

Posible contribución del sistema troncoencefálico de los ganglios basales a la patogénesis del Enfermedad de Parkinson

Kaoru Takakusaki¹, Kazuhiro Obara¹ y Toshikatsu Okumura²
1Centro de Investigación de la Función Cerebral y la Ingeniería Médica,
2Departamento de Medicina General,
Facultad de de la Universidad Médica de Asahikawa,
Japón

1. Introducción

Comprender la organización de los síntomas motores y no motores en la enfermedad de Parkinson (EP) es fundamental para entender el papel de los ganglios basales en el control de la expresión conductual. Los síntomas motores se caracterizan generalmente por hipocinesia-bradicinesia, temblor en reposo, rigidez muscular e incapacidades posturales (Morris et al., 1994; Murrey et al., 1978). Las alteraciones del sueño son los principales síntomas no motores, que incluyen insomnio, ataque de sueño tipo narcolepsia y trastorno conductual del sueño de movimientos oculares rápidos (RBD) (Ferini-Strambi & Zucconi, 2000; Iranzo et al., 2006; Postuma et al., 2010; Schenck, 1996), además de alteraciones de la expresión emocional y alteraciones de las funciones cognitivas y ejecutivas (Aarsland et al., 2010).

Está bien establecido que los bucles córtico-basales de los ganglios (bucle C-BG) contribuyen al control volitivo e intencional de los movimientos (DeLong y Wichmann, 2007). Recientemente se ha reconocido el flujo de salida de los ganglios basales directamente hacia el mesencéfalo del tronco encefálico (sistema ganglios basales-tronco encefálico; sistema BG-BS) con respecto a la regulación del tono muscular y la sinergia postura-gait (Takakusaki et al., 2003a, 2004c). Se ha sugerido que el BG-BS también puede contribuir a la modulación de los estados de vigilancia (Takakusaki et al., 2004c, 2005). En el tronco encefálico y la médula espinal existen estructuras fundamentales implicadas en el control de la postura y la locomoción y en la regulación del tono muscular durante los estados de vigilia-sueño (Chase y Morales, 1990; Takakusaki et al., 1993, 1994, 2004a, 2006). La importancia del área del mesencéfalo, incluido el núcleo tegmental pedunculopontino (PPN), se ha reconocido especialmente en relación con estas funciones (Palphill y Lozano 2000; Datta, 2002; Rye 1997). El PPN y una vecindad de este núcleo (área PPN) reciben proyecciones excitatorias de las áreas motoras corticales (Matsumura et al., 2000) y del sistema límbico a través del hipotálamo. El PPN también es una diana importante de las proyecciones GABAérgicas procedentes de los núcleos de salida de los ganglios basales (Moriizumi et al., 1988; Rye et al., 1987; Span & Grofova, 1991; Lavoie & Parent 1994).

El propósito de esta revisión es facilitar la comprensión del mecanismo fisiopatológico de las funciones motoras y no motoras en la EP. Para ello, nos referiremos en primer lugar al marco general del sistema nervioso central para el control del movimiento en relación con las funciones volitivas, emocionales y

aspectos automáticos. En la segunda sección demostramos hallazgos recientes obtenidos en experimentación animal sobre cómo el sistema BG-BS controla el tono muscular postural y la locomoción. A continuación, proponemos modelos hipotéticos que pueden proporcionar explicaciones racionales de las alteraciones motoras en la EP. En la tercera y última sección, consideramos el papel de los sistemas BG-BS en las funciones no motoras con especial referencia a la regulación del estado de excitación y los estados de vigilia-sueño.

2. Marco general del control de movimientos

2.1 Mecanismos fundamentales del control de la marcha

La activación de diferentes áreas del cerebro anterior evoca diferentes tipos de comportamientos dirigidos a objetivos. Sobre base de los resultados de nuestros estudios (Takakusaki et al., 2004b, 2006), así como los de trabajos anteriores (Grillner 1981, Mori 1987, Rossignol 1996), la percepción actual de las vías neuronales implicadas en el control locomotor se ilustra en la Fig.1A.

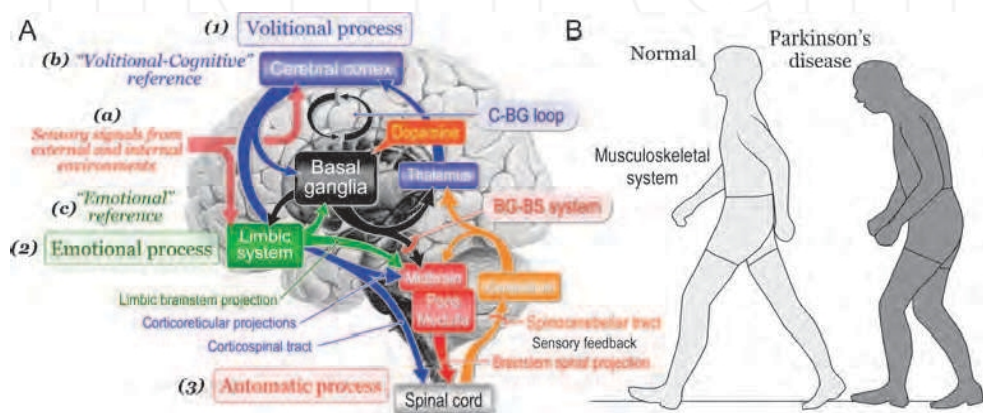


Fig. 1. Flujos de señales fundamentales que intervienen en el control de la marcha

