



Capítulo 72/94

Tratado de psiquiatría clínica
Massachusetts General Hospital
2017 - 2018

**SISTEMAS NEUROANATÓMICOS
RELEVANTES PARA LOS TRASTORNOS
NEUROPSIQUIÁTRICOS**

Trabajamos para su tranquilidad...

Sistemas neuroanatómicos relevantes para los trastornos neuropsiquiátricos

Daphne J. Holt, MD, PhD

Dost Öngür, MD, PhD

Christopher I. Wright, MD, PhD

Bradford C. Dickerson, MD, MMSc

Joan A. Camprodon, MD, MPH, PhD

Scott L. Rauch, MD

PUNTOS CLAVE

- El sistema límbico está compuesto por regiones encefálicas que participan en la comprensión del significado emocional y la generación de respuestas emocionales.
- La corteza prefrontal (CPF) recibe y procesa información sensitiva, afectiva y visceral con el fin de generar flexiblemente decisiones, interpretaciones, interacciones sociales y otras cogniciones y conductas complejas, muchas de ellas exclusivas de los procesos de pensamiento humanos.
- La información cortical masiva que llega al estriado es integrada por este y los demás componentes de los ganglios basales (GB) con el fin de seleccionar y ejecutar los objetivos que tengan la mayor prioridad para la persona en un momento determinado.
- La amígdala recibe aferencias sensitivas directas, así como información más procesada, para permitir evaluaciones rápidas del significado emocional y relevancia respecto a la supervivencia de la información procedente del entorno.
- El hipocampo permite el agrupamiento de la información procedente de la corteza de asociación uni- y heteromodal en percepciones coherentes y recuerdos de esas percepciones.
- Las variaciones en las secuencias de genes expresados en el encéfalo pueden dar lugar a variaciones cuantificables en la actividad encefálica y en los procesos emocionales y cognitivos en las distintas personas.

Perspectiva general

Desde la segunda mitad del siglo XX, la investigación en neurociencia con animales, los experimentos de neuroimagen en humanos y los estudios de pacientes con lesiones localizadas del encéfalo han mejorado enormemente nuestro conocimiento de cómo surgen los pensamientos y las emociones en el encéfalo humano. Sin embargo, las relaciones específicas entre los patrones de descarga neuronal en las distintas personas y los estados emocionales anómalos siguen siendo mal conocidas. A pesar de la ausencia de información exhaustiva sobre los cambios de la fisiología encefálica que tienen lugar en los trastornos psiquiátricos, el conocimiento de la anatomía y la función del encéfalo mejora la práctica de la psiquiatría en varios aspectos importantes. Una de las ventajas es filosófica: cuanto más sepamos de la organización de *todos* los encéfalos humanos, más seremos capaces de ver que en ciertas formas básicas todos somos fundamentalmente iguales, ya que la organización global del encéfalo humano (del mismo modo que otros órganos corporales) es bastante constante en las personas (aparte y por encima de la variabilidad

interindividual en la densidad específica de conexiones y neuronas, la composición química y el grado de actividad de ciertas regiones encefálicas). Esta consideración –de nuestra similitud material– aumenta nuestra capacidad de empatizar con los pacientes y anula el estigma de la enfermedad psiquiátrica. Un segundo beneficio es que el conocimiento de la enfermedad psiquiátrica basado en la neurociencia de sistemas puede expandir nuestros modelos teóricos sobre el funcionamiento de tratamientos concretos (ya sean estos farmacológicos o psicoterapéuticos). Esto promueve una toma de decisiones clínicas más flexible e innovadora. Por último, el crecimiento exponencial en el conocimiento de la función neuronal en la salud y la enfermedad psiquiátrica llevará rápidamente al descubrimiento de biomarcadores de riesgo de enfermedad mental, nuevas técnicas de prevención y tratamientos novedosos para las personas afectadas. Con el fin de mantenerse al día de estas novedades, todos los practicantes de la psiquiatría deben en cierta medida hablar con fluidez el lenguaje de la neurociencia psiquiátrica moderna y los sistemas neuroanatómicos relevantes.

En este capítulo repasaremos la anatomía y la función de los sistemas encefálicos especialmente relevantes para la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos, aquellos que se ocupan de las funciones emocionales y cognitivas cruciales para la organización de respuestas al entorno que promueven el bienestar y la supervivencia del individuo. Así pues, nos hemos centrado en tres sistemas neuroanatómicos: corteza prefrontal (CPF), que media el control flexible de los comportamientos dirigidos a un fin y regula las respuestas afectivas; ganglios basales (GB), que recogen e integran una amplia gama de información sensitiva y afectiva sobre el entorno para dirigir la función de la CPF y poner en marcha acciones adaptativas; y lóbulo temporal medial (LTM), que codifica, almacena y recupera recuerdos específicos, además de etiquetar el valor emocional de objetos y situaciones, de modo que las interacciones instantáneas con el mundo reflejen óptimamente el conocimiento adquirido por la experiencia. Estos tres sistemas interactúan entre sí y con otras regiones del encéfalo para producir creencias, decisiones, reacciones emocionales, estados afectivos duraderos y acciones. También describiremos parte de los indicios a favor de las anomalías en estos sistemas en los trastornos psiquiátricos, recalcando que es probable que la mayoría de las enfermedades psiquiátricas surjan de anomalías en la función de *redes* de regiones encefálicas, que incluyen varias regiones que se proyectan unas a otras para realizar una operación específica del encéfalo. Por ejemplo, los estudios han encontrado indicios de interacciones fisiológicas anómalas entre la CPF y los GB en la adicción, la esquizofrenia, la depresión y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), y en las interacciones de la CPF y el LTM en trastornos de ansiedad y la esquizofrenia. La identificación del patrón exclusivo de alteración funcional observado en cada trastorno, o un síntoma o grupo de síntomas que aparece en varios trastornos, es actualmente objeto de investigación activa.

Antes de volver a los detalles de la organización de la CPF, los GB y el LTM hay que mencionar brevemente varias características globales de la organización encefálica. El encéfalo tiende a procesar información procedente del entorno de una forma predominantemente unidireccional, con retroalimentación aplicada a fases previas del procesamiento en muchos puntos a lo largo de esta vía de entrada. Así pues, por lo general, la información sensitiva es recogida por el sistema nervioso periférico y los pares craneales y remitida entonces al tálamo, que después envía la información a territorios distintos de la corteza sensitiva primaria unimodal (es decir, visual, auditiva o somatosensitiva). La información sensitiva primaria continúa su procesamiento en las cortezas de asociación unimodal y polimodal, donde esta información perceptiva es integrada y armonizada con expectativas perceptivas y la información procedente de otras modalidades sensitivas (en las áreas polimodales) bajo la influencia moduladora de la atención selectiva. Así pues, el procesamiento cortical procede desde un cuadro detallado de una gran porción del entorno externo hasta una representación progresivamente más abstracta de los datos sensitivos, de modo que solo la información específica necesaria para satisfacer las necesidades inmediatas del individuo está accesible al momento. Las operaciones cognitivas de mayor nivel en la corteza de asociación polimodal en las personas tienden a lateralizarse: el procesamiento lingüístico y computacional se produce en un mayor grado en el hemisferio izquierdo, mientras que el espacial y holístico tiene lugar predominantemente en el derecho. Hay muestras de que el procesamiento emocional (tanto la evaluación

del significado emocional de un estímulo como la expresión de la respuesta emocional), especialmente de emociones con valencia negativa (como la tristeza), se produce preferencialmente en el hemisferio derecho,¹ quizás porque los mecanismos de valoración emocional son de naturaleza holística y gestáltica.

Junto con esta corriente procesadora, la representación progresivamente más abstracta del mundo externo se integra con información sensitiva remitida del medio interno (p. ej., «¿tengo dolor, hambre, cansancio o estoy relajado?»), recuerdos de experiencias anteriores (p. ej., «¿he visto esto antes?», «¿quién es esta persona?» o «¿dónde estoy?») y objetivos actuales (p. ej., «¿qué estoy intentando hacer ahora?» o «¿qué es lo que quiero?»). Esta información generada internamente es recogida por un grupo mal definido de regiones encefálicas llamado *sistema límbico*. El término lo acuñó originalmente el anatomista francés Paul Pierre Broca en 1878,² quien usó el nombre de «*grand lobe limbique*», que significa 'lóbulo de la frontera o del borde', para hacer referencia a las regiones corticales del extremo o borde medial del manto cortical. En las décadas siguientes quedó claro que muchas de esas regiones corticales mediales están implicadas en la función emocional. Posteriormente, el concepto del sistema límbico ha pasado por muchas revisiones desde que fue descrito en detalle por primera vez en el artículo clásico de James Papez en 1937, y ampliado y popularizado por Paul MacLean en los años cincuenta.⁴ La definición más restrictiva del sistema límbico solo incluye la circunvolución del fórnix (cíngulo, corteza retroesplénica y circunvolución parahipocámpica), el hipocampo y la amígdala. De acuerdo con varios datos experimentales y las observaciones conductuales recogidas en humanos y animales, se consideró inicialmente que estas regiones representan el sustrato nervioso de la emoción. Debido a la observación de que las respuestas emocionales están unidas estrechamente a las funciones endocrinas y autónomas que son controladas en su mayor parte por el hipotálamo en el sistema nervioso central, se introdujeron posteriormente otras regiones que tienen conexiones con el hipotálamo (como el tálamo anterior, el septo y la sustancia innominada) en el concepto de sistema límbico. Más tarde, el sistema límbico creció hasta incluir las dianas telencefálicas y mesencefálicas de las fibras descendentes del haz prosencefálico medial, el «circuito límbico prosencefalo-mesencefalo», con la adición del complejo de las habénulas, el área tegmentaria ventral (ATV) y los núcleos del rafe dorsal, entre otras zonas.³ Además, como el estriado ventral recibe proyecciones de la amígdala, el ATV y el cíngulo anterior, ha recibido el nombre de «estriado límbico». Por lo general, una región puede considerarse un miembro del sistema «límbico» si forma parte de los circuitos implicados en la comprensión del significado emocional de la información del entorno, o en la generación de respuestas emocionales y autónomas relacionadas. No obstante, se ha argumentado que muchas de las regiones incluidas en este epígrafe no se dedican principalmente a la generación de emociones (p. ej., el hipocampo participa en procesos de memoria episódica y la orientación espacial, pero no en las respuestas emocionales directamente).⁵ Además, es posible que distintas redes de las regiones intervengan en la producción de las diferentes emociones, como el miedo, la alegría o la tristeza. A pesar de todo, el concepto global de sistema límbico se ha conservado en su mayor parte por conveniencia, con el fin de indicar las regiones encefálicas que procesan la información emocional y, por tanto, están implicadas en la planificación, la selección y la puesta en marcha de comportamientos promotores de la supervivencia.

Corteza prefrontal

La porción de hemisferio cerebral anterior al surco central se denomina *lóbulo frontal* (fig. 72-1). La corteza frontal es muy extensa en los primates, especialmente en los humanos. Con fines descriptivos, los anatomistas diferencian la corteza motora primaria en la circunvolución precentral del resto de la corteza frontal, que se denomina *corteza prefrontal* (CPF) (v. fig. 72-1). La nomenclatura propuesta por el neuroanatomista alemán Korbinus Brodmann sigue en uso, y la corteza motora primaria recibe habitualmente el nombre de área de Brodmann 4 (AB4). Varias áreas de la CPF también forman parte del sistema motor que controla la actividad del músculo estriado en el organismo: corteza premotora (AB6), área motora suplementaria (AB6 medial), área motora presuplementaria (AB8 medial) y campos oculares frontales (AB8) en la superficie dorsolateral del lóbulo frontal, y áreas motoras del cíngulo en la superficie medial.

FIGURA 72-1 Representaciones esquemáticas de la corteza prefrontal humana, con las localizaciones de las áreas de Brodmann (AB) indicadas por sus números respectivos. Se muestra la situación de los tres sectores principales de la corteza prefrontal: corteza prefrontal dorsolateral (*amarillo*), corteza orbitofrontal (*azul*) y corteza prefrontal medial (*rojo*). Además, en la superficie lateral están marcados los límites de la corteza motora primaria (*verde oscuro*) y de la corteza premotora (*verde claro*).

El resto de áreas de la CPF constituyen una gran zona de corteza de asociación, que se resistió a su clasificación y aclaración hasta la era de la neurociencia moderna. El término *corteza de asociación* simplemente hace referencia a aquellas áreas corticales que no son responsables directas del procesamiento sensitivo ni de la planificación motora. De hecho, hace más de un siglo que sabemos que la lesión de la CPF no causa anomalías focales de la función sensitiva o motora, sino que provoca deficiencias cognitivas difusas y cambios de personalidad. Desde los años cincuenta, los avances en la anatomía, la fisiología y la ciencia conductual mostraron que la CPF no es una corteza de asociación amorfa que dé soporte a «funciones superiores» difusas, sino que sus ordenadas conexiones con otras regiones encefálicas permiten que la CPF se ocupe de funciones tan diferentes como la memoria operativa espacial, las vocalizaciones emocionales y la percepción del gusto. Para comprender esta diversidad, es mejor considerar por separado tres sectores de la CPF: la CPF orbital (llamada con frecuencia corteza orbitofrontal [COF]), así denominada por su localización inmediatamente por encima de las órbitas oculares; la CPF dorsolateral (CPFDL), y la CPF medial (CPFm) (que para nuestros fines incluye la corteza del cíngulo anterior [CCA]) (v. [fig. 72-1](#)).

