variedad de cambios fisiológicos y patológicos (para una revisión ver Hughes y Dragunow, 1995). Esta técnica inmunohistoquímica de expresión neural de *Fos* se ha combinado con otros métodos adicionales de tinción para proporcionar información acerca de la morfología, proyecciones y características neuroquímicas de las células activadas mediante la AEIC. No obstante, se ha de ir con cautela debido a que la interpretación de los resultados de la expresión de *Fos* viene determinada por 3 factores fundamentales que deben tenerse en cuenta:

(1) Este método inmunohistoquímico no puede distinguir entre neuronas relacionadas con el efecto reforzante de la AEIC del resto de neuronas estimuladas (Arvanitogiannis y col., 1996a).

(2) La inducción de la proteína *Fos* podría ocurrir tanto en las neuronas activadas transinápticamente como en las neuronas activadas antidrómicamente (Sagar, y col., 1988). Por lo tanto, la población de células marcadas mediante esta técnica podría incluir a las células activadas directamente por la AEIC del HPM, a las neuronas pertenecientes a otros estadios del circuito relacionado con el refuerzo y a las neuronas relacionadas con otras funciones. Diversos estudios han mostrado la inducción nuclear de la proteína *Fos* en estructuras cuya lesión no disminuye los efectos reforzantes de la AEIC (Johnson y Stellar, 1994b; Waraczynski, 1988; Waraczynski y col., 1990).

(3) Es posible que las fibras directamente activadas no expresen *Fos* en respuesta a la estimulación reforzante del HPM. Por tanto, el no observar expresión del gen *c-fos* en una estructura no quiere decir que dicha estructura no forme parte del substrato directamente activado mediante la AEIC.

No obstante, la técnica inmunohistoquímica de la expresión del gen *c-Fos* ofrece ventajas significativas sobre otros métodos usados previamente en el estudio electrofisiológico de la AEIC del HPM. De este modo, comparando esta técnica con la autoradiografía de la 2-DG, la expresión de *c-fos* proporciona un patrón de activación con una resolución mayor que la proporcionada por la técnica de 2-DG (Gallistel y col., 1985; Porrino y col., 1984). Ambos tipos de técnicas parecen describir la actividad en los contactos sinápticos excitatorios, no obstante la técnica de expresión de *c-fos* parece reflejar mejor la activación antidrómica de los somas (Arvanitogiannis y col., 1996a).

Existen múltiples evidencias experimentales que muestran que muchas de las estructuras localizadas a lo largo del HPM expresan la proteína *Fos* después de la AEIC, de forma especial en el hemisferio ipsilateral al electrodo de estimulación [ver tabla 1, 3]. Estos datos concuerdan con los estudios basados en el método de la 2-DG, dado que éste último ha mostrado que muchas de las neuronas que unen regiones mesencefálicas y prosencefálicas se activan tanto durante la AEIC del HL, como durante la AEIC del ATV. Desafortunadamente, debido a la amplia zona de activación que producen este tipo de técnicas, ni los estudios de *c-fos* ni de 2-DG pueden explicitar, por sí mismos, la localización anatómica de las neuronas responsables del efecto reforzante de la AEIC del HPM (Nakahara y col., 2001).

Trabajo	Localización electrodo de AEIC	Zonas activadas	Método utilizado
Arvanitogiannis y col., 1996a	HL	Acc, Amígdala, APL, APM, <i>claustrum</i> , estriado dorsal, HL, BST, PV, septum y SI.	<i>Fos</i>
Arvanitogiannis y col., 1997	HL	ATV, HL posterior, núcleo arqueado, núcleo parabraquial, LC, rafe dorsal, PPTg, SGP.	<i>Fos</i>
Flores y col., (1997)	HL y ATV	APL, ATV, hipotálamo dorsomedial, HL anterior, HL posterior, BST, núcleo paraventricular del hipotálamo, SI, tubérculo olfatorio.	<i>Fos</i>
Hunt y McGregor, (1998)	HL	Acc, amígdala central, APL, APM, ATV, campos retrorubrales, CPFm, habénula lateral, hipotálamo dorsomedial, HL, LC, BST, núcleo paraventricular del hipotálamo, y septum lateral.	<i>Fos</i> + TH
Ackermann y col., 2001	HPM	Caudado, córtex cingulado, córtex orbital, córtex olfatorio, CPFm, CS, córtex sensorial, córtex motor, núcleos límbicos del prosencéfalo y del mesencéfalo relacionados con el HPM, núcleos talámicos, núcleo pretectal.	<i>Fos</i> + 2-DG
Nakahara y col., 2001	HPM	LDTg y PPTg	<i>Fos</i> + CAT y GABA

**Tabla 1, 3.** Expresión neural de la proteína Fos después de la AEIC del HPM Acc: núcleo accumbens; APL: área preóptica lateral; APM: área preóptica medial; ATV: área tegmental ventral; CAT: colina acetiltransferasa; CPFm: córtex prefrontal medial; CS: colículo superior; 2-DG: 2-desoxiglucosa; HL: hipotálamo lateral; HPM: haz prosencefálico medial; LC: locus coeruleus; LDTg: núcleo tegmental laterodorsal; PPTg: núcleo pedunculo pónico tegmental; SGP: sustancia gris periacueductal; SI: sustancia innominata; TH: tiroxina hidroxilasa.

