

GEMMA GUILLAZO I BLANCH

**EFFECTES DE L'ESTIMULACIÓ I DE  
LA LESIÓ DEL NUCLI  
PARAFASCICULAR DEL TÀLEM  
SOBRE UN CONDICIONAMENT  
D'EVITACIÓ ACTIVA DE DOS  
SENTITS, EN RATES**

Tesi Doctoral co-dirigida per: Dra. Margarita Martí Nicolovius  
Dr. Ignacio Morgado Bernal

*Margarita Martí*

*Ignacio Morgado Bernal*

Departament de Psicologia de la Salut  
Facultat de Psicologia  
Universitat Autònoma de Barcelona  
Bellaterra (Barcelona), 1993



Aquest treball ha estat possible gràcies a:

un ajut de la DGICYT (PB89-0315), i

un ajut de la Direcció General d'Universitats de la Generalitat de Catalunya (DGU 1990).



## ABREVIATURES:

**3V:** *Tercer ventricle*  
**5HT:** *Serotonina*  
**Acc:** *Nucli accumbens*  
**Aco:** *Acetilcolina*  
**ACTH:** *Corticotropina*  
**Adq:** *Adquisició*  
**AEIC:** *Autoestimulació elèctrica intracranial*  
**APT:** *Nucli anterior pretecal*  
**ATV:** *Àrea tegmental ventral*  
**CCK:** *Colecistoquinina*  
**CeM:** *Nucli central-medial*  
**CL:** *Nucli central-lateral*  
**CM:** *Nucli centremitjà*  
**CM-PF:** *Complex centremitjà-parafascicular*  
**CP:** *Complex caudat-putamen*  
**CPF:** *Còrtex prefrontal*  
**CPr:** *Còrtex parietal*  
**cps:** *Cicles per segon*  
**CS:** *Col·licles superiors*  
**DA:** *Dopamina*  
**DE:** *Desviació estàndard*  
**EV2:** *Evitació activa de dos sentits*  
**EEG:** *Electroencefalograma*  
**EIC:** *Estimulació elèctrica intracranial*  
**FPM:** *Feix prosencefàlic medial*  
**FRM:** *Formació reticular mesencefàlica*  
**GABA:** *Àcid Gamma-amino-butíric*  
**GLU:** *Glutamat*  
**GP:** *Globus pallidus*  
**GPe:** *Globus pallidus (segment extern)*  
**GPi:** *Globus pallidus (segment intern)*  
**HB:** *Nucli habenular*  
**HRP:** *Enzim peroxidasa del rave*  
**i.p.:** *intraperitoneal*  
**LTD:** *Nucli pedunculopòntic dorsolateral*  
**MANOVA:** *Anàlisi de la variància multivariant*  
**MPA:** *Mètode de la plataforma aïllada*  
 **$\alpha$ -MSH:** *Hormona melanocit estimulant*  
**NA:** *Noradrenalina*  
**NRD:** *Nucli del rafe dorsal*  
**NRT:** *Nucli reticular talàmic*  
**OPT:** *Nucli olivar pretecal*  
**PC:** *Nucli paracentral*  
**PF:** *Nucli parafascicular*  
**PO:** *Nuclis talàmics posteriors*  
**PP:** *Nuclis pedunculopòntics*  
**PrC:** *Nucli precomissural*  
**Rm:** *Nucli del rafe medial*  
**RLT:** *Retenció a llarg termini*  
**Sbt:** *Nucli subtalàmic*

**SGP:** *Substància grisa periaqueductual*  
**SNC:** *Substància negra (pars compacta)*  
**SNr:** *Substància negra (pars reticulata)*  
**SP:** *Son paradoxal*  
**sPF:** *Subparafascicular*  
**SRAA:** *Sistema reticular activador ascendent*  
**Ss:** *Subjectes*  
**VA:** *Nuclis talàmics ventrals anteriors*  
**VL:** *Nuclis talàmics ventrolaterals*  
**VPPC:** *Nuclis parvocel·lulars posteriors*

## I N D E X

<b>1. <u>PLANTEJAMENT, HIPÒTESIS I OBJECTIUS EXPERIMENTALS.</u></b> . . .	<b>1</b>
<b>2. <u>NUCLI PARAFASCICULAR DEL TÀLEM:</u></b> <b><u>CARACTERÍSTIQUES GENERALS</u></b> . . . . .	<b>9</b>
<b>2.1. NEUROANATOMIA I NEUROFISIOLOGIA</b> . . . . .	<b>11</b>
2.1.1. Morfologia i Relacions Anatòmiques. . . . .	11
2.1.2. Neuroquímica . . . . .	21
2.1.3. Electrofisiologia . . . . .	31
<b>2.2. RELACIONS FUNCIONALS</b> . . . . .	<b>33</b>
2.2.1. Sistema Inespecífic d'Activació . . . . .	35
2.2.2. Sistema dels Ganglis Basals . . . . .	43
2.2.3. Sistema Sensoperceptiu del Dolor . . . . .	51
2.2.4. Substrat Nerviós del Reforç . . . . .	55
<b>3. <u>NUCLI PARAFASCICULAR I APRENENTATGE I MEMÒRIA</u></b> . . . .	<b>57</b>
<b>3.1. ESTIMULACIÓ I LESIÓ DEL NUCLI PARAFASCICULAR</b>	<b>59</b>
<b>3.2. SISTEMA GENERAL D'APRENENTATGE I MEMÒRIA</b> . .	<b>63</b>
<b>4. <u>EXPERIMENT I</u></b> . . . . .	<b>75</b>
<b>4.1. OBJECTIUS</b> . . . . .	<b>77</b>
<b>4.2. MATERIAL I PROCEDIMENT</b> . . . . .	<b>79</b>
4.2.1. Subjectes . . . . .	79
4.2.2. Fabricació i Implantació dels Elèctrodes . . . . .	79
4.2.3. Adaptació a la Gàbia d'Evitació Activa i Mesures de l'Activitat Bàsica dels Subjectes . . . . .	82
4.2.4. Recerca de la Intensitat d'Estimulació No-Convulsiva . .	82
4.2.5. Adquisició de l'Aprenentatge i Tractament amb EIC . . .	84
4.2.6. Retenció a LLarg Termini de l'Aprenentatge . . . . .	87
4.2.7. Histologia . . . . .	88
4.2.8. Resum del Disseny Experimental . . . . .	88

<b>4.3. RESULTATS</b>	89
4.3.1. Estat dels Subjectes	89
4.3.2. Histologia	94
4.3.3. Intensitats d'Estimulació Elèctrica Intracranial	111
4.3.4. Activitat a la Gàbia d'Evitació Activa	113
4.3.4.1. Sessions d'Adaptació	113
4.3.4.2. Sessions d'Adquisició i Retenció de l'Aprenentatge	116
4.3.5. Adquisició i Retenció a LLarg Termini de l'Aprenentatge	119
4.3.5.1. Efectes de la Localització de l'Elèctrode en el Grup Control	119
4.3.5.2. Adquisició de l'Aprenentatge	123
4.3.5.3. Retenció a LLarg Termini	130
4.3.5.4. Relació amb Altres Variables	131
<b>4.4. DISCUSSIÓ</b>	133
<b>5. <u>EXPERIMENT II</u></b>	137
<b>5.1. OBJECTIUS</b>	139
<b>5.2. MATERIAL I PROCEDIMENT</b>	141
5.2.1. Subjectes	141
5.2.2. Implantació dels Elèctrodes	141
5.2.3. Adaptació a la Gàbia d'Evitació Activa i Mesures de l'Activitat Bàsica dels Subjectes	142
5.2.4. Producció de la Lesió Electrolítica	143
5.2.5. Adquisició i Retenció a LLarg Termini de l'Aprenentatge	144
5.2.6. Tractament amb EIC	145
5.2.7. Histologia	145
5.2.8. Resum del Disseny Experimental	146



**1. PLANTEJAMENT, HIPÒTESIS I OBJECTIUS  
EXPERIMENTALS**

---



## 1. PLANTEJAMENT, HIPÒTESIS I OBJECTIUS EXPERIMENTALS

El treball que aquí presentem s'inscriu dins la línia d'investigació denominada "*Facilitació de l'Aprenentatge i la Memòria, en rates: Conducta, Neuroanatomia i Neurofisiologia*" que es du a terme a l'Àrea de Psicobiologia de la Universitat Autònoma de Barcelona. En el nostre plantejament inicial està la idea que, de la mateixa forma que en l'organisme semblen existir mecanismes neurofisiològics naturals que modulen la percepció del dolor (com, per exemple, els relatius als opiacis endògens), és possible concebre també l'existència de mecanismes, igualment naturals, que modulin l'adquisició de l'aprenentatge i la consolidació de la memòria.

El nostre equip d'investigació ha establert models de facilitació de l'aprenentatge i la memòria (evitació activa de dos sentits) mitjançant el tractament per autoestimulació elèctrica intracranial (AEIC) (Segura, Capdevila, Martí i Morgado, 1988; Segura, Portell i Morgado, 1991) i pel mètode de la plataforma aïllada (MPA) (Coll, Martí i Morgado, 1991; Coll, Martí, Portell i Morgado, 1993; Martí, Portell i Morgado, 1988), post-entrenament en rates. També ha posat de manifest interaccions significatives entre el son paradoxal (SP) i l'aprenentatge i la memòria per al mateix tipus de condicionament i d'espècie animal (Portell, Martí, Segura i Morgado, 1989).

La característica comuna més rellevant a tots aquests tractaments i processos és la seva capacitat per a generar un augment en el nivell d'arousal o excitabilitat cortical dels subjectes. Malgrat que l'AEIC, i el MPA són tractaments de naturalesa diferent, i que el SP és un procés neurofisiològic natural, nosaltres hem apuntat la possibilitat que tots ells exerceixin el seu efecte facilitador actuant, no directament sobre els circuits específics de l'aprenentatge i la memòria per a l'evitació activa de dos sentits (EV2), sinó sobre un substrat neurofisiològic modulador d'aquests processos que podria ser comú a

molts dels procediments capaços de millorar l'aprenentatge i la memòria. Aquest substrat podria ser inclús més inespecífic i incloure entre les seves funcions la regulació d'altres processos fisiològics o conductuals diferents dels de l'aprenentatge i la memòria. Partint doncs d'aquesta hipòtesi, pretenem identificar les estructures neurals involucrades en aquest substrat neurofisiològic modulador.

La nostra estratègia investigadora parteix també del supòsit que els millors candidats per a formar part d'aquest substrat són aquelles estructures com, per exemple, els nuclis intralaminars del tàlem, que constitueixen un lloc de confluència neuroanatòmica en relació amb les estructures neurals involucrades en els processos bàsics d'aprenentatge i memòria i en els tractaments o processos facilitadors estudiats.

Així, entre els nuclis intralaminars del tàlem mereix especial consideració el nucli parafascicular (PF). Aquest nucli rep abundant input, bàsicament colinèrgic, de diferents estructures troncoencefàliques: de la formació reticular mesencefàlica (FRM), dels nuclis pedunculopòntics tegmentals i dorsolaterals (àrees Ch5 i Ch6) del sistema colinèrgic ascendent ponto-mesencefàlic tegmental, i del nucli parabraquial. El PF doncs, es relaciona directament amb les neurones colinèrgiques ponto-mesencefàliques que han estat implicades en la gènesi del SP (Jones, 1991).

A la vegada, el nucli PF projecta sobre àmplies regions corticals, fonamentalment a les àrees motores (vegeu punt 2.1.1). Totes aquestes relacions impliquen el nucli PF en el context del sistema reticular activador ascendent (SRAA), responsable de l'activació general de l'organisme i de l'atenció selectiva, necessàries per al processament de la informació. Tal com assenyalen Robbins, Everitt, Muir i Harrison (1992), el nucli PF podria relacionar-se almenys amb un dels 4 sistemes que aquests autors proposen com a integrants del tradicionalment anomenat SRAA, concretament amb el sistema colinèrgic del tronc de l'encèfal, que podria ser específicament responsable de la precisió en l'execució de la resposta apresada (vegeu punt 2.2.1). Aquestes relacions involucren als nuclis intralaminars del tàlem, i entre ells el PF, en els processos de desincronització

electroencefalogràfica cortical (Steriade i McCarley, 1990), fenomen observat no únicament durant el SP (Steriade, Jones i Llinàs, 1990), sinó també durant la conducta d'AEIC (Newman i Fedman, 1964; Wright i Craggs, 1979).

D'altra banda, el nucli PF està també estretament relacionat amb el sistema dels ganglis basals. En primer lloc, és la major font d'inputs talamoestriats que actualment es coneix, projectant principalment a les zones associatives i límbiques de l'estriat. També són conegudes les seves relacions amb el globus pallidus, la substància negra i el nucli subtalàmic; essent a més la principal zona de projecció dels nuclis cerebel·losos profunds. En base a totes aquestes relacions alguns autors proposen al nucli PF com a estructura integrant del circuit dels ganglis basals (Sadikot, Parent i François, 1992); (veure punt 2.2.2). Això involucraria el nucli PF no només en el context del control motor sinó també en la planificació i programació de les conductes motores apropiades i en la consolidació de la memòria motora (Graybiel, 1990); (vegeu fig.1,1).

Hi ha varis treballs que suggereixen a més, una possible relació del PF amb el substrat nerviós del reforç arrel de les seves connexions neuroanatòmiques amb les zones corticals (cortex prefrontal) i amb el feix prosencefàlic medial (FPM), àrees generadores de la conducta d'AEIC en rates (Vives, Gayoso, Osorio i Mora, 1983). Tal com ja hem dit, aquesta conducta s'ha mostrat capaç de facilitar l'adquisició i el record de diferents tipus de respostes. També s'ha constatat que

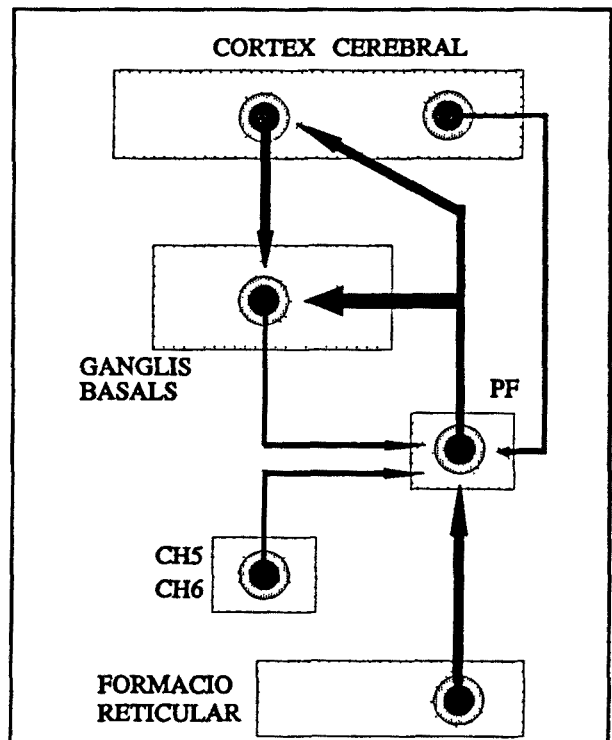


Figura 1,1. Esquema, elaborat per nosaltres, on es mostren les principals relacions neuroanatòmiques del nucli PF (les fletxes més gruixudes indiquen les més abundants)

durant la conducta d'AEIC, les neurones del nucli PF disminueixen la seva taxa de resposta espontània (Keene i Casey, 1973);(vegeu punt 2.2.4).

És per tot això que podem considerar el nucli PF com a un bon candidat per a formar part d'un possible substrat neurofisiològic subcortical modulador dels processos d'aprenentatge i memòria. Aquesta hipòtesi resulta també avalada pels resultats experimentals i els plantejaments de Thompson, Crinella i Yu (1990), que a partir d'un ampli estudi sobre els efectes de les lesions de 50 estructures subcorticals sobre l'adquisició i el record de diferents tipus de tasques, han suggerit l'existència de 6 sistemes subcorticals, cadascun dels quals estaria implicat en l'adquisició i retenció de tipus particulars d'aprenentatges (vegeu punt 3.2).

