Rev Mex Neuroci ahora en CONACyT

Vol. 18, núm. 6 (noviembre-diciembre de 2017)

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

Revista Mexicana de Neurociencia; 18,6 (2017):74-86

Órgano Oficial de Difusión de la AMN

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Revisión

Natalia Ospina-García,[1] Christian Pérez-Lohman,[1] Juan Diego Vargas-Jaramillo,[1] Amin Cervantes-Arriaga, Mayela Rodríguez-Violante.[1,2]

[1] *Clínica de Trastornos del Movimiento, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México.*
[2] *Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México.*

Palabras clave

Ganglios basales, conducta, recompensa, sistema límbico.

Ganglios Basales y Conducta

Basal Ganglia and Behavior

Resumen

Históricamente la función de los ganglios basales ha sido motivo de debate y de estudio. Inicialmente se consideró que estas estructuras participaban exclusivamente en la conducta motora; sin embargo, el conocimiento que se tiene hoy en día, permite entender que estas estructuras y sus conexiones son determinantes no solamente en la conducta motora, sino también en la cognición, aprendizaje y las emociones. En la presente revisión se describen las bases neuroanatómicas y funcionales de los ganglios bases, enfatizando tanto en los esquemas tradicionales como en los modelos más recientes incluyendo los circuitos sensorimotor, asociativo y límbico, así como la relevancia de los sistemas de recompensa.

Keywords

Basal ganglia, behavior, cognition, emotion, reward.

Abstract

Historically, the function of the basal ganglia has been a subject of debate and study. Initially it was proposed that these structures participated exclusively on the motor behavior; however, the current body of knowledge and science progress, allows to understand that these structures, and their connections, are determinant not only on motor behavior, but also in cognition and emotions. The present review describes the neuroanatomic and functional basis of the basal ganglia, emphasizing both the traditional schemes and the most recent models including sensorimotor, associative and limbic circuits, along with the relevance of reward systems.

Correspondencia:
Rodríguez-Violante Mayela
Clínica de Trastornos del Movimiento. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
Insurgentes Sur #3877 Col. La Fama 14269 México City, México.
Tel. +52 5556063822 Ext. 5018
Fax +52 55 51716456
correo-electrónico: mrodriguez@innn.edu.mx

Introducción

La función de los ganglios basales se ha centrado tradicionalmente en la planificación, integración y control del movimiento, así como en la conducta emocional y sistemas de recompensa. Los modelos funcionales han cambiado en el tiempo, han transcurrido cerca de tres décadas desde que David Marsden describió "la misteriosa función de los ganglios basales" y concluyó que están implicados en las conductas automáticas y el aprendizaje motor.[1] Posteriormente se realizaron las primeras descripciones de circuitos funcionales por DeLong, en los que se describía su función mediante una vía directa para facilitar el movimiento y una vía indirecta para inhibirlo.[2,3]

Así, los ganglios basales fueron relacionados inicialmente solo con funciones motoras, sin embargo, hoy se conoce que poseen un papel importante, no solo en la conducta motora, sino también en la cognición, las emociones y el aprendizaje.[4-6] Los avances en la ciencia han permitido revelar profundos cambios en el modelo inicial, ampliando el conocimiento y el entendimiento del papel que desarrollan este grupo de estructuras en la conducta. En esta revisión se consideran los componentes de los ganglios basales, los neurotransmisores implicados, la manera como estos interactúan y sus funciones.

I. Componentes de los ganglios basales

Los ganglios basales son un grupo de estructuras nucleares profundas bien definidas tanto de forma anatómica como funcional. Se encuentran localizados dentro del telencéfalo, diencéfalo y mesencéfalo. Las estructuras que se incluyen dentro de los ganglios basales son variadas de acuerdo a los diferentes autores, sin embargo, clásicamente se considera al neoestriado o estriado (caudado y putamen), globo pálido, sustancia negra y núcleo subtalámico.[7]

Desde el punto de vista anatómico se pueden subdividir en dorsales y ventrales. Los núcleos de la porción dorsal incluyen al estriado, globo pálido externo (GPe), globo pálido interno (GPi), núcleo subtalámico (NST) y sustancia negra (SN), con su porción compacta (SNc) y reticulada (SNr). Los núcleos de la porción ventral incluyen a la sustancia innominada (SI), el núcleo basal de Meynert y el núcleo accumbens (NAc). Este último subdividido en zona central (Core) del núcleo accumbens (NAcC) y zona cortical (Shell) del accumbens (NAcS).

Por otra parte, dado las interconexiones y circuitos que se describen más adelante, es relevante identificar las estructuras involucradas en el circuito límbico y de recompensa. El sistema límbico es un grupo de interconexiones corticales y estructuras subcorticales dedicadas a vincular estados viscerales y emocionales con la parte cognoscitiva y el comportamiento.[8] No existe un acuerdo universal sobre las estructuras que comprenden el sistema límbico; sin embargo, existe cierto consenso en que las regiones cerebrales que constituyen el sistema límbico incluyen:[9] Corteza límbica, giro del cíngulo, giro parahipocampal, formación del hipocampo, giro dentado, hipocampo, complejo subicular, amígdala, zona septal, hipotálamo y habénula. El término "amígdala extendida" incluye a la amígdala nuclear y el núcleo del lecho de la estría terminal.