#### 1.1.4 Neuroquímica

Hasta el momento se ha intentado caracterizar anatómica y electrofisiológicamente a las neuronas directamente implicadas en la AEIC del HPM, así como determinar el posible lugar de origen de las fibras

responsables de los efectos reforzantes de la AEIC de este sistema. Otro aspecto a destacar es el estudio de los parámetros de la respuesta bioquímica y de las sustancias transmisoras implicadas en el efecto reforzante producido por dicha estimulación. En un principio, surgió la hipótesis de que la AEIC del HPM se debía a la activación de los axones catecolaminérgicos que pasaban por este conjunto de fibras. Concretamente, los axones dopaminérgicos se convirtieron en unos buenos candidatos para poder explicar los efectos reforzantes de la AEIC del HPM (Phillips y Fibiger, 1978; Wise, 1978). Posteriormente, fueron surgiendo diferentes evidencias experimentales que intentaban relacionar otros sistemas de neurotransmisión con el efecto reforzante producido por la AEIC.

#### 1.1.4.1 Noradrenalina

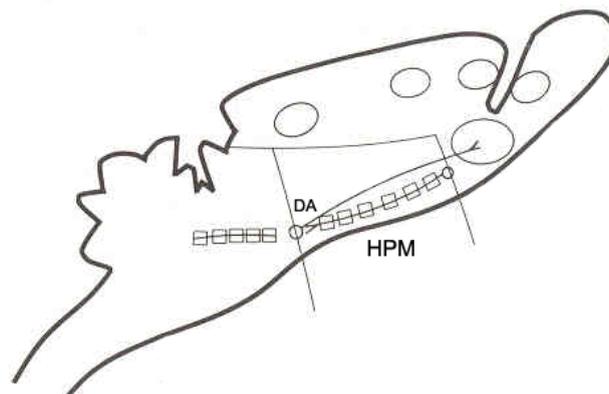
Existe un acuerdo general sobre el hecho que las manipulaciones farmacológicas de los sistemas de transmisión catecolaminérgicos pueden alterar los patrones de la AEIC (Rolls, 1999). A partir de los años 60 surgieron diversos trabajos que proponían a los sistemas noradrenérgicos como los mediadores de los efectos reforzantes de la estimulación cerebral (Crow, 1972; Micco, 1974; Stein y Seifter, 1961; Ritter y Stein, 1973). No obstante, trabajos posteriores demostraron que estos sistemas noradrenérgicos no son los responsables del efecto reforzante producido por la AEIC del HPM (Bielajew y Shizgal, 1986; Cooper y col., 1974; Corbett y Wise, 1980; Gallistel y col., 1981; Shizgal y col., 1980; Wise, 1978; Yeomans, 1995a), sino que cumplen un papel modulador a través de sus conexiones con los sistemas dopaminérgicos, que se han relacionado de forma más directa con este sistema de refuerzo (Corbett y Wise, 1980; Fibiger y Phillips, 1988; Ikemoto y Panksepp, 1999; Milner, 1991; Stellar, 1990; Wise y Rompré, 1989).

#### 1.1.4.2 Dopamina

Son múltiples los trabajos que han sugerido la implicación de la dopamina (DA) en los efectos reforzantes producidos por la estimulación eléctrica del HPM (Garris y col., 1999; Ikemoto y Panksepp, 1999; Nakahara y col., 2000; Shizgal y Murray, 1989; Wise, 1982, 1996a, 1996b; Wise and Bozarth, 1984). En general, las estructuras mesencefálicas donde se ubican los cuerpos celulares dopaminérgicos y sus proyecciones telencefálicas constituyen las zonas más importantes donde se pueden obtener tasas estables de AEIC (Corbett y Wise, 1980; Crow, 1972; Phillips 1989) [ver figura 1, 9].

La estimulación eléctrica reforzante del HPM incrementa los niveles de DA en el Acc tanto si los animales se autoadministran la corriente estimulante (Blaha y Phillips, 1990; Phillips y col., 1992; Rada y col., 1998; Taber y Fibiger, 1995) como si es el experimentador el que la proporciona (Gratton y col., 1988; Hernández y Hoebel, 1988; Rada y col., 1998). Existen evidencias experimentales que demuestran que la AEIC del HPM puede inducir un incremento de la síntesis intraneuronal de DA en las regiones terminales dopaminérgicas (Fiorino y col., 1993; Nakahara y col., 1992), siendo su efecto fundamentalmente bilateral (Fibiger y col., 1987; Yadin y col., 1983). También se ha podido demostrar que

la AEIC del HPM incrementa la actividad metabólica en muchas de las áreas de proyección de las vías dopaminérgicas (Esposito y col., 1984; Porrino y col., 1984, 1990). Diversas evidencias experimentales apoyan la idea que las neuronas directamente estimuladas por la AEIC de HPM se integran, en algún nivel del circuito, con las proyecciones dopaminérgicas ascendentes para formar una vía común para todo tipo de refuerzos (Brown y col., 1992; Graybiel y col., 1990; Hope y col., 1992; Koob y Bloom, 1988; Nguyen y col., 1992; Norman y col., 1993; Persico y col., 1993).



**Fig. 1, 9.**

s donde se puede  
y su relación

Localizaciones  
obtener AEIC  
sináptica con

las células dopaminérgicas. DA: dopamina; HPM: Haz prosencefálico medial. Modificado de Yeomans, (1990).