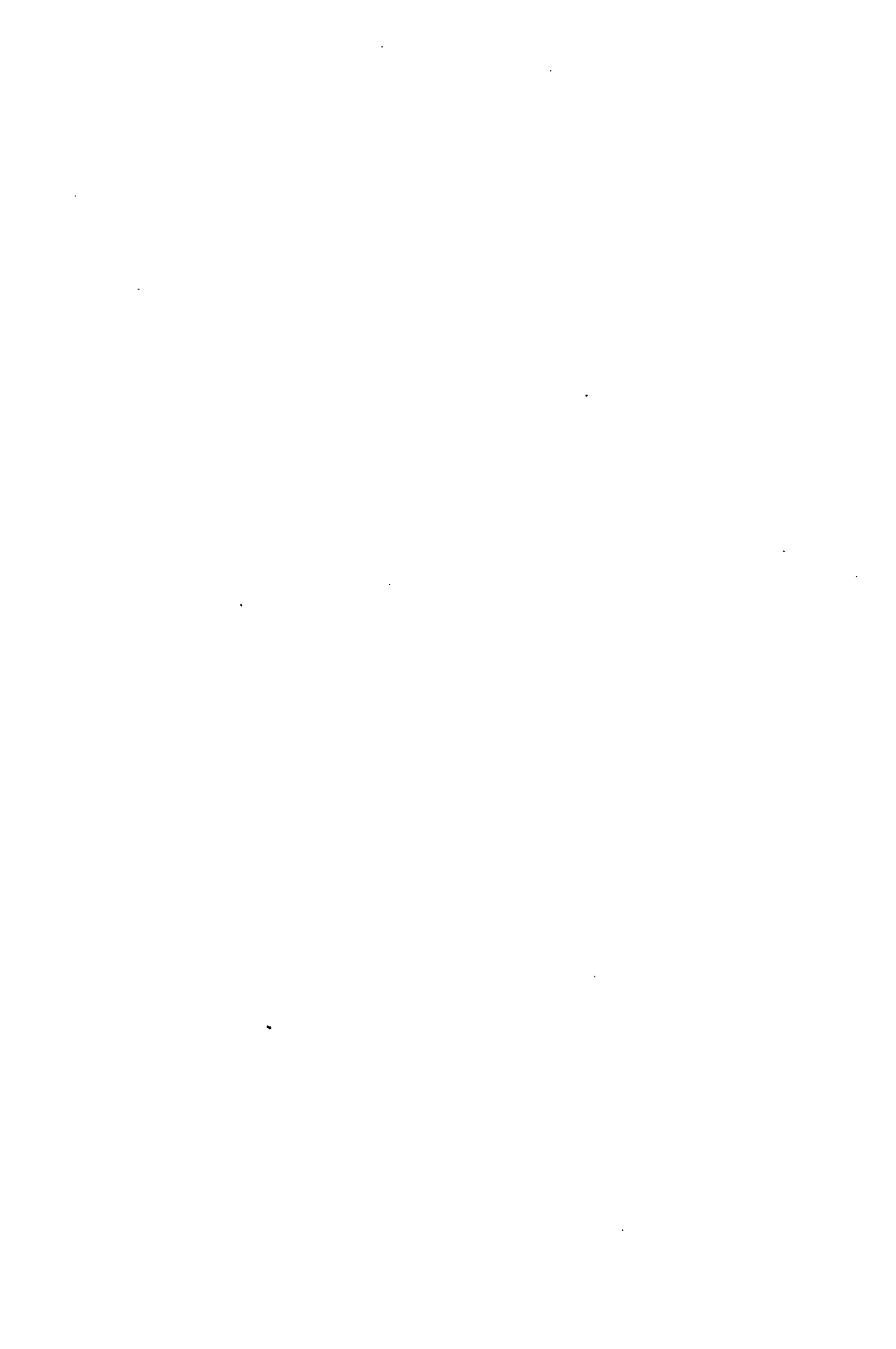
Un d'aquests sistemes seria un mecanisme inespecífic que participaria en tot tipus d'aprenentatges (sistema general d'aprenentatge; Thompson, Crinella i Yu, 1990) i que tindria als ganglis basals com a centre o cor del mateix. Donada la relació del PF amb aquests ganglis, el SRAA i el cortex frontal, no podem excloure la participació del mateix en aquest sistema general d'aprenentatge. A més, Thompson, Crinella i Yu (1990), inclouen el nucli PF dins de l'anomenat mecanisme de discriminació vestibular-propioceptiu-cinestèsic, necessari per a la normal adquisició de les tasques de resolució de problemes que involucren pistes vestibulars-propioceptives i cinestèsiques. Entre aquestes tasques s'inclou el condicionament d'EV2, és a dir, el tipus de condicionament que nosaltres facilitem amb l'AEIC o el MPA.

Malgrat tot, la relació del PF amb els processos d'aprenentatge i memòria ha estat fins ara poc estudiada, fet que sorprèn si tenim en compte la seva situació central dins del cervell i les seves múltiples i complexes relacions anatòmiques amb la resta de l'encèfal, tal com acabem d'exposar. Els pocs treballs dels quals tenim referència, han estat principalment adreçats a l'estudi dels efectes de la lesió del nucli PF sobre l'anomenada memòria de treball (working memory). Pràcticament tots els resultats obtinguts en aquests treballs apunten cap a un deteriorament de l'aprenentatge, que pot variar en gravetat en

funció del tipus de tasca estudiada (Bijlsma,1983; M'Harzi, Jarrard, Willig, Palacios i Delacour, 1991);(vegeu punt 3.1). Però, no tenim cap coneixement d'experiments que hagin estudiat la relació entre el nucli PF i el tipus de condicionament estudiat per nosaltres, l'EV2. Aquesta relació serà, llavors, el principal objectiu del present treball.

Si el nucli PF estigués implicat en un sistema neurofisiològic modulador de la memòria sobre el qual poguessin actuar tractaments facilitadors de la mateixa com l'AEIC o el MPA, podríem esperar que la seva estimulació artificial modulés l'adquisició i la retenció del condicionament d'EV2, i que la lesió del mateix tingués un efecte contrari al de l'estimulació. Si tenim en compte que en tots els treballs dels quals tenim referència la lesió del nucli ha deteriorat l'adquisició de l'aprenentatge, hauríem d'esperar que aquest tractament tingués un efecte similar en el cas de l'EV2, i que l'estimulació elèctrica del mateix fos capaç de facilitar aquest tipus de condicionament.

Així doncs, per contrastar la hipòtesi de la implicació del nucli PF del tàlem dins d'un substrat neurofisiològic modulador dels processos d'aprenentatge i memòria pretenem estudiar els efectes de l'estimulació elèctrica i de la lesió electrolítica d'aquest nucli sobre l'adquisició i sobre la memòria a llarg termini del condicionament d'EV2 en les mateixes condicions experimentals (paradigma i variables de condicionament) que s'han mostrat susceptibles de facilitació per AEIC o MPA. Creiem que això resulta un primer pas necessari per avançar en la demostració de la possible implicació d'aquest nucli en els processos facilitadors que estudiem.





**2. NUCLI PARAFASCICULAR DEL TÀLEM:  
CARACTERÍSTIQUES GENERALS**

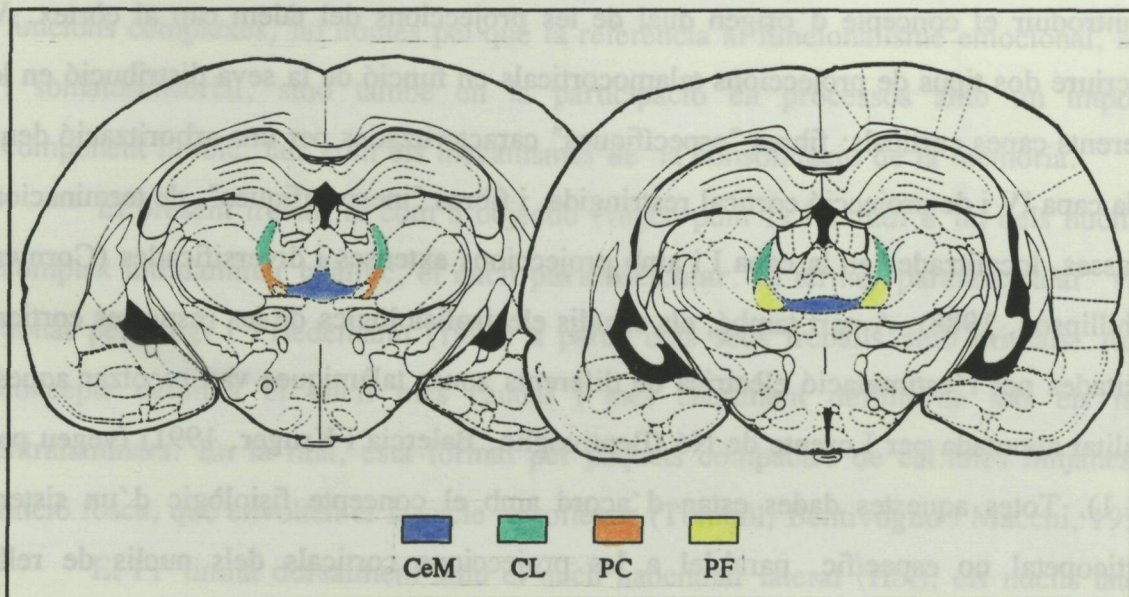
---



## 2.1. NEUROANATOMIA I NEUROFISIOLOGIA

### 2.1.1. Morfologia i Relacions Anatòmiques

Cada tàlem està subdividit en tres territoris (anterior, medial i lateral) per una banda quasi vertical de substància blanca que rep el nom de *làmina medul.lar interna*. Aquesta làmina conté, en la seva part més rostral, un conjunt de petits grups nuclears anomenats nuclis intralaminars del tàlem. Aquests comprenen tres nuclis situats més rostralment (central-medial, CeM; paracentral, PC; i central-lateral, CL), i dos nuclis situats més caudalment (centremitjà, CM; i parafascicular, PF) (vegeu figura 2.1,1). El CM és un nucli molt ampli en els primats, de tamany mitjà en alguns mamífers, i pràcticament no es considera en d'altres espècies com per exemple la rata o els marsupials. Per tant el que es defineix neuroanatòmicament com a PF en la rata correspon a l'anomenat complex centremitjà-parafascicular (CM-PF) en primats o en determinats mamífers, com el gat (Bentivoglio, Minciacchi, Molinari, Granato, Spreafico i Macchi, 1988).



**Figura 2.1,1:** Sèries de talls coronals on es representen els nuclis intralaminars del tàlem (CeM:central-medial, CL:central-lateral, PC:paracentral, PF:parafascicular)(Adaptat de Paxinos i Watson,1986).

Els nuclis intralaminars reben inputs extrínsecs, com la majoria dels nuclis talàmics, però hi ha una sèrie de característiques relacionades amb el tipus de connexions que estableixen que proporcionen a aquests nuclis un tractament distintiu, fent que no se'ls consideri com a simples nuclis de relleu talàmics. Aquests fets són la seva heterogeneïtat, tant pel que fa a les aferències com a les eferències, i la seva especial relació amb els ganglis basals. Aquestes particulars relacions, tant a nivell neuroanatòmic com funcional, proporcionen un substrat per a l'anàlisi i la transferència dels inputs intralaminars d'unes característiques molt peculiars.

És aquesta multiplicitat d'aferències i eferències, especialment la relació del tàlem medial i dels intralaminars amb el còrtex cerebral (Berendse i Groenewegen, 1991), la raó principal que els nuclis intralaminars del tàlem rebin el sobrenom o la denominació de nuclis "*no específics*". A més, el tipus de projeccions d'aquests nuclis sobre l'escorça, tant a nivell morfològic com pel que fa a la distribució laminar en la mateixa, recorda el concepte de "fibres inespecífiques" descrites per Lorente de Nó (1938). Aquest històleg, deixeble de Ramón y Cajal, en base als seus estudis amb la tècnica de la tinció de Golgi, va introduir el concepte d'origen dual de les projeccions del tàlem cap al còrtex. Va descriure dos tipus de projeccions talamocorticals en funció de la seva distribució en les diferents capes corticals: fibres "específiques" caracteritzades per una arborització densa en la capa IV i de projecció cortical restringida, i fibres "inespecífiques", de terminacions escasses, localitzades en la capa I i amb projeccions extenses i diversificades (Cornwall i Phillipson, 1988). A part també, els estudis electrofisiològics de les respostes corticals elicitades per l'estimulació elèctrica de diferents zones talàmiques van recolzar aquesta dualitat apuntada per Lorente de Nó (Bentivoglio, Balercia i Kruger, 1991) (vegeu punt 2.2.1). Totes aquestes dades estan d'acord amb el concepte fisiològic d'un sistema corticopetal no específic, paral·lel a les projeccions corticals dels nuclis de relleu específics del tàlem.

L'intricat patró de connexions dels intralaminars és el responsable directe de la

relativament poca informació existent sobre aquests nuclis si la comparem, per exemple, amb l'existència sobre els nuclis talàmics tradicionalment considerats de relleu. Així doncs, si en l'actualitat podem descriure àmpliament l'organització sinàptica i els circuits neuronals locals de moltes estructures talàmiques, no passa el mateix amb aquest nuclis talàmics considerats com a "no específics".

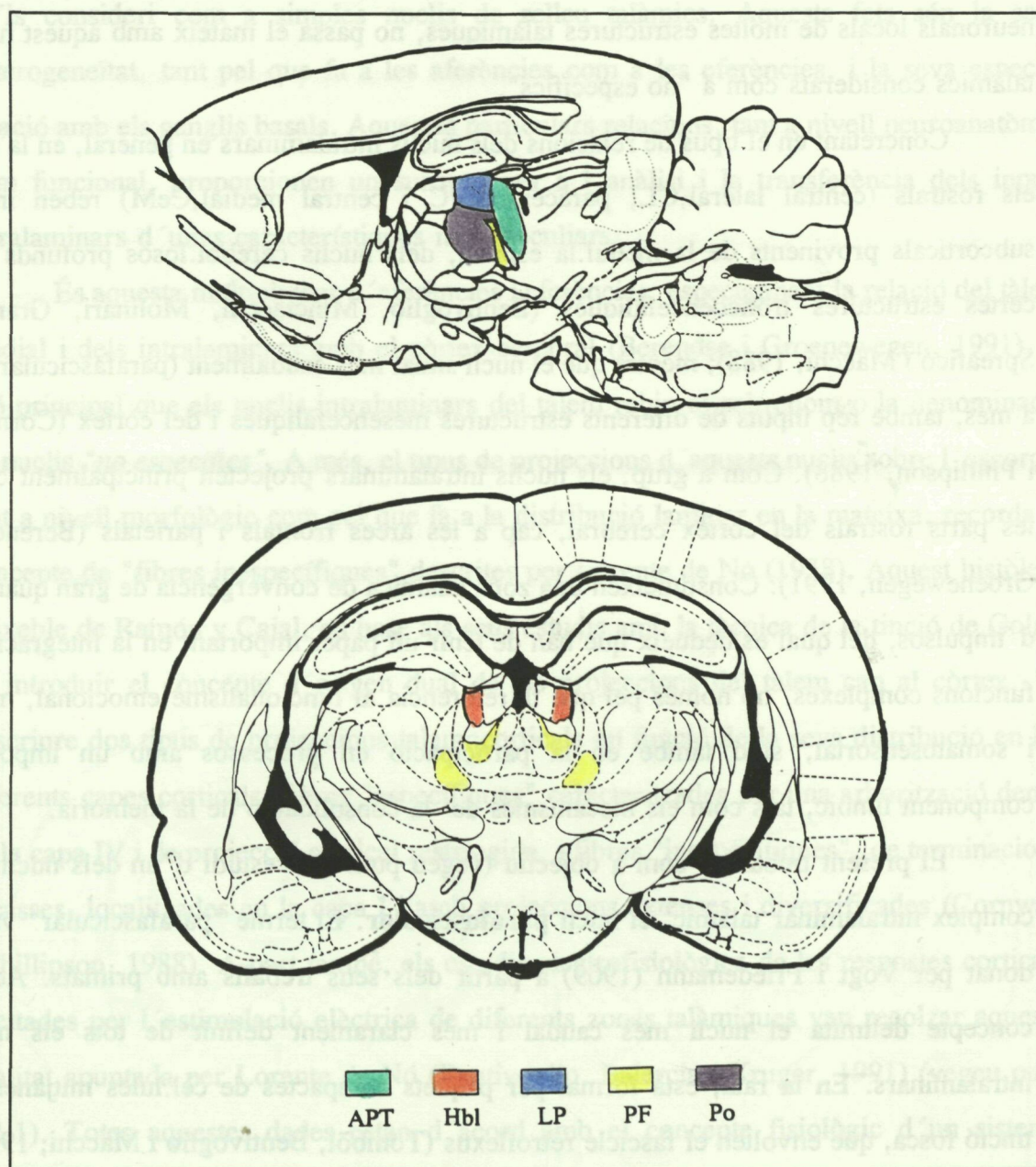
Concretant en el tipus de relacions dels nuclis intralaminars en general, en la rata, els rostrals (central lateral, CL; paracentral, PC i central medial, CeM) reben inputs subcorticals provinents de la medulla espinal, dels nuclis cerebel·losos profunds i de certes estructures troncoencefàliques (Bentivoglio, Minciacchi, Molinari, Granato, Spreafico i Macchi, 1988); mentre que el nucli situat més caudalment (parafascicular, PF) a més, també rep inputs de diferents estructures mesencefàliques i del còrtex (Cornwall i Phillipson, 1988). Com a grup, els nuclis intralaminars projecten principalment cap a les parts rostrals del còrtex cerebral, cap a les àrees frontals i parietals (Berendse i Groenewegen, 1991). Constitueixen una zona talàmica de convergència de gran quantitat d'impulsos, del qual es dedueix que han de tenir un paper important en la integració de funcions complexes, no només pel que fa referència al funcionalisme emocional, motor i somatosensorial, sinó també en la participació en processos amb un important component límbic, tals com els mecanismes de la consolidació de la memòria.