II. Neurotransmisores implicados en la fisiología de los ganglios basales

La función final de cada núcleo depende del neurotransmisor utilizado. En la Tabla 1 se resumen los principales neurotransmisores utilizados por cada núcleo. En general se puede considerar que existen núcleos excitadores y núcleos inhibidores. Es importante considerar que los ganglios basales no utilizan diversos neurotransmisores, y poseen también distintos receptores.

El núcleo estriado no expresa únicamente receptores para dopamina; posee también receptores para glutamato, acetilcolina, ácido γ-aminobutírico (GABA), adenosina, histamina, neuropéptido Y, somatostatina y óxido nítrico, entre otros. Todos estos neurotransmisores interactúan para modular la respuesta inhibitoria final del núcleo estriado; por ejemplo, los

Tabla 1. Principales neurotransmisores de las eferencias de ganglios basales.

Neurotransmisor	Función	Núcleos
Ácido γ-aminobutírico (GABA)	Inhibidor	Estriado Globo pálido interno (GPi) Globo pálido externo (GPe) Sustancia Negra porción reticulada (SNr)
Glutamato	Excitador	Núcleo subtalámico (NST)
Dopamina	Dependiente del tipo de receptor	Área Nigra Pars Compacta Área tegmental ventral

receptores de adenosina tipo 2A se unen a los receptores de dopamina tipo D2 y antagonizan la función de éstos últimos.[10] De la misma forma, el ácido γ-aminobutírico (GABA) no es el único neurotransmisor liberado por el núcleo estriado. Se sabe que este núcleo expresa endocannabinoides, que interactúan en la plasticidad neuronal y ayudan a modular los mensajes excitatorios provenientes de la corteza.[11] La dopamina que se sintetiza en la SNc del mesencéfalo es el neurotransmisor mejor representado en la fisiología de los ganglios de la base. Los diferentes tipos de receptores dopaminérgicos pueden aumentar o reducir la función de los ganglios de la base.

Se conocen cinco tipos de receptores dopaminérgicos (D1, D2, D4, D4 y D5); se dividen en dos grandes familias: 1) Receptores D1 (que incluye a los tipos D1 y D5, y se encuentran unidos a proteínas G estimuladoras). 2) Receptores D2 (que incluye a los tipos D2, D3 y D4, y se encuentran unidos a proteínas G inhibidoras).[12]

Las diferentes interacciones entre cada uno de los elementos mencionados se describen más a detalle en las siguientes secciones.

III. Interacciones intrínsecas y extrínsecas de los ganglios basales

a. Modelo funcional tradicional

El modelo funcional tradicional de los ganglios basales fue formulado a principios de la década de los noventa y consta de dos vías antagónicas; la vía directa que facilita el movimiento y la vía indirecta que inhibe el movimiento.[2,7] En éste modelo, los diferentes núcleos de los ganglios basales pueden categorizarse como: 1. Núcleo de entrada (núcleo estriado), 2. Núcleos de salida (GPi y SNr), 3. Núcleos intrínsecos (GPe y NST).[12]

El núcleo estriado recibe aferencias excitatorias a través de glutamato de la corteza motora primaria (M1), del área motora suplementaria (AMS), del área pre-motora (PM), de la corteza somatosensorial y de los campos oculares frontales (FEF, por sus siglas en inglés).[14-15] Dichas aferencias corticales hacen sinapsis con la población principal de neuronas del estriado, las neuronas espinosas medianas (NEM), las cuales reciben su nombre como consecuencia de las ramificaciones a manera de espinas que se observan en sus dendritas. Las NEM son las únicas neuronas de proyección del núcleo estriado y se comunican con los núcleos de salida e intrínsecos a través de ácido γ-aminobutírico (GABA).[15, 16]

Existen dos tipos distintos de NEM; estos tipos se diferencian en su blanco de proyección, neuropéptidos expresados, excitabilidad y principal subtipo de receptores para dopamina y acetilcolina. En la Tabla 2 se muestran las principales características de cada tipo de NEM.

En condiciones basales los núcleos de salida se encuentran inhibiendo de forma tónica a los núcleos ventral anterior (VA) y ventral lateral (VL) del tálamo a través de GABA y, por tanto, el tálamo es incapaz de excitar a la corteza.[14, 15] El resultado final de estas acciones es la inhibición de movimiento.

• Vía directa

En el momento que se planea la ejecución de un

Tabla 2. Características de los diferentes tipos de neurona espinosas medianas.

	NEM de la Vía Directa	NEM de la Vía Indirecta
Blanco de proyección	GPi/SNr	GPe
Neuropéptidos	Sustancia P y dinorfina	Encefalina
Excitabilidad	Menor	Mayor
Receptor dopaminérgico	D1 (Excitador)	D2 (Inhibidor)
Receptor colinérgico	M2 (Inhibidor)	M1 (Excitador)

NEM. Neuronas espinosas medianas. GPi. Globo pálido interno. SNr. Sustancia Negra para reticulata. GPe. Globo pálido externo.

movimiento de forma voluntaria, la corteza envía información del movimiento deseado al núcleo estriado. Las NEM de la vía directa inhiben al GPi y a la SNr, que se encontraban inhibiendo al tálamo, liberándolo para que esta estructura pueda excitar a la corteza y finalmente se ejecute el movimiento deseado vía el tracto cortico-espinal.[16,17]

• Vía indirecta

Las NEM de la vía indirecta envían aferencias inhibitorias al GPe, que se encuentra inhibiendo tónicamente al NST, una vez liberado éste último es capaz de enviar aferencias excitatorias al GPi y SNr, causando mayor inhibición sobre el tálamo, dando como resultado la inhibición de movimientos antagónicos al deseado.[16,17]

La correcta función de ambas vías se ve facilitada por la dopamina presente en las neuronas de la SNc localizada en el mesencéfalo. Las NEM de la vía directa expresan receptores dopaminérgicos tipo D1, que al unirse a dopamina activan proteínas G estimuladoras y a través de la cascada de segundos mensajeros promueven la función de la vía directa. Por otro lado, las NEM de la vía indirecta expresan receptores dopaminérgicos tipo D2, que al unirse a dopamina activan proteínas G inhibitorias, dando como resultado final la inhibición de la vía indirecta.[18] El resultado neto de la acción dopaminérgica es la facilitación del movimiento.