Por otra parte, se ha podido comprobar que las lesiones selectivas de las neuronas dopaminérgicas disminuyen la conducta de AEIC (Fibiger y col., 1987; Phillips y Fibiger, 1989). Se ha demostrado también cómo la manipulación farmacológica de la neurotransmisión dopaminérgica tiene efectos significativos sobre la conducta de AEIC (Corbett, 1990; Fouriez y Wise, 1976; Franklin, 1978; Gallistel y Freyd, 1987; Hunt y col., 1994; Stellar y col., 1983). Los agonistas y antagonistas dopaminérgicos, respectivamente, facilitan y deterioran la conducta de AEIC del HPM, efectos que parecen estar mediados por el Acc (Colle y Wise, 1988; Mogenson y col., 1979; Stellar y Corbett, 1989; Stellar y col., 1983).

Otros trabajos han estudiado los diferentes subtipos de receptores para la DA y su relación con los sistemas de refuerzo cerebral. De esta forma se ha visto que la administración de agonistas  $D_1$  en el Acc facilita la conducta de AEIC del HL y del ATV, mientras que la activación de los receptores  $D_2$  parece tener efectos opuestos (Singh y col., 1997b). No obstante, evidencias recientes parecen indicar que el efecto facilitador de determinadas sustancias (por ejemplo, la cocaína) sobre la AEIC requiere la activación de ambos tipos de receptores (Kitai y col., 1999). Otros estudios han mostrado que la administración de agonistas selectivos de los receptores  $D_3$  y  $D_4$  en el Acc o en el ATV no parece tener efecto sobre la AEIC

(Nakajima y Patterson, 1997). No obstante, los resultados obtenidos por Panagis y Spryaki (1996) sugieren que tanto los receptores  $D_1$  y  $D_2$  como los  $D_3$  se encuentran claramente implicados en los efectos de la AEIC.

Como hemos descrito en el punto 1.1.2, el circuito crítico en la producción del efecto reforzante de la AEIC del HPM parece involucrar a las fibras descendentes provenientes del HL que llegan hasta el ATV, donde sinaptan con neuronas que liberan DA en el Acc. Un hecho que respalda estas consideraciones es que diferentes estudios farmacológicos han mostrado que la autoadministración de drogas psicoestimulantes como la anfetamina y la cocaína incrementa la liberación de DA en el Acc (Di Chiara y col., 1995; Koob y LeMoal, 1997; Koob y Nestler, 1997; Wise, 1996a) y de forma paralela aumentan la tasa de AEIC (Blaha y Phillips, 1990; Colle y Wise, 1988; Milner, 1991; Rolls, 1999) [ver figura 1, 10].

A pesar de todas las evidencias comentadas hasta el momento, existen resultados que han cuestionado el papel crítico de la DA en los efectos reforzantes de la AEIC del HPM, sugiriendo que su función podría ser indirecta (Colle y Wise, 1988; Gallistel y Freyd, 1987; Gallistel y col., 1981; Johnson y Stellar, 1994; Kruk y col., 1998; Miliaressis y col., 1991; Milner, 1991; Stellar, 1990; Phillips y Fibiger, 1989; Yeomans, 1990). No obstante, se ha podido comprobar muy recientemente tanto en ratas (Garris y col., 1999) como en ratones (Yavich y Tiihonen, 2000) que sólo si la estimulación reforzante del HPM provoca un aumento de DA extracelular en el Acc los sujetos experimentales son capaces de aprender la conducta de AEIC.

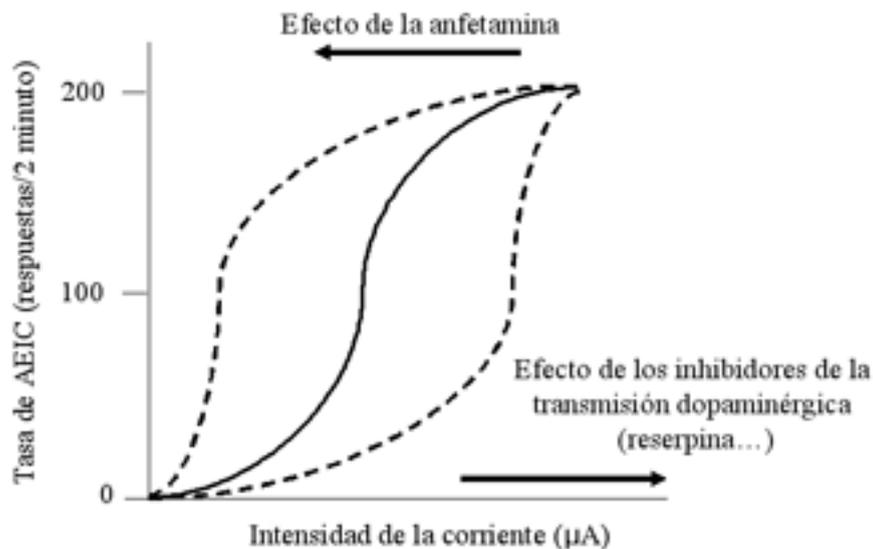


Fig. 1, 10.

Función de

tasa-intensidad para la conducta de AEIC. Las drogas, como la anfetamina, que facilitan la neurotransmisión dopaminérgica desplazan la función a la izquierda, mientras que las que dificultan esta transmisión, como la reserpina, la desplazan a la derecha. Adaptado de Robbins y Everitt, (2003).

En resumen, a pesar de que la activación de las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas parece

ser una condición necesaria para la AEIC del HPM (Garris y col., 1999; Rolls, 1999), la liberación de DA se da durante los ensayos iniciales de AEIC, atenuándose de forma progresiva con la estimulación continua (Garris y col., 1999; Kilpatrick y col., 2000; Miliareisis y col., 1991). Esto corrobora los resultados mostrados por Rebec y colaboradores donde se daba una liberación dopaminérgica en el Acc en ratas expuestas de forma transitoria a ambientes nuevos (Rebec y col., 1997). Parece ser que la DA modula la transmisión que relaciona los sistemas de refuerzo con los sistemas de ejecución y selección de respuestas conductuales, en estructuras como la amígdala y el córtex orbitofrontal a través de sus conexiones con el Acc (Baxter y Murray, 2002; Gallistel y Freyd, 1987; Miliareisis y col., 1991; Rolls, 1999).