Revisaremos esos sectores de uno en uno, teniendo en mente al mismo tiempo ciertos temas comunes: la CPF recibe inervación significativa de los sistemas monoaminérgicos, incluidos el dopaminérgico y el serotoninérgico; cada sector de la CPF tiene relaciones recíprocas con una porción específica del núcleo talámico mediodorsal y, como todas las áreas corticales, la CPF emite una proyección unidireccional masiva al estriado, que canaliza las entradas al pálido y de este al tálamo ([fig. 72-2](#)).

FIGURA 72-2 Diagrama de las conexiones principales de la corteza prefrontal. COF, corteza orbitofrontal; CPFDL, corteza prefrontal dorsolateral; CPFm, corteza prefrontal medial; MD, medial dorsal; NAcc, núcleo *accumbens*.

Corteza orbitofrontal

La COF es la corteza situada en la superficie ventral del lóbulo frontal. Está limitada por la ínsula y el prosencéfalo basal posteriormente, el polo frontal del encéfalo anteriormente, y la circunvolución frontal lateral externamente (v. [fig. 72-1](#)). Hay un gradiente de diferenciación cortical en la COF: las áreas más posteriores son una corteza de cinco capas más agranulares primitivas (es decir, carecen de la capa 4), mientras que las más anteriores constituyen una corteza bien diferenciada de seis capas. Esta diferencia también se refleja en las conexiones de la COF, puesto que las aferencias sensitivas de las cinco modalidades y las vísceras llegan a las áreas orbitales posteriores, mientras que las aferencias sensitivas directas a la COF anterior son escasas. La información olfativa y gustativa alcanza la COF a través de las cortezas olfativa y gustativa primarias localizadas inmediatamente por detrás de la COF, en su mayoría en la ínsula. La información visual, somatosensitiva y auditiva más procesada llega a la COF procedente de las áreas de asociación unimodal parietal y temporal responsables de cada modalidad sensitiva. La información somatosensitiva tiene su origen en la corteza somatosensitiva dedicada a la boca y las manos, lo que indica una posible relación con la alimentación. Por último, la información viscerosensitiva

(indicadora de saciedad) se envía a la COF desde el núcleo del tracto solitario, a través del tálamo medial ventroposterior y la ínsula agranular.

La información sensitiva de cada modalidad llega a áreas corticales adyacentes, aunque con diferencias arquitectónicas, de la COF posterior. A su vez, cada una de estas áreas proyecta a áreas de la COF más anteriores que integran las aferencias de múltiples modalidades. Así pues, hay una jerarquía de procesamiento en la COF: las áreas anteriores reciben información sensitiva multimodal, la mayoría de la cual parece estar relacionada con comportamientos apetitivos o relacionados con la recompensa (p. ej., conductas relacionadas con alimentos y alimentación en ratas y primates no humanos).^z

No hay proyecciones importantes desde la COF a áreas motoras, sino que las proyecciones de áreas de la COF se extienden en forma de abanico a la CPFm (v. más adelante) y varias zonas subcorticales (como el tálamo, el estriado, el LTM, el hipotálamo y el tronco del encéfalo). Toda la CPF está conectada recíprocamente con el núcleo mediodorsal del tálamo (MD), pero cada sector de la CPF parece conectarse con un segmento específico del MD. La COF recibe múltiples proyecciones de las porciones centrales del MD y proyecta a la misma región, lo que crea la posibilidad de bucles de actividad reverberante en este circuito (v. [fig. 72-2](#)). Además, la COF proyecta a una banda central en el estriado rostral, incluidos la cabeza ventrolateral del núcleo caudado, el núcleo *accumbens* dorsal y el putamen medial. Esta banda es diferente de las dianas estriatales de los demás sectores de la CPF, y proyecta al pálido ventral, que a su vez inerva el MD. Así pues, la COF está inmersa en un bucle cortical-estriatal-pálido-talámico similar al descrito para el sistema motor.^z La COF también tiene conexiones fundamentalmente recíprocas con los núcleos basal, basal accesorio y lateral de la amígdala, subículo, corteza entorrinal y perirrinal, y corteza del polo temporal. Por último, la COF emite una proyección al hipotálamo, así como la sustancia gris periacueductal (GPA) y otras áreas del mesencéfalo y el tronco del encéfalo, pero esta proyección es notablemente más débil que la propia de la CPFm (v. más adelante). Esta proyección inerva asimismo el ATV y los núcleos del rafe dorsal, donde se localizan las neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas, respectivamente.

Los estudios en ratas y monos muestran que las células de la COF responden no solo a las propiedades sensitivas de los estímulos sino también a su relevancia afectiva, valor o prioridad. Por ejemplo, la descarga de neuronas en la corteza orbitaria de la rata durante una tarea de aprendizaje asociativo se correlacionaba mejor con las propiedades de recompensa de un olor que con la identidad de los olores.^z En experimentos con monos, las neuronas que descargan fuertemente ante la vista de un alimento deseable cuando el animal tiene hambre presentan niveles de respuesta mucho menores si el animal está saciado con el mismo alimento. Muchas de estas neuronas siguen respondiendo si se presentan otros alimentos apetecibles. Aunque la COF forma parte de un circuito de «recompensa» más amplio (que incluye estructuras límbicas, el estriado ventral y neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo), es única entre estas áreas en que codifica la identidad de los estímulos sensitivos y sus propiedades de recompensa.^u

Por estos motivos, la COF es un área cortical con una localización perfecta para recibir y sintetizar información sensitiva relacionada con las propiedades de recompensa de los estímulos. En animales, la información relacionada con la comida y la alimentación está representada prominentemente en la COF; en humanos, es probable que esto se extienda a otros tipos de estímulos con recompensa. Sin embargo, la COF carece de las conexiones para preparar un programa motor en respuesta a las características sobresalientes de los estímulos sensitivos que detecta, sino que transmite esta información a la CPFm y a múltiples áreas encefálicas implicadas en la génesis de programas de acción, como el estriado y el hipotálamo (donde pueden provocarse respuestas de lucha o huida), así como a grupos celulares responsables de la liberación de dopamina y serotonina. En estudios de neuroimagen en humanos, la COF se activa durante el procesamiento sensitivo de estímulos olfativos y gustativos, además de en la determinación de si estos estímulos son agradables o aversivos.^u Así pues, parece ser que la COF está implicada en el procesamiento de los aspectos apetitivos y aversivos de la sensibilidad en los humanos. Además, las alteraciones de la actividad de esta región encefálica se han visto implicadas repetidamente en la patogenia de los trastornos afectivos y de ansiedad. Por ejemplo, estudios de neuroimagen funcional de personas con TOC han encontrado un aumento anómalo del metabolismo de la COF en reposo, así

como una activación de esta área durante la provocación de síntomas,² lo que podría estar relacionado con una conectividad funcional elevada de la COF en el TOC.² Además, las personas con trastorno bipolar muestran anomalías en la activación de la COF.² Estos hallazgos indican que la COF probablemente es fundamental en la regulación de la actividad emocional del encéfalo.

Corteza prefrontal medial

La CPFm recubre toda la superficie medial del lóbulo frontal, envolviéndose alrededor del cuerpo calloso ventral, anterior y dorsalmente (v. [fig. 72-1](#)). Del mismo modo que en la COF, hay un gradiente de diferenciación cortical en la CPFm: las áreas de la CPFm ventroposterior y la CCA adyacente al cuerpo calloso están compuestas por corteza de cinco capas, mientras que las áreas más anteriores próximas al polo frontal son de seis capas. Aquí incluimos la CCA como parte de la CPFm por su localización anatómica; sin embargo, muchos autores la consideran filogenética y funcionalmente distinta. La CCA está situada en la circunvolución del cíngulo, que se envuelve alrededor de la rodilla del cuerpo calloso dorsalmente (la CCA dorsal está más relacionada con la atención y la cognición) y ventralmente (la CCA subgenual está implicada en trastornos afectivos y la regulación emocional).

Las aferencias de la CPFm provienen principalmente de otras áreas corticales: las áreas de la CPFm ventral (AB25) reciben fibras de la COF; las áreas de la CPFm dorsal (AB9), de la CPFDL, y la CCA (AB24), de otras áreas de la CPFm, así como de la corteza del cíngulo posterior y las cortezas de asociación temporales y parietales. La CPFm también recibe una inervación relativamente abundante de fibras dopaminérgicas y serotoninérgicas. Las proyecciones de la CPFm son hacia las porciones mediales del tálamo MD, el núcleo basal de la amígdala, y otras más ligeras a la corteza entorrinal y el subículo. Dentro de la CPFm, el AB25 en la pared medial ventral constituye la única proyección sustancial desde toda la corteza cerebral a la porción marginal del núcleo *accumbens*.² El AB25 y otras áreas de la CPFm también proyectan a una zona ventromedial del estriado (que incluye el núcleo caudado medial, la zona nuclear del núcleo *accumbens* y el putamen ventral).

Hay una relación única entre la CPFm y áreas encefálicas subcorticales relacionadas con el sistema nervioso autónomo. En primates, la CPFm aporta la principal proyección cortical al hipotálamo, la sustancia GPA y los núcleos dopaminérgicos, serotoninérgicos y noradrenérgicos del tronco del encéfalo. Las proyecciones de la CPFm al hipotálamo y la sustancia GPA están organizadas topográficamente. Por ejemplo, la CPFm ventral (especialmente el AB25) se proyecta al núcleo ventromedial del hipotálamo y la sustancia GPA dorsolateral, mientras que la CCA lo hace al hipotálamo dorsal y la sustancia GPA lateral. Esto es importante porque las distintas regiones del hipotálamo y la sustancia GPA se asocian con funciones diferentes (como agresión, alimentación, comportamiento sexual, termorregulación y antinocicepción). Esas funciones pueden tener lugar por separado, pero a menudo se suscitan conjuntamente como parte de estrategias de afrontamiento coordinadas. Por ejemplo, la estimulación de la columna lateral de la sustancia GPA por aminoácidos excitadores genera taquicardia, hipertensión y analgesia como parte de una postura conductual de confrontación global.² Por este motivo, las regiones específicas de la CPFm son capaces de suscitar un conjunto coordinado de respuestas, y estas respuestas serán diferentes según la parte de la CPFm que se active. Esta relación entre la CPFm ventral y las áreas autónomas subcorticales ha llevado a algunos a dar el nombre de «corteza visceromotora» a la CPFm ventral, porque ejerce influencias sobre el sistema cardiovascular, gástrico y respiratorio.²

Sus conexiones anatómicas indican que la CPFm no es una región de procesamiento sensitivo, como sí lo es la COF. Más bien, la CPFm recibe proyecciones de la COF y otras que destacan los aspectos emocionalmente sobresalientes de los estímulos sensitivos, y genera varias respuestas coordinadas a los mismos. Según el problema, la respuesta puede incluir activación conductual y autónoma propia de una postura de confrontación, o ralentización conductual y autónoma para una postura quiescente. La abolición de las vocalizaciones emocionales durante la separación materna mediante lesiones de la CCA en monos constituye un ejemplo de la aportación de la CPFm en la génesis de reacciones emocionales a los estímulos.²

Las interacciones entre la CPFm y la porción externa del núcleo *accumbens* podrían ser especialmente importantes para generar respuestas a las drogas. En los adictos, el ansia por consumir podría estar inducida por claves sensitivas (como objetos asociados a las drogas o lugares concretos en los cuales la persona utilizó la droga anteriormente) relacionadas con el compuesto. Estas ansias podrían transmitirse mediante la proyección de la CPFm a la porción externa del núcleo *accumbens*; sabemos bien que esta estructura actúa de interfase para traducir las propiedades reforzadoras de las drogas en comportamientos de consumo.

La CPFm ventral tiene otras propiedades interesantes: los estudios de neuroimagen en humanos muestran que esta región se encuentra activa en reposo, pero se desactiva cuando el individuo se involucra en distintas tareas cognitivas.²⁴ Esto se interpreta como muestra de que en el reposo la CPFm está vigilando el medioambiente interno en busca de información destacada, y esta función se «desconecta» temporalmente durante una tarea cognitiva que requiere atención al entorno externo. Mientras que la CPFm ventral se dedica principalmente a funciones autónomas, emocionales y conductuales,²⁵ las porciones dorsales de la CPFm, especialmente la CCA dorsal, se han visto implicadas en distintas operaciones cognitivas, como la atención y procesos de vigilancia de errores.²⁶

La CPFm está obviamente implicada en muchas funciones encefálicas de interés para los psiquiatras. Ciertamente, se han descrito múltiples anomalías de la CPFm en trastornos afectivos, la esquizofrenia, trastornos por consumo de drogas y otras sustancias, y otros problemas psiquiátricos. Por ejemplo, la región de la CPFm ventral a la rodilla del cuerpo calloso está implicada en la patogenia del trastorno de depresión mayor y el trastorno bipolar. Las personas con estos trastornos muestran una reducción significativa del volumen y metabolismo en esta área encefálica, y esta anomalía se asocia con un número menor de células de la glía en estudios de autopsias.²⁷

Corteza prefrontal dorsolateral

La CPFDL incluye toda la corteza situada en la superficie dorsolateral del lóbulo frontal, limitada anteriormente por el polo frontal, posteriormente por las áreas motoras mencionadas, dorsalmente por la convexidad dorsomedial, y ventralmente por la convexidad ventrolateral (v. [fig. 72-1](#)). Ocupa un gran espacio en las personas, típicamente en tres circunvoluciones denominadas *circunvoluciones frontales superior, media e inferior*. Casi todas las áreas corticales de la CPFDL son corteza de seis capas bien diferenciada. Otra región de interés especial es la circunvolución frontal inferior del hemisferio izquierdo, también conocida por área de Broca (AB44, AB45 y parte del AB47). Las potentes conexiones de esta región con la corteza temporal superior (área de Wernicke) y su proyección a las áreas premotoras (en el contexto de mediar las funciones del lenguaje) son típicas del patrón de conexiones de la CPFDL globalmente (v. más adelante).