A. Ilustraciones esquemáticas de los flujos de señales básicos implicados en el control de la marcha. (a) - (c) Las señales sensoriales (a) actúan sobre la corteza cerebral y el sistema límbico generan la "referencia volitiva y cognitiva" (b) y la "referencia emocional" (c), respectivamente. (1) El proceso volitivo requiere el procesamiento cortical de la información. (2) La proyección del sistema límbico al tronco encefálico es responsable de los procesos emocionales. (3) El tronco encefálico (mesencéfalo, protuberancia y médula) y la médula espinal intervienen en los procesos automáticos. Los ganglios basales y el cerebelo controlan los procesos volitivos y automáticos mediante el bucle córtico-basal (C-BG) y el sistema ganglios basales-tronco encefálico (BG-BS), respectivamente. B. Postura de los estados normal (izquierda) y parkinsoniano (derecha).

Los comportamientos motores requieren el reclutamiento de las actividades de todo el sistema nervioso (Fig.1A) y musculoesquelético (Fig.1B). Las señales sensoriales, derivadas tanto de estímulos externos como de información visceral interna (Fig.1Aa), tienen las siguientes funciones duales (Takakusaki, 2008). Una es generar el procesamiento de la información cognitiva que se utiliza en la memoria de trabajo para guiar el comportamiento futuro (Fig.1Ab). Otra puede afectar a los estados emocionales y de excitación (Fig.1Ac). En consecuencia, los animales inician movimientos en función de una "referencia volitiva o cognitiva" o de una "referencia emocional" (Takakusaki 2008). Dirigido a un objetivo

Por lo tanto, los comportamientos pueden requerir el seguimiento de tres procesos: "*proceso volitivo*" (Fig.1A(1)), "*proceso emocional*" (Fig.1A(2)) y "*procesos automáticos*" (Fig.1A(3)). El proceso volitivo se deriva de órdenes motoras intencionadas que surgen de la corteza cerebral basadas en referencias volitivas y cognitivas. Este proceso requiere el procesamiento cortical de la información y es ejecutado por las proyecciones corticoreticulares y corticoespinales. El proceso emocional es provocado por referencias emocionales a través de proyecciones del hipotálamo límbico al tronco encefálico. Esto contribuye a los comportamientos motores emocionales, incluidas las reacciones de lucha o huida. Independientemente de si la locomoción es volitiva o emocional, va acompañada de procesos automáticos que son evocados por la activación secuencial de programas motores básicos en el tronco encefálico y la médula espinal. El cerebelo regula los procesos volitivos y automáticos actuando sobre la corteza cerebral y el tronco encefálico, respectivamente. La retroalimentación sensorial a través del tracto espinocerebeloso desempeña un papel importante en esta operación. Los ganglios basales controlan estos procesos a través de bucles con la corteza cerebral, el tronco encefálico y el sistema límbico. Dado que la salida de los ganglios basales está alterada en los trastornos de los ganglios basales, todos estos procesos de movimiento pueden verse perturbados.

2.2 Mecanismos de integración de la postura y la locomoción por estructuras subcorticales

En experimentos con animales, se ha utilizado la preparación de gato descerebrado para examinar los mecanismos subcorticales de control de la postura y la locomoción. Cuando la descerebración se realizaba a nivel precollicular-postmamilar (x en Fig.2A), un gato mantenía la postura refleja de pie debido a la rigidez descerebrada (gato mesencefálico). La estimulación microeléctrica repetitiva (50 Hz, 30 μ A) aplicada al núcleo cuneiforme (CNF; un punto azul en la Fig.2B) aumentó bilateralmente el nivel del tono muscular extensor (sóleo), y luego provocó movimientos de paso que se desarrollaron hasta la locomoción moviendo una cinta rodante (una punta de flecha en la Fig.2Ba). Sin embargo, el mismo tipo de estímulos aplicados a la parte ventral del PPN (punto rojo en la Fig.2B) indujo atonía muscular, que duró incluso después de la terminación de la estimulación (Fig. 2Bc). La estimulación entre estos dos sitios (un punto verde en la Fig.2C) evocó movimientos de paso seguidos de atonía muscular (Fig.2Bb). La estimulación del locus coeruleus (LC, un punto naranja en la Fig.2B) aumentó bilateralmente el tono muscular extensor (Fig.2Bd). En general, los sitios evocadores de la locomoción (círculos azules en la Fig.2D), es decir, la región locomotora del mesencéfalo (MLR), se localizaron en la CNF, mientras que la región inhibitoria se localizó en la PPN (círculos rojos en la Fig.2C). Las neuronas entre estas regiones pueden estar implicadas tanto en la locomoción como en la atonía muscular. Como se muestra en la Fig.2D, las neuronas colinérgicas se distribuyeron abundantemente en el área correspondiente a la región inhibitoria, indicando que una activación de las neuronas colinérgicas requiere la supresión del tono muscular (Takakusaki et al., 2003a).