• Vía hiperdirecta

A principios del milenio se describió la llamada vía hiperdirecta. En ésta vía, la información de las distintas áreas corticales llega directamente al NST, sin pasar por el estriado. Es decir, el NST dejó de considerarse una estación de relevo de la vía indirecta. El resultado neto es la excitación rápida del GPi y SNr, con la subsecuente inhibición del movimiento.[19] Actualmente sabemos que el modelo tradicional y sus vías unidireccionales representan una simplificación de la función motora de los ganglios de la base, no obstante, su entendimiento resulta fundamental para el estudio de la enfermedad de Parkinson y el resto de trastornos del movimiento.

b. Modelos recientes

Estudios más recientes han permitido proponer un modelo en el que la CPF y las diferentes áreas motoras se comunican y mantiene un "diálogo" con el núcleo estriado a través de diferentes tipos de neuronas con un patrón de excitabilidad diferente. Así la información de las diferentes áreas corticales llega al núcleo estriado a través de dos tipos de neuronas. Las neuronas intratelencefálicas (IT) y las neuronas piramidales (NP). Las neuronas IT llevan información de las áreas PM, AMS y corteza somatosensorial; están principalmente implicadas con la planeación del movimiento y se comunican principalmente con las NEM de la vía directa. Por otra parte, las NP llevan información de la corteza M1 a las neuronas motoras del tracto cortico-espinal, y al mismo tiempo a las NEM de la vía indirecta y al NST; el resultado final es la transmisión de una copia de los movimientos en ejecución al estriado, lo que resulta en la inhibición de los movimientos no deseados.[15,20]

c. Otros núcleos involucrados

Existen otros núcleos importantes, como lo núcleos centromediano (CM) y parafascicular

(Pf) del tálamo. Estos núcleos envían señales excitadoras a las interneuronas colinérgicas del núcleo estriado para "avisar" acerca de estímulos sensitivos relevantes. Además, estos núcleos envían proyecciones directamente a la SNc y al área tegmental ventral (ATV) para facilitar la liberación de dopamina. Adicionalmente, otros núcleos del tallo cerebral como el colículo superior (CS), núcleo rojo (NR) y núcleo pedúnculo-pontino (NPP) poseen conexiones con el estriado directamente y a través del tálamo, para modular el movimiento.[21]

Finalmente, existen conexiones intrínsecas; estos microcircuitos entre los diferentes núcleos tienen la función de lograr una retroalimentación y una evaluación constante que mantiene informada a cada parte del circuito, evitando así respuestas innecesarias.[15, 21]

IV. Circuitos funcionales en los ganglios basales

Además de las conexiones explicadas anteriormente, como la vía directa, indirecta e hiperdirecta; la investigación mediante micro-estimulación, microregistro, e imágenes funcionales ha permitido demostrar la existencia de regiones en los ganglios basales con implicaciones funcionales. Como ya se mencionó, los ganglios basales se componen de circuitos cerrados que se originan en la corteza cerebral, que posteriormente atraviesan los ganglios basales, pasan por el tálamo, y que finalmente retornan a la corteza frontal.[22,23] En consecuencia, se han descrito tres circuitos funcionales de acuerdo a su sitio de origen: 1. Circuito Sensorio-motor (motor), 2. Circuito asociativo (cognitivo), y 3. Circuito límbico (motivacional y emocional). El circuito sensorio-motor tiene localización dorsolateral, se relaciona con las conductas habituales o automáticas. El circuito asociativo es dorsomedial, tiene relación con las conductas dirigidas a un objetivo, toma de decisiones y planeación. El circuito límbico, el cual es rostroventral, tiene relación con las conductas guiadas por las emociones y la motivación.[17, 23] A continuación, describiremos en breve cada uno de los circuitos.

En la Figura 1 se ilustran los núcleos, aferencias, eferencias y principales neurotransmisores involucrados en los circuitos funcionales de los ganglios basales.