El present treball té com a objectiu (vegeu punt 1) l'estudi d'un dels nuclis del complex intralaminar talàmic, el nucli **parafascicular**. El terme "parafascicular" va ser donat per Vogt i Friedemann (1909) a partir dels seus treballs amb primats. Aquest concepte delimita el nucli més caudal i més clarament definit de tots els nuclis intralaminars. En la rata, està format per paquets compactes de cèl·lules mitjanes, de tinció fosca, que envolten el fascicle retroflexus (Tömböl, Bentivoglio i Macchi, 1990).

El PF limita dorsalment amb el nucli habenular lateral (Hbl), els nuclis laterals posteriors del tàlem (LP) i amb l'àrea pretectal (APT); lateralment limita amb el complex de nuclis talàmics posteriors (Po), medialment amb la substància grisa periventricular i



ventralment amb els nuclis parvocel.lulars ventroposteriors (VPPC). Lateral al tracte habènulo-interpeduncular, el PF s'estén ventrolateralment per sota de la porció medial del CM (Paxinos, 1985); (vegeu figura.2.1,2).



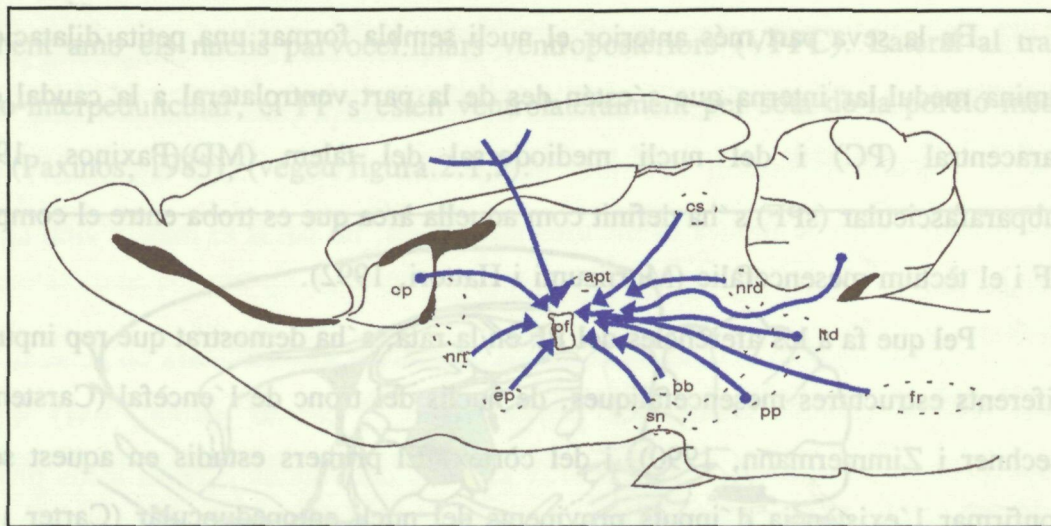
**Figura 2.1,2** Esquema de seccions sagitals i coronals que mostren la localització del nucli PF, en la ratxa (APT: àrea pretecal, Hbl:nucli habenular lateral, LP: nuclis talàmics laterals posteriors, PF: nuclis parafascicular, Po: nuclis talàmics posteriors)(Adaptat de Paxinos i Watson,1986).

En la seva part més anterior el nucli sembla formar una petita dilatació dins la làmina medul·lar interna que s'estén des de la part ventrolateral a la caudal del nucli paracentral (PC) i del nucli mediodorsal del tàlem (MD)(Paxinos, 1985). El subparafascicular (sPF) s'ha definit com aquella àrea que es troba entre el complex CM-PF i el tectum mesencefàlic (Moriizumi i Hattori, 1992).

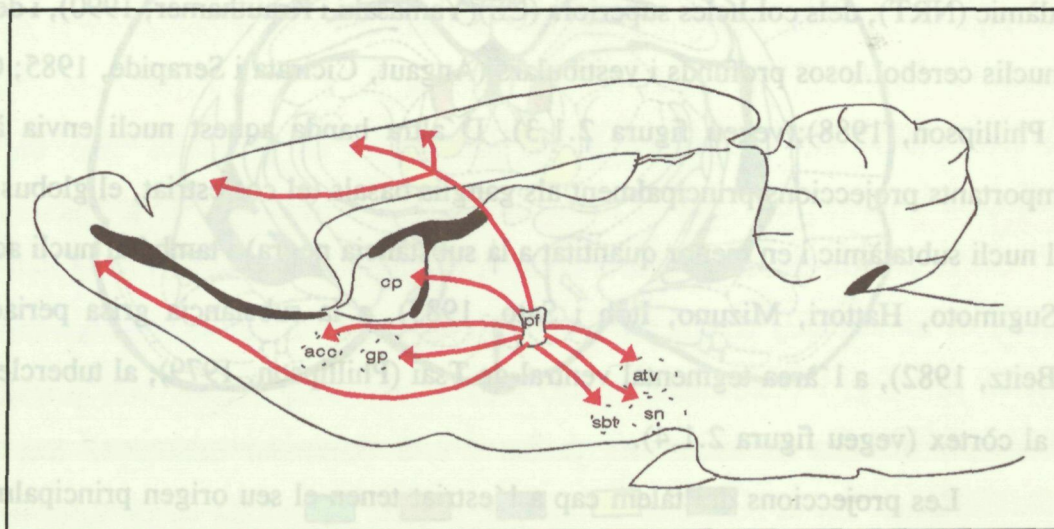
Pel que fa a les aferències del PF en la rata, s'ha demostrat que rep inputs des de diferents estructures mesencefàliques, de nuclis del tronc de l'encèfal (Carstens, Leah, Lechner i Zimmermann, 1990), i del còrtex. El primers estudis en aquest sentit van confirmar l'existència d'inputs provinents del nucli entopeduncular (Carter i Fibiger, 1978) i també, encara que en menor quantitat, de la substància negra (Gerfen, Staines, Arbuthnott i Fibiger, 1982). Posteriorment s'ha observat l'existència de projeccions procedents de l'estriat, de la formació reticular mesencefàlica (FRM), del nucli del rafe dorsal, de la substància grisa periaqüeductal (SGP) (Beitz, 1982), dels nuclis pretectals, dels tegmentals (pedunculopontic i dorsolateral), dels parabraquials, del nucli reticular talàmic (NRT), dels col·lícles superiors (CS)(Yamasaki i Krauthamer, 1990), i del cerebel (nuclis cereb·l·losos profunds i vestibulars)(Angaut, Cicirata i Serapide, 1985; Cornwall i Phillipson, 1988);(vegeu figura 2.1,3). D'altra banda aquest nucli envia àmplies i importants projeccions principalment als ganglis basals (el cos estriat, el globus pallidus, el nucli subtalàmic i en menor quantitat a la substància negra) i també al nucli accumbens (Sugimoto, Hattori, Mizuno, Itoh i Sato, 1983), a la substància grisa periaqüeductal (Beitz, 1982), a l'àrea tegmental ventral de Tsai (Phillipson, 1979), al tubercle olfactori i al còrtex (vegeu figura 2.1,4).

Les projeccions del tàlem cap a l'estriat tenen el seu origen principalment en el complex CM-PF (Alexander i Crutcher, 1990; Sadikot, Parent i François, 1990), amb una menor contribució dels intralaminars més rostrals i dels nuclis de relleu específics i d'associació.





**Figura 2.1,3** Esquema, elaborat per nosaltres, que mostra una representació sagital de les principals aferències del nucli PF, en la rata (CS: col·lícle superior, CP: complex caudat-putamen, EP: nucli entopeduncular, FR: formació reticular, LTD: nucli laterodorsal, NRD: nucli del rafe dorsal, PB: nucli parabraquial, PF: nucli parafascicular, SN: substància negra, PP: nucli pedunculopòntic).



**Figura 2.1,4** Esquema, elaborat per nosaltres, que mostra una representació sagital de les principals eferències del nucli PF, en la rata (ACC: nucli accumbens, ATV: àrea tegmental ventral, CP: complex caudat-putamen, GP: globus pallidus, PF: nucli parafascicular, SBT: nucli subtalàmic, SN: substància negra).



Estudis realitzats principalment amb animals no-primats i basats en mètodes de transport axonal, mostren que aquestes projeccions talamoestriades estan topogràficament organitzades (Beckstead, 1984). En concret, aquestes projeccions estan organitzades dorso-ventralment, rostro-caudalment i medio-lateralment (Jayaraman, 1985).

En referència a una altra estructura integrada dins del sistema dels ganglis basals, el globus pallidus (GP), s'ha observat que les neurones del PF ventrals i medials projecten cap a la part ventral del GP, mentre que les neurones del PF localitzades més lateralment projecten cap a les zones respectives del GP (Kincaid, Penney, Young i Newman, 1991). Sembla ser que aquesta projecció també és present en d'altres espècies a part de la rata (Royce, Bromley i Gracco, 1991; Sadikot, Parent i François, 1990; Sadikot, Parent i François, 1992);(vegeu punt 2.2.2).

Les projeccions des dels col·lícles superiors (CS) cap al PF consisteixen en col·laterals dels axons que baixen cap a la medulla espinal (Yamasaki i Krauthamer, 1990). S'ha suggerit que aquesta projecció ascendent podria estar implicada en la conducta d'orientació mediada pel tectum. Hi hauria una canalització de l'activitat del tectum cap als ganglis basals a través de les projeccions talamoestriades (Krauthamer, Yamasaki i Rhoades, 1987). Se sap que les respostes sensorials de les neurones del CS estan modulades pels ganglis basals via projeccions nigro-tectals gabaèrgiques. Les connexions CS-PF podrien anar dirigides a proporcionar un nexa d'unió entre els senyals provinents dels ganglis basals via substància negra i els inputs cap a aquells des del PF i el CL (Yamasaki i Krauthamer, 1990).

Dins dels intralaminars, tant el CM com el PF projecten cap a diferents àrees del grup talàmic ventral, cap al nucli reticular talàmic, i cap a la resta d'intralaminars. El PF també envia eferències cap als nuclis dorsomedials del tàlem. Diferents autors suggereixen que les projeccions cap als nuclis subtalàmics són col·laterals de les neurones CM-PF/estriat. Pel que fa al nucli reticular talàmic (NRT), les projeccions provinents del complex CM-PF estan també topogràficament organitzades. El PF projecta principalment

cap a les parts rostrals d'aquest nucli mentre que el CM innerva la part més caudal. Shosaku, Kayama, Sumimoto, Sugitani i Iwama (1989) han informat de l'existència de connexions recíproques PF-NRT, malgrat que desconeixem encara si aquestes són de tipus excitatori o inhibitori. Aquestes projeccions proporcionarien rutes addicionals a través de les quals el complex dels intralaminars podria influenciar les estructures corticals i subcorticals.

Una altra relació neuroanatòmica important del PF és la que estableix amb el cerebel. El PF, juntament amb el CL, representa la major zona de projecció dels nuclis cerebel·losos profunds (Jones, 1985). En un primer moment es va hipotetitzar que el cerebel podia exercir un control directe sobre els ganglis basals, però posteriorment es va veure que només establia connexions indirectes via el nucli vermell, els nuclis talàmics VA i VL i el còrtex motor, els quals projecten a la vegada sobre el nucli putamen (Sugimoto, Mizuno i Itoh, 1981). En base a les aferències del PF provinents del cerebel i a les eferències d'aquest nucli cap als ganglis basals, alguns autors proposen que hi hauria una relació més directa entre el cerebel i els ganglis basals a través de les projeccions del PF (Angaut, Cicirata i Serapide, 1985; Cornwall i Phillipson, 1988).

Les projeccions corticals eferents dels nuclis intralaminars del tàlem han representat una de les qüestions més debatudes de l'organització anatòmica dels sistema talamocortical. Estudis basats en tècniques de degeneració neuronal finalment van proporcionar proves de projeccions directes des dels intralaminars cap al còrtex (Macchi i Bentivoglio, 1986). Així per exemple Jones i Leavitt (1974), en un estudi basat en la tècnica de transport axonal de l'enzim de la peroxidasa del rave (HRP), van demostrar l'existència de neurones marcades en tots els nuclis intralaminars del tàlem després de la injecció de HRP en el còrtex somatosensorial de la rata. Tres anys més tard, Macchi i col. (1977) utilitzant la mateixa tècnica van detectar cèl·lules marcades en tots els intralaminars després de la injecció de l'enzim HRP en el còrtex motor i sensorial (primari i d'associació), en gats. Aquesta relació dels intralaminars amb el còrtex es va

definir com a "no-específica" a causa de l'àmplia distribució d'aquestes projeccions corticals.

Ara bé, aquest concepte de "no-especificitat" està basat en una concepció dels intralaminars com a grup; però en canvi si prenem cadascun dels seus components, un per a un, s'observa que cada nucli com a estructura individual projecta cap a territoris corticals específics (Bentivoglio, Balercia i Kruger, 1991). I és més, hi ha molts estudis neuroanatòmics que demostren que les distribucions laminars de les projeccions corticals dels diferents nuclis intralaminars no és la mateixa per a tots ells (Marty, Dusart i Pechanski, 1991; Ullán, 1985). Per tant, en certa manera, podríem parlar d'un cert grau d'especificitat en les connexions intralaminars-corticals, i cal plantejar-se fins a quin punt podem definir les projeccions corticals dels intralaminars com a "no-específiques" (Jones i Leavitt, 1974; Scheibel i Scheibel, 1967).

Si estudiem les projeccions corticals del nucli PF, d'entrada, a part d'observar una predominança de les projeccions ipsilaterals, podem dividir a aquest nucli en dues parts en funció de la zona cortical de projecció (Berendse i Groenewegen, 1991). Les eferències corticals provinents de la part més lateral del PF en la rata, part que neuroanatòmicament equival al nucli CM en el gat (Jones, 1985), innerven la part lateral del còrtex motor agranular. Aquestes projeccions formen 4 bandes situades en les làmines I, IV, V, VI, però s'observa més densitat de projeccions en les capes V i VI. En canvi la part més medial del PF, que és comparable al nucli PF en el gat (Jones, 1985), envia fibres cap a la part dorsal del còrtex prelímbic i límbic, i també cap a l'àrea medial del còrtex motor agranular. En aquest cas les projeccions van dirigides a les capes corticals I, V i VI. En conjunt però, cal remarcar que el número de projeccions corticals amb origen en la part medial del PF és menor que les projeccions originades en la part lateral del nucli (Aldes, 1988; Berendse i Groenewegen, 1991; Cicirata, Angaut, Cioni i Serapide, 1986). Aquestes dades concorden amb les obtingudes en d'altres espècies com per exemple el gat, on s'ha vist que el complex CM-PF projecta predominantment cap

a les àrees corticals motores i premotores. L'única diferència fins ara observada entre aquestes dues espècies és el fet de que en gat no s'observen projeccions provinents dels intralaminars en la capa V del còrtex cerebral, però en canvi si s'observa una densa innervació de la làmina III (Aldes, 1988).

Pel que fa a les projeccions corticals cap al PF en la rata, Cornwall i Phillipson (1988) han demostrat l'existència de projeccions provinents principalment de les capes V i VI del còrtex motor, i també del somatosensorial i del gustatori. Les aferències corticals provinents del còrtex motor també s'han observat en d'altres espècies com per exemple el gat o en primats (Cornwall i Phillipson, 1988). En el gat, Royce i col. (1983), a més, han descrit l'existència de projeccions corticals provinents del còrtex retrosplenial. En canvi en primats sembla ser que el PF és, dins del context dels intralaminars, la principal zona de projecció de les fibres provinents del còrtex prefrontal (Macchi i Bentivoglio, 1986).

En base a les diferents i múltiples connexions neuroanatòmiques que acabem de descriure es pot implicar el nucli PF en diferents sistemes funcionals. D'una banda les connexions recíproques que manté amb el còrtex motor i amb els ganglis basals (recordem que envia inputs cap a l'estriat, cap al nucli subtalàmic i que a la vegada en rep provinents del globus pallidus i de la substància negra) juntament amb la informació provinent dels nuclis cerebel·losos profunds, impliquen el nucli PF del tàlem dins del context del sistema motor. D'altra banda, cal no oblidar les importants projeccions de la formació reticular que també innerven el PF. Si a aquestes darreres projeccions hi afegim les aferències que tenen el seu origen en els nuclis tegmentals pedunculopòntics, de marcada naturalesa colinèrgica, això ens porta tot plegat a relacionar aquest nucli talàmic amb els sistemes cerebrals responsables de l'activació i de l'arousal. Però encara hi hauria un tercer sistema funcional relacionat amb el PF, el sistema sensoperceptiu del dolor. Les bases d'aquesta darrera relació les trobem en les connexions que estableix amb la substància grisa periaqüeductal, el nucli del rafe i els nuclis pretectals.