Nuestra percepción actual de los mecanismos neuronales de control del tono muscular postural y la locomoción se muestra en la Fig.3A sobre la base de estudios previos (Grillner 1981; Mori 1987; Rossignol 1996; Takakusaki et al., 2004b, 2006). Se identifican tres regiones locomotoras. Se trata de la MLR, la región locomotora subtalámica (SLR) y la región locomotora cerebelosa (CLR). Las señales procedentes de la MLR pueden activar el "sistema excitador del tono muscular" y el "sistema locomotor o sistema generador del ritmo". El primero se compone de vías descendentes monoaminérgicas, como los tractos coeruloespinal y rafespinal, y el tracto reticuloespinal excitatorio que surge de la formación reticular medular ventromedial (v-MRF), que corresponde aproximadamente al nucleus reticularis magnocellularis. Este último está compuesto por el tracto reticuloespinal excitatorio y los generadores de patrones centrales (CPG) de la médula espinal. Aún no se han identificado las proyecciones corticales a la MLR. Es posible que

mediada por conexiones a través del SLR (Rossignol, 1996). Si la descerebración se realizaba a nivel precolículo-premamario (y en Fig.2A), el gato caminaba espontáneamente sin estimulación. Así pues, el SLR existe entre dos niveles descerebrados, y corresponde principalmente al hipotálamo lateral, y puede contribuir a los comportamientos emocionales (Griller et al., 1997). Las señales del SLR activan el aparato locomotor directa o indirectamente a través del MLR (Grillner et al., 1997). El CLR corresponde a la parte media de la sustancia blanca cerebelosa que contiene fibras masivas que conectan los núcleos fastigiales bilaterales. (Mori et al., 1999).

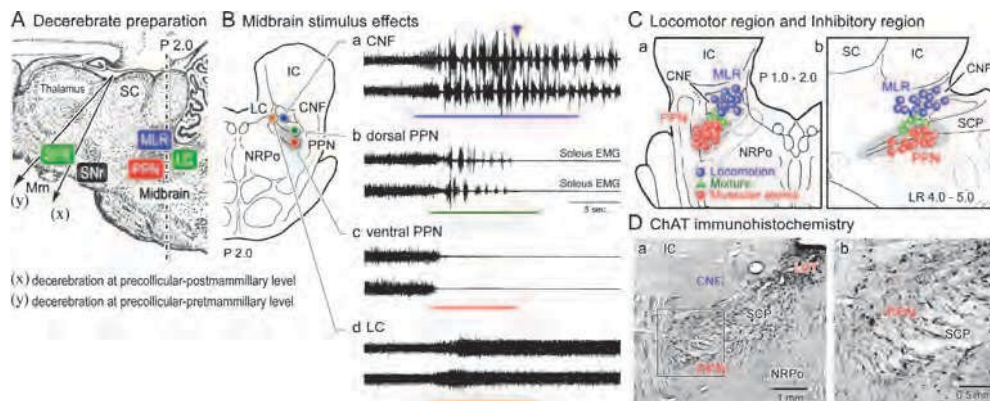


Fig. 2. Control del mesencéfalo de la locomoción y el tono muscular en una preparación de gato descerebrado.

A. Dos niveles descerebrados (x e y) en el plano parasagital del tronco encefálico del gato. B. Sitios de estímulo en el plano coronal del tegmento mesopontino, que se indica con línea discontinua en (A; a P 2,0). (a) - (d) Locomoción (a, b) y alteración del tono muscular (b, c, d) inducida por estímulos repetitivos (30 μ A, 50 Hz) aplicados a cada sitio. El periodo de estímulo se indica bajo cada registro. C. Sitios efectivos donde la estimulación evocó locomoción (círculos azules), atonía muscular (círculos rojos) y una mezcla de ambas (triángulos verdes) en los planos coronal (a) y parasagital (b) del tronco encefálico. D. Presentación microfotográfica de las neuronas colinérgicas identificadas mediante inmunohistoquímica de colina-acetiltransferasa (ChAT) con aumento inferior (a) y superior (b) del tegmento mesopontino. Abreviaturas, EMG; electromiogramas, IC; colículo inferior, LDT; núcleo tegmental laterodorsal, LR; izquierda y derecha, MLR; región locomotora del mesencéfalo, Mm; cuerpo mamilar, NRPo; núcleo reticular pontis oralis, PPN; núcleo tegmental pedunculopontino, SC; colículo superior, SCP; pedúnculo cerebeloso superior, SLR; región locomotora subtalámica, SNr; sustancia negra pars reticulata.