#### 1.1.4.3 Acetilcolina

La acetilcolina (ACh) se ha considerado como un neurotransmisor importante relacionado con el efecto reforzante de la AEIC del HPM (Huston-Lyons y Kornetsky, 1992; Yeomans y col., 1993). Diversos trabajos han mostrado que la infusión de antagonistas colinérgicos en el ATV (Rada y col., 2000; Yeomans y Baptista, 1997), en el HL (Singh y col., 1997a), así como la infusión de agonistas colinérgicos en el PPTg (donde los receptores muscarínicos son inhibitorios) (Yeomans y col., 1993), inhibe o bloquea los efectos reforzantes de la AEIC. De igual forma, se ha comprobado que la estimulación reforzante del HPM incrementa el flujo de ACh en el ATV (Nakahara y col., 2001; Rada y col., 2000) y es capaz de inducir la activación de neuronas colinérgicas de diversas regiones del tegmento mesopontino, como el PPTg y el núcleo laterodorsal tegmental (LDTg) (Nakahara y col., 2001). Asimismo, un gran conjunto de trabajos indican que la AEIC del HPM parece ser dependiente de las proyecciones colinérgicas que van desde el PPTg y el LDTg al ATV (Arvanitogiannis y col., 1997; Oda y col., 1999; Yeomans y Baptista, 1997; Yeomans y col., 1993), sugiriendo que estos núcleos colinérgicos podrían estar implicados, como elementos postsinápticos, en el circuito subyacente al efecto reforzante de la estimulación del HL. Las proyecciones colinérgicas del tegmento mesopontino son capaces de activar la vía ascendente dopaminérgica mesoacúmbica, que parece ser la responsable de la iniciación de la conducta de AEIC (Foster y Blaha, 2000; Garris y col., 1999). Además, el Acc está densamente innervado por interneuronas locales colinérgicas que se encuentran activadas de forma continua, provocando una liberación tónica de ACh (Bennett y Wilson, 1999). Recientes estudios histoquímicos han demostrado la expresión de receptores nicotínicos en los terminales nerviosos dopaminérgicos del estriado (Jones y col., 2001) y que la actividad colinérgica de estos receptores afecta directamente a la liberación de DA en el Acc (Johnson y col., 2000; Zhou y col., 2001).

Por otro lado, se ha podido comprobar que la nicotina disminuye el umbral para la AEIC (Bauco and Wise, 1994; DiChiara, 2000a; Huston-Lyons and Kornetsky, 1992; Ivanova and Greenshaw, 1997;). Parece ser que la DA desempeña un papel crítico en los efectos de esta droga sobre la AEIC, e incluso podría estar relacionada con los mecanismos plásticos subyacentes a su adicción (Dani y col., 2001). De este modo, se ha podido demostrar que los deterioros de la neurotransmisión dopaminérgica impiden los

efectos facilitativos de la nicotina sobre la AEIC (DiChiara, 2000b). Recientemente, Panagis y colaboradores (2000) han estudiado los efectos de la administración en el ATV de un antagonista selectivo para los receptores nicotínicos  $\alpha 7$ , la metilicacitonina (MLA), sobre el efecto reforzante de la AEIC del HL y sobre la potenciación de dicho efecto mediante la administración sistémica de nicotina o cocaína. Estos autores observaron que la nicotina producía una reducción significativa del umbral de AEIC sin alterar las tasas de respuesta mostradas por los animales, mientras que la MLA no afectaba los parámetros de AEIC pero atenuaba el efecto de la nicotina sobre la estimulación. De forma añadida, estos autores mostraron que la MLA era capaz de atenuar la acción reforzante de la cocaína sin modificar la ejecución mostrada en los animales durante la AEIC del HL (Panagis y col., 2000).

En resumen, a pesar de que las neuronas ACh parecen no ser el substrato estimulado directamente por la AEIC del HPM, las aferencias colinérgicas al ATV podrían activarse transinápticamente por axones colaterales o por interneuronas, y podrían constituir un enlace entre las vías del refuerzo del HL y las vías del tronco encefálico.