a. Conductas motoras

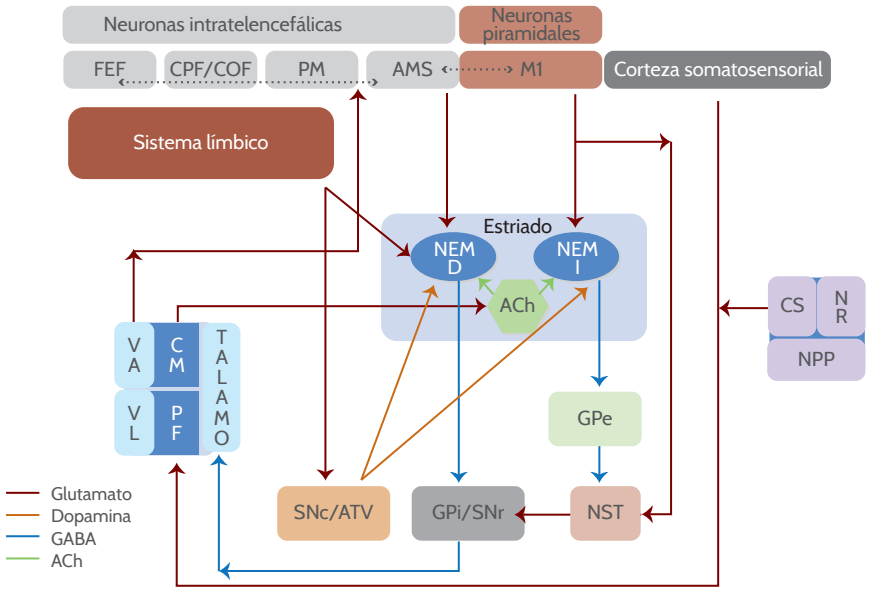
Los ganglios basales y sus conexiones están involucrados en la selección de conductas motoras habituales o conductas motoras dirigidas a un objetivo según las necesidades y respuestas el medio ambiente externo e interno.[17] En la Figura 2 se resumen los tipos de conducta motora. La evolución ha llevado a una especialización dentro de las estructuras de los ganglios basales para que los sistemas de respuesta puedan efectuarse rápidamente y con menor demanda computacional. De esta manera es posible obtener respuestas motoras eficaces que permitan la supervivencia y las interacciones adecuadas con el medio.

Para el entendimiento de estos circuitos es importante considerar que existen dos tipos de respuestas motoras: Una respuesta dirigida hacia un objetivo, que implica un procesamiento explícito o consciente con una alta demanda atencional; y una conducta habitual o automática que implica un procesamiento implícito, en paralelo y rápido.[17,24] Según las respuestas motoras requeridas estará más activo el circuito sensorio motor para respuestas rápidas y conductas motoras previamente adquiridas como la marcha, parpadeo, entre otros, o el circuito asociativo si se requieren conductas motoras producto de una deliberación y toma de decisiones previas en un diálogo continuo con la corteza.

b. Circuito sensorio-motor

Como se mencionó anteriormente el circuito sensorio-motor tiene localización dorsolateral, su origen es en la corteza M1, AMS, PM y FEF, luego en la región dorsolateral del núcleo estriado, especialmente el putamen posterior, atravesando el NST y núcleos de salida en su porción dorsolateral y por último en los núcleos talámicos VA, VL y CM, los cuales conectan nuevamente con M1, AMS y PM completando un asa cerrada. Este circuito está implicado en la selección de conductas habituales o automáticas.[17, 25]

Figura 1. Circuitos funcionales de los ganglios basales.



Principales núcleos, aferencias, eferencias y neurotransmisores de los circuitos funcionales de los ganglios basales. Descripción detallada en el texto. ACh = Acetilcolina (Interneuronas colinérgicas). AMS = Área motora suplementaria. ATV = Área tegmental ventral. CM = Núcleo Centromediano. CS = Colículo superior. CPF = Corteza pre-frontal. COF = Corteza orbitofrontal. FEF = Campos oculares frontales. GPe = Globo pálido externo. GPi = Globo pálido interno. NEM D = Neuronas espinosas medias de la vía directa. NEM I = Neuronas espinosas medias de la vía indirecta. NR = Núcleo Rojo. NST = Núcleo subtalámico. NPP = Núcleo pedúnculo-pontino. PF = Núcleo parafascicular. SNc = Sustancia negra porción compacta. SNr = Sustancia negra porción reticulada. VA = Núcleo ventral anterior. VL = Núcleo ventral lateral.

c. Circuito asociativo

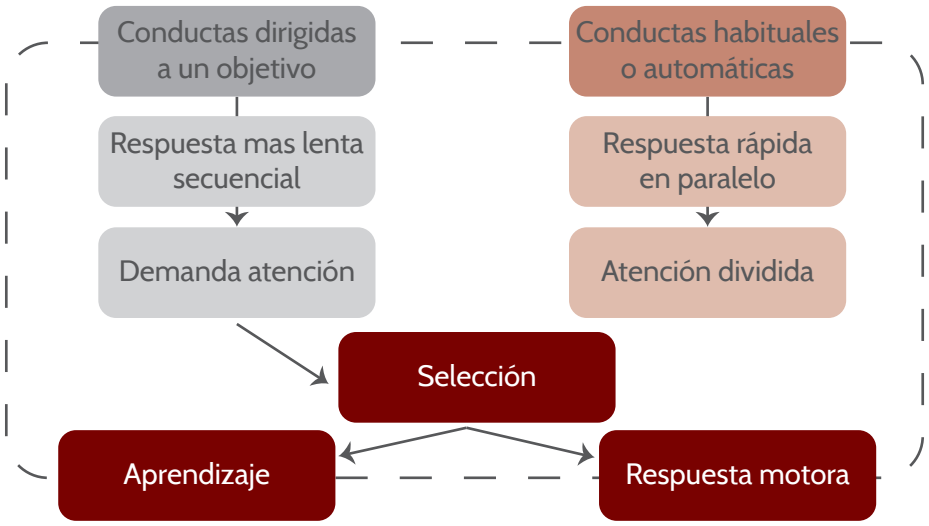
Por otro lado, el circuito asociativo es dorsomedial, su origen es en la corteza prefrontal dorsolateral (CPF) y corteza orbitofrontal medial y lateral (COF), luego tiene conexiones con la región dorsomedial del núcleo estriado especialmente con el núcleo caudado, atravesando NST y núcleos de salida y por último en el tálamo en los núcleos VA, VL y Pf. Este circuito tiene relación con las conductas dirigidas a un objetivo, toma de decisiones y planeación.[17, 25]