La CPFDL recibe múltiples proyecciones corticales de las cortezas de asociación multimodal. Las partes dorsales de la CPFDL están conectadas con el lóbulo parietal, y reciben información somatosensitiva y visoespacial (de la llamada corriente visual del «dónde»), mientras que las partes ventrales de la CPFDL están conectadas con el lóbulo temporal y reciben proyecciones auditivas y visuales relacionadas con objetos (de la denominada corriente visual del «qué»). La CPFDL, al igual que el resto de la CPF, también recibe abundantes entradas neuromoduladoras de fibras dopaminérgicas y serotoninérgicas. Las proyecciones de la CPFDL a otras áreas corticales se dirigen principalmente a áreas próximas motoras, premotoras y motoras suplementarias. Al igual que otros sectores de la CPF, la CPFDL está conectada con una parte específica del tálamo MD (cara lateral) y el estriado (estriado dorsolateral anterior). Sus proyecciones al LTM son más débiles que las propias de la COF y la CPFm, y básicamente se dirigen a la corteza entorrinal y el subículo. La CPFDL no se proyecta al hipotálamo, la sustancia GPA ni a la región de los cuerpos neuronales dopaminérgicos o serotoninérgicos.

Por sus conexiones, no es sorprendente que la CPFDL esté más asociada con las funciones cognitivas, y menos con el procesamiento emocional y autónomo. Un aspecto bien conocido del funcionamiento de la CPFDL es su participación en la memoria operativa espacial y de objetos.²⁸ En una serie de experimentos claros, se entrenó a monos a reparar en la localización de la luz mostrada en una pantalla, tener este lugar

en mente durante un período de demora breve (p. ej., 45 s), y apuntar después a la localización correcta en la pantalla. En este paradigma se observan tres patrones de actividad neuronal en la CPFDL: un grupo de neuronas descarga cuando se muestra la luz, un segundo grupo solo está activo durante la demora, y un tercero descarga inmediatamente antes del inicio del movimiento que apunta a la localización de la luz. El segundo grupo de neuronas es especialmente interesante porque mantienen la información «conectada» (ya que es necesaria para llevar a cabo una actividad posterior). Esta información, denominada *memoria operativa*, no se codifica en la memoria a largo plazo, pero resulta esencial para el funcionamiento cognitivo normal. Las neuronas de la memoria operativa se localizan más típicamente en la CPFDL, pero también hay algunas en el núcleo caudado y el tálamo MD, ambos receptores de proyecciones de la CPFDL. En experimentos paralelos en los que hay que recordar la identidad de un objeto, y no su localización, las neuronas de la memoria operativa se encuentran en una localización más inferior de la CPFDL.²³ Esto es compatible con las conexiones anatómicas entre la corriente visual del «qué» y la CPFDL. Las lesiones de la CPFDL causan deterioro de las tareas de memoria operativa en primates no humanos, además de en las personas.

La memoria operativa resulta crucial no solo para mantener nueva información conectada, sino también con el fin de entresacar información pasada relevante de los almacenes de memoria y procesarla a la luz de las necesidades actuales. Además, la capacidad de mantener múltiples porciones de información conectada mientras se comparan los riesgos y beneficios de varias alternativas de comportamiento aporta una notable flexibilidad conductual. Las lesiones de la CPFDL también provocan deterioro de estos procesos, así como de las «funciones ejecutivas», que incluyen hacer planes para el futuro y ejecutar múltiples acciones con vistas a lograr un objetivo concreto (como en la Torre de Hanói). Aún más importante para la psiquiatría, una disfunción de la CPFDL, incluso leve, resulta en repertorios de comportamientos empobrecidos, menor flexibilidad conductual y perseverancia. Una característica unificadora de las operaciones cognitivas de la CPFDL podría ser la organización del comportamiento en el dominio temporal (p. ej., capacidad de planear con vistas al futuro, predecir las consecuencias de acciones futuras y, por tanto, practicar el razonamiento hipotético-deductivo).²⁴

Se describen anomalías de la CPFDL en varios trastornos psiquiátricos. En el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la integración cognitiva y conductual alterada se asocia con una activación anómala de la CPFDL. En la esquizofrenia se propuso el concepto de «hipofrontalidad» para explicar la cognición empobrecida y perseverante y la deficiencia de memoria operativa del trastorno, que posteriormente se revisó para reflejar que la anomalía corresponde más a una «ineficiencia» del funcionamiento prefrontal. En la esquizofrenia están descritas anomalías significativas de la CPFDL observadas en neuroimagen y estudios de autopsia, y también hasta cierto punto en el trastorno bipolar, alteraciones que podrían subyacer a parte de estas deficiencias funcionales.²⁵

Corteza prefrontal: resumen y conclusiones

La CPF es una región encefálica grande y compleja que se conceptualiza mejor como ocupante del punto álgido de una pirámide sensitivomotora, que comienza en las cortezas sensitivas primarias y termina en la corteza motora primaria (fig. 72-3). La información altamente procesada de las áreas de asociación sensitiva converge en la CPF, que integra entonces la información con las prioridades existentes, conduciendo a la construcción de planes conductuales adaptativos basados en estas entradas. Los distintos sectores de la CPF reciben información sensitiva diferente y proyectan hacia áreas efectoras diversas, pero el patrón es constante. La CPFDL contiene su propia maquinaria de transferencia sensitivomotora, mientras que la COF y la CPFm se encuentran en el mismo circuito sensitivomotor (la COF recibe información sensitiva y transfiere la porción relevante a la CPFm, que genera entonces las reacciones apropiadas).

FIGURA 72-3 Lugar que ocupa la corteza prefrontal en la jerarquía del procesamiento sensitivomotor del encéfalo humano.

Podría decirse que la conexión entre entradas sensitivas y producciones motoras es una función de todo el encéfalo, pero la CPF ocupa un lugar único para dirigir comportamientos cognitivos y emocionales complejos usando este proceso. Las aferencias sensitivas viscerales son especialmente importantes a este respecto porque dan información sobre el estado del medioambiente interno. Los animales con lesiones de la CPF (especialmente de la COF) sufren una «agnosia interoceptiva», la incapacidad de determinar cómo reacciona el organismo cuando se enfrenta a opciones conductuales contrapuestas y de decidir cuál acción es la más deseable. Esta agnosia provoca entonces distintas deficiencias emocionales, sociales y cognitivas interconectadas.^z Por ejemplo, la pérdida de la capacidad de inhibir respuestas inapropiadas, con alteración de los mecanismos de refuerzo ante contingencias de recompensa, y el aprendizaje inverso deficiente podrían explicarse por esta agnosia. Sin duda, estas características dificultan que los organismos sobrevivan en redes sociales complejas, como pone de manifiesto el hecho de que, en libertad, los primates con lesiones de la CPF pierden su posición en la jerarquía social, o se separan del grupo y mueren en soledad.^z

El ejemplo mejor conocido de las consecuencias de las lesiones de la CPF en humanos es la historia del siglo XIX de Phineas Gage, un respetado capataz de la construcción de vías férreas que se lesionó la mayor parte de su CPF en un accidente laboral (fig. 72-4). Tras el accidente, Gage pasó a ser impulsivo y socialmente inapropiado. A pesar de que aparentemente no presentaba otros problemas neurológicos focales y estaba en posesión de todas sus facultades intelectuales, perdió el trabajo, puso a prueba los lazos familiares y se convirtió en una persona distinta.^z Hace menos tiempo, la experiencia con lesiones iatrógenas de la CPF (por leucotomía frontal) mostró que las personas sometidas a estas intervenciones sufren una pérdida de la regulación emocional que se manifiesta por apatía hacia los estímulos emocionales o desinhibición e impertinencia. Aunque más sutiles, en estos pacientes también se describieron muchas anomalías cognitivas, compatibles con la probabilidad de que las áreas «cognitivas» de la CPF resultaran dañadas por las lesiones.

FIGURA 72-4 Reconstrucciones generadas por ordenador de la lesión encefálica de Phineas Gage. En 1848, un trabajador del ferrocarril de 25 años llamado Phineas Gage fue víctima de un accidente mientras colocaba vías de tren. Una explosión hizo que una barra de hierro puntiaguda de 109 cm de longitud y 3 cm de diámetro le atravesara la cara y penetrara en el cráneo. Aunque recuperó la conciencia casi inmediatamente después del accidente, su personalidad cambió para siempre. Si bien antes era un miembro muy responsable y respetado de su comunidad, pasó a ser irreverente, desinhibido socialmente y nada fiable. Sin embargo, su inteligencia, memoria y lenguaje se mantenían totalmente indemnes. En 1994, un grupo de la University of Iowa usó una técnica de modelaje informático para reconstruir la localización de la lesión encefálica de Phineas Gage usando su propio cráneo, que había sido conservado. Se encontró que la lesión afectaba a porciones extensas de la corteza orbitofrontal (AB 11 y 12) y las cortezas prefrontales (CPF) polar y medial (AB 8, 10, 32 y 24) en ambos hemisferios, pero dejaba intactas las partes de la CPF implicadas en funciones motoras y del lenguaje, como el área motora suplementaria y el área de Broca. Así pues, la localización de la lesión de Phineas Gage (limitada a áreas que sabemos que rigen procesos emocionales y de toma de decisiones) concuerda con el patrón de deficiencias que mostró el Sr. Gage en su vida después del accidente. (Tomado de Damasio H,

Grabowski T, Frank R, et al. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient, *Science* 264[5162]:1102-1105, 1994.)

La magnitud y extensa conectividad de la CPF son parte de lo que hace único al encéfalo humano. Como sus funciones son tan importantes para el comportamiento humano, no es de extrañar que múltiples trastornos psiquiátricos estén asociados con anomalías de la CPF. Por otra parte, es importante mencionar que la CPF es una estación de una sola vía en un circuito muy coordinado de áreas encefálicas. Las interacciones de la CPF con el estriado, el tálamo MD y el LTM son esenciales para un funcionamiento correcto de la CPF. Es posible replicar muchas consecuencias de las lesiones de la CPF en humanos y animales mediante lesiones del estriado, el tálamo y la amígdala, o desconectando la CPF de estas áreas.

Ganglios basales

Los GB consisten en un grupo de núcleos heterogéneos y estrechamente interconectados que se sitúan por debajo del manto cortical. Aunque hace mucho que conocemos la participación de los GB en la función motora, ha quedado claro que también están implicados en los procesos cognitivos y emocionales que impulsan los movimientos. Aunque la función exacta que tienen los GB en los dominios motor, cognitivo y emocional no se conoce del todo, su función global ha sido deducida del conocimiento de las conexiones anatómicas, experimentos neurofisiológicos en monos, estudios de neuroimagen en humanos y observaciones de pacientes con trastornos y lesiones de los GB. Estos datos indican que los GB integran una amplia gama de información recibida de áreas extensas de corteza (p. ej., información sensitiva del entorno, recuerdos de acontecimientos personales, conocimiento acumulado acerca del mundo y estados motivacionales actuales) con el fin de seleccionar y poner en marcha comportamientos orientados a objetivos.

Anatomía de los ganglios basales

Núcleos

Los GB contienen cuatro estructuras: neoestriado o «estriado», globo pálido, sustancia negra y núcleo subtalámico (NST; [fig. 72-5](#)). El estriado, el núcleo de entrada principal de los GB, se divide en una parte medial, el núcleo caudado, y una parte lateral, el putamen, por fibras perforantes de la cápsula interna. Aunque el núcleo caudado y el putamen reciben información de distintas regiones corticales, su patrón global de conexiones y la composición celular son iguales. La división del estriado por la cápsula interna no es completa: por debajo del borde ventral de la cápsula interna se encuentra el núcleo *accumbens*, que, en humanos, no tiene un límite definido con el núcleo caudado ni el putamen, mezclándose imperceptiblemente con estas estructuras superpuestas ([fig. 72-6, A](#)). Además, la composición celular del núcleo *accumbens* es prácticamente idéntica a la del caudado y el putamen. (El tubérculo olfatorio, situado en las inmediaciones, también se considera parte del estriado, aunque esta estructura es muy pequeña en las personas.) Las dos estructuras principales de salida de los GB son el globo pálido y la sustancia negra ([fig. 72-6, B](#)). El globo pálido, o complejo pálido, se divide en segmento interno (GPi), segmento externo (GPe) y pálido ventral (situado ventralmente a la comisura anterior). La sustancia negra está compuesta por la parte reticulada (SNr), que contiene neuronas de ácido γ -aminobutírico (GABA), y la parte compacta (SNc), formada principalmente por neuronas dopaminérgicas y que forma parte de un complejo mayor de grupos de neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo.

FIGURA 72-5 Ganglios basales. La imagen **A** es rostral a la imagen **B**, y la imagen **C** es una vista sagital que ilustra las posiciones relativas de **A** y **B**. El estriado (*rojo*) incluye el núcleo caudado (*rosa*), el putamen (*naranja*) y el núcleo *accumbens* (*morado*). La imagen **A** muestra el estriado en un nivel rostral, con el núcleo *accumbens* y las estrías tisuales que conectan el núcleo caudado y el putamen. La imagen **B** muestra el núcleo caudado y el putamen separados por la

cápsula interna. También presenta el globo pálido, que consta de un segmento interno (*azul*) y un segmento externo (*verde*). El putamen y el globo pálido forman juntos el núcleo lenticular o lentiforme. No se muestran la sustancia negra ni el núcleo subtalámico.