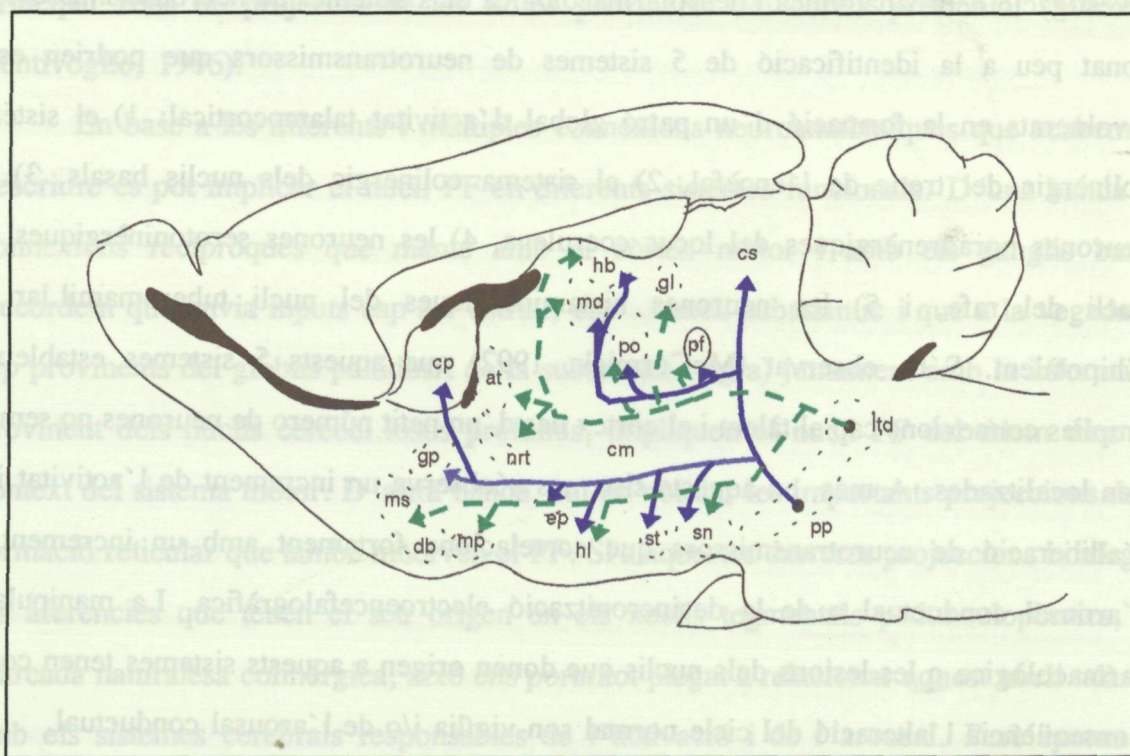
## 2.1.2 Neuroquímica

Tradicionalment, s'ha considerat que els aminoàcids excitatoris, glutamat i aspartat, i l'aminoàcid inhibitori GABA, eren els utilitzats per les vies "executives" del cervell que realitzen les funcions associades amb el processament de la informació; mentre que l'acetilcolina (Aco), la dopamina (DA), la noradrenalina (NA), la histamina (HI) i la serotonina (5HT) serien neurotransmissors utilitzats per les vies i sistemes moduladors que se suposa que controlen l'excitabilitat global i el patró d'activitat generat en els sistemes talamocorticals, d'una manera estat-depenent. Darrerament aquesta distinció sembla perdre força davant de la hipòtesi que totes les substàncies anteriorment esmentades poden produir les mateixes accions cel.lulars (McCormick, 1992). La investigació neuroanatòmica i neurofarmacològica dels sistemes de neurotransmissors ha donat peu a la identificació de 5 sistemes de neurotransmissors que podrien estar involucrats en la formació d'un patró global d'activitat talamocortical: 1) el sistema colinèrgic del tronc de l'encèfal, 2) el sistema colinèrgic dels nuclis basals, 3) les neurones noradrenèrgiques del locus coeruleus, 4) les neurones serotoninèrgiques del nucli del rafe, i 5) les neurones histaminèrgiques del nucli tuberomamillar de l'hipotàlem. S'ha observat (McCormick, 1992) que aquests 5 sistemes estableixen àmplies connexions cap al tàlem i el còrtex des d'un petit número de neurones no sempre ben localitzades. A més, en aquests sistemes s'observa un increment de l'activitat i de l'alliberació de neurotransmissors que correlaciona fortament amb un increment de l'arousal conductual o de la desincronització electroencefalogràfica. La manipulació farmacològica o les lesions dels nuclis que donen origen a aquests sistemes tenen com a conseqüència l'alteració del cicle normal son-vigília i/o de l'arousal conductual.

Si pel que fa al circuit bàsic talamocortical, els aspectes neuroquímics del mateix comencen a ser força coneguts, no passa el mateix en el cas dels intralaminars i en especial en el PF. Les àmplies connexions d'aquest nucli han fet molt difícil la



investigació de caire neuroquímic, ja que amb les tècniques disponibles podia haver-hi fàcilment confusions, fet que ha provocat que fossin pocs els que s'hi aventuressin. Un dels sistemes de neurotransmissors que més s'ha relacionat i que més s'està estudiant en relació al PF és el de l'acetilcolina (Semba, Reiner i Fibiger, 1990). Mitjançant tècniques de traçadors, tant de tipus anterògrad com retrògrad, s'han localitzat neurones colinèrgiques que projecten cap al PF bilateralment des dels nuclis tegmentals pedunculopòntics i dorsolaterals, en la rata (Satoh i Fibiger, 1986; Sofroniew, Priestley, Consolazione, Eckenstein i Cuello, 1985; Woolf i Butcher, 1986). Aquestes projeccions ascendents formen part de l'anomenat complex colinèrgic ponto-mesencefàlic-tegmental, que innerva diferents regions del diencèfal i del telencèfal, incloent diferents estructures talàmiques (vegeu figura 2.1,5)



**Fig. 2.1,5** Esquema d'una representació sagital de les vies ascendents del sistema colinèrgic ponto-mesencefàlic-tegmental, en la rata. (AT: tàlem anterior, CM: tàlem central-medial, CS: col.lícle superior, CP: complex caudat-putamen, EP: nucli entopeduncular, GL: nucli geniculat lateral, GP: globus pallidus, Hb: nucli habenular, HL: hipotàlem lateral, LTD: nucli laterodorsal, MP: àrea preòptica magnocel.lular, NRT: nucli reticular talàmic, PF: nucli parafascicular, Po: nuclis talàmics posteriors, PP: nucli pedunculopòntic, Sbt: nucli subtalàmic, SN: substància negra, SM: septum medial)(Adaptat de Woolf i Butcher, 1986)

Les neurones colinèrgiques d'aquest sistema estan involucrades en una sèrie de processos fisiològics i conductuals lligats amb els mecanismes atencionals i d'arousal (Fibiger, 1991; Mesulam, Mufson, Wainer i Levey, 1983; Steriade, Datta, Par, Oakson i Dossi, 1990). De fet, diferents estudis tant electrofisiològics com farmacològics, relacionen aquestes neurones colinèrgiques dels nuclis tegmentals amb la generació del son paradoxal (Jones, 1991)(Steriade, McCarley, 1990). En el gat s'ha observat que la destrucció de la majoria de cèl.lules colinèrgiques concentrades en els nuclis tegmentals pedunculopòntic i laterodorsal, comporta una pèrdua o disminució del son paradoxal, de la resposta característica de les neurones ponto-genículo-ocipitals i de l'atonía muscular (Jones, 1991).

A part, si tenim en compte que aquest sistema colinèrgic envia projeccions també cap a d'altres nuclis del tàlem, cap a l'epitàlem, cap al nucli interpeduncular, cap als nuclis extrapiramidals i cap al cervell basal, es pot hipotetitzar que aquest sistema podria jugar un paper important en la coordinació de les funcions sensorials, motores i límbiques (Greene i Naranjo, 1986; Steriade, Curró Dossi, Par i Oakson, 1991). De fet, s'ha demostrat que lesions excitotòxiques del nucli pedunculopòntic provoquen dèficits en l'aprenentatge de diferents tipus de tasques, en la rata (Dellu, Mayo, Cherkaoui, Le-Moal i Simon, 1991; Fujimoto, Yoshida, Ikeguchi i Ogawa, 1990). Varis autors suggereixen que aquest dèficit seria conseqüència d'una reducció de l'arousal o l'atenció, atesa la implicació de la FRM i de les vies reticulotalàmiques en aquest sistema colinèrgic (Steriade, Datta, Par, Oakson i Dossi, 1990; Steriade, Curró Dossi, Par i Oakson, 1991)

També s'han localitzat en el nucli parafascicular densitats moderades de receptors per als opiacis i de terminals immunoreactives a les encefalines (Herkenham i Pert, 1981; Khachaturian i Lewis, 1985). Se suposa que aquests receptors participarien en el sistema sensorial del dolor relacionat amb el PF (vegeu punt 2.2.3). A part també, s'hi han trobat fibres colecistoquinina-positives (CCK), que en gran majoria sembla ser que projecten cap a l'estriat (Smith, Seguela i Parent, 1987). La font probable d'aquestes fibres de colecistoquinina és el tronc cerebral, encara que queda per precisar-ne la zona

(Jones, 1985). La funció d'aquestes projeccions és encara desconeguda, malgrat que hi ha evidències que la colecistoquinina pot actuar com a neurotransmissor o neuromodulador en el SNC. S'ha hipotetitzat que podria modular els efectes d'altres neurotransmissors més clàssics (Hunt, Seroogy, Gall i Jones, 1987).

Un altre neurotransmissor que s'està estudiant en relació amb els intralaminars, i en el cas que a nosaltres ens interessa en relació amb el PF, és el GABA. En el gat s'ha descrit l'existència d'importantes quantitats de l'enzim regulador de la síntesi del GABA (glutamat descarboxilasa) i d'un enzim catabolitzador del citat neurotransmissor (GABA-transaminasa), tant en el complex CM-PF com també en la resta d'intralaminars (Nagai, McGeer i McGeer, 1983; Rinvik i Ottersen, 1987); en canvi sembla ser que aquests pràcticament no existirien en el PF de la rata (Sivilotti i Nistri, 1991). Ara bé, una característica que sí han ressaltat diferents estudis ha estat el fet que el nombre de neurones GABA-immunoreactives existents en els intralaminars en general és molt menor que les existents en els nuclis tàlmics de relleu específics (Bentivoglio, Spreafico, Minciacchi i Macchi, 1991). Això ha portat a hipotetitzar que podria haver-hi diferències substancials en l'organització sinàptica dels nuclis intralaminars en comparació amb els clàssicament considerats de relleu (Hunt, Pang i Jones, 1991). Però cal afegir que encara està per clarificar l'organització i la natura interneuronal d'aquestes neurones gabèrgiques (Smith, Seguela i Parent, 1987). El que sí és ja un fet constatat és la innervació gabèrgica dels intralaminars, en general provinent del nucli reticular talàmic (NRT) (Crunelli i Leresche, 1991). Tot indica que aquestes projeccions del NRT sobre els intralaminars podrien exercir un paper molt important en la relació d'aquest nucli amb el tàlem en general, afectant conseqüentment les relacions talamocorticals (per a més informació vegeu punt 2.2.1). En relació amb el GABA, cal dir també que sembla ser que les aferències provinents del GP cap al PF són de naturalesa gabaèrgica (Bentivoglio, Spreafico, Minciacchi i Macchi, 1991).

Diferents estudis han suggerit la possible importància i/o implicació de certs nuclis talàmics en la regulació i modulació de l'activitat neurotransmissora dels ganglis basals



(Becquet, Faudon i Hery, 1988). En concret, hi ha treballs que indiquen que els nuclis talàmics motors i els intralaminars podrien exercir múltiples i selectives influències en l'alliberació de diferents neurotransmissors, afectant principalment la serotonina (5HT) i la dopamina (DA) (Becquet, Faudon i Hery, 1988). En relació al possible control del PF sobre el recanvi (turn-over) de la serotonina en els ganglis basals s'ha demostrat que la lesió unilateral amb àcid kaínic del PF en la rata, comporta canvis en la transmissió serotoninèrgica de l'estriat, de la substància negra i també del còrtex frontal, tant ipsilateralment com contralateralment (Chéramy, Chesselet, Romo, Leviel i Glowinski, 1983). En concret, en la taula 2.1,1 s'indiquen les conseqüències de la lesió del PF sobre aquestes estructures. Com es pot veure a partir dels resultats esquematitzats en la citada taula, els canvis en la síntesis de 5HT, inferits a partir dels nivells existents, no correlacionen amb els canvis observats en la seva utilització, deduïts a partir dels nivells del metabolit producte de la seva degradació, l'àcid 5-hidroxiindolacètic (5HIA).

	NIVELLS DE 5HT	NIVELLS DE 5HIA
ESTRIAT	Augment	Cap canvi
SUBSTÀNCIA NEGRA	Augment	Disminució
CÒRTEX FRONTAL	Disminució	Cap canvi

*Taula 2.1,1 Taula on es mostren els efectes de la lesió amb àcid kainic del nucli PF sobre els nivells de 5HT i del seu metabolit de la degradació (Àcid 5-hidroxiindolacètic, 5HIA) en diferents nuclis dels ganglis basals (estriat i substància negra) i sobre el còrtex frontal (Becquet, Faudon i Hery, 1988).*

Els autors hipotetitzen que aquests canvis en la transmissió serotoninèrgica podrien ser el resultat d'una acció directa de les vies CM/PF-estriat i/o CM/PF-còrtex, o bé també podrien ser conseqüència dels canvis en l'activitat de les neurones serotoninèrgiques localitzades en el nucli del rafe, el qual manté connexions recíproques amb el PF (vegeu punt 2.1.1.), aquest últim a la vegada projecta cap a l'estriat, la substància negra i el còrtex.

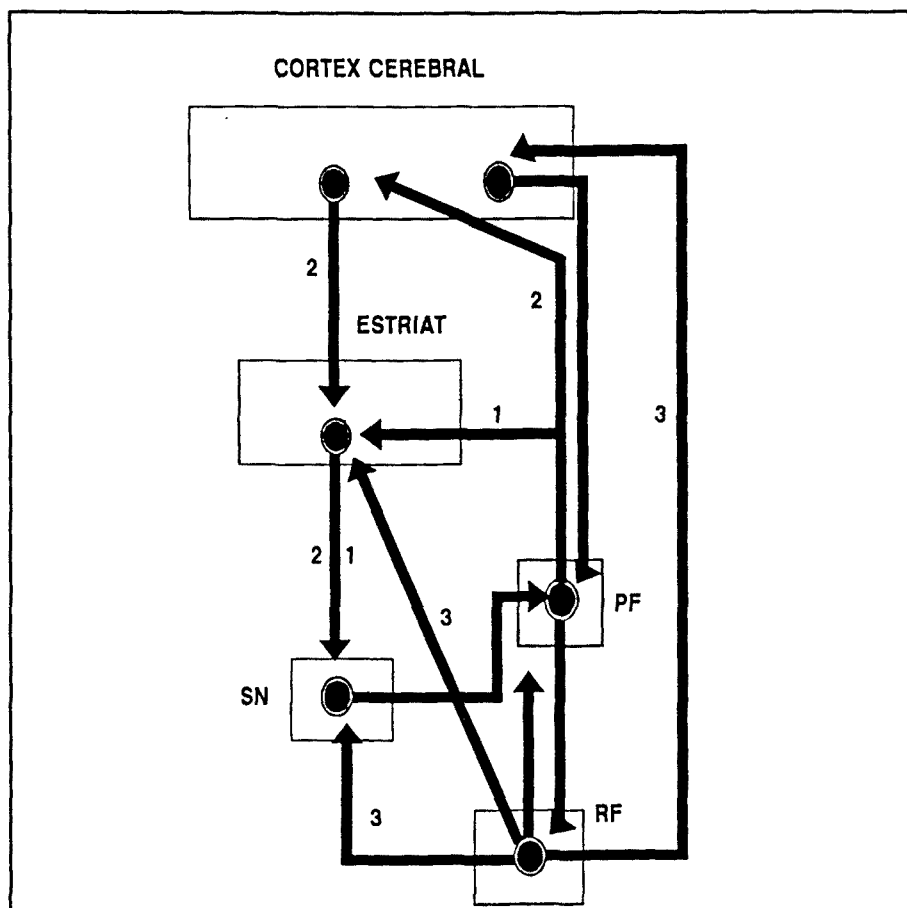


Figura 2.1,6 Esquema, elaborat per nosaltres, de les possibles vies mitjançant les quals el PF pot actuar o influir sobre la transmissió serotoninèrgica de diferents estructures dels ganglis basals i sobre el còrtex frontal. (PF: nucli parafascicular, SN: substància negra, RF: nucli del rafe).