d. Papel de la dopamina

La dopamina, al igual que en la modulación de las vías directa, indirecta e hiperdirecta, que a su vez forman parte de los circuitos funcionales sensorio-motor, asociativo y límbico posee un papel determinante. La dopamina es clave en la selección, ejecución y cambio de conductas motoras, adicionalmente en el aprendizaje por reforzamiento de nuevas conductas, en la motivación y el sistema de recompensa. En condiciones basales las neuronas dopaminérgicas en la SNc, tienen una frecuencia de disparo tónica de 2-10 Hz; mientras que los núcleos de salida disparan a una frecuencia tónica de entre 60 a 80 Hz. Cuando ocurre un estímulo saliente en el medio ambiente o una deliberación en nuestra corteza frontal, las neuronas dopaminérgicas en SNc responden cambiando su actividad tónica a una actividad fásica compuesta por ráfagas de disparos de alta frecuencia, hasta 80 Hz en humanos, que facilitan el estímulo de la vía directa mediante receptores D1 y la inhibición de la vía indirecta a través de receptores D2, facilitando un cambio en la conducta previamente establecida y la selección de un nuevo patrón motor.[17, 26]

A manera el ejemplo, utilizaremos un estímulo visual saliente. En este caso, un estímulo visual llega a través del tracto óptico al CS, el cual a su vez envía una señal excitadora a los núcleos talámicos CM y

Figura 2. Tipos de Conductas Motoras.



Los ganglios basales y sus conexiones están involucrados en la selección de conductas motoras habituales o conductas motoras dirigidas a un objetivo. Dichas conductas se diferencian en su velocidad de respuesta y necesidad de atención.

Pf, los cuales envían proyecciones a la SNc y a las interneuronas colinérgicas en el núcleo estriado.[27,28] Las neuronas dopaminérgicas de la SNc responden cambiando su actividad tónica a una actividad fásica. Por otro lado, las interneuronas colinérgicas que están tónicamente activas responden mediante una pausa que permite una parada en el acto motor, seguida de una respuesta excitatoria. Estos cambios en los patrones de disparo permiten que se estimule la vía directa y se inhiba la vía indirecta, permitiendo la selección de un nuevo acto motor, usualmente automático cuando se requieren respuestas rápidas, en este caso un movimiento ocular sacádico hacia el estímulo visual saliente.[28] Posterior a la selección del patrón motor más pertinente, la corteza motora excita constantemente al núcleo estriado y NST mediante la vía indirecta e hiperdirecta respectivamente, para que a través de los núcleos de salida se inhiban los patrones motores no deseados y se mantenga el patrón motor previamente elegido. Este procesamiento ocurre en paralelo.[28,29]

En contraposición, cuando existe una deliberación en la CPF para llevar a cabo una conducta dirigida a un objetivo, ocurre un dialogo entre la CPF, el área PM, AMS y ganglios basales para seleccionar la respuesta más adecuada de acuerdo a los deseos, memorias, emociones y contexto. Posteriormente se produce una respuesta que nuevamente es facilitada por una descarga fásica de dopamina que permite el cambio y la selección de una nueva conducta motora. Cuando un nuevo patrón motor es eficiente, la dopamina realiza un refuerzo positivo, para que mediante mecanismos de potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés) se aprendan nuevos actos motores. Estos nuevos actos motores puedan seleccionarse en el futuro de forma más rápida y sin demanda atencional como conductas habituales.[29]

Mediante experimentos electrofisiológicos con medición de potenciales de campo, esta variabilidad en las respuestas guiadas por dopamina, se ha demostrado con el registro de altas frecuencias, usualmente en la banda gamma (> 60Hz), así como desincronización en dichos potenciales. Lo anterior refleja la diversidad de respuestas y de cambios en la tasa de disparo de las neuronas dopaminérgicas

que modulan los circuitos y por consiguiente la selección y los cambios en la conducta motora.[30]

e. Circuito límbico

El comportamiento puede ser considerado como un mecanismo donde el cerebro gestiona la entrada de la información e inmediatamente genera una orden de salida que permite a el organismo adaptarse a las circunstancias del medio.[31] La información recibida a través de los sentidos, se traduce principalmente dentro de la corteza cerebral y esta dirige un comportamiento de salida. Para procesar la información proveniente de los sentidos y permitir realizar un comportamiento, se requiere de niveles reguladores. El nivel más alto lo integra la corteza cerebral; el segundo nivel lo conforman los ganglios basales incluyendo a la amígdala extendida; el tercer nivel está dado por el mesencéfalo; y finalmente un cuarto nivel es regulado por la habénula.