También existen regiones de control del tono muscular en el tronco encefálico. Una de ellas es la región inhibidora del tono muscular en el PPN (Figs. 2 y 3A). Las neuronas colinérgicas en el PPN pueden activar el "sistema inhibidor del tono muscular", que está compuesto por neuronas colinoceptivas de la formación reticular pontina (PRF) (Takakusaki et al., 2003a), neuronas reticuloespinales que surgen del MRF dorsomedial correspondiente al nucleus reticularis gigantocellularis, e interneuronas inhibitoras espinales en la lámina VII de Rexed (Takakusaki et al., 1994, 2003b). Este sistema inhibe entonces α - y γ -motoneuronas que inervan los músculos extensores y flexores en paralelo a las interneuronas que median las vías reflejas (Takakusaki et al., 2001). Dado que el CPG se compone de circuitos interneuronales espinales, una activación del sistema inhibitorio puede simultáneamente

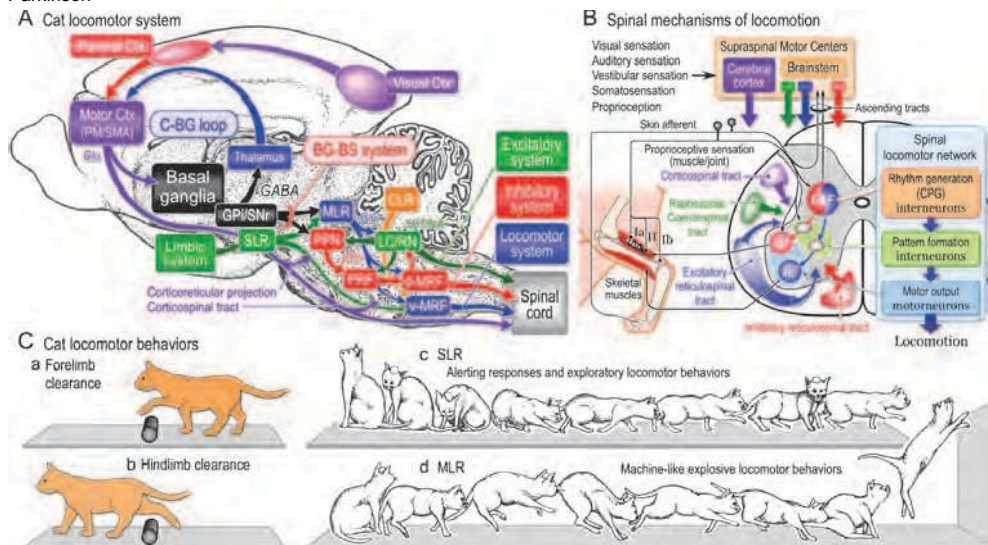


Fig. 3. Mecanismo neuronal de la locomoción en gatos

A. Sistema locomotor del gato. Las señales de la MLR activan el sistema excitatorio del tono muscular y el locomotor. El aparato locomotor está compuesto por el tracto reticuloespinal excitatorio de la formación reticular medular ventromedial (v-MRF) y el generador central de patrones (CPG) de la médula espinal. El tracto reticuloespinal excitatorio también funciona como sistema excitatorio del tono muscular, así como el tracto coeruleoespinal desde el LC y el tracto rafoespinal desde los núcleos del rafe (RN). Las señales procedentes del SLR y de la región locomotora cerebelosa (CLR) actúan sobre estos sistemas para evocar la locomoción. Las neuronas colinérgicas del PPN activan el sistema inhibitorio del tono muscular, que surge de las neuronas de la formación reticular pontina (PRF) y de las neuronas del tracto reticuloespinal inhibitorio del MRF dorsomedial (d-MRF). La salida GABAérgica de la SNr a la MLR/PPN controla la locomoción y el tono muscular. La salida de los ganglios basales a las neuronas talamocorticales controla los comportamientos intencionales y volitivos de la marcha. La información visoespacial de la corteza visual (Ctx) a la Ctx motora a través de la Ctx parietal es necesaria para programar una sinergia postural-marcha precisa. B. Entradas centrales y periféricas a la red locomotora espinal. El ritmo y el patrón locomotor son generados por interneuronas espinales. La actividad de las neuronas espinales es modificada por el tracto corticoespinal, el aparato locomotor (sistema reticuloespinal excitatorio) y los sistemas de control del tono muscular (tractos rafoespinal, coeruleoespinal y reticuloespinal inhibitorio). C. Despeje de obstáculos por la extremidad anterior (a) y posterior (b) durante la locomoción. Comportamientos locomotores provocados por la estimulación del SLR (c) y MLR (d) en gatos con electrodos de estimulación implantados crónicamente. Cada imagen se representó a intervalos de 0,5 seg y 0,1 seg en (c) y (d), respectivamente. A y B son modificaciones de Takakusaki et al., 2008. (c) y (d) en C están modificados Mori et al. 1989.

suprimir el tono muscular postural y el ritmo locomotor (Takakusaki et al., 2003b). También se cree que este sistema inhibitorio induce la atonía muscular durante el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) (Chase y Morales, 1990; Takakusaki y otros, 1993). Existen proyecciones serotoninérgicas al PPN (Honda y Semba, 1994) y al área colinoceptiva del PRF (Semba, 1993). Es probable que las proyecciones serotoninérgicas al PPN inhiban las neuronas colinérgicas

(Leonald & Llinás, 1994), y las del PRF pueden reducir la actividad del sistema inhibitorio (Takakusaki et al., 1994). Por el contrario, el sistema inhibitorio suprime la actividad del tracto coeruloespinal (Mileykovskiy et al., 2000). En consecuencia, el tono muscular puede regularse mediante un contrapeso entre los sistemas inhibitorio y excitatorio (Takakusaki et al., 2006). Se informó de que un paciente con una lesión en el tegmento mesopontino dorsolateral no perdía tono muscular durante el sueño REM ("REM sin atonía") (Boeve et al., 2007; Culebras & Moore 1989). Asimismo, un paciente con una lesión en la parte dorsal del tegmento mesopontino no podía ponerse de pie ni caminar (Masdeu et al., 1994). Estos informes de casos clínicos sugieren que tanto una región inhibidora del tono muscular como una MLR son realidades en el tegmento mesopontino del ser humano.