Ara bé, la via que més es relaciona amb l'increment dels nivells de 5HT observat tant en l'estriat com en la substància negra com a conseqüència de la lesió del PF, és la que projecta directament cap a l'estriat (veure fig. 2.1,6: via 1). La naturalesa colinèrgica d'aquestes projeccions s'ha apuntat sovint (Woolf i Butcher, 1986), i a part s'han localitzat receptors colinèrgics presinàptics en les terminacions nervioses de neurones serotoninèrgiques de l'estriat. Si tenim en compte que en diferents experiments realitzats "in vitro" amb teixit de l'estriat de la rata (Westfall, Grant, Naes i Meldrum, 1983), s'ha demostrat que l'acetilcolina augmenta l'alliberació de serotonina, es pot hipotetitzar que la via tàlamoestriada, de suposada naturalesa colinèrgica, podria exercir un efecte

excitatori en la transmissió serotoninèrgica de l'estriat. Malgrat totes aquestes hipòtesis, una regulació que impliqui circuits plurineuronals no pot ser però descartada. També la lesió del CM-PF amb àcid kainic provoca un increment en la utilització de la 5HT en el còrtex cerebral, fet que es tradueix en un decrement en la concentració serotoninèrgica. Això no és estrany, ja que les projeccions corticals del CM-PF són les segones en importància després de les que es dirigeixen cap a l'estriat.

A part de l'estudi dels efectes del PF sobre la serotonina dels ganglis basals i còrtex frontal, en els últims anys també s'ha focalitzat l'atenció en l'estudi del tàlem com a possible regulador de la transmissió dopaminèrgica nigroestriada, considerant la ruta tàlamocorticoestriada com a principal mediatitzadora d'aquest efecte (Woolf i Butcher, 1986);(vegeu figura 2.1,6: via 2) . Existeixen nombrosos treballs que conclouen que el PF és un nucli capaç de facilitar la transmissió dopaminèrgica en l'estriat per un mecanisme que probablement és independent dels canvis en la taxa de resposta dels cossos cel.lulars dopaminèrgics de la substància negra (Kilpatrick i Phillipson, 1986; Kilpatrick, Jones, Pycock i Phillipson, 1986). S'ha demostrat que l'estimulació elèctrica unilateral del PF, sota anestèsia, resulta en un increment bilateral de la utilització de dopamina en l'estriat que és aparentment independent de la utilització de DA en els cossos cel.lulars de la substància negra (Kilpatrick i Phillipson, 1986). Aquest efecte sembla ser específic del PF, ja que l'estimulació de les zones adjacents no produeix aquest patró d'utilització de la DA. En el mateix estudi també es va observar que l'estimulació elèctrica unilateral del PF comportava, a més, una disminució bilateral de la utilització de DA en el còrtex prefrontal, i augments (encara que estadísticament no significatius) en el nucli accumbens. Completant aquests treballs, també es va demostrar que la lesió unilateral del PF amb àcid ibotènic, en la rata, comporta una reducció bilateral de la proporció metabolit/amina (DA) en l'estriat (Kilpatrick, Jones, Johnson, Cornwall i Phillipson, 1986). És a dir, diferents experiments han demostrat que l'estimulació i la lesió del PF resulta en un increment i un decrement, respectivament, dels metabolits de la dopamina en l'estriat. A més hi ha d'altres resultats provinents

d'estudis de tipus més conductual que recolzen el paper del nucli PF en la regulació de les funcions dopaminèrgiques. En aquest sentit es té constància que lesions bilaterals del PF tenen un efecte potenciador de la catalèpsia induïda per haloperidol (Kilpatrick, Jones, Pycock i Phillipson, 1986). Sembla ser que la funció del PF seria la regulació de l'alliberament de DA des de les terminals sinàptiques nigroestriades, mentre que els canvis a nivell de receptors serien secundaris als canvis en l'alliberament de DA. Degut al fet que les lesions del PF comporten una disminució en l'alliberació de DA, se suposa que la via talamoestriada normalment té un efecte excitatori sobre l'alliberació de DA en l'estriat. Queda per veure, però, si tots aquests efectes són deguts a la ruta talamoestriada o bé hi ha involucrades també rutes corticals.

En resum, malgrat que la naturalesa química dels propis cossos neuronals del PF encara està per clarificar, sí que hi ha un neurotransmissor que es relaciona clarament amb aquest nucli, l'acetilcolina. Sembla ser que les principals projeccions eferents del PF, que són les fibres que innerven l'estriat, són majoritàriament de tipus colinèrgic. Aquest nucli pertany al sistema colinèrgic pontomesencefàlic tegmental (vegeu figura 2.1,5), ja que rep projeccions dels nuclis tegmentals pedunculopòntics i dorsolaterals. Aquest sistema colinèrgic, degut a les connexions que estableix, se suposa que exerciria un destacat paper en la coordinació de les funcions sensorials, motores i límbiques i també en la gènesi del son paradoxal (Fujimoto, Yoshida, Ikeguchi i Ogawa, 1990; Steriade, Curró Dossi, Pař i Oakson, 1991). Pel que fa al tipus de receptors situats en les terminals nervioses del PF, s'hi han localitzat receptors per als opiacis i les encefalines, i també per a la colecistoquinina. La determinació dels dos primers tipus de receptors no és sorprenent, atesa la relació funcional existent entre el nucli parafascicular i el sistema sensorceptiu del dolor (vegeu punt 2.2.3); en canvi, la presència de fibres de CCK és més difícil d'explicar. Al respecte, la hipòtesi mantinguda actualment és que aquestes fibres CCK podrien tenir un efecte modulador sobre altres neurotransmissors.

La dopamina i la serotonina també han estat dos sistemes de neurotransmissors relacionats amb el PF, però en relació amb els ganglis basals. Hi ha evidències que el PF exerceix un efecte modulador de la transmissió serotoninèrgica i dopaminèrgica en els ganglis basals, concretament en el complex caudat-putamen i en la substància negra. Això s'ha constatat a partir de l'observació dels efectes de l'estimulació elèctrica i de la lesió d'aquest nucli sobre els nivells d'aquests neurotransmissors i dels enzims responsables de les seves síntesis i metabolitzacions.



### 2.1.3. Electrofisiologia

L'activitat espontània de les neurones del PF pot ser dividida en tres tipus en funció de la seva taxa de resposta i patró d'activitat: *lenta* (1-10 espigues/seg), *descàrrega* (2-5 espigues/10-20mseg., repetint-se les descàrregues cada 1-2 seg.) i *ràpida* (15-40 potencials/seg.) (Andersen i Dafny, 1983). Les cèl.lules del PF amb una taxa de resposta espontània classificada com a lenta representen un 61% de la població neuronal del PF. La forma de l'espiga d'aquest tipus d'unitats cel.lulars és normalment positiva-negativa-positiva i un trencament A/B s'observa en la fase inicial positiva de la mateixa. Un 24% de les neurones del PF componen el conjunt cel.lular de les cèl.lules anomenades de patró d'activitat "descarrega". En aquest cas la forma de l'espiga és molt similar a la de l'anterior però l'amplitud de la primera espiga emesa per aquest tipus cel.lular és generalment més ampla que la de les següents espigues. Finalment, un 15% de la població neuronal del PF té un patró de descarrega classificat com a ràpid. En aquest cas la duració de les espigues és més curta que en els altres dos tipus, i sense un trencament A/B en el seu potencial d'acció (Steriade, Jones i Llinàs, 1990).

Electrofisiològicament s'ha constatat que, deixant de banda el seu patró de descàrrega neuronal espontani, en el PF es donen com a mínim 2 diferents tipus de resposta a l'estimulació nociceptiva. Un tipus cel.lular respon a aquest tipus d'estimulació incrementant la seva taxa de resposta espontània; són les anomenades cèl.lules *nociceptive-on*; mentre que hi hauria un altre tipus cel.lular que respondria disminuint la seva taxa habitual de respostes, cèl.lules *nociceptive-off* (Qiao i Dafny, 1988).





## 2.2. RELACIONS FUNCIONALS

En els darrers anys, els nuclis intralaminars del tàlem han estat directament o indirectament relacionats amb diferents sistemes neurals aparentment tan diferents entre ells com, per exemple, el sistema motor, el sistema reticular activador ascendent o el sistema sensoperceptiu. Aquestes relacions han sorgit, en principi, a partir d'estudis neuroanatòmics i electrofisiològics, però a partir d'aquests s'han plantejat tot un seguit de preguntes de caràcter funcional: *Per què el complex CM-PF en primats és la major font d'inputs talàmics cap a l'estriat? Es pot considerar el nucli PF com a component del sistema dels ganglis basals? Quina és la importància de les connexions recíproques del PF amb la formació reticular mesencefàlica? Comporta aquesta relació implicacions del PF en els sistemes generadors d'arousal? Per què la majoria de neurones del PF responen a l'estimulació nociceptiva i també ho fan davant l'estimulació elèctrica dels cossos neuronals responsables de la conducta d'autoestimulació elèctrica intracranial en rates?* En els quatre pròxims apartats hem intentat fer una revisió dels treballs encaminats a donar una resposta a aquestes preguntes.



### **2.2.1. Sistema Inespecífic d'Activació**

Es fa considerablement difícil separar constructes teòrics tan íntimament relacionats entre si com són, per exemple, l'arousal, l'activació, l'alerta o l'atenció. Un reflex d'aquesta situació és que encara existeixen problemes a l'hora de definir cadascun d'aquests conceptes, així com també en la forma de mesurar-los. De fet, arousal i activació són termes utilitzats com a sinònims quan es fa referència als nivells d'excitabilitat dels estats o processos fisiològics, conductuals o cognitius. Una diferenciació neurobiològica entre activació i arousal podria ser que l'arousal fa més referència a l'àmbit conductual, mentre que l'activació fa referència a la causa o al substrat adjacent a l'arousal. És a dir, els canvis fisiològics en general que resulten de l'estimulació endògena o exògena configuren un substrat d'activació per a l'arousal conductual i per a l'estat de consciència. Aquest nivell d'arousal pot oscil·lar des de nivells de baixa activació, com l'estat de son, fins a nivells d'alta activació, com són els estats d'alerta requerits per al processament de la informació i per l'organització i execució d'habilitats motores i de les funcions cognitives. Igualment, els nivells d'activació o arousal són utilitzats comunament per indicar els nivells d'excitabilitat d'estructures corticals i subcorticals, així com la seva predisposició a elicitar la conducta i les funcions cognitives. En referència a aquest darrer aspecte podem considerar la capacitat de l'activació de determinats sistemes moduladors de l'arousal per modificar diferents processos com, per exemple, l'aprenentatge i la memòria (Martínez-Selva, 1987).

Un organisme en estat de vigília processa els estímuls sensorials amb el fi de determinar quins li són novedosos o importants. Aquest processament cortical indueix un arousal selectiu cap als estímuls apropiats. En base a la natura de l'estímul i a l'estat de

l'organisme, tenim una preparació per a l'acció (activació o intenció) que pot anar seguida d'una resposta conductual.

L'estructura cerebral responsable de l'arousal tònic és la formació reticular mesencefàlica (FRM). Les projeccions reticulotalamocorticals es creu que estan involucrades en els mecanismes neurals d'activació cortical associats a canvis conductuals; i especialment el nucli PF sembla ser que juga un destacat paper en tot aquest sistema. Se sap que lesions bilaterals de la FRM indueixen un estat de coma, mentre que lesions unilaterals provoquen una síndrome de negligència sensorial que comporta la ignoració del mig camp contralateral a la lesió, secundària al defecte unilateral de l'arousal tònic. En canvi, mitjançant l'estimulació elèctrica de la FRM o bé amb la inducció d'un estat d'arousal conductual podem aconseguir un mateix efecte, és a dir, augmentar la transmissió talàmica cap al còrtex cerebral. Aquest augment dels inputs corticals proporciona un substrat per a l'anàlisi cortical.

Dels ja clàssics treballs de Morison i Dempsey (Morison, Finley i Lothrop, 1943), provenen els primers registres de fusos espontanis i rítmics dins del tàlem amb absència del neocòrtex. En posteriors treballs es van aportar evidències de l'origen intralaminar d'aquests fusos després de la decortització crònica o semicrònica, demostrant que aquesta activitat rítmica talàmica sobrevivia cert temps a aquest procés, inclús fins a tres dies després (Morison i Basset, 1945). A partir de tots aquests precedents els mateixos autors van descriure 2 tipus de respostes talamocorticals: (Steriade, Jones i Llinàs, 1990)

- 1) Respostes de latència curta elicitades en certes zones corticals després de l'estimulació del tàlem lateral.
- 2) Resposta de reclutament cortical ("recruiting potential"), que consisteix en un increment fins al màxim de l'amplitud de la resposta després de l'estimulació rítmica a baixes freqüències (pulsos de 2-4 v/1mseg) dels intralaminars i d'alguns nuclis talàmics medials. La resposta cortical a cada estímul és una ona negativa amb increments progressius amb cada estímul, arribant a un màxim després de cada interval d'entre 3 i 5 pulsos d'estimulació. Durant aquest fenomen

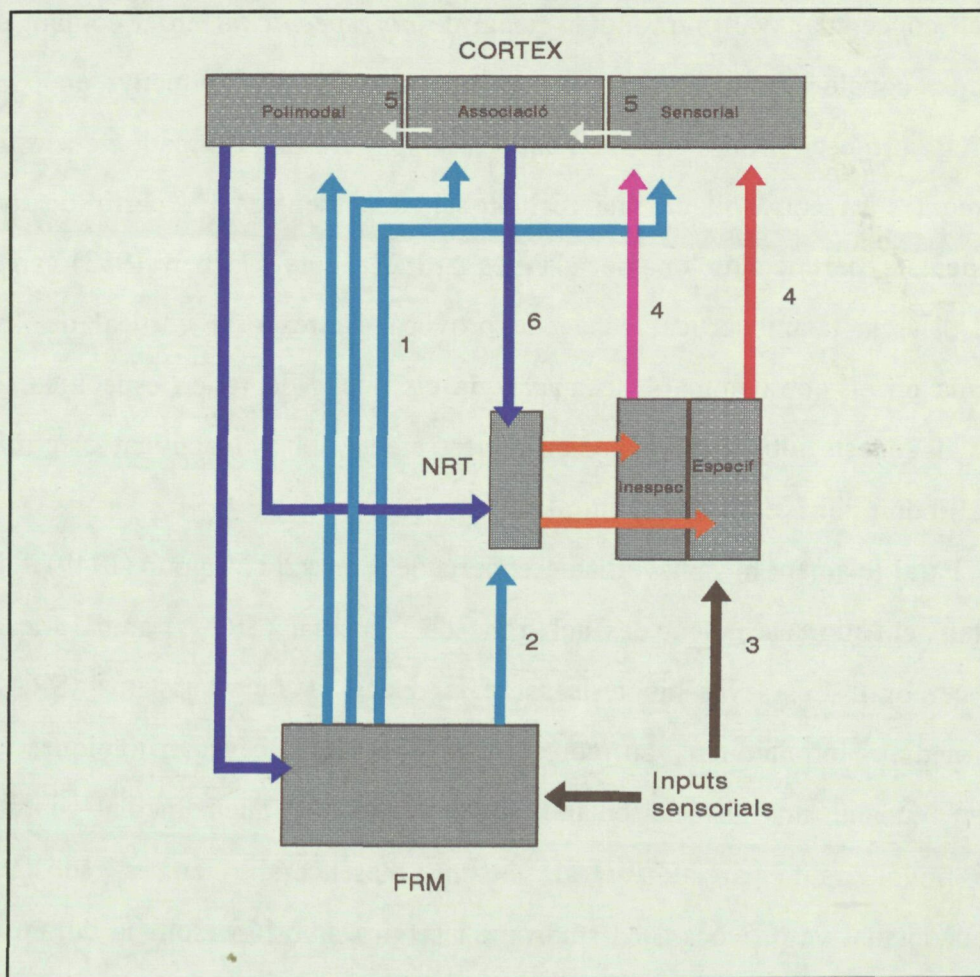
electrofisiològic els ritmes corticals espontanis es detenen.

Probablement una de les parts més interessants dels estudis de Morison i Dempsey ha estat la seva recerca de les possibles vies responsables de la distribució difusa del reclutament cortical i del fusos espontanis. Fruit d'un intercanvi d'opinions amb Lorente de Nó va sorgir la hipòtesi que els nuclis intralaminars com a grup eren els responsables d'aquest efecte cortical " ... grups cel.lulars, normalment no considerats com a nuclis de projecció, envien fibres al còrtex establint connexions difuses que són especialment riques en les àrees d'associació cortical..." (Morison i Dempsey, 1942, pg.291). I pel que fa al nivell conceptual, van introduir la noció de *no especificitat* en el conjunt del procés activador; conclouent que els efectes corticals eren mediat, almenys en part, per un sistema de projecció difús. Això, en aquells temps, era pràcticament ciència ficció però actualment s'ha convertit en una realitat ben documentada. A partir de tots aquests antecedents experimentals, una dècada més tard, Hanbery i Jasper (1953) van demostrar que el sistema tàlamocortical capaç de provocar la resposta cortical de "recruiting" originada en els intralaminars no anava via els nuclis de relleu específics, ja que les lesions d'aquests últims no impedièen aquest efecte sobre l'activitat electrofisiològica cortical induït per l'estimulació intralaminar.