FIGURA 72-6 Subterritorios y circuitos de los ganglios basales. **A.** Dibujo de un corte frontal del estriado que muestra los sectores dorsolateral (motor, en *azul* y *verde*), central (asociación, en *naranja*) y ventral (límbico, en *rojo*) del estriado. **B.** Diagrama de los circuitos de los ganglios basales, con las vías directa e indirecta. Las proyecciones gabaérgicas inhibitoras se muestran en *azul claro*, y las proyecciones glutamatérgicas excitadoras están en *rojo*. Las vías directa e indirecta convergen en el GPi/SNr, en *verde*. Los ganglios basales reciben una inervación masiva de todo el manto cortical (proyección corticoestriatal) mientras que envían proyecciones menos abundantes y más centradas a la corteza prefrontal exclusivamente, a través de la proyección talamocortical. ATV, área tegmentaria ventral; CPF, corteza prefrontal; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; NST, núcleo subtalámico; SNc, sustancia negra, parte compacta; SNr, sustancia negra, parte reticulada. (A, reproducido a partir de Haber SN, Kunishio K, Mizobuchi M, Lynd-Balta E. The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia, *J Neurosci* 15[7 pt 1]:4851-4867, 1995.)

Conexiones

Los circuitos de los GB son en su mayor parte unidireccionales (v. [fig. 72-6, B](#)). Las aferentes glutamatérgicas de todas las porciones de la corteza cerebral (incluidas regiones corticales sensitivas, de asociación y límbicas) hacen sinapsis en neuronas gabaérgicas eferentes del estriado, que a continuación envían proyecciones inhibitoras a varios lugares: GPi, GPe y SNr. Al igual que el estriado, estos núcleos contienen principalmente neuronas gabaérgicas. El GPi y la SNr emiten proyecciones inhibitoras al tálamo, ejerciendo un control inhibitor tónico sobre la proyección talamocortical glutamatérgica excitadora. En paralelo, el GPe envía proyecciones inhibitoras al GPi y el NST. Este es el único núcleo de las cuatro estructuras de los GB con neuronas que contienen glutamato. El NST envía proyecciones excitadoras a la SNr y el GPi, facilitando su inhibición de la proyección talamocortical glutamatérgica. Así pues, la salida global de los GB está mediada a nivel del GPi y la SNr; estos dos núcleos son inhibidos por sus aferencias estriatales, o bien excitados por el NST. Como las neuronas del GPi y la SNr son tan parecidas en cuanto a sus conexiones, características histoquímicas y neurofisiológicas, y funciones en los circuitos de los GB, los dos núcleos se consideran a menudo una estructura unitaria continua (denominada a partir de ahora GPi/SNr). Cuando predomina la influencia de las aferencias estriatales al GPi/SNr, el tálamo queda liberado de la inhibición tónica, permitiendo que el tálamo estimule las neuronas de la CPF. Cuando predomina la influencia del NST al GPi/SNr, la inhibición tónica del tálamo por parte del GPi/SNr aumenta, y la actividad de las aferentes talamocorticales resulta inhibida. La vía de salida de los GB que inhibe el GPi/SNr y estimula la actividad talamocortical se denomina «vía directa», mientras que la vía de salida que excita el GPi/SNr y, por tanto, inhibe la actividad talamocortical se llama «vía indirecta».

Otra aferencia importante de las neuronas estriatales proviene de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. La dopamina facilita la actividad de la «vía directa» e inhibe la de la «vía indirecta»; por este motivo, globalmente, la liberación de dopamina en el estriado promueve la actividad talamocortical y la selección de comportamientos dirigidos a objetivos por la CPF. El balance entre las vías directa e indirecta parece ser crucial para la ejecución fluida de los movimientos y probablemente también para las funciones

cognitivas y emocionales de los GB, al permitir la puesta en marcha de acciones/cogniciones/afectos deseados y la inhibición de acciones/cogniciones/afectos contrapuestos y no deseados. Este modelo ha ayudado a explicar la fisiopatología de los trastornos del movimiento hipocinéticos (p. ej., enfermedad de Parkinson) e hiperkinéticos (p. ej., enfermedad de Huntington), que se consideran relacionados con una mayor o menor inhibición, respectivamente, de la salida talamocortical de los GB, con sus correspondientes deficiencias en el funcionamiento de la vía directa e indirecta. Sin embargo, también está claro que estas dos vías no se quedan segregadas por completo durante el procesamiento de la información de los GB: las respuestas conductuales coordinadas y eficaces ante el entorno requieren de interacciones entre ambas.²

Circuitos o «bucles» de los ganglios basales talamocorticales

Distintas zonas de los GB están especializadas en funciones cognitivas, sensitivomotoras y motivacionales. Por ejemplo, las porciones dorsales del estriado, entre las que están el putamen y el núcleo caudado dorsal, están dedicadas principalmente a funciones motoras y de integración sensitivomotora; reciben proyecciones abundantes de la corteza motora primaria, motora suplementaria y somatosensitiva primaria. La porción ventral del estriado, que contiene el núcleo caudado ventral, el putamen ventral y el núcleo *accumbens*, ha recibido el nombre de estriado «límbico» por las proyecciones que recibe de regiones (como la COF medial, la CCA, la amígdala, el hipocampo, la corteza entorrinal y el ATV) que sabemos que están implicadas en la génesis de estados emocionales. Esta diferencia entre el estriado sensitivo motor dorsal y el estriado límbico ventral también recibe el apoyo de los estudios de registro en célula aislada de monos. Estos trabajos han mostrado que las neuronas que aumentan su tasa de descarga durante los movimientos de las extremidades están situadas principalmente en el putamen dorsal, mientras que aquellas neuronas que incrementan su descarga cuando se expone al mono a un estímulo con recompensa (como comida o zumo) se encuentran con más frecuencia en el estriado ventral, en vez del dorsal.³

En las divisiones dorsal/ventral del estriado existe una diferenciación funcional adicional incluso más específica, y estos «canales paralelos» se mantienen por todos los circuitos de los GB. Alexander et al.⁴ definieron cinco circuitos de los GB talamocorticales: motor, oculomotor, prefrontal dorsolateral, orbitofrontal lateral y límbico. Además, hay indicios de un circuito más dedicado al procesamiento visual que consiste en proyecciones al estriado desde áreas de reconocimiento de objetos de orden superior en la corteza inferotemporal.⁵ Todas esas vías comienzan con una proyección desde áreas corticales a un segmento específico del estriado. Por ejemplo, la corteza motora se proyecta a la porción «motora» del estriado exclusivamente (putamen dorsal) y la porción motora del estriado se proyecta a la porción motora del GPi y el GPe (los dos tercios caudales y ventrolaterales del GPi y el GPe). El GPe motor se proyecta al NST motor (los dos tercios dorsolaterales del NST). El circuito motor se «cierra» entonces con una proyección del GPi al tálamo (a los núcleos ventrolateral, anterior y centromediano) y, por último, con una proyección talámica a la corteza motora suplementaria, premotora y motora.

Del mismo modo que el circuito motor, los dos circuitos prefrontales (dorsolateral y orbitofrontal lateral) tienen dos zonas de proyección distintas en la cabeza del núcleo caudado (el núcleo caudado dorsolateral y ventromedial, respectivamente), que a continuación se proyectan a zonas diferentes del globo pálido y la sustancia negra. El circuito límbico comienza con proyecciones de la CCA, la COF medial y el lóbulo temporal al estriado ventral. El estriado ventral también recibe fibras de la amígdala y la ínsula. Las neuronas del estriado ventral se proyectan entonces a una parte del globo pálido ventral a la comisura anterior, llamada pálido ventral. El pálido ventral no está diferenciado en un segmento interno y otro externo (contiene elementos celulares del GPi y el GPe que están entremezclados). Se proyecta al tálamo MD (núcleo talámico límbico) y establece conexiones recíprocas con el NST. A diferencia del GPi y el GPe (que conforman el pálido dorsal), el pálido ventral también se proyecta al hipotálamo, la habénula lateral y el ATV, regiones que se consideran parte del sistema límbico.⁶ Como plantearemos más adelante, estos circuitos prefrontales-GB son importantes en la cognición y la emoción.

Organización estriatal

El estriado de primates está compuesto principalmente por neuronas de proyección espinosas medianas (estas neuronas representan cerca del 70% de la población total de células), así llamadas porque sus dendritas están densamente pobladas de espinas. Estas neuronas contienen GABA y son inhibitorias, y reciben fibras de tres fuentes externas: todas las áreas de la corteza, el tálamo y el tronco del encéfalo, incluidos la SNc y el grupo de células dopaminérgicas adyacentes, el ATV y los núcleos del rafe dorsal y mediano. Cada neurona espinosa mediana recibe unas 10.000 aferentes, lo que indica que hay un grado notable de convergencia de la información en estas células. Esas neuronas también reciben información dentro del estriado procedente de otras neuronas espinosas medianas e interneuronas estriatales. Las espinosas medianas son neuronas «activas básicamente»: tienen tasas de descarga espontánea muy bajas, pero una tasa elevada de descarga asociada con actividades y comportamientos concretos.

Hay al menos cuatro tipos diferentes de interneuronas en el estriado (todas ellas neuronas no espinosas). Tres de estas poblaciones de interneuronas usan el neurotransmisor GABA (las interneuronas gabaérgicas constituyen cerca del 20% de la población total de células estriatales en primates). Las interneuronas gabaérgicas del estriado han sido subdivididas según los tipos de péptidos coexpresados junto con el GABA; hay interneuronas estriatales gabaérgicas contenedoras de parvalbúmina, somatostatina (que también expresan tanto neuropéptido Y como óxido nítrico sintasa) y calretinina. El cuarto tipo de neurona estriatal es la gran neurona colinérgica, que solo representa cerca del 1% de la población celular total del estriado. Estas neuronas colinérgicas tienen arborizaciones dendríticas y axónicas elaboradas que se extienden mucho más allá de sus cuerpos celulares, lo que indica que están muy implicadas en la integración de información a lo largo de grandes distancias en el estriado. Se cree que las neuronas colinérgicas son equivalentes a las neuronas activas tónicamente (NAT); ciertos experimentos neurofisiológicos realizados en monos han mostrado que la información con relevancia motivacional o recompensa del entorno hace que la descarga de las NAT se detenga brevemente. Además, estas pausas relacionadas con recompensas en la descarga de las NAT están coordinadas temporalmente y sincronizadas a lo largo de grandes distancias en el estriado; esta actividad coordinada de las NAT apunta a un sustrato celular para la integración funcional global o «ligazón» de la producción de salida estriatal.^{4,5}

Hay un equilibrio funcional recíproco entre los efectos fisiológicos de dopamina y acetilcolina en el estriado. Esto es obvio en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, ya que se usan agonistas dopaminérgicos y antagonistas muscarínicos para mejorar las deficiencias motoras de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Esta relación recíproca está mediada por interacciones directas entre las neuronas dopaminérgicas colinérgicas, así como por los efectos sumados sobre las neuronas espinosas medianas que reciben aferencias dopaminérgicas y colinérgicas.

¿Cómo integran las neuronas del estriado la inmensa cantidad de información proveniente de regiones sensitivas, de asociación y límbicas para producir una respuesta centrada capaz de dirigir eficazmente el comportamiento? Las relaciones espaciales entre los subtipos de neuronas estriatales y sus conexiones anatómicas aportan algunas pistas. Las neuronas espinosas medianas están dispuestas en grupos de células, y sus aferencias de la corteza también están agrupadas. Algunos de estos conjuntos de neuronas espinosas medianas contienen concentraciones bajas de proteínas relacionadas con la síntesis y la degradación de la acetilcolina, denominadas «estriosomas» pobres en acetilcolinesterasa y colinaacetiltransferasa. Estos estriosomas están rodeados por la «matriz» rica en acetilcolinesterasa y colinaacetiltransferasa. Las neuronas de los compartimentos de estriosomas y matriz del estriado expresan concentraciones distintas de varias proteínas y receptores relacionados con neurotransmisores. Por ejemplo, se encuentran concentraciones altas de dinorfina en los estriosomas, mientras que en la matriz se detectan concentraciones elevadas de encefalina y de calbindina, proteína de unión al calcio (fig. 72-7). Estos dos compartimentos estriatales también tienen conexiones anatómicas diferentes. Los estriosomas reciben un número mayor de fibras de regiones límbicas, como la COF y la amígdala basolateral (BL), mientras que la matriz recibe aferencias de cortezas motoras, sensitivas y de asociación.⁶ Los estriosomas se proyectan a la SNc, mientras que la matriz emite proyecciones a las zonas de salida principales del estriado, el GPi/SNr y el GPe. Además, se ha demostrado que las neuronas y conexiones de la matriz

también están agrupadas hasta cierto punto (en «matrisomas»). Así pues, estos compartimentos anatómicos del estriado parecen representar un ladrillo fundamental de la organización estriatal similar a la organización en columnas de la corteza cerebral.³² Aunque la relevancia funcional de este agrupamiento de las células estriatales y de sus aferencias y eferencias no se conoce por el momento, se ha observado que el compartimento estriosómico tiene una localización sin igual para constituir una avenida destinada al diálogo entre los sistemas límbico y motor a través de su influencia sobre las neuronas de la SNc.

FIGURA 72-7 Cortes frontales de los estriados de rata **(A)** y humano **(B)** teñidos con un marcador inmunohistoquímico del compartimento de la matriz (calbindina, una proteína de unión al calcio).