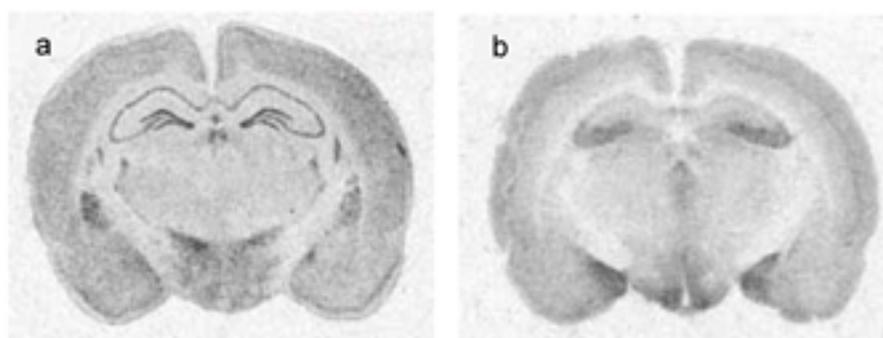
#### 1.1.4.4 Serotonina

Las neuronas serotoninérgicas que forman parte del HPM se ubican cerca de las localizaciones donde se puede obtener la conducta de AEIC. No obstante, las propiedades electrofisiológicas de esta población celular no coinciden con aquellas determinadas para las fibras directamente estimuladas por la AEIC del HPM. Se ha podido comprobar que la AEIC del HPM induce incrementos en los niveles extracelulares de ácido 5-hidroxiindolacético en el Acc y en el córtex prefrontal medial (CPFm) (Nakahara y col., 1992). Además, se ha comprobado que el estrés inducido por inmovilización es capaz de aumentar el rango de hidroxilación del triptófano tanto en el Acc como en el CPFm, en magnitudes similares a las producidas por la AEIC del HPM (Nakahara y Nakamura, 1999). Diversos estudios recientes han demostrado que la AEIC del HPM incrementa la expresión de la proteína *Fos* en muchas de las regiones cerebrales donde se pueden encontrar somas celulares serotoninérgicos (Arvanitogiannis y col., 1996a, 1997; Flores y col., 1997; Hunt y McGregor, 1998; Ishida y col., 2001; Nakahara y col., 1999). Del mismo modo, parece ser que la AEIC del HPM también podría producir una activación general de la síntesis de serotonina (5-HT) (Nakahara y col., 2000). En referencia al tipo de receptores implicados en el mantenimiento de la respuesta de AEIC, se ha mostrado que, probablemente, se trate de los receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>1A</sub>. Por otro lado, la 5-HT parece mediar los efectos del SR141716 (antagonista del receptor CB<sub>1</sub>), sobre la AEIC (Cheer y col., 1999; Di Matteo y col., 1998; Fletcher y col., 1999).

#### 1.1.4.5 Histamina

La histamina (HA) es una amina biógena relacionada con el aminoácido histidina que, a pesar de haberse analizado de forma amplia en el sistema nervioso (Gisselmann y col., 2002; López, 2002; Haas y Panula, 2003), su estudio en relación con el substrato nervioso del refuerzo no ha recibido tanta atención

experimental como la que han recibido otros sistemas de neurotransmisión. No obstante, existen algunos estudios recientes que relacionan el sistema histaminérgico con los procesos de arousal y de aprendizaje y memoria, y con los mecanismos de refuerzo cerebral (Haas y Panula, 2003; Sittig y Davidowa, 2001). De esta forma, se ha podido comprobar que tanto las lesiones electrolíticas del núcleo tuberomamilar (Wagner y col., 1993b) como las excitotóxicas (Wagner y col., 1993a) aumentan la tasa de AEIC del HL. Por otro lado, la administración de HA a nivel ventricular aumenta el umbral de AEIC, y la administración de antagonistas histaminérgicos puede bloquear este efecto inhibitorio sobre la AEIC (veáse Huston y col., 1997). Del mismo modo, parece ser que los antagonistas de los receptores histaminérgicos  $H_1$  parecen tener efectos reforzantes (Unterwald y col., 1984; Wauquier y Niemegeers, 1981) y aumentan la tasa de AEIC del HL (Zimmermann y col., 1999). Por otro lado, se ha comprobado que la histidina disminuye los efectos potenciadores de los opiáceos sobre la conducta de AEIC (Rassnick y Kornetsky, 1991).



**Fig. 1, 11.**

Secciones  
coronales de  
a nivel del

Secciones  
cerebro de rata  
hipotálamo

medial que muestran la distribución de los receptores  $H_1$  mediante la técnica de hibridación *in situ* (a) y mediante la técnica de unión de radioligandos (b) Adaptada de Haas y Panula, (2003).

En general, parece ser que la neurotransmisión histaminérgica se encuentra claramente implicada en el control inhibitorio de un sistema central subyacente a los procesos relacionados con la AEIC del HPM (Zimmermann y col., 1999). Algunos autores sugieren que la implicación de la HA tanto en los procesos de arousal (Lin y col., 1996; Monti, 1993; Reiner y Kamondi, 1994) como en los procesos de memoria y refuerzo (Huston y col., 1997; Zimmermann y col., 1999), parece estar relacionada con sus conexiones con neuronas talámicas (Sittig y Davidowa, 2001).

#### 1.1.4.6 Glutamato

Existen múltiples evidencias que relacionan el sistema de neurotransmisión glutamatérgico con los procesos de refuerzo cerebral (Bespalov y Zvartau, 1997; Cervo y Samanin, 1995; Segal y col., 1995; Tzschentke y Schmidt, 1995). Se ha comprobado que la administración de MK-801, un antagonista no

competitivo del receptor NMDA, es capaz de potenciar la conducta de AEIC (Carlezon y Wise, 1993; Herberg y Rose, 1989), y que el pretratamiento con antagonistas dopaminérgicos bloquea este efecto facilitador sin suprimir la conducta de AEIC del HL. Además, el tratamiento combinado de MK-801 y anfetamina produce una facilitación de AEIC superior a la obtenida con cada tratamiento por separado. Bernal y Zvartau (1997) mostraron que la administración de ( $\pm$ )-CPP y CGS 19755, dos sustancias antagonistas del receptor NMDA, evitaba la expresión de la activación condicionada de la conducta de AEIC de una forma dosis dependiente (Bernal y Zvartau, 1997). Por otro lado, Herberg y Rose (1990) han mostrado que la infusión en el ATV de un antagonista específico del receptor NMDA, el 2-AP5, no modifica la AEIC del HL, sin embargo las microinyecciones tanto de NMDA (Herberg y Rose, 1990) como de NMDLA (Willick y Kokkinidis, 1995) en esta misma área disminuyen la AEIC de forma significativa.