1) Primer nivel de comportamiento regulador

El primer nivel regulador es la corteza cerebral. El sistema límbico recibe tres principales fuentes de entrada desde: a) la corteza de asociación posterior, la circunvolución del cíngulo, la ínsula, el hipocampo y el fórnix, que a su vez conectan al hipocampo con los cuerpos mamilares en el hipotálamo posterior; b) la corteza inferotemporal, vía la corteza entorrinal; y c) la CPF. Cada una de estas fuentes de entrada aportan información desde las cortezas de asociación y proporcionan al sistema límbico información altamente procesada acerca del medio.[31]

Dentro de la CPF, se produce un flujo de información similar, que conduce a la activación de regiones específicas, por ejemplo, la corteza M1 y otras regiones más distantes. Cada conexión neuronal es capaz de aprender, mediante la transmisión glutamatérgica, que aumenta o disminuye la sensibilidad de las sinapsis de conexión induciendo la LTP o la depresión a largo plazo (LTD, por sus siglas en inglés). A través de estos mecanismos la corteza puede "aprender" a transmitir información sensorial detallada a una unidad de salida específica a través de un tracto cortical "preferido". En consecuencia, la corteza cerebral y las redes que integra interpreta la información sensorial y producir una respuesta conductual específica mediante redes que a su vez conectan con estructuras profundas como los ganglios basales.[32, 33]

2) Segundo nivel de comportamiento regulador

Las unidades de procesamiento en la corteza cerebral envían información a los ganglios basales.[34,35] La ruta a través de los ganglios basales y tálamo se dirige a las unidades de procesamiento correspondientes en la corteza anterior. Este circuito paralelo como ya se ha dicho anteriormente posee vías estimulantes (vía directa) e inhibidoras (vía indirecta), y sus sinapsis glutamatérgicas también pueden inducir LTP y LTD. Por lo tanto, esta ruta paralela a través de los ganglios basales permite al cerebro corregir, guiar la información, así como seleccionar la conducta motora para darle un destino final.[31]

El complejo amigdaloide formado por la una región basolateral y centromedial o nuclear junto sus conexiones constituyen la principal vía para regular conductas guiadas por emociones. La región basolateral puede considerarse como un área receptora por otro lado la región centromedial (ganglionar o nuclear) funciona como un área emisora o de salida.[35] La estría terminal conecta la amígdala nuclear con el diencéfalo y con las áreas frontales dorsomediales anteriores, adicionalmente gran parte este circuito tiene conexiones que se dirigen hacia el tronco encefálico donde hacen sinapsis con núcleos del sistema nervioso autónomo, para producir las respuestas viscerales implicadas con las emociones. A través de estas conexiones la amígdala afecta las señales de salida motora, al guiar conductas dirigidas por las emociones, así como impulsos necesarios para la supervivencia como buscar comida, calor, comodidad, escapar del dolor, mitigar la sed, huir ante el peligro, entre otros.[31]

En forma muy general, los circuitos sensorio-motor y asociativo regulan la conducta racional, mientras que el circuito límbico, regula los comportamientos emocionales.[36,37] Los dos sistemas se pueden inhibir o activar, dependiendo de la situación, incluso en paralelo. La CPF dorsolateral es particularmente

importante para controlar las respuestas guiadas hacia en objetivo mientras que la CPF medial, controla las respuestas emocionales. Dentro de la CPF medial, la COF es esencial para regular la dirección de la motivación.[32] Esta motivación requiere la participación de dos estructuras específicas en el núcleo accumbens: la NAcC y la NAcS.[38-40]

3) Tercer nivel de comportamiento regulador

El NAcC motiva al individuo para un comportamiento que puede conducir a un sentimiento de recompensa, mientras que el NAcS motiva al individuo hacia comportamientos que pueden conducir a escapar del sentimiento de miseria.[41] Las actividades de NAcC y NAcS están controladas por núcleos monoaminérgicos dentro del mesencéfalo. Estos núcleos transmiten señales a través de vías dopaminérgicas (ATV), adrenérgicas (norepinefrina, locus coeruleus) y serotonérgicas (5-hidroxitriptamina, núcleos del rafe).[40, 41]

4) Cuarto nivel de comportamiento regulador

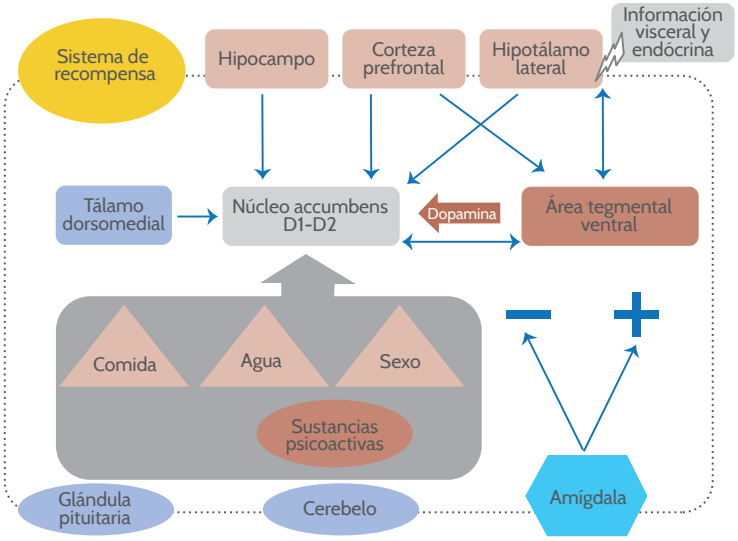
Un cuarto nivel de regulación se encuentra dado por el acoplamiento entre la corteza cerebral y el mesencéfalo. En este respecto se destaca una estructura muy antigua dentro del diencéfalo: la habénula lateral (LHb), localizada en la porción dorsomedial del tálamo.[33] En este sentido, las neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde el ATV al NAc, son activadas por recompensas inesperadas o estímulos predictivos de la recompensa, e inhibidas por la omisión de las recompensas esperadas. Esta inhibición parece depender de los aportes procedentes de la LHb.[33, 42]

f. Sistema de recompensa

Los sistemas de recompensa son centros en el sistema nervioso central que obedecen a estímulos específicos y naturales, permitiendo que el individuo desarrolle conductas aprendidas que responden a hechos placenteros o de desagrado. En la Figura 3 se describe de forma simplificada los principales núcleos, aferencias y eferencias del sistema de recompensa.