El núcleo *accumbens* también está compuesto por varios subterritorios, definidos por las distribuciones de péptidos neurotransmisores y por las conexiones exclusivas de las porciones medial y lateral de esta área: el centro, el área marginal y el polo rostral del núcleo *accumbens* (partes central, medioventral y rostral del núcleo *accumbens*, respectivamente). Aunque estas subdivisiones se han caracterizado principalmente en roedores, en el núcleo *accumbens* de monos y humanos se han descrito subterritorios homólogos.³³

Organización del complejo pálido

La inmensa mayoría de las neuronas del GPi y el GPe son grandes neuronas gabaérgicas de proyección que cuentan con dendritas gruesas y largas dispuestas en una orientación discoidal, perpendicular a las aferentes estriatales entrantes. Las aferentes estriatopálidas, teñidas según su péptido neurotransmisor concreto (sustancia P en las aferentes al GPi y encefalina en las del GPe), han recibido el nombre de «fibras de lana» por la densidad de sus contactos sinápticos con las dendritas del pálido. El pálido ventral, que recibe proyecciones del estriado ventral, recibe aferentes con sustancia P y encefalina del estriado ventral. El GPe se proyecta al NST principalmente a través del fascículo subtalámico.

Organización del núcleo subtalámico

El NST está compuesto principalmente por neuronas de proyección glutamatérgicas. Muchas de las neuronas del NST tienen axones que se bifurcan y envían una de las colaterales al GPi y el GPe y la otra a la SNr. El NST recibe aferencias inhibitorias masivas del GPe y también aferentes de la corteza y el tronco del encéfalo. El NST se proyecta al GPi, la SNr y el GPe, así como al pálido ventral.

Organización de la sustancia negra

La SNr tiene una organización muy similar a la del GPi; la única diferencia importante es que la SNr se proyecta al colículo superior, con una misión importante en el control de los movimientos oculares.

La SNc (A9) es solo uno de los grupos celulares del sistema de neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo, que incluye además el ATV (A10) y el grupo de células retrorrúbricas (A8). Estas neuronas con dopamina se diferencian de las células situadas por encima de la SNr porque contienen melanina. La SNc se ha dividido en una fila de neuronas dorsal y otra ventral.³⁴ Las neuronas de la fila dorsal, que incluyen el ATV adyacente así como la SNc dorsal, expresan la proteína de unión al calcio calbindina, mientras que las neuronas de la fila dorsal apenas tienen calbindina, expresan concentraciones elevadas de receptores D₂ y del transportador de dopamina, y extienden sus dendritas en la profundidad de la SNr, disponiéndose por debajo de la SNc. Las neuronas de la fila ventral son más vulnerables que las de la fila dorsal en la enfermedad de Parkinson.

Hay una topografía dorsoventral inversa en las conexiones entre la SNc y el estriado. Las neuronas de la fila dorsal se proyectan principalmente al estriado ventral; por este motivo, el núcleo *accumbens* recibe su inervación dopaminérgica casi en exclusiva del ATV (que forma parte del grupo de la fila dorsal). Además, las proyecciones de las neuronas dopaminérgicas a las regiones corticales surgen principalmente de las neuronas de la fila dorsal, y estas neuronas también tienen conexiones recíprocas con la amígdala.

Por el contrario, las neuronas dopaminérgicas de la fila ventral se proyectan mayoritariamente al estriado dorsal.

Se ha propuesto que el circuito estriado-nígrico-estriatal proporciona un medio para el intercambio de información entre las vías de los GB corticales paralelas. Las regiones estriatales ventrales son capaces de influir progresivamente en más regiones estriatales dorsales al inervar porciones de los grupos celulares dopaminérgicos del mesencéfalo que se proyectan a porciones más grandes del estriado dorsal.⁴ Este patrón en «espiral» de las proyecciones estriado-nígrico-estriatales permite que el estriado límbico ventral ejerza efectos de gran alcance por todo el estriado y en las dianas corticales de las neuronas dopaminérgicas.

Función de los ganglios basales

Función global

Como implica su anatomía, los GB y la CPF colaboran estrechamente para orquestar comportamientos dirigidos a objetivos. Se asume que cada circuito de los GB talamocorticales paralelo realiza una operación similar en su dominio funcional, aunque sigue sin estar clara la naturaleza exacta de esa operación. Una teoría de la función de los GB es que las aferencias masivas al estriado procedentes de amplias áreas de la corteza se integran y después se usan por los GB con el fin de seleccionar y ejecutar objetivos de alta prioridad para la persona. En última instancia, se envía una señal específica a la CPF, a través de la proyección talamocortical, para ejecutar una acción inmediatamente deseada, inhibiendo otras menos importantes o indeseadas.⁴ Las neuronas dopaminérgicas que se proyectan al estriado ejercen su influencia al detectar cambios inesperados e importantes en el entorno y variando sus tasas de descarga concordantemente, «enseñando» a las neuronas estriatales a reconocer los patrones de información entrante cortical que señalan cambios importantes en el entorno. De este modo, la aferencia dopaminérgica entrena al estriado a responder a las necesidades inmediatas del individuo y seleccionar los cursos de acción que satisfacen esas necesidades inmediatas. Así pues, aunque la corteza define los objetivos de la persona de acuerdo con el conocimiento pasado y presente, los GB son críticos para el aprendizaje de nuevos comportamientos basados en esos objetivos, y los rápidos ajustes en red del comportamiento necesarios ante cambios inmediatos en el medioambiente interno y externo. De acuerdo con este modelo, los datos de experimentos realizados en primates no humanos indican que el aprendizaje de las asociaciones con recompensa tiene lugar primero en los GB; después, los GB «enseñan» las asociaciones a la CPF, que las adquiere más despacio.⁴

Función motora

Los registros electrofisiológicos de actividad neuronal en el estriado de monos han mostrado que las neuronas del putamen aumentan sus tasas de descarga durante la planificación y la ejecución de los movimientos, de una forma similar a las neuronas piramidales de las regiones corticales motoras y premotoras que se proyectan al putamen. Las aferencias corticales al putamen ponen en marcha una actividad relacionada con movimientos en las neuronas del putamen. Se encuentran neuronas relacionadas con movimientos en todo el circuito motor de los GB (áreas corticales motora y premotora, putamen, GPi y GPe). Del mismo modo, el circuito oculomotor de los GB, compuesto por una proyección de los campos oculares frontales a la cabeza central y al cuerpo del núcleo caudado, y una proyección del núcleo caudado a la SNr ventrolateral, media la planificación y la ejecución de los movimientos oculares.

Función cognitiva

Los GB son importantes en los tipos de aprendizaje inconscientes y automáticos (como el aprendizaje procedimental o la formación de hábitos). En las personas, el estriado y la corteza pasan por una reorganización funcional muy espectacular durante el proceso de aprender una secuencia de movimientos repetitiva; la actividad en el estriado y la corteza se desplaza de anterior (en el aprendizaje inicial de los movimientos) a posterior (cuando los movimientos están sobreaprendidos), desde áreas de más

orientación cognitiva (cabeza del núcleo caudado y CPFDL) a áreas motoras (putamen y corteza sensitivomotora).⁴⁴ En pacientes con TOC se han encontrado anomalías en la función estriatal durante el aprendizaje procedimental.⁴⁵ Es posible que el circuito prefrontal-GB esté afectado selectivamente en el TOC, lo que daría lugar a una transformación deficiente en rutinas de procesos cognitivos que en condiciones normales se producen de forma inconsciente y automática (posiblemente produciría las obsesiones) con acciones repetitivas compensadoras (compulsiones) que ocupan el lugar de los hábitos normales de pensamiento y acción.

Además, los circuitos prefrontales-GB están implicados en las funciones ejecutivas (como la memoria operativa). La CPFDL, que tiene una misión central en los procesos de memoria operativa, como se describe anteriormente, emite proyecciones abundantes a la cabeza del núcleo caudado. Se ha observado mayor actividad del núcleo caudado durante las partes de «demora» de las tareas de memoria operativa en primates no humanos y humanos. Además, las lesiones del núcleo caudado en primates y personas causan deficiencias de memoria operativa similares a las producidas por lesiones de la CPFDL.^{46,47} Los pacientes con esquizofrenia muestran una disfunción del circuito CPFDL-núcleo caudado; la actividad del núcleo caudado y la CPFDL está anormalmente aumentada durante las actividades de memoria operativa en pacientes con esquizofrenia.⁴⁸

Funciones afectivas y relacionadas con recompensas

Los estudios con animales y de neuroimagen en humanos han mostrado que las neuronas dopaminérgicas que se proyectan al estriado, así como las neuronas de proyección espinosas medianas y las interneuronas colinérgicas del estriado responden a estímulos relacionados con recompensas (como comidas, aromas sugerentes, material erótico, imágenes agradables y dinero). Los estudios que entrenan a los monos para que asocien una recompensa (zumo) con una clave neutra han mostrado que las neuronas dopaminérgicas inicialmente responden a la propia recompensa, pero, tras el aprendizaje, las respuestas de estas neuronas pasan a producirse al inicio de la clave que predice la recompensa.⁴⁹ El estriado humano presenta un cambio similar tras el aprendizaje.⁴⁹

Las neuronas dopaminérgicas son especialmente sensibles a «errores de predicción» o cambios en las condiciones de recompensa; es decir, muestran mayor actividad cuando la recompensa es inesperada y menor si la recompensa es esperada pero no se produce. Así pues, cuando la aparición de recompensas es muy predecible, las neuronas dopaminérgicas dejan de descargar. El estriado también muestra este tipo de actividad relacionada con la predicción de errores.⁵⁰ Las neuronas estriatales codifican asimismo la magnitud de la recompensa,^{51,52} y sus respuestas se ven afectadas por estados motivacionales internos y el valor relativo de la recompensa en un contexto concreto. Por ejemplo, el estriado y otras regiones respondedoras a la recompensa alcanzan su máxima actividad durante los mejores resultados en tareas de juego, independientemente del valor absoluto del resultado (es decir, no perder en una situación de alto riesgo y ganar mucho en una situación de riesgo bajo provocan niveles similares de activación).⁵³ Las neuronas de otras partes de los GB, incluidos el GPe⁵⁴ y el pálido ventral,⁵⁵ muestran respuestas relacionadas con recompensas, al igual que neuronas de otras partes del encéfalo (amígdala y COF).

Como las neuronas estriatales también responden a estímulos aversivos, choques eléctricos y sabores desagradables, por ejemplo, además de a estímulos de recompensa, se cree que las neuronas estriatales están sintonizadas con la relevancia motivacional global de los objetos, independientemente de si los objetos tienen más probabilidades de producir placer o causar daño.⁵⁶ Así pues, dada la función del estriado en la valoración de los objetos y las experiencias intrínsecamente destacadas (p. ej., alimentos y dolor), no es de extrañar que el estriado participe también en emociones y comportamientos sociales complejos, como la formación de uniones monógamas,⁵⁷ aprender a confiar en un socio para un intercambio económico⁵⁸ y la satisfacción derivada de castigar a otros.⁵⁹

Los trastornos psiquiátricos (como la adicción, la depresión y la esquizofrenia) tal vez cursen con anomalías en la función de detección de recompensas y relevancia de los GB. Una hipótesis de la adicción es que la transición de un consumo voluntario de drogas a otro compulsivo y habitual tiene lugar cuando disminuye la influencia de la CPF sobre la actividad de los GB; el control ejecutivo del comportamiento y

la elección volitiva dan lugar al acoplamiento automático de la percepción de claves relacionadas con el consumo de la droga y las acciones de búsqueda de droga.^{64a}

Los datos procedentes de estudios de neuroimagen funcional indican que la depresión⁶² y los síntomas negativos de la esquizofrenia⁶³ se asocian con respuestas estriatales deficientes a estímulos agradables y satisfactorios. Además, el estado hiperdopaminérgico de la psicosis aguda, que se ha relacionado con un aumento de la neurotransmisión dopaminérgica en el estriado, podría resultar en errores en la detección de relevancia, con una asignación errónea de importancia a estímulos no relevantes, lo que da lugar a conclusiones falsas (delirios) y percepciones anómalas (alucinaciones).^{64a}

Lóbulo temporal medial: hipocampo y amígdala

El hipocampo y la amígdala están situados uno al lado de la otra en el LTM; la amígdala está colocada rostralmente y, en un nivel más posterior, dorsal al hipocampo. Anteriormente, la proximidad de estas estructuras provocó incertidumbre sobre su contribución respectiva al comportamiento humano. No obstante, actualmente está bien establecido que el hipocampo y la amígdala tienen funciones diferentes, aunque quizás complementarias. A grandes rasgos, la amígdala es central para el procesamiento emocional, mientras que el hipocampo se dedica a funciones de memoria. Además, estas dos regiones están interconectadas, lo que permite que el significado emocional de un estímulo influya en la memoria y, viceversa, que la memoria afecte a la percepción y la expresión de emociones.

Estructura nuclear y celular de la amígdala

La amígdala es un grupo de células en forma de almendra situada en las profundidades del LTM ([fig. 72-8](#)). No se trata de una estructura unitaria, sino que está compuesta por varios núcleos que tienen distintas subdivisiones ([fig. 72-9](#)).⁶⁵ Los núcleos principales localizados medialmente son el cortical (Co), el medial (Me) y las áreas de transición amígdalocorticales (ATA; entre ellas están las áreas de transición amígdalohipocámpicas y la amígdala piriforme). En humanos, el núcleo central de la amígdala (Ce) está localizado central y dorsalmente, mientras que el núcleo lateral (La) forma el borde más lateral de la amígdala. En los núcleos basomedial (BM) y BL es posible establecer más distinciones, como los sectores dorsal (d), intermedio (i) y ventral (v) del núcleo BL, que se diferencian según el tamaño celular, con células de mayor tamaño en el BLd y BLi, y más pequeñas en el BLv. También se distinguen partes dorsales y ventrales del BM por la presencia de neuronas más grandes en el BMd respecto al BMv.⁶⁶ Además, hay otros núcleos más pequeños, grupos celulares intercalados y extensiones estructurales de la amígdala (amígdala ampliada).