En resumen, parece existir una cooperación entre el sistema glutamatérgico y el dopaminérgico en la regulación de la función reforzante de la AEIC del HPM.

#### 1.1.4.7 GABA

En el HPM se ha podido caracterizar una población homogénea de neuronas gabaérgicas que poseen períodos refractarios que entran dentro del rango determinado para las fibras directamente estimuladas por la AEIC del HPM (Steffensen y col., 1998). La actividad de descarga de dicha población celular correlaciona con la generación de arousal cortical, sugiriendo que estas neuronas gabaérgicas estarían relacionadas con los procesos atencionales del animal hacia estímulos potencialmente reforzantes o hacia estímulos que predicen la aparición del refuerzo (Lee y col., 1997, 2001). Steffensen y colaboradores han demostrado recientemente que la actividad de descarga de estas neuronas gabaérgicas aumenta con la AEIC del HPM (Steffensen y col., 2001). De forma añadida se ha podido comprobar que la autoadministración de heroína también incrementa la actividad de estas neuronas (Kiyatkin y Rebec, 2001; Lee y col., 2000), mostrando un perfil de respuesta cualitativamente similar al mostrado durante la AEIC del HPM (Steffensen y col., 2001). Además, parece ser que las neuronas gabaérgicas mesopontinas podrían ser un importante componente de los mecanismos neuroquímicos subyacentes a la AEIC del HPM, de esta forma se ha podido comprobar que la AEIC del HPM incrementa la expresión de la proteína Fos en las células gabaérgicas del PPTg y del LDTg (Nakahara y col., 2001). Así mismo, la AEIC del HPM induce la expresión diferencial de la proteína Fos en las neuronas gabaérgicas de los núcleos monoaminérgicos del tronco del encéfalo (Ishida y col., 2001).

En lo concerniente a la manipulación farmacológica del sistema de neurotransmisión gabaérgico, parece ser que la administración de antagonistas gabaérgicos disminuye las tasas de conducta de AEIC del HPM y aumenta sus umbrales (Macey y col., 2001; Singh y col., 1997a; Willick y Kokkinidis, 1995).

En resumen, las neuronas gabaérgicas del HPM se localizan en una posición crítica para modular la actividad de las células dopaminérgicas implicadas en el refuerzo (Steffensen y col., 1998). Esta población celular podría ser crítica en la regulación de la AEIC del HPM sobre todo en relación a los

mecanismos atencionales colaterales.

#### 1.1.4.8 Opiáceos

La administración tanto de morfina como de metencefalina directamente en algunas de las localizaciones a lo largo del HPM donde se puede obtener la conducta de AEIC, es altamente reforzante por sí misma (Phillips y LePiane, 1980, 1982). Recientemente, Easterling y colaboradores (2000) han mostrado que la AEIC del HPM proporciona una línea base conductual estable, óptima para evaluar la dependencia aguda a la morfina y a sustancias opiáceas relacionadas. Diversas evidencias experimentales han puesto de manifiesto que la administración de agonistas de los receptores opiáceos facilita la conducta de AEIC (Broekkamp y col., 1975; Johnson y col., 1994a; Singh y colaboradores, 1994). De forma paralela, se ha visto que el efecto facilitador de la AEIC del HL producido por la administración de agonistas dopaminérgicos puede ser potenciado por la coadministración de morfina (Izenwasser y Kornersky, 1989). El efecto facilitador de la AEIC mostrado por la administración de opiáceos puede ser revertido mediante la administración de antagonistas (Rolls, 1999; Rompré y Wise, 1989).

Parece existir una determinación genética en la relación de la conducta de AEIC con el sistema de opiáceos endógenos. De este modo, se ha podido comprobar diferencias en la densidad de receptores en dos cepas de ratas que difieren además en su respuesta a la AEIC, las LC2-Hi (altas tasas de AEIC) y las LC2-Lo (bajas tasas de AEIC). Concretamente, se ha encontrado una mayor densidad de este tipo de receptor en el Acc para las ratas LC2-Lo, y en el hipocampo ventral para las LC2-Hi (Groos-Isseroff y col., 1992).

#### 1.1.4.9 Colecistoquinina y neurotensina

La colecistoquinina (CCK) es una hormona peptídica que puede modular la conducta de AEIC en el HPM, reduciendo las tasas de respuesta y de la eficacia de la AEIC (Balazs y col., 1988; Ettenberg y Koob, 1984; Gower y Broekkamp, 1985; Rompré y Boye, 1993; Singh y col., 1997c; Vaccarino y Koob, 1984; Vaccarino y Vaccarino, 1989). No obstante, existen trabajos que al administrar CCK no han encontrado efecto sobre los umbrales de la AEIC del HPM (Konkle y col., 2000), o incluso han mostrado un efecto potenciador de la AEIC (Heidbreder y col., 1992). Parece ser que los efectos de la CCK sobre la AEIC del HPM podrían explicarse debido a las relaciones mostradas por este péptido con el sistema mesolímbico dopaminérgico (Heidbreder y col., 1992; Stellar, 1990).

Por su parte, la neurotensina (NT) administrada tanto en el ATV como en la porción subicular del hipocampo produce un aumento de la tasa de AEIC (Heidbreder y col., 1992). Singh y colaboradores (1997c) han demostrado que el efecto reforzante de la AEIC del ATV, pero no del HL, se encuentra mediatizado por los receptores NT<sub>1</sub> del ATV.