La activación del NAc por la liberación de dopamina del ATV ocurre ante la presencia de reforzadores naturales (Ejemplo: Alimento, agua y sexo) o artificiales (Ejemplo: Sustancias psicoactivas drogas). El NAc recibe proyecciones del hipotálamo lateral (HL), la CPF, el tálamo dorsomedial (TDM), el hipocampo (HC) y el ATV. El NAc a su vez envía proyecciones al ATV y al HL. Mientras que el ATV envía y recibe proyecciones de la CPF y del HL. Cabe mencionar al cerebelo que permite controlar funciones musculares y la glándula pituitaria responsable del alivio del dolor, establecer lazos positivos, entre otras. Estas estructuras forman el sistema de la recompensa llamado también circuito límbico-motor. Todo este circuito se encuentra a su vez modulado por la amígdala.

Figura 3. Sistema de Recompensa.



Principales núcleos, aferencias y eferencias del sistema de recompensa. Descripción detallada en el texto.

Tabla 3. Correlación clínica y alteraciones en circuitos y neurotransmisores de los ganglios basales.

Enfermedad	Enfermedad de Parkinson	Enfermedad de Huntington	Distonia Primaria Generalizada
Síntomas Motores	Bradicinecsia, rigidez, temblor en reposo, cambios en postura y marcha.	Corea, tics, distonia, bradicinecia, Rigidez.	Distonia
Síntomas conductuales y psiquiátricos	Apatía, depresión, ansiedad, disfunción ejecutiva. Alteraciones en memoria de trabajo. Trastorno de control de impulsos.	Depresión, irritabilidad, impulsividad, disforia, ansiedad, manía, apatía, psicosis, disfunción ejecutiva.	Depresión, ansiedad, impulsividad.
Principal circuito o estructuras afectadas	Pérdida neuronas dopamineérgica en sustancia nigra. Aleración via nigro-estriatal, en los circuitos sensori-motor, asociativo y límbico. Alteración via directa e indirecta, dando como consecuencia Hiperestimulación núcleo subtalámico y núcleos de salida (GPi y SNr) gabaérgicos. Alteración del núcleo pedunculopontino y basal de Meynert. Alteración circuito de recompensa.	Pérdida neuronal en caudado, putamen, corteza prefrontal, cíngulo y amigdala. Falla en la via indirecta y en el rol inhibitorio de los ganglios basales. Alteración del circuito cortical orbito-frontal medial. Alteración circuito fronto-estriatal.	Pérdida de inhibición Intracortical y Aumento de plasticidad cerebral. Integración sensori-motora alterada. Falla en inhibición alrededor. Exceso de actividad via directa, Disminución en actividad vía indirecta. Disminución en la actividad de GPe y GPi Disminución de la actividad del núcleo subtalámico. Sobreactividad de corteza prefrontal durante el movimiento.
Principales neurotransmisores implicados	Dopamina↓ Acetilcolina↓ Serotonina↓ Noradrenalina↓ Adenosina↑	GABA↓ Glutamato↓ Encefalina↓ Dopamina↑ Sustancia P↓	GABA↓ Acetilcolina↓ Dopamina↑

GPi. Globo pálido interno. SNr. Sustancia nigra pars reticulata. GABA. ácido γ-aminobutírico.GPe. Globo pálido externo.

Conclusiones

Los ganglios basales y sus conexiones son determinantes en la selección, ejecución y aprendizaje de nuevas conductas que tienen su expresión mediante actos motores, pensamientos y emociones. Estas conexiones permiten que se actué de acuerdo a las necesidades del medio ambiente interno y externo. Según estos requerimientos las respuestas pueden ser automáticas, dirigidas hacia un objetivo o guiadas por nuestras emociones. En la Tabla 3 se resumen las correlaciones clínico-anatómofuncionales de algunas de las enfermedades de los ganglios basales mas frecuentes para ilustrar la relevancia de estos circuitos y sus neurotransmisores.

Aunque la ciencia ha permitido entender mejor el funcionamiento y la integración de estas estructuras, seria pretencioso asegurar que todo se encuentra explicado ya que algunos de estos son modelos teóricos. Adicionalmente, existen aún vacíos en el conocimiento que no permiten un entendimiento completo de la funcionalidad y su relación con un concepto tan complejo y amplio como es la conducta. Sin embargo, los avances que hoy se tienen, resaltan la importancia no solo de sus componentes de forma individual, sino de sus conexiones, es decir las redes neuronales, neurotransmisores y los circuitos funcionales. Lo anterior permite entender las conductas desde un punto de vista pragmático y nos ayudan a comprender no solo su funcionamiento normal sino una amplia variedad de síndromes neurológicos que conllevan síntomas motores y neuropsiquiátricos derivados de sus alteraciones.

Conflicto de intereses
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fuentes de financiamiento
No se recibió ningún financiamiento para la realización del trabajo.