Paral.lelament hi va haver la descoberta de Moruzzi i Magoun (1949) d'un sistema reticular activador ascendent des del tronc de l'encèfal (SRAA) amb fortes accions a nivell cerebral. Les seves hipòtesis sobre la relació d'aquest sistema (SRAA) amb el tàlem medial i intralaminar van rebre el suport de dades neuroanatòmiques i clíniques. Així en humans, una lesió vascular bilateral afectant al tàlem medial i intralaminar, i també involucrant parcialment al tectum mesencefàlic en la substància grisa periaquèductual va provocar una síndrome letàrgica amb hipersomnia durant un període de més de tres anys (Façon, Wertheim i Steriade, 1958). També lesions electrolítiques en la FRM en primats van comportar una síndrome de negligència sensorial contralateral a la lesió (Watson i Heilman, 1974). Més recentment s'ha observat que la lesió electrolítica del complex CM-PF en monos, produeix una síndrome de negligència



sensorial, i a més comporta una síndrome de hipoquinèsia (Watson, Miller i Heilman, 1978). Igualment s'han descrit casos de negligència sensorial en humans després d'accidents vasculars que afecten diferents nuclis talàmics, entre ells els intralaminars (Watson i Heilman, 1974). Se sap que molts dels símptomes associats amb la síndrome de negligència són resultat precisament de dèficits tant en el sistema d'atenció-arousal com en el d'activació-intenció (Watson, Miller i Heilman, 1978). A partir d'aquí s'han fet diferents estudis destinats a esclarir quin és el paper dels intralaminars en els processos d'activació i arousal.



**Figura 2.2,1:** Esquema, elaborat per nosaltres, on es representen les principals relacions existents entre la formació reticular mesencefàlica (FRM), el nucli reticular talàmic (NRT), el tàlem i el còrtex. (inespec. = inespecífic i especif. = específic).

Watson, Kenneth i Heilman (1986) han apuntat la idea que la FRM pot mediar l'arousal tònic de dues maneres: 1) Mitjançant projeccions ventrals polisinàptiques cap al còrtex (figura 2.2,1: via 1) o bé, 2) Mitjançant la seva acció cap al nucli reticular talàmic (NRT) (figura 2.2,1: via 2). El nucli reticular és una fina làmina de teixit situat lateralment al voltant del tàlem entre la làmina medul·lar externa i la càpsula interna que projecta exclusivament cap al tàlem de forma inhibidòria (Spreafico, Battaglia i Frassoni, 1992). Aquest nucli està enterament compost per neurones gabaèrgiques, els axons de les quals s'estenen cap a tots els altres nuclis talàmics. Malgrat que rep colaterals tant del sistema talamocortical com corticotalàmic no participa directament en les projeccions talamocorticals. La majoria d'autors suggereixen que l'augment dels inputs talàmics cap al còrtex que resulta de l'estimulació ràpida de la FRM o de l'arousal conductual, ve donat per una inhibició del NRT per part de la FRM (figura 2.2,1: via 2).

La informació sensorial té una estació de relleu a nivell dels nuclis específics talàmics (figura 2.2,1: via 3) en el seu camí cap a les àrees corticals sensorials primàries (figura 2.2,1: via 4) que a la vegada transmetran la informació a les àrees corticals d'associació, i si s'escau a les àrees de processament polimodal (figura 2.2,1: via 5), on s'integraran diversitat d'estímuls en una única modalitat. Aquestes àrees d'associació corticals esdevenen crítiques no només pel que fa a les funcions perceptuals sinó també pel que fa als mecanismes atencionals. Així, quan un estímul deixa de ser novedós o important per a l'organisme les diferents àrees d'associació corticals envien inputs de caràcter excitatori al NRT; això es tradueix en una disminució dels inputs talamocorticals (figura 2.2,1: via 4) i per tant del substrat cortical per al processament de la informació (habitució);(figura 2.2,1: via 5). O bé, segons els mateixos autors, també pot donar-se el fenomen a la inversa, és a dir, davant la importància de l'estímul processat poden enviar-se projeccions corticofugals amb caràcter inhibitori cap al NRT (figura 2.2,1: via 6), produint-se així un mecanisme de feedback que comporta en aquest cas un augment de les projeccions tàlem-corticals (figura 2.2,1: via 4). Experimentalment s'ha demostrat que l'estimulació de zones específiques del NRT resulta en una abolició de les

corresponents respostes corticals evocades (Watson, Valenstein, Kenneth i Heilman, 1981). Les àrees d'associació polimodals també estableixen connexions amb territoris límbics. Aquestes connexions, segons Watson i col. (1981), podrien proporcionar un substrat neuroanatòmic pel qual l'estat motivacional del subjecte influenciaria el processament de la informació .

*Però, en definitiva, quina és la implicació funcional del nucli parafascicular del tàlem en tots aquests processos?. D'una banda ja sabem les importants connexions recíproques que aquest nucli manté amb la FRM i amb el còrtex cerebral (vegeu 2.1.1). També s'ha comprovat experimentalment que baixes freqüències d'estimulació del CM-PF (entre 6 i 12 cps) indueixen respostes de reclutament cortical i que a més s'activa el NRT inhibitori a través del sistema CM/PF-frontocortical-NRT. Aquesta activació del NRT a nivell sinàptic provoca potencials inhibitoris postsinàptics en les neurones del tàlem ventral, es a dir, que en definitiva es produeix un decrement dels inputs talamocorticals (figura 2.2,1: via 4). En canvi, altes freqüències d'estimulació del CM-PF o bé de la FRM provoquen una inhibició del NRT, fet que es tradueix en un arousal conductual lligat a una desincronització electroencefalogràfica. Aquest fenomen sembla estar predominantment mediat per un sistema FRM-NRT intacte, ja que si es lesionen les connexions CM/PF-FRM tots aquest processos es bloquegen.*

D'altra banda, també sabem que un estímul nou o nociceptiu, o bé l'anticipació de la resposta a un estímul considerat important per a l'organisme produeix una inhibició del NRT i un potencial negatiu en la superfície del còrtex frontal (Steriade i Llinàs, 1981). En aquest sentit Skinner i Yingling (1977) ja van dur a terme un seguit de treballs per esbrinar quin paper juguen aquests dos sistemes (CM/PF-frontocortical-NRT; FRM-NRT) en l'arousal i quines distincions poden fer-se entre ells a nivell funcional i conductual. A partir d'una sèrie de treballs on es combinaven proves conductuals (condicionament d'evitació, de reforçament positiu...) i registres electrofisiològics dels principals nuclis implicats en aquests dos sistemes, aquests autors van arribar a la



conclusió que el rol funcional del sistema FRM-NRT s'integraria dins de l'arousal tònic mentre que el sistema CM/PF-frontocortical-NRT participaria en els processos d'atenció selectiva. És a dir, una resposta apropiada a estímuls importants en un subjecte activat requereix d'un sistema CM/PF-frontocortical-NRT intacte, tant pel que fa a la preparació voluntària per a respondre com pel que fa als canvis en el sistema autonòmic necessaris per dur a terme aquesta resposta. En definitiva, Skinner i Yingling (1977) van descriure dos sistemes diferents sistemes com a responsables de la regulació de l'arousal tònic i de l'atenció, amb la característica comú a tots dos de la convergència en el NRT. En aquest sentit no cal oblidar les estretes relacions neuroanatòmiques que manté el nucli PF tant amb el sistema responsable de l'arousal tònic (FRM) com amb el sistema motor (còrtex frontal, tàlem VL, ganglis basals i cerebel) (vegeu punt 2.2.1). En canvi, d'altra banda, l'orientació conductual primitiva elicitada per estímuls nous o nocius dependria d'un sistema FRM-NRT intacte.

Aquestes distincions funcionals i neuroanatòmiques, incloses dins d'un sistema inespecífic més general com és el de l'activació o arousal ja van ser apuntades per Skinner i col. (1977) i més tard per Watson i col.(1981), actualment comencen a ser ja més conegudes. En aquest sentit (Robbins, Everitt, Muir i Harrison, 1992) suggereixen l'existència de diferents sistemes anatòmics, fisiològics i químics, cadascun d'ells amb un cert grau d'especificitat dins del tradicionalment anomenat sistema inespecífic d'activació. A partir d'un extens treball consistent en la lesió i manipulació farmacològica dels principals sistemes de neurotransmissors establerts (sistema NA del locus coeruleus, sistema serotoninèrgic del nucli del rafe, sistema basal colinèrgic i sistema DA del mesolímbic) han hipotetitzat que: 1) L'activitat de la via noradrenèrgica del locus coeruleus es relacionaria amb els processos d'atenció selectiva, especialment sota condicions d'elevat arousal o estrés, 2) La lesió de la via dopaminèrgica del mesolímbic produeix un decrement en les latències de resposta en les tasques estudiades, és a dir, es relacionaria amb la possibilitat i velocitat de resposta, 3) El sistema colinèrgic del tronc de l'encèfal es relacionaria amb la precisió de la resposta, ja que la seva lesió

comporta una disminució de la mateixa i 4) El sistema serotoninèrgic del nucli del rafe sembla tenir un important paper en el sistema d'inhibició conductual, ja que la seva lesió comporta un augment de respostes precipitades, és a dir, seria un sistema que en aquest sentit actuaria en oposició a cadascun dels altres sistemes. Ara bé, com ells mateixos apunten, encara queden per veure les interaccions funcionals entre aquests sistemes.

En resum, actualment davant la gran quantitat de dades existents sobre el tema ningú dubta del rol exercit per les neurones de la FRM en la producció i manteniment de l'activació talamocortical, però això no vol dir que sigui l'única estructura implicada en els processos d'activació. En els darrers anys s'han aportat proves de la participació d'altres sistemes neuroanatòmics en la producció de desincronització EEG i en la potenciació de respostes corticals. En concret es té constància de la participació dels nuclis intralaminars del tàlem en una via directa des de la FRM cap a l'escorça (Steriade i Morin, 1981). D'igual manera també s'ha observat que les neurones corticals receptores dels inputs intralaminars augmenten la seva activitat en estats conductuals d'atenció o intenció (Hyvärinen, Poranen i Jokinen, 1980). Aquesta participació dels intralaminars, i en concret del PF en rates i del complex CM-PF en mamífers més superiors, en un sistema activador ascendent ve recolzada tant per dades neuroanatòmiques (connexions amb la FRM i còrtex) com funcionals (relació amb el circuit dels ganglis basals i amb el sistema somatosensorial); i tampoc cal oblidar les importants projeccions colinèrgiques que aquest nucli rep des dels nuclis basals del tronc de l'encèfal i dels cossos serotoninèrgics del nucli del rafe, tots ells relacionats darrerament amb diferents aspectes funcionals específics de la conducta d'activació o arousal.

### **2.2.2. Sistema dels Ganglis Basals**

En la rata, el conjunt format pel complex caudat-putamen i el globus pallidus rep el nom de cos estriat i és un dels principals components dels ganglis basals. Però hi ha d'altres nuclis molt relacionats amb el cos estriat, com són el nucli accumbens, el nucli subtalàmic i la substància negra, que normalment es consideren formant part del mateix conjunt dels ganglis basals. El caudat-putamen generalment és anomenat també estriat o neoestriat, essent aquesta denominació molt encertada en el cas de la rata ja que en aquesta espècie l'estriat forma una ampla massa de fibres d'aspecte "estriat" que es creuada per molts feixos formats per projeccions corticopetals i corticofugals. Amb l'evolució filogenètica de l'escorça moltes d'aquestes projeccions s'han anat reagrupant formant una única làmina de fibres, la càpsula interna, que divideix l'estriat en dues parts, el caudat i el putamen. En la rata aquesta distinció és principalment topogràfica (Paxinos, 1985). En canvi, en els primats si que es pot parlar de diferències funcionals entre les dues parts de l'estriat degudes principalment a que cadascuna d'aquestes estructures rep inputs neocorticals de procedència diferent. El còrtex sensomotor, el motor i el premotor projecten predominantment cap al nucli putamen on hi ha una representació somatotòpica de la cama, el braç i la cara. En contrast, les àrees associatives del còrtex prefrontal, temporal, parietal i cingular projecten principalment cap al nucli caudat (Alexander i Crutcher, 1990). Les aferències provinents de les àrees corticals límbiques i prelímbiques així com també des de l'amígdala i l'hipocamp innerven àmpliament la zona ventral de l'estriat que inclou el nucli accumbens, les capes profundes del tubercle olfactori i la part ventral tant del caudat com del putamen (Fenelon, François, Percheron i Yelnik, 1991). En base a aquests diferents tipus de projeccions aferents l'estriat ha estat subdividit en 3 zones: sensomotora, associativa i límbica (vegeu figura 2.2,2) (Sadikot, Parent i François, 1990). Aquests territoris han de

ser concebuts com un continuum dins de l'estriat més que com tres àrees amb límits ben definits (Parent, 1990).

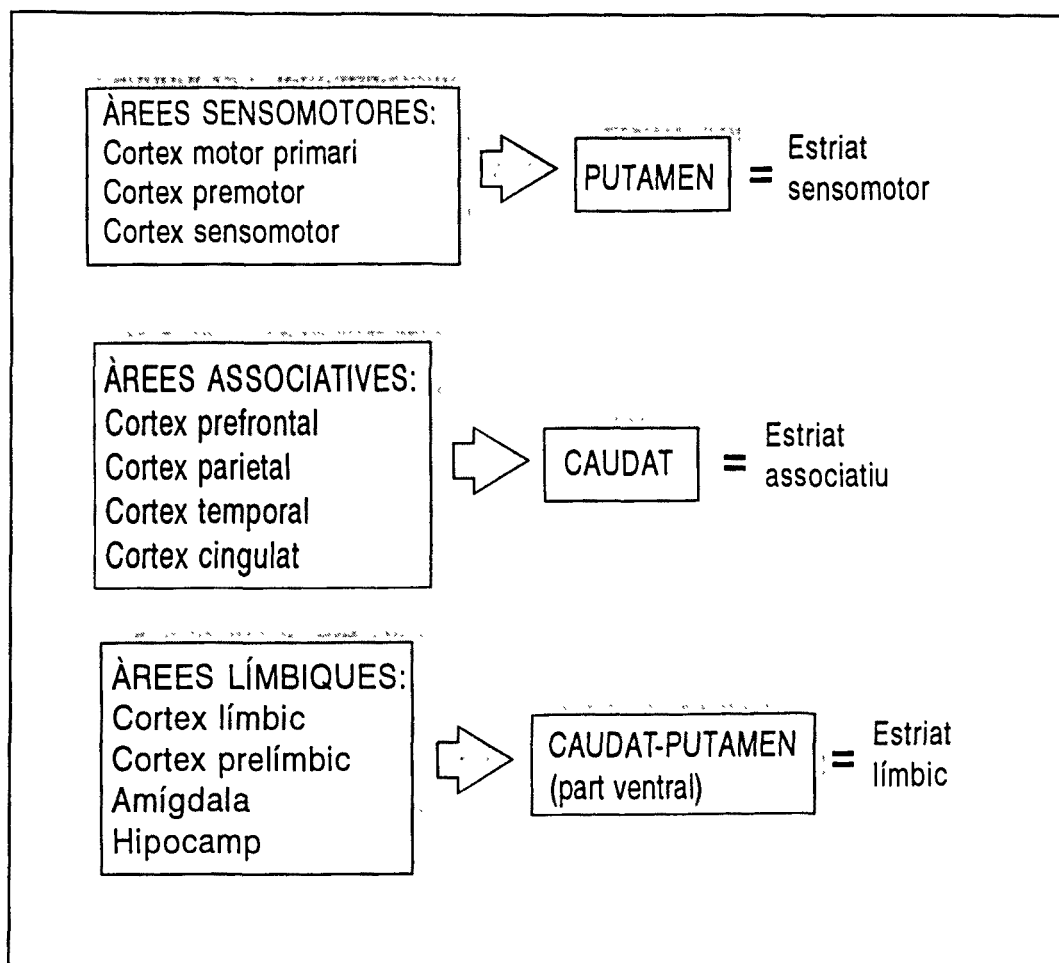


Figura 2.2,2. Esquema, elaborat per nosaltres, on es representen les diferents àrees de l'estriat en funció de les aferències corticals.