#### 1.1.4.10 Cannabinoides

El sistema cannabinoide se ha implicado en la regulación de una amplia variedad de aspectos

conductuales y endocrinos, como, por ejemplo, en el control de las respuestas emocionales (Martin y col., 2002). Existen controversias en referencia al papel de este sistema en los procesos de refuerzo cerebral ya que, dependiendo de la dosis usada y de las condiciones experimentales utilizadas, los agonistas cannabinoides han mostrado tener tanto un valor apetitivo (Valjent y Maldonado, 2000) como un valor aversivo (Sanudo-Pena y col., 1997). De forma similar, existen dudas sobre los efectos concretos de las sustancias cannabinoides sobre las neuronas dopaminérgicas del HPM (Tanda y col., 1997). Deroche-Gamonet y colaboradores han estudiado los efectos del SR141716 (un potente antagonista del receptor CB1) sobre la AEIC del HPM. Estos autores han podido observar que este antagonista reduce el valor reforzante de la AEIC, siendo dicho decremento similar al producido por la disminución de 100 A en la intensidad de la corriente estimulante y opuesto al producido por la administración de cocaína (Deroche-Gamonet y col., 2001). Estos resultados concuerdan con observaciones previas que habían mostrado que la administración de agonistas cannabinoides incrementaban la sensibilidad a la estimulación cerebral reforzante (Lepore y col., 1996).

Debido a que los receptores CB1 se pueden localizar en las neuronas mesencefálicas (Tsou y col., 1998) y dado que la liberación de DA puede ser modulada por la administración de cannabinoides (Tanda y col., 1997), se ha sugerido que el sistema cannabinoide endógeno podría facilitar los efectos reforzantes de la AEIC del HPM, modulando el sistema dopaminérgico mesencefálico (Deroche-Gamonet y col., 2001).

#### 1.1.4.11 Otros

Algunos trabajos han sugerido el posible papel modulador del factor liberador de corticotropina (CRF) sobre la AEIC del HPM, en particular, y sobre los sistemas de refuerzo, en general. De este modo, Macey y colaboradores (2000) han comprobado que la administración de agonistas del receptor de CRF elevan los umbrales de AEIC del HL. Además parece ser que los niveles de las hormonas corticoadrenales se elevan después de la AEIC del HPM. Nakahara y colaboradores (2000) han observado que la activación de la síntesis de DA en el Acc durante la AEIC del HPM depende de la modulación de los glucocorticoides, mientras que la síntesis de 5-HT se mantiene independiente de su efecto. Por otro lado, Yavich y Tiihonen (2000), partiendo de evidencias experimentales que describen que altas concentraciones extracelulares de ácido ascórbico correlacionan positivamente con aumentos en el arousal cortical (Boutelle y col., 1989; Pierce y Rebec, 1990), han mostrando que los niveles de esta vitamina parecen alterarse de forma significativa durante la AEIC del HPM. Otra sustancia que podría estar relacionada con los efectos reforzantes de la AEIC del HPM es el etanol, ya que disminuye los umbrales de AEIC (Bespalov y col., 1999). Por su parte, se ha podido comprobar que la administración de cafeína modifica los umbrales de la corriente de AEIC del ATV de forma dosis dependiente (Bespalov y col., 1999).

## 1.2 OTROS SISTEMAS DEL REFUERZO

### 1.2.1 Circuito cortico-límbico

Se trata de un circuito originado en el CPF con proyecciones caudales, a través del cíngulo, al área entorrinal. Estas proyecciones recíprocas entre el CPF y el área entorrinal, junto con otras conexiones entre el córtex entorrinal y regiones límbicas, como el hipocampo, amígdala y Acc, constituyen circuitos claves a través de los cuales se puede modular la formación de memorias multimodales y la actividad locomotora exploratoria (Swanson y Kohler, 1986; Swanson, 2000).

Anatómicamente, el CPF, en mamíferos, está formado por las áreas corticales cercanas a los polos frontales que reciben proyecciones del núcleo dorsomedial del tálamo (Fuster, 1991, 1995), aunque también reciben proyecciones del núcleo ventral anterior, del pulvinar medial y del complejo nuclear suprageniculado-limitante (Estévez-González, y col., 2000). El CPF carece de conexiones especiales con las áreas motoras y sensoriales primarias, y tampoco envía proyecciones a la médula espinal (Preuss, 1995). En la rata, el CPF se puede dividir en 3 zonas: una que ocupa el lado dorsal del surco rinal, o córtex prefrontal sulcal (CPF<sub>s</sub>), y que puede a su vez ser subdividida en función de su citoarquitectura en la corteza insular agranular anterior y ventral y en el córtex orbitofrontal; una segunda que se establece a lo largo de la parte rostral de las paredes mediales hemisféricas (Garbott, 1997; Preuss, 1995, Robertson, 1989), y que a su vez puede ser dividida en 2 zonas constituyentes: la prelímbica y la infralímbica (Robertson, 1989). Se ha podido comprobar que proyectan de forma diferencial al estriado, de manera que la parte dorsal del CPF<sub>m</sub> (área prelímbica dorsal) proyecta de forma preferencial al estriado y a la parte dorsal del Acc, mientras que la parte ventral del CPF<sub>m</sub> (área infralímbica y área prelímbica ventral) lo hace exclusivamente a la zona ventral del Acc (Carr y Sesack, 2000). Por último, una tercera zona correspondiente al córtex cingulado anterior dorsal y ventral (Garbott, 1997; Preuss, 1995; Tzschentke, 2001).