FIGURA 72-8 Situación de la amígdala en el encéfalo humano.

FIGURA 72-9 Divisiones nucleares de la amígdala. ATA, área de transición amígdalocortical; BL, núcleo basolateral; BM, núcleo basomedial; Ce, núcleo central; Co, núcleo cortical; d, dorsal; i, intermedio; La, núcleo lateral; Me, núcleo medial; pl, paralaminar; v, ventral.

Los núcleos de la amígdala se agrupan según divisiones del desarrollo, evolutivas, estructurales o funcionales. Por ejemplo, los núcleos corticales y mediales, junto con partes de los núcleos basales y las áreas de transición piriformes, podrían conformar un sistema olfativo preservado evolutivamente. El núcleo central se considera la estructura de salida principal de la amígdala con proyecciones principalmente al sistema autónomo, mientras que el complejo BL (que incluye los núcleos basales lateral y basal) tiene un tamaño especialmente grande en los primates y está estrechamente conectado con varios sistemas corticales de orden superior de los lóbulos frontales y temporales.

Conexiones intrínsecas de la amígdala

La información que pasa por la amígdala la atraviesa por lo general en una dirección de lateral a medial, desde los núcleos lateral, BL y BM hasta el central, medial, cortical y las áreas de transición. Así pues, ningún núcleo se proyecta al núcleo lateral, pero este se proyecta a básicamente todos los demás núcleos amigdalinos. El núcleo BL también se proyecta a la mayoría de los otros núcleos, con la excepción del núcleo lateral. Además, concordantemente con esta organización de lateral a medial de las proyecciones, el núcleo BM no se proyecta al BL ni al lateral, sino que lo hace a la mayor parte de los demás núcleos de la amígdala (incluido el central). Por el contrario, el núcleo central solo se proyecta al núcleo medial, cortical y el área de transición, pero no retorna al núcleo BM, BL ni lateral.

Conexiones extrínsecas de la amígdala

Conexiones salientes

La amígdala inerva abundantemente ciertas áreas seleccionadas de la corteza, como las cortezas visuales occipitotemporales (incluida la corteza fusiforme), la CPF (también la CCA y la COF), la ínsula, el polo temporal, el hipocampo y la corteza entorrinal ([fig. 72-10](#)).^{68,71} Aunque la amígdala tiene proyecciones directas débiles a la CPFDL (sobre todo a las áreas 45 y 46), la CCA y la COF reciben conexiones directas desde la amígdala y envían proyecciones a una gran porción de la CPFDL. La mayoría de las proyecciones amigdalocorticales provienen de los núcleos lateral, BL y BM, y un número menor surgen de los núcleos central, medial y cortical.

FIGURA 72-10 Circuitos de la amígdala. CCA, corteza del cíngulo anterior; COF, corteza orbitofrontal; CPFDL, CPF dorsolateral.

Además de sus conexiones corticales, la amígdala también se proyecta al hipotálamo, el tronco del encéfalo, los GB, el tálamo y estructuras del prosencéfalo ventral, como el núcleo basal de Meynert y los núcleos del lecho de la estría terminal. Los núcleos lateral, BL y BM se proyectan sobre todo a los GB (incluido el estriado ventral) y el núcleo MD del tálamo, lo que permite que la amígdala influya directamente en el movimiento y las funciones de la CPF. Los núcleos central, medial y cortical inervan el hipotálamo, el tálamo de la línea media/intralaminar, el pulvinar, el prosencéfalo basal colinérgico y algunos núcleos concretos del tronco del encéfalo, donde podrían influir en funciones relacionadas con la activación, atencionales, autónomas, neuroendocrinas y analgésicas.

Conexiones entrantes

La amígdala también recibe una inervación sustancial de áreas corticales, como las cortezas visuales occipitotemporales, la corteza auditiva, la CPF (incluidas la CCA, la COF y la CPFDL), la ínsula, la corteza piriforme, el polo temporal, el hipocampo y la corteza entorrinal. La mayoría de estas proyecciones las reciben los núcleos lateral, BL y BM, y hay menos proyecciones corticales dirigidas a los demás núcleos amigdalinos. Las proyecciones subcorticales de la amígdala provienen de regiones olfativas, el hipotálamo, el tronco del encéfalo, el tálamo y estructuras del prosencéfalo ventral. Las conexiones que llegan al núcleo central de la amígdala son más variadas y tienen su origen en muchas regiones del tronco del encéfalo, como la formación reticular, el *locus* cerúleo noradrenérgico, el ATV dopaminérgico y el núcleo del tracto solitario, así como el hipotálamo y el tálamo de la línea media/intralaminar. Estas áreas proporcionan al núcleo central información neuroendocrina, autónoma, visceral y relativa a la activación. Los núcleos lateral, BL y BM tienen conexiones entrantes similares a las del núcleo central, excepto en que cuentan con menos proyecciones de áreas del tronco del encéfalo, pero con proyecciones más abundantes del prosencéfalo basal colinérgico.

Funciones de la amígdala

La amígdala se considera un centro de procesamiento de información afectiva y social en el encéfalo humano. Los indicios a favor provienen de estudios realizados en primates, no humanos y humanos. Por ejemplo, la amígdala se activa cuando las personas ven caras humanas con expresiones neutras (fig. 72-11) o emocionales, componentes individuales de expresiones faciales emocionales, posturas corporales temerosas, escenas desagradables y estímulos olfativos o gustativos aversivos. Además, la amígdala resulta involucrada por estímulos de valencia positiva y recompensas, estímulos novedosos, y movimientos que indiquen un organismo vivo. La amígdala no solo responde a objetos de valor conocido, también es fundamental para aprender el valor de los estímulos externos a través de los mecanismos del condicionamiento clásico.

FIGURA 72-11 Respuestas de la amígdala a la información social. Vista frontal de un mapa de datos promediados de RM funcional recogidos de 32 adultos jóvenes que contemplaron imágenes de caras humanas o de coches. El mapa muestra las áreas encefálicas con respuestas significativamente mayores a las caras que a los coches (marcado en *amarillo-rojo*) o la comparación opuesta (en *azul*). Tanto la amígdala derecha como la izquierda se activan fuertemente en respuesta a las caras humanas pero no ante los coches. La significación de las activaciones mostradas oscila de $P = 0,05$ a $P = 0,0016$.

Amígdala y procesamiento emocional en la salud y en las enfermedades psiquiátricas

La amígdala media la señalización rápida de la relevancia o prominencia biológica de un estímulo.^{zz} Esta señal precoz podría mantenerse por debajo del umbral del conocimiento consciente, desplazándose rápidamente de la amígdala al tálamo, en vez de tomar la ruta cortical, más lenta.^{zz} A la amígdala también llegan detalles sensitivos ricos tras sus sinapsis en las cortezas de asociación sensitiva; se cree que estas vías corticoamigdalinas contribuyen a la percepción inconsciente y consciente del significado emocional de los estímulos ambientales. Inmediatamente después de la valoración inicial de un estímulo se produce la modificación y regulación de la percepción inicial y respuesta emocional al estímulo. Este proceso de regulación depende de la comunicación dentro de una red de regiones que comprenden la amígdala, el hipocampo/corteza entorrinal y varias regiones de la CPF, incluidas la COF y la CCA. El sistema de memoria del LTM (corteza entorrinal/hipocampo) resulta especialmente importante para regular las respuestas de la amígdala, al aportar información pasada del ambiente o histórica acerca de los estímulos en cuestión. La amígdala también influye recíprocamente en la actividad del sistema de memoria del LTM, potenciando el almacenamiento de recuerdos emocionalmente destacados. La CPFm, incluidas la CCA y la COF, es crucial asimismo para regular la actividad amigdalina, inhibiendo las respuestas de miedo generadas por la amígdala cuando ya no son relevantes. Además, la inervación recibida de los sistemas de neurotransmisores de proyección difusa procedentes del tronco del encéfalo (p. ej., noradrenalina y dopamina) y del prosencéfalo basal (p. ej., acetilcolina) influyen en la actividad de la amígdala durante el procesamiento emocional y la formación de recuerdos emocionalmente destacados.

La variación en la función de la amígdala es un determinante importante de las diferencias individuales en el procesamiento emocional encontradas en personas sanas. Por ejemplo, el flujo sanguíneo basal de la amígdala se correlaciona positivamente con los niveles referidos de extraversión, y los extravertidos muestran un aumento de la actividad amigdalina cuando se exponen a estímulos agradables o positivos en comparación con los introvertidos. Además, las personas de temperamento inhibido demuestran una mayor activación de la amígdala respecto a los individuos no inhibidos cuando se enfrentan a estímulos novedosos. Del mismo modo, los pesimistas tienen mayores respuestas de la amígdala a estímulos visuales aversivos que los optimistas.

Además, ciertas teorías recientes sobre la fisiopatología de la psicosis, la ansiedad y los trastornos depresivos se han centrado en la amígdala y estructuras interconectadas.³³⁴ Muchos estudios de neuroimagen funcional han descrito alteraciones estructurales y funcionales de la amígdala en la esquizofrenia, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno de ansiedad social, el trastorno de ansiedad generalizada, el TOC y la depresión. Asimismo, la amígdala muestra anomalías estructurales y funcionales en el trastorno de la personalidad límite, caracterizado por labilidad afectiva marcada.

Asociaciones genéticas y de neurotransmisores en la amígdala

Ciertos estudios recientes han implicado a *loci* genéticos específicos en la regulación de la reactividad amigdalina y la capacidad de respuesta emocional individual. Estos hallazgos podrían resultar críticos para conocer la predisposición individual a los trastornos afectivos y de ansiedad. Por ejemplo, varios estudios han documentado la relevancia de la neurotransmisión serotoninérgica en las respuestas de la amígdala ante estímulos cargados afectivamente. Las variantes de los genes del transportador de serotonina y la triptófano hidroxilasa humanos se asocian con mayor activación de la amígdala ante estímulos negativos o emocionalmente evocadores.³³⁵ Además, los genes de los receptores de serotonina^{1A} y serotonina^{2A} se han visto implicados en el procesamiento emocional, el tono autónomo, la depresión, la ansiedad y el trastorno de la personalidad límite.

La variación en los genes que codifican otros neuromoduladores distintos de la serotonina también ha sido ligada con diferencias en la actividad de la amígdala. Hay indicios de estudios en animales y personas que muestran que los genes de receptores de oxitocina y vasopresina están implicados en la neurobiología de la reactividad afectiva y actividad amigdalina. En concreto, el balance de la activación de receptores de vasopresina y oxitocina en el núcleo central de la amígdala podría determinar puntos fijos para respuestas de ansiedad y la activación de centros del sistema autónomo del tronco del encéfalo por parte de la amígdala. Además, la hormona liberadora de corticotropina, sus receptores y los péptidos relacionados han sido implicados constantemente en la variación normal de las respuestas amigdalinas y la reactividad emocional. Las futuras investigaciones neuropsiquiátricas aclararán las implicaciones clínicas de las variaciones genéticas que afectan al funcionamiento de la amígdala y las respuestas emocionales.

Estructura celular del hipocampo y del parahipocampo

La corteza del hipocampo y el parahipocampo a menudo se consideran una sola, porque conforman el sistema de memoria del LTM³ y ambas están situadas en el lóbulo temporal ventromedial. La circunvolución parahipocámpica incluye la corteza entorrinal (anteromedialmente), perirrinal (anterolateralmente) y parahipocámpica (posteriormente) (fig. 72-12). El surco colateral es la referencia principal de los surcos que define el límite lateral de la corteza perirrinal. La formación hipocámpica se encuentra en la profundidad de las regiones corticales parahipocámpicas (fig. 72-13).³³⁶ Desde el «hombro» dorsomedial de la circunvolución parahipocámpica, se ordenan de medial a lateral el parasubiculo, el presubiculo y el subículo, y termina en el hipocampo propiamente dicho, que en conjunto componen la formación hipocámpica (v. fig. 72-13, A). El hipocampo está formado por las regiones del asta de Amón (CA) CA1, CA2, CA3 y la circunvolución dentada.³³⁷

FIGURA 72-12 Vista frontal de una RM (A) y un modelo generado por ordenador de una vista sagital de la superficie cortical (B) del encéfalo de una mujer en la octava década de la vida. La corteza del lóbulo temporal medial contiene tres subregiones principales: corteza entorrinal (*morado oscuro*), corteza perirrinal (*amarillo*) y corteza hipocámpica posterior (*morado claro*). a, anterior; d, dorsal; l, lateral; m, medial; p, posterior; v, ventral.

FIGURA 72-13 A. Diagrama de las subregiones del sistema de memoria del lóbulo temporal medial: corteza perirrinal (CPR), corteza entorrinal (CER), parasubiculo (PaS), presubiculo (PreS), subículo (SUB) y sectores del hipocampo propiamente dicho, incluida el asta de Amón 1 (CA1), CA2/3 y la circunvolución dentada (CD). Las áreas que se afectan muy precozmente en la evolución de la enfermedad de Alzheimer están en *negro*. **B.** Vista frontal de una RM encefálica de alta resolución (380 μm) que muestra el lóbulo temporal medial de una mujer en la tercera década de la vida. d, dorsal; l, lateral; m, medial; v, ventral.