A part d'aquestes tres zones establertes segons els tipus d'aferències rebudes, actualment s'està demostrant que l'estriat està organitzat en diferents compartiments que es defineixen en funció de la seva citoarquitectura cel.lular i dels tipus de receptors i marcadors, histoquímics i immunohistoquímics, que en ells s'hi localitzen. Cadascun d'aquests compartiments rep el nom de "matriu" o bé d'"estriosoma". Són compartiments de tipus histoquímic directament relacionats amb l'organització de les connexions aferents

i eferents del propi estriat. Així per exemple s'ha demostrat que les projeccions corticoestriades, tàlamoestriades, amigdaloesstriades i nigroestriades segueixen una relació amb aquesta organització de l'estriat mostrant diferents graus de complexitat i heterogenitat. Això ha comportat que en els primats, els ganglis basals es concebeixin com una sèrie d'estructures heterogènies subcorticals constituïdes per diferents tipus de poblacions neuronals, sorgint així diferents subsistemes de projecció quimioespecífics (Sadikot, Parent, Smith i Bolam, 1992). Aquesta compartimentació de l'estriat podria possibilitar una anàlisi complementària de la informació en canals paral·lels de processament (Paxinos, 1985).

Els ganglis basals com a grup tenen un important paper en la conducta motora, motivacional i cognitiva; integrant, modulant i unificant la informació que per ells passa d'una forma molt específica i ordenada abans de enviar-la cap al còrtex o cap al tronc de l'encèfal (Smith i Bolam, 1990). És a dir, que les funcions dels ganglis basals involucren no només aspectes sensomotors en la programació del moviment, com tradicionalment s'ha considerat, sinó que també participen en la seva planificació, selecció de conductes apropiades, i en la consolidació i recuperació de la memòria de tipus motor. A més, a part de la relació amb el moviment, també s'ha relacionat amb els ganglis basals certs desordres i trastorns mentals (trastorns obsessius-compulsius, esquizofrènia), i també certes formes de drogaddicció (Barker, 1988; Graybiel, 1990). I en relació amb l'aprenentatge existeixen varis treballs en els que s'observa dèficits en diferents tipus de tasques de resolució de problemes com a conseqüència de la lesió o bé de l'estimulació elèctrica de diferents estructures dels ganglis basals, no podent ser atribuïts aquests dèficits a problemes de tipus motor o locomotriu (Phillips i Carr, 1987).

En les rates, les poblacions neuronals dels ganglis basals són molt més homogènies. Per aquest motiu en aquesta espècie es considera l'estriat com una única estructura tant a nivell anatòmic com funcional (Paxinos, 1985). D'aquí ve la raó per la qual la majoria dels estudis sobre l'esmentat sistema a nivell funcional, i en el cas que

a nosaltres ens interessa, entre aquest sistema i els intralaminars, s'han realitzat principalment amb primats.

Dins dels ganglis basals, el tàlem projecta massivament cap a l'estriat i en menor quantitat també cap al globus pallidus i cap al nucli subtalàmic (Feger i Mouroux, 1991; Ragsdale i Graybiel, 1991). En primats el complex CM-PF és molt ampli i envia inputs de forma massiva i topogràficament organitzada cap a l'estriat (Beckstead, 1984; Sadikot, Parent, Smith i Bolam, 1992). El CM projecta de manera massiva cap al territori sensomotor de l'estriat, mentre que el PF projecta principalment cap al territori associatiu i també, encara que en menor quantitat, cap a l'àrea límbica de l'estriat (vegeu figura 2.2,3 i figura 2.2,4)(Sadikot, Parent i François, 1990; Sadikot, Parent François, 1992; Parent, 1990).

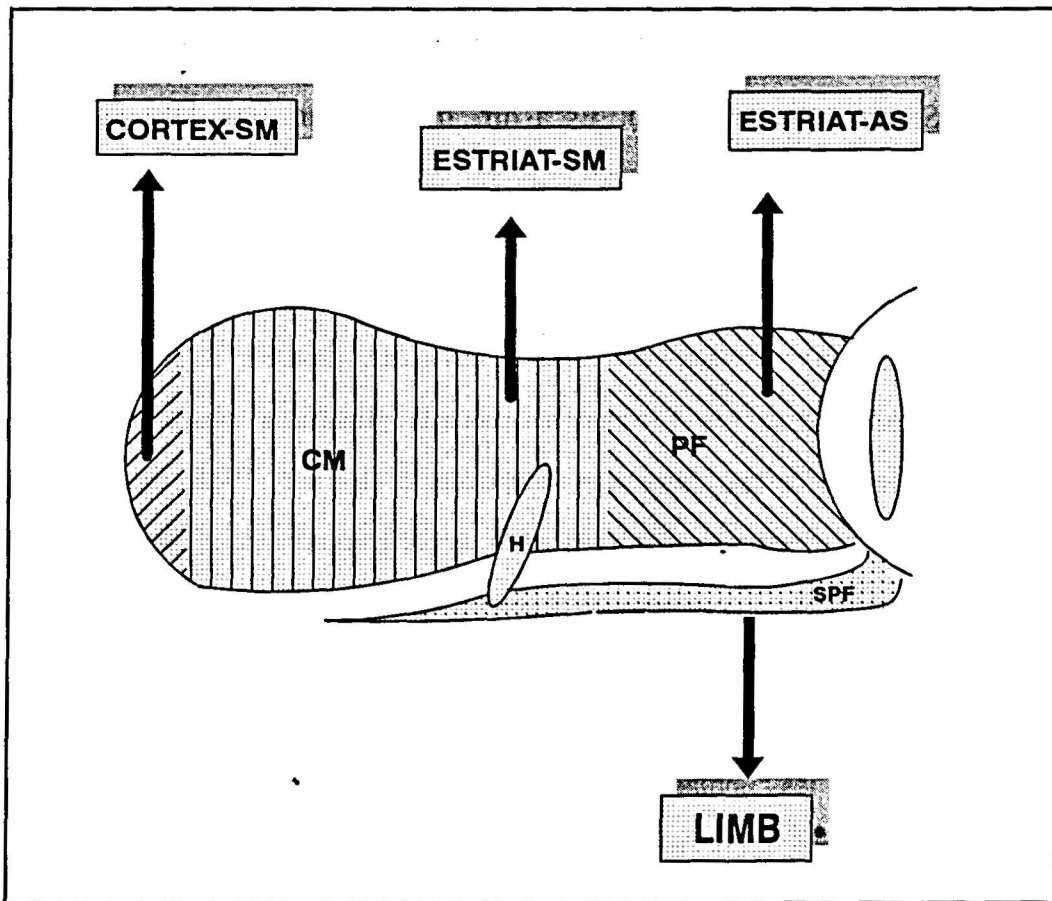
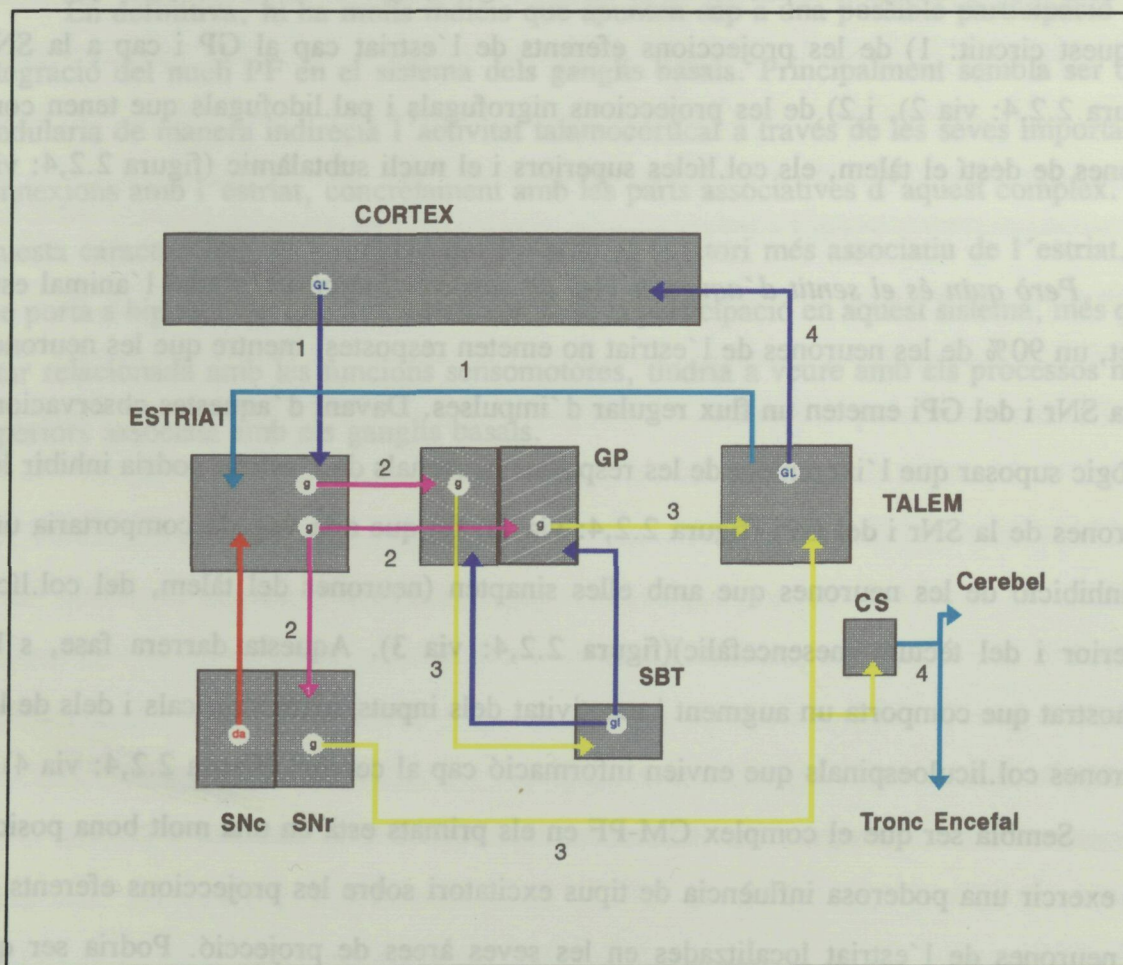


Figura 2.2,3. Projeccions eferents del complex CM-PF cap a les diferents àrees de l'estriat, còrtex i àrees límbiques (SM:sensomotor, AS:associatiu, LIMB:límbic)(Adaptat de Parent,1990).



Així doncs, el CM seria un important punt en el circuit sensomotor mentre que el nucli PF seria un important relleu en el circuit associatiu d'aquest sistema (Fenelon, François, Percheron i Yelnik, 1991; Sadikot, Parent i François, 1992). Encara més, sembla ser que les projeccions des del CM i el PF cap als respectius territoris estriats segueixen uns patrons molt heterogenis.

Però quin és l'efecte real de les neurones provinents del PF sobre l'estriat? Per intentar respondre aquesta qüestió cal repassar primer els circuits bàsics del sistema dels ganglis basals.



**Figura 2.2,4.** Esquema, elaborat per nosaltres, on es resumeixen les principals connexions establertes pel sistema dels ganglis basals (CS: col·lúcul superior, g: GABA, gl: glutamat, GP: globus pàl·lid, SNc: substància negra pars compacta, SNr: substància negra pars reticulata, SBT: nucli subtalàmic).

### *Relacions Funcionals*

L'estriat és la principal zona d'entrada dels inputs que, provinents del còrtex, dels nuclis talàmics i de les estructures límbiques, han de ser processats en aquest sistema (figura 2.2,4: via 1). A l'estriat li segueixen com a estacions de relleu la substància negra (pars reticulata, SNr) i el segment intern del globus pallidus (GPi) (figura 2.2,4: via 2). A la vegada, aquest darrer nucli esmentat envia el producte final d'aquest processament cap a les vies neurals premotores del tectum mesencefàlic, cap als col·lícles superiors (CS) i cap al tàlem (figura 2.2,4: via 3). Per problemes de caire tècnic, la naturalesa neuroquímica de totes aquestes connexions és actualment poc coneguda. Ara bé, un fet que està més o menys comprovat és el caràcter gabaèrgic de 2 de les principals vies d'aquest circuit: 1) de les projeccions eferents de l'estriat cap al GP i cap a la SNr (figura 2.2,4: via 2), i 2) de les projeccions nigrofugals i pal·lidofugals que tenen com a zones de destí el tàlem, els col·lícles superiors i el nucli subtalàmic (figura 2.2,4: via 3).

*Però quin és el sentit d'aquestes vies de caràcter inhibitori?* Quan l'animal està quiet, un 90% de les neurones de l'estriat no emeten respostes, mentre que les neurones de la SNr i del GPi emeten un flux regular d'impulsos. Davant d'aquestes observacions és lògic suposar que l'increment de les respostes neuronals de l'estriat podria inhibir les neurones de la SNr i del GPi (figura 2.2,4: via 2), fet que a la vegada comportaria una desinhibició de les neurones que amb elles sinapten (neurones del tàlem, del col·lícle superior i del tectum mesencefàlic)(figura 2.2,4: via 3). Aquesta darrera fase, s'ha demostrat que comporta un augment i reactivitat dels inputs talamocorticals i dels de les neurones col·liculoespinals que envien informació cap al cerebel (figura 2.2,4: via 4).

Sembla ser que el complex CM-PF en els primats està en una molt bona posició per exercir una poderosa influència de tipus excitatori sobre les projeccions eferents de les neurones de l'estriat localitzades en les seves àrees de projecció. Podria ser que l'efecte del complex CM-PF fos activar a les cèl·lules de l'estriat, fenomen que es traduiria en una inhibició de les projeccions pal·lidofugals i nigrofugals (figura 2.2,4: via 3). En últim terme hi hauria un increment de l'activitat de les projeccions talamocorticals



i dels inputs cap al cerebel i tronc de l'encèfal (figura 2.2,4: via 3). A més, si tenim en compte que, les projeccions de l'estriat cap a cadascun dels segments del GP i cap a la SN s'originen en diferents poblacions cel·lulars (recordem l'estructura compartimentada de l'estriat), el propi efecte excitatori del CM o bé del PF sobre l'activitat dels ganglis basals variarà en funció de quina d'aquests poblacions neuronals sigui estimulada. L'alta topografia de les projeccions CM-PF-estriades podria explicar la selectiva influència de cadascun d'aquests nuclis en determinats subgrups neuronals de l'estriat (Sadikot, Parent, Smith i Bolam, 1992).

En definitiva, hi ha molts indicis que apunten cap a una possible participació i/o integració del nucli PF en el sistema dels ganglis basals. Principalment sembla ser que modularia de manera indirecta l'activitat talamocortical a través de les seves importants connexions amb l'estriat, concretament amb les parts associatives d'aquest complex. És aquesta característica, la connexió del PF amb el territori més associatiu de l'estriat, la que porta a hipotetitzar que funcionalment la seva participació en aquest sistema, més que estar relacionada amb les funcions sensomotores, tindria a veure amb els processos més superiors associats amb els ganglis basals.



### **2.2.3. Sistema Sensoperceptiu del Dolor**

Clínicament s'ha demostrat que l'estimulació elèctrica de determinades estructures cerebrals, com la substància grisa periaqüeductal (SGP), els nuclis de relleu somatosensorials (nucli posterolateral ventral del tàlem) o el complex CM-PF dels intralaminars, és efectiva per l'alleujament del dolor crònic en humans (Benavid, Henriksen, McGinty i Bloom, 1983; Mark, Ervin i Yakovlev, 1983; Sakata, Shima, Kato i Fukui, 1989). Tanmateix, diferents estudis amb animals de laboratori assenyalen una disminució de les reaccions aversives indicatives de dolor després de l'estimulació elèctrica del CM-PF (Andy, 1980; Mayer, Wolfle, Akil, Carder i Liebeskind, 1971). Cal afegir però, que en funció dels paràmetres d'estimulació utilitzats, els efectes poden ser diferents, inclús contraris (Kaelber, Mitchell, Yarmat, Afifi i Lorens, 1975).

Fins ara l'estructura que més ha acaparat l'atenció com a possible centre del sistema endògen de supressió del dolor ha estat la SGP. Sembla ser que l'efecte analgèsic produït per l'estimulació elèctrica o química de la SGP està mediat per l'excitació de les neurones del nucli del rafe resultant en una inhibició de les neurones nociceptives de la banya dorsal medul·lar (Sakata, Shima, Kato i Fukui, 1988). Però el que actualment no està tan clar és el sistema o mecanisme que s'activa per produir els efectes analgèsics resultants de l'estimulació elèctrica de diferents nuclis talàmics, entre ells el PF. Estudis anatòmics demostren l'existència de projeccions recíproques entre el PF, el nucli del rafe dorsal (NRD) i la SGP (vegeu punt 2.1.1.). S'ha demostrat que l'estimulació elèctrica del PF modula l'activitat de les neurones de la SGP que responen a l'estimulació nociceptiva. En concret, aquest tractament del PF comporta una resposta de tipus excitatori en un 83% de les neurones de la SGP (Sakata, Shima, Kato i Fukui, 1989). Si tenim en compte que una bona part d'aquestes neurones de la SGP projecten cap al nucli del rafe, s'entén que varis autors hagin suggerit que aquesta seria la via descendent a

través de la que el PF exerciria els seus efectes analgèsics (Sakata, Shima, Kato i Fukui, 1988; Sim i Joseph, 1992).