Existen numerosas evidencias que dan soporte a la idea de una interacción funcional directa entre los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico y glutamatérgico en el CPF (Bacon y col., 1996; Bao y col., 2001; Carr y Sesack, 1996; DeFelipe y Farinas, 1992; Gionani y col., 1999; Kuroda y col., 1996; Miller, 2000; Pirot y col., 1994; 1995; Williams y Goldman-Rakic, 1995). El CPF recibe importantes proyecciones dopaminérgicas provenientes del mesencéfalo a través del sistema mesocortical (Carr y Sesack, 2000; Garris, y col., 1993; Hedou y col., 1999; Ihalainen y col., 1999). Parece ser que la DA del CPF no es tanto una señal de refuerzo *per se* sino más bien una señal asociada con la novedad y con la expectativa de un refuerzo (Bassareo y DiChiara, 1997; Feenstra y Botterblom, 1996; Feenstra, y col., 1999; Rebec y col., 1997; Richardson y Gratton, 1998; Yee, 2000). Las neuronas del CPF muestran una predisposición para el aprendizaje de asociaciones entre claves sensoriales, acciones voluntarias y refuerzos (Asaad y col., 1998; Eacott, y Gaffan, 1992; Fuster y col., 2000; Miller, 2000; Parker y Gaffan, 1998; Rainer y col., 1998a; Romo y col., 1999), y a menudo responden ante reglas complejas susceptibles de servir como guías de la conducta (Gehring y Willoughby, 2002). Se ha podido comprobar que la información reforzante tiene una influencia generalizada sobre la actividad del CPF lateral (CPF<sub>l</sub>) y

ventromedial, actividad que transmite la identidad y magnitud de los refuerzos esperados (Leon y Shadlen, 1999; Tremblay y Schultz, 1999; Watanabe, 1990, 1992, 1996).

No obstante, a pesar de las múltiples evidencias que explicitan la implicación de las neuronas del CPF en los mecanismos de refuerzo cerebral (Gehring y Willoughby, 2002; Tzschentke, 2000), quizás la evidencia más potente sea la observación de que se puede inducir y mantener la conducta de AEIC en esta zona cortical. (Mora y col., 1980; Phillips y col., 1981). El sistema dopaminérgico se ha relacionado ampliamente con la mediación de los efectos reforzantes de la AEIC del CPF (Karreman y Moghaddam, 1996; McGregor y col., 1992; Mora, 1978; Mora y Cobo, 1990; Routtenberg y Sloan, 1972; Sabater y col., 1993; Taber y Fibiger, 1995). No obstante, dado que el efecto principal de la AEIC del CPF parece ser la activación de los aferentes glutamatérgicos al ATV, estructura que, por su parte, incrementa la liberación subcortical de DA (Fiorino y col., 1993; Lada y col., 1998; Taber y col., 1995; Rossetti y col., 1998; Tzschentke y col., 1997; You y col., 1998), los mecanismos de crítica importancia para los efectos reforzantes de la AEIC en el CPF podrían no involucrar a los inputs dopaminérgicos sino a las células piramidales con sus proyecciones glutamatérgicas al mesencéfalo (Tzschentke, 2001).

A pesar del importante papel que parecen desempeñar las señales dopaminérgicas en la detección del refuerzo por el CPF, este sistema de refuerzo parece ser funcionalmente independiente del sistema del HPM (Corbett y col., 1982b). Diversos estudios, han mostrado que el sustrato subyacente a la conducta de AEIC en el CPF y en el HPM se encuentra relacionado con diferentes aspectos conductuales claramente dissociables (Corbett y col., 1982b, 1985; Corbett y Stellar, 1983; McGregor, 1992; Robertson, 1989; Tzschentke, 2001). La AEIC del CPF se caracteriza por tasas de respuesta bajas, intensidades de corrientes estimulante altas y adquisición lenta de respuestas estables (Corbett y col., 1982b; Mora y Cobo, 1990). A nivel anatómico, diferentes trabajos sugirieron que los efectos reforzantes de la estimulación eléctrica de estos dos sistemas no involucraban la activación de los mismos circuitos neurales (Colle y Wise, 1987; Corbett y col., 1982b; Gallistel y col., 1981; Huston y col., 1982; Phillips y Fibiger, 1989; Robertson, 1989; Schenk y col., 1985; Schenk y Shizgal, 1982, 1985; Stellar y col., 1982; Yadin y col., 1983). No obstante, datos más actuales han mostrado que las señales de refuerzo del CPF pueden sumarse con las señales provenientes del HPM, sugiriendo cierto tipo de solapamiento subyacente a la respuesta fisiológica de estos dos circuitos neurales (Arvanitiannis y col., 1996a; 1997, 2000; Conover y Shizgal, 1992; Flores y col., 1997; Hunt y McGregor, 1998; Trzcinska y Bielajew, 1998). Por otro lado, se ha detectado una clara diferencia entre los sistemas del HPM y del CPF en la manera como el glutamato regula, tónica y fásicamente, la liberación basal de DA en ambos sistemas, a nivel de los cuerpos celulares ubicados en el ATV (Schilström y col., 1998; Takahata, y Moghaddam, 1998; Umino y col., 1998; Verma y Moghaddam, 1996). Del mismo modo, evidencias adicionales han mostrado que el valor reforzante de la AEIC del CPF sólo es potenciado por cocaína y MK-801 (Corbett, 1989, 1991, 1992; Moody y Frank, 1990; McGregor y col., 1992), y no por otras sustancias que potencian la AEIC del HPM (para una revisión ver Wise, 1996b).