Las cortezas entorrinal, perirrinal y parahipocámpica son regiones corticales de transición, todas ellas con características citoarquitectónicas distintas.³⁰ La corteza entorrinal contiene «islas» celulares en la capa II, o acúmulos de neuronas, así como una capa IV sin células (perialocorteza). Las islas entorrinales son visibles a simple vista en la superficie de la circunvolución parahipocámpica como «verrugas». La corteza perirrinal, situada lateralmente a la entorrinal, tiene una capa IV definida y una capa II parcheada (proisocorteza). La corteza parahipocámpica contiene una estructura laminar mejor diferenciada que las regiones entorrinal y perirrinal. Con la transición al subículo, desaparece la organización laminar y se sustituye por corteza de tres capas (alocorteza). Los campos del CA y la circunvolución dentada tienen únicamente tres capas también, con una sola capa celular piramidal.

Conexiones intrínsecas del sistema de memoria del lóbulo temporal medial

El clásico circuito trisináptico del sistema hipocámpico incluye la vía perforante (proyección de las islas entorrinales a la circunvolución dentada), las fibras musgosas (proyección de la circunvolución dentada a CA3) y las colaterales de Schaffer (proyección de CA3 a CA1). Al igual que en los circuitos intrínsecos de la amígdala, el circuito hipocámpico es mayormente unidireccional: CA3 no se proyecta de vuelta a la circunvolución dentada, ni las células piramidales de CA1 retornan a CA3. Los axones de CA1 y del subículo se reúnen en el *alveus*, la fimbria y, por último, en el fórnix, la vía de salida principal de la formación hipocámpica. Esta vía de salida sigue la trayectoria del sistema ventricular hasta alcanzar el núcleo septal lateral, el núcleo *accumbens*, el neostriado, el tálamo anterior y los tubérculos mamilares (que se proyectan al tálamo a través del haz mamilotalámico), dirigiéndose a las cortezas del cíngulo posterior y retroesplénica, así como a otras regiones neocorticales.

Además de la vía hipocámpica trisináptica «clásica», contenida en las capas (o lamelas) del hipocampo que están orientadas perpendicularmente a su eje longitudinal, hay una proyección de la capa III de la corteza entorrinal directamente a CA1, y una proyección de CA1 y el subículo de vuelta a capas más profundas de la corteza entorrinal. Esta segunda vía, distinta de la clásica, tiene una organización topográfica; las secciones más laterales de la corteza entorrinal envían aferentes a las zonas más posteriores del hipocampo, y las secciones más mediales de la corteza entorrinal se dirigen a las zonas hipocámpicas más anteriores. Por este motivo, se cree que la corteza entorrinal está en una posición tal que no solo procesa información que atraviesa el hipocampo (por la vía trisináptica), sino que también modula las señales que salen del hipocampo (a través de la vía entorrinal hacia CA1/subículo), posiblemente integrando estas señales salientes con nueva información entrante. Así pues, la función de la corteza entorrinal podría implicar la vigilancia «en red» de la información procesada en el hipocampo, con vistas a compararla con información que está entrando en el sistema. Las proyecciones de la corteza entorrinal a áreas neocorticales, como la CPFDL y la CPFm, podrían permitir que este tipo de información se use en la planificación y la ejecución de comportamientos en el contexto adecuado.³¹

Conexiones extrínsecas del sistema de memoria del lóbulo temporal medial

La información visual se envía al LTM a través de dos vías principales. La percepción e identificación visual de objetos se realiza en la corriente de procesamiento visual occipitotemporal (ventral o del «qué»), que emite fibras a la corteza entorrinal, que, a su vez, se proyecta a la formación hipocámpica. La percepción visoespacial y del movimiento tiene lugar en la corriente de procesamiento visual occipitoparietal (dorsal, o del «dónde»), que envía proyecciones a la corteza parahipocámpica, que, a su vez, inerva la corteza entorrinal medial. Se cree que el procesamiento en la formación hipocámpica (especialmente en CA3) permite la unión de la información procedente de estas dos corrientes de procesamiento visual en una percepción coherente,²⁴ junto con la asignación de una marca temporal (un «sello de tiempo»)²⁵ La circunvolución temporal superior, un área de asociación auditiva y polimodal, también está conectada de forma bidireccional con la corteza entorrinal.²⁶

Además de estos vínculos con las cortezas de asociación sensitiva, hay conexiones bidireccionales entre la amígdala (principalmente el núcleo lateral y basal) y el subículo y la corteza entorrinal. Además, múltiples núcleos hipotalámicos están conectados recíprocamente con el hipocampo, y las aferentes colinérgicas al hipocampo y la corteza entorrinal nacen del núcleo septal medial y la banda diagonal de Broca. También hay aferentes hipocámpicas originadas en núcleos del tronco del encéfalo, incluidas una proyección noradrenérgica del *locus* cerúleo y una proyección serotoninérgica nacida en el núcleo del rafe, así como algunas aferentes dopaminérgicas del ATV.

Además, las regiones neocorticales prefrontales y parietales parecen ejercer funciones específicas en la memoria, que tienen lugar en parte mediante conexiones mal definidas entre estas regiones y el LTM. La CPF es esencial en la codificación y la recuperación de recuerdos, pero recibe pocas proyecciones directas del hipocampo; más bien, las aferencias del LTM a la CPF nacen principalmente en la neocorteza temporal medial y entorrinal, dirigiéndose a la CPFDL y la CPFm. Cada vez está más claro que las cortezas parietales medial y lateral, incluidas la precuña, la corteza del cíngulo posterior y la corteza retrosplénica, tienen funciones en la memoria que van más allá de las operaciones de procesamiento visoespacial adscritas clásicamente a estas áreas parietales.²⁷ La densidad de conexiones de estas regiones parietales con el LTM es variable: la corteza del cíngulo posterior muestra conexiones bidireccionales con la zona entorrinal y subicular, mientras que la corteza parietal medial solo tiene unas pocas proyecciones al presubículo.²⁸

Por último, el sistema de memoria del LTM, especialmente la formación hipocámpica, posee abundantes conexiones con el tálamo, sobre todo con las divisiones anterior y medial, que incluyen los núcleos anterior, dorsal medial e intralaminar.²⁹ El núcleo anterior, gracias a sus aferencias del haz mamilotalámico y proyecciones al presubículo, está implicado críticamente en la codificación de nuevos recuerdos, y las lesiones del núcleo anterior producen estados amnésicos graves.

Influencias genéticas del sistema de memoria del lóbulo temporal medial

Para el desarrollo y la actividad normal del sistema de memoria del LTM es esencial la expresión de un gran número de genes. En los últimos años, los estudios de neuroimagen estructural y funcional en humanos han aclarado los efectos de ciertas variantes génicas sobre el LTM. Se ha demostrado hipoactivación y volumen reducido de la formación hipocámpica en portadores jóvenes normales del alelo met del gen del factor neurotrófico derivado del encéfalo (BDNF).³⁰ En portadores homocigóticos del alelo met del gen de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) se encontró un alto acoplamiento prefrontal-hipocámpico durante la realización de una tarea de memoria.³¹ El alelo de la apolipoproteína E4 está asociado con una activación alterada del hipocampo,³² y podría estar relacionado con reducciones del volumen hipocámpico en personas de mediana edad cognitivamente indemnes.³³

Estas tres variantes de genes también se asocian con un riesgo elevado de enfermedad; ciertos genotipos de la COMT y el BDNF confieren una mayor proclividad a la esquizofrenia, y el genotipo APOE está relacionado con riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA). No obstante, también es probable que esas

variantes genéticas expliquen parte de la variabilidad en la estructura, la función y las capacidades de memoria del LTM a lo largo de la vida.

Sistema de memoria del lóbulo temporal medial en los trastornos neuropsiquiátricos

Varios trastornos neuropsiquiátricos están asociados con anomalías del sistema de memoria del LTM. Los trastornos mejor conocidos que afectan a estas regiones del encéfalo son la EA, la epilepsia y la esquizofrenia, pero también sabemos que otras enfermedades, como la depresión, el trastorno de estrés postraumático, la amnesia de Kórsakov, la hipoxia, la encefalitis herpética, la encefalitis límbica y ciertas enfermedades neurodegenerativas distintas de la EA afectan también al LTM.^[10]

Concordantemente con los efectos de la EA sobre la memoria, se ha establecido sin lugar a dudas que el proceso neuropatológico característico de la EA afecta al LTM. Se cree que las islas entorrinales de la capa II representan una población celular especialmente vulnerable a la neurodegeneración de la EA. Estas neuronas sufren alteraciones neurodegenerativas notables precozmente en la evolución de la enfermedad, que provocan la desconexión del hipocampo de la neocorteza.^[11] Las neuronas perirrinales también resultan devastadas al inicio de la EA.^[12] A medida que progresa la enfermedad, las alteraciones neuropatológicas se acumulan por todos los subcampos hipocámpicos y la corteza del LTM. Estas anomalías se manifiestan a nivel macroscópico detectable *in vivo* mediante resonancia magnética (RM) volumétrica: el hipocampo y la corteza entorrinal están atrofiados incluso en las fases iniciales de la EA.^[13] Además, parece haber una fase de hiperactivación del LTM durante la realización de tareas de memoria, detectable con RM funcional al principio de la evolución de la EA,^[14] similar a la hiperactividad fisiológica observada en modelos animales de la anatomía patológica amiloide de la EA. La hiperactivación podría reflejar una función sináptica ineficiente en los circuitos del LTM. Se están realizando investigaciones para determinar si los antiepilépticos u otros medicamentos dirigidos a reducir la hiperactividad del LTM podrían ser útiles en el tratamiento de la EA prodrómica.^[15]

Las crisis epilépticas parciales complejas de origen en el lóbulo temporal, o la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), se asocian con esclerosis hipocámpica, especialmente de CA1, área particularmente vulnerable al daño hipóxico-isquémico. En cerca de dos tercios de los casos de ELT, la esclerosis del hipocampo es la única alteración anatomopatológica.^[16] En otros casos de ELT pueden estar afectadas la amígdala y otras regiones. Clásicamente, la lateralización de la lesión en la ELT determina con frecuencia la naturaleza de las deficiencias de memoria en estos pacientes (es decir, la esclerosis del hipocampo izquierdo suele asociarse con deficiencias más destacadas de la memoria verbal, mientras que la del derecho se correlaciona con problemas de memoria visoespacial más sobresalientes).

En la esquizofrenia hay deficiencias de memoria además de anomalías del funcionamiento ejecutivo y otros dominios cognitivos. Aunque no hay alteraciones neurodegenerativas o anatomopatológicas obvias en el LTM en esta enfermedad, parecen existir alteraciones sutiles en la organización citoarquitectónica de varias regiones del LTM, incluidos la corteza entorrinal y subcampos hipocámpicos.^[17] Se ha observado atrofia del hipocampo *in vivo* en la esquizofrenia,^[18] así como hiperactivación hipocámpica.^[19] Al igual que en la EA, la hiperactivación podría reflejar un funcionamiento ineficiente de los circuitos del LTM, aunque se necesitan más estudios para aclarar estas observaciones en ambos trastornos.

Conclusión

Los tres sistemas neuronales descritos en detalle en este capítulo ocupan un lugar central en el funcionamiento emocional y cognitivo de las personas. Aunque lo que sabemos acerca de las funciones de estos sistemas está en revisión continua, queda claro que la CPF y los GB trabajan conjuntamente para dirigir la selección de prioridades conductuales y acciones dirigidas a objetivos, mientras que el LTM codifica y recupera experiencias afectivas y sensitivas, que informan las elecciones conductuales instantáneamente. No obstante, además de los tres sistemas que hemos expuesto, hay que destacar que muchas otras regiones encefálicas participan en los complejos procesos cognitivos y emocionales que están

afectados en los trastornos psiquiátricos. Unos pocos ejemplos son la corteza de la ínsula (que recibe información sensitiva del sistema nervioso autónomo y muestra respuestas exageradas a las señales interoceptivas en personas tendentes a la ansiedad), la corteza parietal medial y lateral (que participan en la memoria episódica y autobiográfica) y la corteza temporoparietal (incluida el área de Wernicke, dedicada a la comprensión del lenguaje, una de las funciones sociales más importantes del encéfalo humano). Además, el cerebelo participa en el aprendizaje emocional asociativo y en una amplia gama de procesos cognitivos, además de su implicación en la función motora extrapiramidal.

A lo largo de las últimas décadas de investigación en neurociencia se han difuminado las fronteras entre sistemas encefálicos de «orden superior» y «orden inferior»; por ejemplo, se ha observado que incluso algunas poblaciones de neuronas en áreas sensitivas unimodales modifican sus tasas de descarga en respuesta a información sobre el significado emocional de sus aferencias. La especialización funcional del encéfalo parece estar equilibrada dinámicamente con la necesidad de conjuntos coordinados de producciones complementarias (motoras, cognitivas y afectivas) que facilitan los objetivos limitados del organismo en cada momento. Así pues, la neurociencia psiquiátrica cada vez se ha centrado más en la detección de anomalías de la actividad encefálica que afectan a las redes coordinadas de regiones encefálicas, que incluyen áreas que se extienden a lo largo de múltiples categorías funcionales y niveles de procesamiento integrador. Con un conocimiento cada vez más detallado y específico de la estructura y la función normal de los componentes de esas redes, nuestra capacidad de detectar relaciones entre la neurofisiología humana y la experiencia consciente podría conducir en breve al desarrollo de métodos cuantitativos para seguir la respuesta al tratamiento, y pruebas diagnósticas objetivas que faciliten la detección precoz y posiblemente la prevención de las enfermedades psiquiátricas.