Los mecanismos espinales del control locomotor se ilustran esquemáticamente en la Fig. 3B. Las señales procedentes de la corteza cerebral y del tronco encefálico, así como las de los aferentes sensoriales periféricos, se integran en la médula espinal para lograr un control locomotor adecuado. Varias combinaciones de reflejos espinales operan durante la locomoción. Los que median el reflejo de flexión y el reflejo cruzado de extensión desempeñan papeles importantes en la generación del ritmo locomotor (Rossignol 1996; Rossignol et al., 2006; Takakusaki et al., 2001, 2003b; McCrear & Rybak, 2008). Las interneuronas espinales que constituyen el CPG generan un ritmo locomotor detallado. A continuación, el ritmo locomotor se transmite a los grupos interneuronales de siguiente orden que conforman el "patrón locomotor". Por último, las señales se envían a las interneuronas de último orden, incluidas las interneuronas recíprocas Ia, las interneuronas Ib y las células de Renshaw. Se localizan en la lámina IV-VII de Rexed y se proyectan a las motoneuronas diana. Las interneuronas de la lámina VIII se proyectan al lado contralateral de la médula espinal y pueden controlar los movimientos alternos de las extremidades (Matsuyama y Takakusaki, 2008). Las señales generadas por la red locomotora espinal se transmiten de vuelta a la corteza cerebral, el tronco encefálico y el cerebelo para que controlen los acontecimientos en la médula espinal (Fig. 3B).

2.3 Iniciación de los movimientos por las estructuras del cerebro anterior

2.3.1 Control cortical de las conductas locomotoras

Drew et al. (1996) demostraron, en gatos con electrodos implantados crónicamente en la corteza cerebral, que la mayoría de las neuronas corticales motoras mostraban un disparo rítmico simple en relación con los ciclos de paso durante la locomoción en estado estacionario. Sin embargo, sus tasas de descarga aumentaban considerablemente cuando los gatos empezaban a caminar y tenían que superar obstáculos con precisión. Así, el compromiso del procesamiento cortical parece innecesario durante los movimientos locomotores automáticos. Por otra parte, los movimientos de pisada que acompañan a la colocación precisa de los pies se parecen a los de los primates superiores (Drew et al., 2004; Georgopoulos y Grillner, 1989). Un movimiento tan preciso requiere procesos cognitivos visuomotores (Fig. 3A), controlados por circuitos neuronales en los que intervienen la corteza cerebral, los ganglios basales y el cerebelo (Middleton y Strick, 2000). Los sujetos son conscientes de la ubicación de los obstáculos que rodean, y son capaces de alterar sus patrones de pisada incluso sin disponer de información visual de la ubicación de los obstáculos en relación con el cuerpo (Fig.3C). McVea y Pearson (2007) informaron de que perturbar a gatos que caminaban de forma consistente evocaba cambios duraderos en el patrón de caminar que se expresaban sólo en contexto en el que se perturbaba el caminar. Además, los gatos que habían pisado un obstáculo con la extremidad anterior (Fig.3Ca) recordaban la ubicación del obstáculo y podían utilizar la memoria de trabajo para guiar el paso con la extremidad posterior (Fig.3Cb). Por lo tanto, las entradas sensoriales que señalan el contexto -el entorno visual y auditivo

entorno- desempeñan un papel importante en la configuración del patrón básico de locomoción. Lajoie y Drew (2007) observaron, tras una lesión unilateral del área 5 del córtex parietal posterior, que los gatos chocaban con frecuencia contra el obstáculo cuando superaban. También golpeaban con frecuencia el obstáculo con las extremidades traseras incluso cuando las extremidades delanteras superaban el obstáculo con éxito. Estos resultados sugieren un papel importante del córtex parietal posterior en la coordinación de los miembros anteriores y posteriores y en la planificación y programación de la modificación de la marcha guiada visualmente (Fig.3C). Los estudios neuroanatómicos indican que la corteza parietal posterior envía proyecciones seleccionadas a las áreas corticales motoras desde capa III, mientras que las que se dirigen al cerebelo lateral a través de los núcleos pontinos surgen de la capa V (Andujar y Drew, 2007). Las neuronas de la corteza motora primaria y las de las áreas motoras premotoras/suplementarias (PM/SMA) se proyectan principalmente a la médula espinal y a la formación reticular a través de proyecciones corticoespinales y corticoreticulares, respectivamente (Matsuyama y Drew, 1997).