En referència al propi nucli parafascicular, es té constància que qualsevol tipus d'estimulació nociceptiva perifèrica provoca una modificació de la taxa espontània de respostes en les neurones d'aquest nucli (Andersen i Dafny, 1983; Qiao i Dafny, 1988). Electrofisiològicament s'ha demostrat que en el PF es donen com a mínim 2 diferents tipus de resposta cel.lular a l'estimulació nociva (Qiao i Dafny, 1988). Un tipus cel.lular respon als inputs nocius incrementant la seva taxa de resposta espontània, serien les anomenades cèl.lules "nociceptive-on" ; mentre que hi hauria un altre tipus cel.lular que respondria disminuint la seva taxa habitual de respostes , les cèl.lules "nociceptive-off".

A part també s'ha comprovat que l'estimulació del NRD, elèctrica o químicament, comporta canvis en les respostes fisiològiques de les neurones del PF (Andersen i Dafny, 1983). Andersen i Dafny (1983) demostren que l'estimulació del NRD produeix un decrement en la taxa de resposta neuronal espontània de les cèl.lules del PF classificades com a "lentes" i en les classificades com a "descàrrega" (vegeu punt 2.1.4). Aquest grau de decrement està directament relacionat amb la freqüència i intensitat del corrent aplicat sobre el NRD. Es més, quan l'estimulació nociceptiva es combina amb l'estimulació del NRD, es produeix una inhibició de l'increment majoritari que es provoca en la taxa de resposta neuronal en les cel.lules del PF ("nociceptive-on") davant la presentació d'un estímul dolorós. S'ha hipotetitzat que aquest efecte modulador del nucli del rafe sobre el PF podria estar mediat per la serotonina (5HT)(Andersen i Dafny, 1983). L'estimulació del nucli del NRD, que projecta fibres serotoninèrgiques cap al PF, o l'aplicació local de 5HT en el PF comporta un decrement en les respostes d'aquest nucli a l'estimulació nociva (Dafny, Reyes-Vazquez i Qiao, 1990; Reyes-Vazquez, Qiao i Dafny, 1989). En canvi, tractaments dirigits a disminuir la quantitat de 5HT present en el nucli, produeixen un augment de la resposta del nucli tant a inputs sensorials nocius com no nocius, a més de produir un increment del llindar per a la percepció del dolor. D'altra banda, manipulacions del PF amb un antagonista serotoninèrgic com és la

metisèrgida, eviten els efectes que en condicions normals provoca l'estimulació del NRD sobre l'activitat neuronal evocada per l'estimulació nociva. Tot plegat ha portat a la conclusió de que el nucli del rafe utilitza, almenys en part, la 5HT com a neurotransmissor en la regulació d'aquest fenomen.

Però la 5HT no ha estat l'única substància química que s'ha relacionat amb els efectes analgèsics del PF. Les respostes excitatòries que es poden registrar en la SGP després de l'estimulació elèctrica del PF poden ser suprimides amb l'administració de naloxona, un antagonista dels receptors dels opiàcis, implicant així als opiàcis endògens en aquesta resposta (Dougherty, Qiao, Wiggins i Dafny, 1990). Igualment s'ha vist que l'aplicació microiontoforètica de morfina redueix la resposta neuronal del PF resultant de l'aplicació d'un estímul nociu (Sakata, Shima, Kato i Fukui, 1989; Walker i Yaksh, 1986). Això ha conduït a postular que els efectes analgèsics produïts per l'estimulació del PF, són conseqüència, almenys en part, de l'excitació de les neurones de la SGP involucrant també el sistema dels opiàcis endògens.

Tot plegat ha portat a hipotetitzar dues possibles teories per a l'explicació de l'analgèsia resultant de l'estimulació elèctrica del PF. Alguns autors recolzen la idea que aquests efectes són deguts a l'activació del sistema de supressió del dolor descendent; tinguent aquesta via com a principal neuromodulador el sistema dels opiàcis endògens (Sakata, Shima, Kato i Fukui, 1988; Sakata, Shima, Kato i Fukui, 1989). Però una altra possibilitat suggerida (Andersen i Dafny, 1983; Dafny, Reyes-Vazquez i Qiao, 1990; Qiao i Dafny, 1988) ha estat l'existència d'una via ascendent de supressió del dolor de transmissió multisinàptica. Probablement aquest sistema ascendent estaria mediat almenys en part per la 5HT.

Així doncs, l'aparent contradicció en les respostes conductuals a estímuls considerats nocius, després de diferents tipus de manipulacions del PF, podria ser explicada per diferències en els seus efectes funcionals predominants sobre dues vies diferenciades.

Malgrat tot, no cal oblidar la relació de la informació nociceptiva amb els sistemes responsables de l'arousal i activació de l'organisme. Barker (1988) recorda que la nocicepció ha de ser considerada com a un tipus d'estimulació fonamental pels sistemes de control de l'arousal tònic i de l'atenció selectiva, essent un tipus d'informació amb una important significació motivacional. En aquest sentit el mateix autor indica que les unitats cel.lulars, situades per sobre del cordó espinal, que responen a l'estimulació nociva podrien ser les mateixes unitats intervinents o amb un paper important en els processos d'atenció i selecció de la informació (Barker, 1988).

#### **2.2.4. Substrat Nerviós del Reforç**

Existeixen diferents dades neuroanatòmiques que indiquen una possible relació funcional entre el nucli parafascicular del tàlem i el substrat nerviós del reforç. En aquest sentit, a part de l'existència de projeccions provinents del nucli PF a les zones del còrtex medial prefrontal (CMP) que elíciten la conducta d'autoestimulació elèctrica intracranial (AEIC) en la rata (Vives, Gayoso, Osorio i Mora, 1983), també s'ha observat la presència de projeccions del nucli PF en dos dels principals nuclis integrants del feix prosencefàlic medial (FPM) com són el nucli accumbens i l'àrea tegmental ventral (ATV) (M'Hara, Sasa i Takaori, 1989; Jayaraman, 1985; Phillipson, 1979);(vegeu punt 2.1.1).

En diferents estudis s'ha demostrat que l'estimulació reforçant i l'aversive tenen efectes oposats sobre l'activitat neuronal de determinats nuclis talàmics com, per exemple, el mediodorsal i el parafascicular (Keene i Casey, 1973). J.Keene (1973), va realitzar un treball consistent en registrar l'activitat electrofisiològica neuronal de varis nuclis cerebrals, prèvia estimulació o bé de l'hipotàlem lateral o bé de neurones reticulars. L'estimulació d'aquestes zones i el posterior enregistrament de les respostes neuronals del PF es van realitzar sota condicions de "cerveau isolé", però es va tenir en compte que els paràmetres d'estimulació fossin els òptims que en condicions normals elíciten la conducta de fugida o bé la conducta d'AEIC. Es va observar que el nucli PF era l'única estructura cerebral de totes les explorades (el còrtex, el septum, l'habènula, l'hipocamp, el nucli talàmic dorsomedial i el nucli talàmic ventromedial) on es donava convergència, en cada unitat neuronal, dels efectes inhibidors (o de disminució de la taxa de resposta neuronal) provocats per l'estimulació de l'hipotàlem lateral; i dels efectes excitatoris (o d'augment de la taxa de resposta cel.lular) conseqüència de l'estimulació de neurones reticulars. Els autors opinen que aquestes neurones del nucli PF són sospitoses de realitzar una funció integrativa, distingint entre els efectes activadors o generadors d'arousal dels estímuls aversius i els dels estímuls reforçants. El PF podria jugar un paper important en la integració dels mecanismes de la recompensa i dels del

dolor amb un decrement o increment prolongat de la seva taxa de resposta neuronal, en funció dels inputs reforçants o aversius rebuts. Els autors no descarten la importància dels outputs d'aquestes cèl.lules, ja que podrien contenir informació sobre les dimensions afectives i cognitives dels estímuls. En aquest sentit, és sabut que determinades experiències poden generar situacions de conflicte motivacional en els organismes quan s'ha d'escollir una conducta apropiada que va associada tant a estímuls reforçants com a estímuls aversius. La resposta o conducta conseqüència d'aquestes situacions de conflicte està generalment regida per les propietats dels dos estímuls motivacionals oposats. És per aquest fet que Keene i col (1983) han trobat més que raonable suggerir que la informació referent als estímuls motivacionals, tant aversius com reforçants, podria convergir i ser objecte d'anàlisi en una mateixa zona cerebral, concretament, com els mateixos autors proposen, en els nuclis intralaminars talàmics i molt específicament en el nucli PF. En aquest sentit, ja s'ha demostrat que els nuclis intralaminars del tàlem reben inputs de 2 sistemes implicats en conductes motivacionals oposades. D'una banda són zona de projecció de col.laterals provinents de l'hipotàlem lateral, estructura relacionada amb el feix prosencefàlic medial (FPM) i l'estimulació elèctrica de la qual és capaç de generar la conducta d'AEIC (Casey i Keene, 1973; López i Cox, 1992). D'altra banda els intralaminars també reben inputs provinents de cossos neuronals reticulars, l'estimulació elèctrica dels quals, sota determinades condicions experimentals, conductualment provoca respostes de fugida en l'animal (Keene, 1973).

Per tant, tenim dos tipus diferents de treballs, neuroanatòmics i electrofisiològics, que suggereixen una possible relació funcional entre el nucli PF del tàlem i el substrat nerviós del reforç. Ara bé, també som conscients que les dades, malgrat ser significatives i atractives, encara són escasses i que caldrien més treballs en aquest sentit.



**3. NUCLI PARAFASCICULAR I APRENTATGE I  
MEMÒRIA**

---



### 3.1. ESTIMULACIÓ I LESIÓ DEL NUCLI PARAFASCICULAR

Un dels principals problemes amb el qual ens hem trobat a l'hora de realitzar el present treball ha estat la determinació dels paràmetres adequats per a l'administració de l'estimulació elèctrica post-entrenament en el nucli parafascicular del tàlem. Aquesta dificultat ve donada principalment per la inexistència d'investigacions o estudis paramètrics previs. Això es degut al fet que la majoria de treballs que apliquen com a tractament l'estimulació elèctrica d'aquest nucli van dirigits a objectius diferents dels de l'estudi dels processos de l'aprenentatge i la memòria, ja que majoritàriament es tracta de treballs de caire electrofisiològic (Feger i Mouroux, 1991; Dahl i Winson, 1986) o bé relacionats amb el sistema sensoperceptiu del dolor (Andy, 1980; Sakata, Shima, Kato i Fukui, 1988).

Un dels pocs treballs dirigits a l'estudi dels efectes de l'estimulació elèctrica del nucli PF sobre l'adquisició i consolidació de l'aprenentatge ha estat el realitzat per M. Wilburn i R. Kesner (1972) en gats. En aquest estudi es pretenia comparar els efectes diferencials sobre l'aprenentatge i la memòria com a conseqüència de l'estimulació del nucli caudat i de diferents nuclis talàmics inespecífics. L'objectiu era observar l'efecte de baixes freqüències d'estimulació elèctrica post-entrenament, sobre la memòria i la retenció d'una experiència aversiva en gats. Els gats eren sotmesos a entrenament d'evitació passiva en una gàbia de McCleary. L'aprenentatge consistia en una associació entre el plat de menjar, que es trobava en un dels compartiments, i un shock elèctric que s'administrava a la polpa dental. La instal·lació d'aquesta gàbia permet administrar shock dental mentre el gat està menjant. Cal dir que prèviament a l'entrenament els subjectes eren privats de tot tipus de menjar. En aquest estudi l'estimulació intracranial va ser de 5 seg. de polsos bifàsics simètrics de 0.3 mseg. de durada cadascun d'ells. Per a l'estimulació talàmica es va utilitzar una freqüència de 7Hz., i una intensitat de 0.5mA

per al shock dental en intervals de 4 sg. (per 4 gats) o de 5 minuts (per els altres 4 gats). Els subjectes rebien 10 assajos per dia durant 5 dies. El dia 11 hi havia una sessió de valoració de la retenció a partir de la mesura de la latència en apropar-se al plat del menjar. El principal resultat que es va obtenir en aquest estudi va ser l'observació que l'estimulació talàmica era molt més efectiva que l'estimulació del nucli caudat en la capacitat de producció d'amnèsia de l'experiència aversiva. Histològicament cal assenyalar que, dels 8 subjectes que composaven el grup experimental d'estimulació del tàlem inespecífic, només 4 gats tenien l'elèctrode bilateralment implantat en el complex CM-PF. Això fa molt difícil extreure conclusions definitives sobre el paper del complex CM-PF en aquest tipus d'aprenentatge, ja que és un número de subjectes relativament baix.

El que sí que ha estat més estudiat són els efectes de la lesió del nucli PF en diferents tipus d'aprenentatges i la seva consolidació. Els estudis més abundants i actualitzats han estat els realitzats per Thompson, Crinella i Yu (1990), en relació amb els diferents sistemes d'aprenentatge i memòria (vegeu punt 3.2). En aquests estudis demostren l'efecte deteriorant de la lesió electrolítica del nucli PF sobre aprenentatges que impliquen algun tipus de discriminació vestibular-propioceptiva-cinestèsica. D'aquí s'extreu la conclusió que la lesió del PF no té perquè implicar deteriorament en qualsevol tipus de tasca, dependrà de les diferents habilitats discriminatives que es requereixin. En aquest mateix sentit, en els darrers anys s'han desenvolupat diferents models animals d'amnèsia, i s'ha comprovat que en aquestes síndromes les diferents formes de memòria estan desigualment afectades (Benavid, Henriksen, McGuinty i Bloom, 1983). En animals, potser la forma de memòria que ha estat més estudiada és l'anomenada memòria de treball, que té en rates com a model el test o prova del laberint radial. En un estudi recent (M'Harzi, Jarrard, Willig, Palacios i Delacour, 1991) s'ha estudiat els efectes de lesions electrolítiques i químiques del nucli PF sobre diferents proves que mesuren la memòria de treball: test de reconeixement d'objectes i lloc, i el test del laberint radial. Els resultats van ser en certa manera sorprenents, ja que mentre que la lesió química del

PF (amb àcid ibotènic) no donava diferències significatives entre els subjectes experimentals i el grup control respecte al nivell d'aprenentatge assolit, la lesió electrolítica del nucli sí que produïa un decrement significatiu de l'aprenentatge en els dos tipus de proves de memòria de treball. Els autors postulen com a possible explicació el fet que, en el cas de les lesions electrolítiques, el fascicle retroflexus, que es adjacent al PF, també en resultava afectat; en canvi, en el cas de la lesió amb àcid ibotènic, només es destruïen els cossos cel.lulars del PF.

Hi ha un altre treball on es realitzen lesions del PF que té com a objectiu fonamental l'estudi de l'anomenada plasticitat post-lesió, concepte que es tradueix en una certa i heterogènia recuperació funcional de l'estructura objecte de la lesió (Steward,1982). Aquest procés pot estar modulats per factors hormonals o neurohormonals, ja que se sap que certs pèptids i determinades proteïnes exerceixen una important acció neurotròfica tant en la regeneració com en el desenvolupament neuronal (Bijlsma, 1983). En concret s'ha relacionat al pèptid ACTH amb aquests possibles efectes de plasticitat post-lesió". Nyakas, Veldhuis i De Wied (1985) van analitzar els efectes, en la rata, de l'administració crònica de determinats pèptids opiacis ( $\alpha$ -MSH), o anàlegs dels mateixos (Org-2766), en la recuperació dels dèficits observats en l'aprenentatge del laberint radial (T-maze) com a conseqüència de la lesió electrolítica bilateral del nucli PF. Els resultats van mostrar una recuperació funcional dels dèficits en una tasca de tipus espacial i cognitiva, com és aquest aprenentatge, provocats per la lesió bilateral del PF, després d'un tractament consistent en l'administració crònica per via subcutània de l'hormona  $\alpha$ -melanocitoestimulant ( $\alpha$ -MSH) i de Org-2766. Els autors suggereixen que el que farien aquestes substàncies químiques seria una recuperació de les funcions cognitives afectades més que de les motores; però el mecanisme específic responsable dels efectes observats encara es desconegut. Cal ressaltar que en aquest treball a part també es van analitzar els efectes de la lesió electrolítica del nucli PF sobre el llindar de percepció del dolor, atesa la relació neuroanatòmica i funcional existent entre aquest nucli i el sistema sensorial del dolor (vegeu punt 2.2.3). En concret, es va mesurar la

*Nucli Parafascicular I Aprenentatge i Memòria*

sensibilitat a un shock elèctric administrat a les potes de l'animal i cal ressaltar que no es van observar diferències entre el grup amb lesió del PF, el grup amb lesió del PF tractat amb pèptids opiacis i els seus respectius grups controls (Nyakas, Veldhuis i De Wied, 1985).

En qualsevol cas els diferents estudis de relació entre lesió del PF i aprenentatge i memòria sempre apunten cap a un deteriorament o amnèsia de la resposta apresada, que pot donar-se o no en funció del tipus de tasca i memòria estudiada.