Referencias

1. Marsden CD. The mysterious motor function of the basal ganglia: The Robert Wartenberg Lecture. *Neurology.* 1982;32(5):514-539.
2. DeLong MR. Primate models in movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 1990;13(7)281-285.
3. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986;9:357-381.
4. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Nicholson K. Behavior and the basal ganglia. *Adv Neurol.* 1995;65:1-28.
5. Medina L, Reiner A. Neurotransmitter organization and connectivity of the basal ganglia in vertebrates: Implications for the evolution of basal ganglia. *Brain Behav Evol.* 1995;46:235-258.
6. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex.* 2006;16(7):916-928.
7. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989;12(10):366-375.
8. Catani M, Dell'acqua F, Thiebaut de Schotten M. A revised limbic system model for memory, emotion and behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1724-1737.
9. Rajmohan V, Mohandas E. *Indian J Psychiatry.* 2007;49(2):132-139.
10. Schiffmann SN, Fisone G, Moresco R, et al. Adenosine A2A receptors and basal ganglia physiology. *Prog Neurobiol.* 2007;83(5):277-292.
11. Mathur BN, Lovinger DM. Endocannabinoid-dopamine interactions in striatal synaptic plasticity. *Front Pharmacol.* 2012;3(66):1-11.
12. Beaulieu J-M, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev.* 2011;63(1):182-217.
13. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(12):1-20.
14. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, et al. Functional organization of the basal ganglia: Therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(S3):548-559.
15. Benarroch EE. Intrinsic circuits of the striatum. *Neurology.* 2016;86(16):1531-1542.
16. Obeso JA, Lanciego JL. Past, present, and future of the pathophysiological model of the Basal Ganglia. *Front Neuroanat.* 2011;5(39):1-6.
17. Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11:760-772.
18. Neve KA, Seamans JK, Trantham-Davidson H. Dopamine receptor signaling. *J Recept Signal Transduct Res.* 2004;24(3):165-205.
19. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal "hyperdirect" pathway. *Neurosci Res.* 2002;43(2):111-117.
20. Reiner A, Hart NM, Lei W, Deng Y. Corticostriatal projection neurons - dichotomous types and dichotomous functions. *Front Neuroanat.* 2010;4(142):1-15.
21. Smith Y, Galvan A, Ellender TJ, et al. The thalamostriatal system in normal and diseased states. *Front Syst Neurosci.* 2014;8(5):1-18.
22. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 1990;13(7):266-271.
23. Redgrave P, Prescott TJ, Gurney K. The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience.* 1999;89(4):1009-1023.
24. DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(S3):237-240.
25. Jahanshahi M, Obeso I, Rothwell JC, Obeso JA. A fronto-striato-subthalamic-pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(12):719-732.
26. Hassan A, Benarroch EE. Heterogeneity of the midbrain dopamine system. Implications for Parkinson disease. *Neurology.* 2015;85(20):1795-1805.
27. Redgrave P, Coizet V. Brainstem interactions with the basal ganglia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(S3):301-305.
28. Smith Y, Surmeier DJ, Redgrave P, Kimura M. Thalamic contributions to basal ganglia-related behavioral switching and reinforcement. *J Neurosci.* 2011;31(45):16102-16106.
29. Redgrave P, Vautrelle N, Reynolds JN. Functional properties of the basal ganglia's re-entrant loop architecture: selection and reinforcement. *Neuroscience.* 2011;15(198):138-151.

30. Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18(4):357-363.
31. Loonen AJ, Ivanova SA. Circuits regulating pleasure and happiness: The evolution of the amygdalar-hippocampal-habenular connectivity in vertebrates. *Front Neurosci.* 2016;10(539):1-17.
32. Loonen AJ, Ivanova SA. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectr.* 2013;18(1)15-20.
33. Heimer L. A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry.* 2003;160(10):1726-1739.
34. Groenewegen HJ. The basal ganglia and motor control. *Neural Plast.* 2003;10(1-2):107-120.
35. Benarroch EE. Habenula: recently recognized functions and potential clinical relevance. *Neurology.* 2015;85(11):992-1000.
36. Cassell MD, Freedman LJ, Shi C. The intrinsic organization of the central extended amygdala. *Ann NY Acad Sci.* 1999;877:217-241.
37. Heimer L, Van Hoesen GW. The limbic lobe and its output channels: implications for emotional functions and adaptive behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(2):126-147.
38. Groenewegen HJ, Trimble M. The ventral striatum as an interface between the limbic and motor systems. *CNS Spectr.* 2007;12(12):887-892.
39. Dalley JW, Mar AC, Economidou D, Robbins TW. Neurobehavioral mechanisms of impulsivity: fronto-striatal systems and functional neurochemistry. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;90(2):250-260.
40. Stahl SM, Loonen AJ. The mechanism of drug-induced akathisia. CNS Spectr. 2011;16(1):7-10.
41. Loonen AJ, Ivanova SA. Circuits regulating pleasure and happiness in major depression. *Med Hypotheses.* 2016;87:14-21.
42. Ortega LA, Solano JL, Torres C, Papini MR. Reward loss and addiction: Opportunities for cross-pollination. *Pharmacol Biochem Behav.* 2017;154:39-52.

Revista Mexicana de Neurociencia, 2017; 18(6): 74-86
www.revmexneuroci.com

Diseño por:
Design Cortex
designcortex.mx