2.3.2 Comportamientos locomotores emocionales

La MLR se estableció inicialmente como una región funcional implicada en el inicio de la locomoción sobre la base de sus conexiones con las estructuras límbicas y los ganglios basales (Armstrong, 1986; Megensen et al., 1991). Independientemente de la naturaleza de los estímulos emocionales suelen provocar respuestas de alerta que producen movimientos estereotipados como el aumento del tono muscular postural y/o la locomoción que acompaña a las respuestas autonómicas simpáticas. Los sistemas límbico-hipotalámico desempeñan papeles cruciales en estos procesos. Sinnamon (1993) propuso los siguientes tres tipos de sistemas locomotores que funcionan en diferentes contextos conductuales o motivacionales: un sistema apetitivo, un sistema defensivo primario y un sistema exploratorio. En gatos con electrodos implantados crónicamente, la estimulación del SLR provocó respuestas de alerta seguidas de comportamientos exploratorios (búsqueda) o defensivos (Fig.3Cc; Mori et al., 1989). Las señales del SLR están mediadas por fibras densas en el haz medial del cerebro anterior que se proyectan al cerebro medio (Rossignol, 1996). Por otro lado, la estimulación del MLR provocó una locomoción explosiva similar a la de una máquina (Fig.3Cd). Los circuitos neuronales que conectan el núcleo accumbens (la parte más antigua del estriado), el hipocampo y la amígdala, están implicados en la memoria emocional, y las proyecciones del núcleo accumbens a la MLR pueden contribuir a la expresión de conductas exploratorias (Mogenson, 1991). Además, se cree que las proyecciones de las áreas hipotalámicas lateral y medial a la MLR operan como sistemas defensivos y apetitivos, respectivamente (Grillner et al., 1997; Jordan, 1998). Se considera que las neuronas que contienen orexina localizadas en el área hipotalámica lateral preformical controlan el apetito, el equilibrio energético y los estados de vigilancia a través de proyecciones a diversas áreas del sistema nervioso (Peyron et al., 1998; Sakurai, 2002; Siegel, 2004). Las proyecciones orexinérgicas a la MLR facilitaron la actividad del aparato locomotor (Takakusaki et al., 2005), lo que indica que el sistema orexinérgico hipotalámico contribuye a los comportamientos apetitivos.

3. Control de los movimientos por los ganglios basales y alteraciones motoras por disfunción de los ganglios basales

Está demostrado que el bucle C-BG es necesario para el movimiento volitivo (DeLong y Wichmann, 2007; Middleton y Strick, 2000). Los circuitos neuronales entre el córtex prefrontal y el núcleo caudado (bucle cognitivo) están implicados en la regulación de los movimientos complejos de las extremidades guiados visualmente y en la planificación y programación de dichos movimientos. Neural

Los circuitos entre las áreas corticales motoras, incluidos el córtex motor primario, el PM y el SMA, y el putamen (bucle motor) contribuyen a la regulación de los movimientos voluntarios, discretos e ipsilaterales de las extremidades. Además, el sistema BG-BS puede controlar los movimientos locomotores automáticos y de estado estacionario. Esta sección se refiere primero a cómo el sistema BG-BS controla la postura y la locomoción y luego considera cómo el BG-BS contribuye a los mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones motoras en la EP.

3.1 El sistema BG-BS controla el tono muscular postural y la locomoción

¿Cómo controlan los ganglios basales la locomoción y el tono muscular a través del sistema BG-BS? Para responder a esta pregunta, empleamos una preparación de gato descerebrado en la que sólo se conservó la sustancia negra, mientras que se eliminaron la mayoría de las estructuras de los ganglios basales (Fig. 4A). A continuación, examinamos cómo la salida GABAérgica de los ganglios basales al tronco cerebral modulaba los movimientos activados por PPN/MLR manipulando la actividad de las neuronas en la sustancia negra pars reticulata (SNr). Los estímulos repetitivos aplicados a la parte ventrolateral del PPN (círculos rojos en la Fig.4Ac) abolieron el tono muscular (Fig.4Ba). Mientras que la estimulación de la parte lateral de la SNr (cuadrados rellenos en la Fig.4Ab) por sí sola no alteró el tono muscular, bloqueó completamente los efectos de la PPN (Fig.4Bb). La estimulación de la MLR (círculos azules en la Fig.4Ac) aumentó el tono muscular y evocó movimientos de paso sobre una superficie estacionaria (Fig.4Ca). Pero la estimulación de la parte medial de la SNr, indicada por cuadrados rellenos en la Fig.4Ab, detuvo la locomoción activada por la MLR (Fig.4Cb). La locomoción se restableció una vez finalizada la estimulación de la SNr. En la preparación decerebrada inmovilizada, la estimulación de la MLR despolarizó primero el potencial de membrana y luego generó oscilaciones rítmicas de membrana asociadas con disparos en ráfaga, que correspondían a ciclos de paso, en las motoneuronas de las extremidades posteriores (locomoción ficticia). Durante la estimulación SNr, la oscilación rítmica se detuvo, y el potencial de membrana se mantuvo en el estado despolarizante tanto en motoneuronas extensoras como flexoras, lo que indica que la estimulación SNr co-contrae los músculos agonistas y antagonistas, lo que lleva a perturbar los movimientos rítmicos de las extremidades. Dado que estos efectos de la estimulación de la SNr fueron bloqueados por inyecciones de bicuculina (un antagonista del receptor GABA_A) en la PPN/MLR, los efectos del estímulo de la SNr pueden estar mediados por proyecciones GABAérgicas a estas áreas. Estos hallazgos sugieren que el sistema BG-BS controla el estado estacionario (por ejemplo, los movimientos rítmicos de las extremidades) y el estado dinámico (por ejemplo, el inicio y la terminación) de la locomoción. Cabe señalar que los efectos de la estimulación de la SNr dependían de los parámetros del estímulo. Los ciclos de paso y el inicio de la locomoción activada por la MLR se prolongaron al aumentar la intensidad del estímulo SNr (Fig.4Da). Sin embargo, una frecuencia superior a 140 Hz era menos eficaz, mientras que las frecuencias entre 50 y 100 Hz inhibían de forma prominente la actividad locomotora (Takakusaki et al., 2003a). Se observaron resultados similares en control nigral del tono muscular (Takakusaki et al., 2004c). La frecuencia entre 50-100 Hz es casi la misma que las tasas de disparo espontáneo de las neuronas SNr en el mono alerta (Hikosaka & Wurtz, 1985). Una frecuencia dentro de este rango puede ser un determinante crítico en el control del tono muscular, la locomoción y los movimientos oculares sacádicos (Hikosaka et al., 2000).