Acceda *online* a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

Bibliografía

1. Davidson RJ, Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci.* 1999;3:11–21.
2. Mesulam MM. Patterns in behavioral neuroanatomy: association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. In: Mesulam MM, ed. *Principles of behavioral neurology*. Philadelphia: FA Davis; 1985.
3. Broca P. Anatomie comparee des circonvolutions cerebrales. Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans le serie des mammiferes. *Revue Anthropologique Ser.* 1978;21(21):385–498.
4. MacLean PD. Psychosomatic disease and the “visceral brain”: recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosom Med.* 1949;11:338–353.
5. Nauta WJH, Doane BK, Livingston KE. Circuitous connections linking cerebral cortex, limbic system, and corpus striatum. *The limbic system: functional organization clinical disorders*. New York: Raven Press; 1986.
6. LeDoux J. *The emotional brain*. New York: Touchstone; 1996.
7. Öngür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex.* 2000;10(3):206–219.
8. Haber SN, Kunishio K, Mizobuchi M, et al. The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia. *J Neurosci.* 1995;15(7 Pt 1):4851–4867.
9. Schoenbaum G, Eichenbaum H. Information coding in the rodent prefrontal cortex. II. Ensemble activity in orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol.* 1995;74(2):751–762.
10. Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR. Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb Cortex.* 2000;10(3):272–284.
11. Zald DH, Lee JT, Fluegel KW, et al. Aversive gustatory stimulation activates limbic circuits in humans. *Brain.* 1998;121(Pt 6):1143–1154.
12. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(1):62–70.
13. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(6):601–609.

14. Linke J, King AV, Rietschel M, et al. Increased medial orbitofrontal and amygdala activation: evidence for a systems-level endophenotype of bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. 2012;169(3):316–325.
15. Ferry AT, Öngür D, An X, et al. Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys: evidence for an organization related to prefrontal networks. *J Comp Neurol*. 2000;425(3):447–470.
16. Bandler R, Shipley MT. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? *Trends Neurosci*. 1994;17(9):379–389.
17. Frysztak RJ, Neafsey EJ. The effect of medial frontal cortex lesions on cardiovascular conditioned emotional responses in the rat. *Brain Res*. 1994;643(1–2):181–193.
18. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1124:1–38.
19. Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(2):85–93.
20. Carter CS, van Veen V. Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2007;7(4):367–379.
21. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Rev Neurosci*. 2001;2:685–694.
22. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. 2000;4:215.
23. Drevets WC, Ongur D, Price JL. Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Mol Psychiatry*. 1998;3(3):220–226.
24. Goldman-Rakic PS. Circuitry of the prefrontal cortex and the regulation of behavior by representational knowledge. Plum F, Mountcastle V, eds. *Handbook of physiology*, vol. 5. Bethesda: American Physiological Society; 1987.
25. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:167–202.
26. Fuster JM. *The prefrontal cortex. Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe*. New York: Raven Press; 1989.
27. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Rev Neurosci*. 2005;6(4):312–324.
28. Nauta WJH. The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. *J Psychiatr Res*. 1971;8:167–187.
29. Myers RE, Swett C, Miller M. Loss of social group affinity following prefrontal lesions in free-ranging macaques. *Brain Res*. 1973;64:257–269.
30. Damasio H, Grabowski T, Frank R, et al. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*. 1994;264(5162):1102–1105.
31. Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat*. 2003;26(4):317–330.
32. Schultz W, Apicella P, Ljungberg T, et al. Reward-related activity in the monkey striatum and substantia nigra. *Prog Brain Res*. 1993;99:227–235.
33. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. *Prog Brain Res*. 1990;85:119–146.
34. Middleton FA, Strick PL. The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:8683–8687.
35. Haber SN, Groenewegen HJ, Grove EA, et al. Efferent connections of the ventral pallidum: evidence of a dual striatopallidofugal pathway. *J Comp Neurol*. 1985;235:322–335.
36. Kimura M, Rajkowski J, Evarts E. Tonicly discharging putamen neurons exhibit set-dependent responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81:4998–5001.
37. Morris G, Arkadir D, Nevet A, et al. Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron*. 2004;43:133–143.
38. Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci*. 1990;13:244–253.
39. Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, et al. The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*. 1994;265(5180):1826–1831.
40. Meredith GE, Pattiselanno A, Groenewegen HJ, et al. Shell and core in monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin-D28k. *J Comp Neurol*. 1996;365(4):628–639.
41. Zahm DS, Brog JS. On the significance of subterritories in the accumbens part of the rat ventral striatum. *Neuroscience*. 1992;50:751–767.
42. Lynd-Balta E, Haber SN. The organization of midbrain projections to the striatum in the primate: sensorimotor-related striatum versus ventral striatum. *Neuroscience*. 1994;59:625–640.

43. Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci*. 2000;20:2369–2382.
44. Houk JC, Wise SP. Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action. *Cereb Cortex*. 1995;5(2):95–110.
45. Pasupathy A, Miller EK. Different time courses of learning-related activity in the prefrontal cortex and striatum. *Nature*. 2005;433:873–876.
46. Shadmehr R, Holcomb HH. Neural correlates of motor memory consolidation. *Science*. 1997;277(5327):821–825.
47. Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, et al. Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder: a PET study of implicit sequence learning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9(4):568–573.
48. Battig K, Rosvold HE, Mishkin M. Comparison of the effects of frontal and caudate lesions on delayed response and alternation in monkeys. *J Comp Physiol Psychol*. 1960;53:400–404.
49. Partiot A, Verin M, Pillon B, et al. Delayed response tasks in basal ganglia lesions in man: further evidence for a striato-frontal cooperation in behavioural adaptation. *Neuropsychologia*. 1996;34:709–721.
50. Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, et al. Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry*. 2000;48(2):99–109.
51. O’Doherty JP, Dayan P, Friston K, et al. Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron*. 2003;38:329–337.
52. Pagnoni G, Zink CF, Montague PR, et al. Activity in human ventral striatum locked to errors of reward prediction. *Nat Neurosci*. 2002;5:97–98.
53. Cromwell HC, Schultz W. Effects of expectations for different reward magnitudes on neuronal activity in primate striatum. *J Neurophysiol*. 2003;89:2823–2838.
54. Delgado MR, Locke HM, Stenger VA, et al. Dorsal striatum responses to reward and punishment: effects of valence and magnitude manipulations. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2003;3:27–38.
55. Nieuwenhuis S, Heslenfeld DJ, von Geusau NJ, et al. Activity in human reward-sensitive brain areas is strongly context dependent. *Neuroimage*. 2005;25:1302–1309.
56. Arkadir D, Morris G, Vaadia E, et al. Independent coding of movement direction and reward prediction by single pallidal neurons. *J Neurosci*. 2004;24:10047–10056.
57. Smith KS, Berridge KC. The ventral pallidum and hedonic reward: neurochemical maps of sucrose “liking” and food intake. *J Neurosci*. 2005;25:8637–8649: 2005.
58. Zink CF, Pagnoni G, Martin ME, et al. Human striatal response to salient nonrewarding stimuli. *J Neurosci*. 2003;23:8092–8097.
59. Aragona BJ, Liu Y, Curtis JT, et al. A critical role for nucleus accumbens dopamine in partner-preference formation in male prairie voles. *J Neurosci*. 2003;23:3483–3490.
60. King-Casas B, Tomlin D, Anen C, et al. Getting to know you: reputation and trust in a two-person economic exchange. *Science*. 2005;308:78–83.
61. Tomasi D, Volkow ND. Striatocortical pathway dysfunction in addiction and obesity: differences and similarities. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2013;48(1):1–19.
62. Robinson OJ, Cools R, Carlisi CO, et al. Ventral striatum response during reward and punishment reversal learning in unmedicated major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2012;169(2):152–159.
63. Barch DM, Dowd EC. Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal-striatal interactions. *Schizophr Bull*. 2010;36(5):919–934.
64. de Quervain DJ, Fischbacher U, Treyer V, et al. The neural basis of altruistic punishment. *Science*. 2004;305:1254–1258.
65. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1403–1413.
66. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160:13–23.
67. Holt DJ, Titone D, Long LS, et al. The misattribution of salience in delusional patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006;83:247–256.
68. De Olmos J. Amygdaloid nuclear gray complex. In: Paxinos G, Mai JK, eds. *The human nervous system*. London: Academic Press; 2003.
69. Amaral DG, Price JL, Pitkanen A, et al. Anatomic organization of the primate amygdala. In: Aggleton JP, ed. *The amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory and mental dysfunction*. New York: Wiley-Liss; 1992.
70. Price J, Russchen F, Amaral D. The limbic region. II. The amygdaloid complex. In *Integrated systems of the CNS, part I, Hypothalamus, hippocampus, amygdala, retina*, vol. 4 Amsterdam: Elsevier; 1987.

71. Amaral DG, Behniea H, Kelly JL. Topographic organization of projections from the amygdala to the visual cortex in the macaque monkey. *Neuroscience*. 2003;118(4):1099–1120.
72. Weiskrantz L. Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *J Comp Physiol Psychol*. 1956;49(4):381–391.
73. Calder AJ, Lawrence AD, Young AW. Neuropsychology of fear and loathing. *Nature Rev Neurosci*. 2001;2(5):352–363.
74. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, et al. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*. 2003;54(5):504–514.
75. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, et al. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2003;54(5):515–528.
76. Phan KL, Wager TD, Taylor SF, et al. Functional neuroimaging studies of human emotions. *CNS Spectr*. 2004;9(4):258–266.
77. Rolls ET. *Emotion explained*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
78. Wright CI, Wedig MM, Williams D, et al. Novel fearful faces activate the amygdala in healthy young and elderly adults. *Neurobiol Aging*. 2006;27(2):361–374.
79. Pessoa L, Japee S, Sturman D, et al. Target visibility and visual awareness modulate amygdala responses to fearful faces. *Cereb Cortex*. 2006;16(3):366–375.
80. Rauch SL, Shin LM, Wright CI. Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;985:389–410.
81. Rauch SL. Neuroimaging and neurocircuitry models pertaining to the neurosurgical treatment of psychiatric disorders. *Neurosurg Clin North Am*. 2003;14(2):213–223: vii–viii.
82. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull*. 2003;65:193–207.
83. Drevets WC. Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;985:420–444.
84. Charney DS. Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2003;417:38–50.
85. Brown SM, Peet E, Manuck SB, et al. A regulatory variant of the human tryptophan hydroxylase-2 gene biases amygdala reactivity. *Mol Psychiatry*. 2005;10(9):884–888: 805.
86. Hariri AR, Holmes A. Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends Cogn Sci*. 2006;10(4):182–191.
87. Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science*. 1991;253:1380–1386.
88. Duvernoy HM. *The human hippocampus*. ed 3 Berlin: Springer-Verlag; 2005.
89. Insausti R, Amaral DG. Hippocampal formation. In: Paxinos G, Mai JK, eds. *The human nervous system*, San Diego: Elsevier; 2004.
90. Van Hoesen GW, Augustinack JC, Dierking J, et al. The parahippocampal gyrus in Alzheimer's disease. Clinical and preclinical neuroanatomical correlates. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;911:254–274.
91. Witter MP, Wouterlood FG, Naber PA, et al. Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. Scharfman HE, Witter MP, Schwarcz R, eds. *The parahippocampal region: implications for neurological and psychiatric diseases*, vol. 911. New York: Annals of the New York Academy of Sciences; 2000.
92. Eichenbaum H. Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*. 2004;44:109–120.
93. Kesner RP, Hunsaker MR, Gilbert PE. The role of CA1 in the acquisition of an object-trace-odor paired associate task. *Behav Neurosci*. 2005;119(3):781–786.
94. Wagner AD, Shannon BJ, Kahn I, et al. Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci*. 2005;9(9):445–453.
95. Parvizi J, Van Hoesen GW, Buckwalter J, et al. Neural connections of the posteromedial cortex in the macaque. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(5):1563–1568.
96. Van der Werf YD, Jolles J, Witter MP, et al. Contributions of thalamic nuclei to declarative memory functioning. *Cortex*. 2003;39(4-5):1047–1062.
97. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112(2):257–269.
98. Schott BH, Seidenbecher CI, Fenker DB, et al. The dopaminergic midbrain participates in human episodic memory formation: evidence from genetic imaging. *J Neurosci*. 2006;26(5):1407–1417.
99. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2000;343(7):450–456.

100. Lind J, Larsson A, Persson J, et al. Reduced hippocampal volume in non-demented carriers of the apolipoprotein E epsilon4: relation to chronological age and recognition memory. *Neurosci Lett*. 2006;396(1):23–27.
101. Dickerson BC, Eichenbaum H. The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):86–104.
102. Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR, et al. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*. 1984;225(4667):1168–1170.
103. Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001;22:747–754.
104. Dickerson BC, Salat DH, Greve DN, et al. Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*. 2005;65(3):404–411.
105. Bakker A, Krauss GL, Albert MS, et al. Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. *Neuron*. 2012;74(3):467–474.
106. Arnold SE. Cellular and molecular neuropathology of the parahippocampal region in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;911:275–292.
107. Weiss AP, DeWitt I, Goff D, et al. Anterior and posterior hippocampal volumes in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;73:103–112.
108. Holt DJ, Kunkel L, Weiss AP, et al. Increased medial temporal lobe activation during the passive viewing of emotional and neutral facial expressions in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006;82:153–162.