A continuación inyectamos muscimol, un agonista del receptor GABA_A, en la SNr para inhibir la actividad neuronal. Se observó que las inyecciones de muscimol en la parte lateral de la SNr suprimían el tono muscular postural (Fig.4Bc) y las de la parte medial de la SNr evocaban la locomoción (Fig.4Cc). A juzgar por la relación entre los sitios efectivos de estímulo en la SNr (Fig.4Ab) y aquellos en el tegmento mesopontino (Fig.4Ac), existe topografía funcional en las proyecciones nigrotegumentales; la SNr lateral controla el tono muscular y la SNr medial controla la locomoción. De ello se deduce que el sistema BG-BS puede controlar la locomoción y el tono muscular postural de forma independiente.

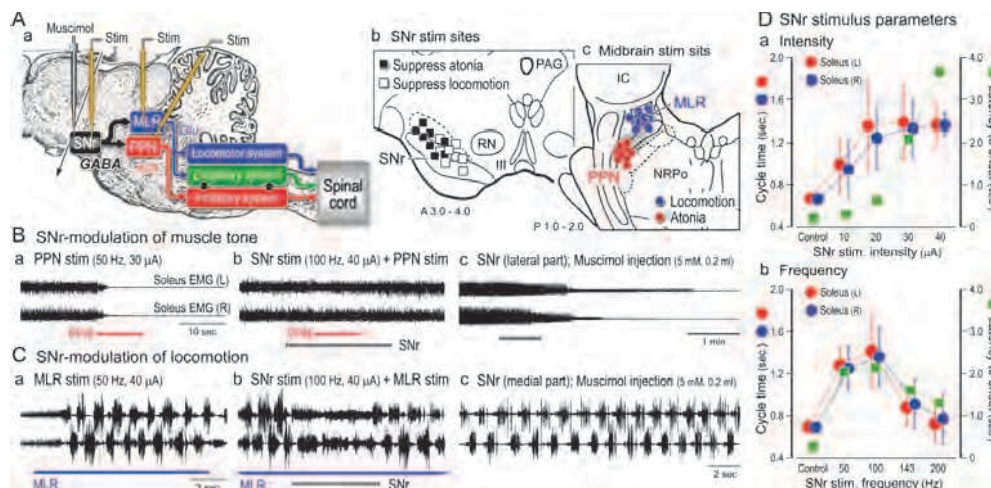


Fig. 4. Efectos del estímulo nigral sobre la supresión del tono muscular inducida por PPN/MLR y la locomoción en gatos descerebrados.

A. (a) Diseño experimental en una preparación de gato descerebrado. (b) Sitios de estímulo efectivos en la SNr para la inhibición de los efectos PPN (cuadrados rellenos) y MLR (cuadrados abiertos). (c) Sitios de estímulo efectivos para evocar la atonía muscular (PPN; círculos rojos) y la locomoción (MLR; círculos azules) en el tegmento mesopontino. B. (a) Atonía muscular inducida por PPN. (b) Inhibición de atonía inducida por la PPN mediante la estimulación de la SNr. (c) Atonía muscular inducida por una inyección de muscimol en la parte lateral de la SNr. C. (a) Movimientos de paso activados por la MLR. (b) Inhibición de los pasos activados por la MLR mediante estimulación de la SNr. (c) Locomoción inducida por una inyección de muscimol en la parte medial de la SNr. D. Cambios en los ciclos de paso y en el inicio de la marcha de la locomoción activada por la MLR tras cambios en la intensidad (a) y frecuencia (b) del estímulo aplicado a la SNr. Abreviaturas, III; nervio oculomotor, PAG; gris periacueductal, RN; núcleo rojo.

3.2 Función del bucle C-BG y del sistema BG-BS en relación con el control de la marcha

Como se ilustra en la Fig.5A, la salida de la SNr y el segmento interno del globo pálido (GPi) está regulada por vías hiperdirectas, directas e indirectas en los circuitos de los ganglios basales (DeLong & Wichmann, 2007; Hikosaka et al., 2000; Nambu, 2004). Las neuronas del GPi/SNr inhiben las neuronas diana del tálamo y el tronco encefálico con su actividad tónica de fondo elevada, evitando así movimientos innecesarios. Para iniciar los movimientos, las órdenes motoras procedentes de las corteza motoras aumentan primero la salida de los ganglios basales mediante una activación de la vía hiperdirecta al núcleo subtalámico (STN), de modo que la excitabilidad de los sistemas diana se reduciría aún más (Fig.5Ba). Las señales a través de la vía directa desde el cuerpo estriado al GPi/SNr eliminan esta inhibición sostenida, dando lugar a una desinhibición de los sistemas diana (Fig.5Bb). La actividad fásica de las neuronas de salida GABAérgicas en el cuerpo estriado, que son en su mayoría silenciosas, interrumpe la inhibición tónica GPi/SNr, y se permite que ocurran los movimientos. Por último, las señales a través de la vía indirecta, que implican el segmento externo del globo pálido (GPe) y el STN, pueden reforzar aún más la inhibición de los sistemas diana (Fig.5Bc). Este procesamiento secuencial de la información, una potenciación de la inhibición y desinhibición tónicas, aumentaría el contraste temporal de la excitabilidad de los sistemas diana, de modo que sólo el sistema motor seleccionado sería inhibido.

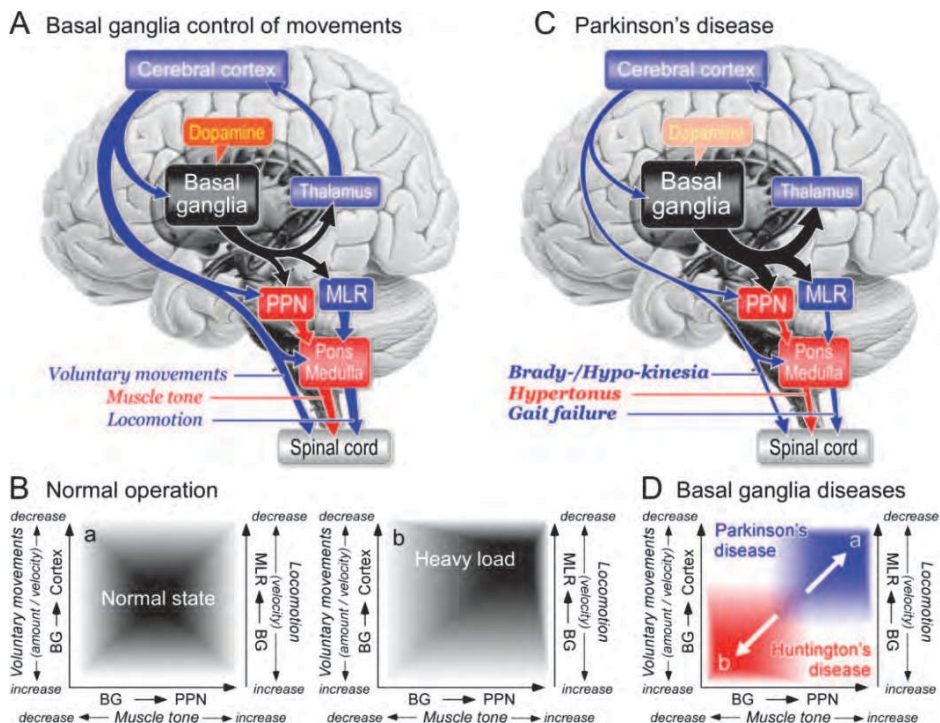


Fig. 6. Modelos hipotéticos de control del movimiento por los ganglios basales

A. Las proyecciones GABAérgicas de los ganglios basales a las neuronas talamocorticales están implicadas en el control volitivo de los movimientos, mientras que las de la MLR y la PPN pueden ser responsables del control automático de la locomoción y el tono muscular. B. Funcionamiento normal del control por los ganglios basales de los movimientos voluntarios, la locomoción y el tono muscular. C. Cambios fisiopatológicos en las actividades del bucle córtico-BG y del sistema BG-BS en la EP. La pérdida de dopamina provoca un aumento de la salida de los ganglios basales a la corteza cerebral, el sistema límbico y el tronco encefálico. En consecuencia, pueden reducirse las actividades voluntarias y cognitivas de la corteza cerebral y la expresión emocional. La reducción de la producción cortical provoca bradicinesia e hipocinesia. La reducción de la actividad en el sistema MLR-locomotor puede inducir un fallo en la marcha. La inhibición del PPN-inhibidor del tono muscular puede inducir hipertonía. D. Alteraciones motoras en trastornos de los ganglios basales. (a) Enfermedad de Parkinson. (b) Enfermedad de Huntington. Independientemente de que haya un aumento o una disminución de la producción de los ganglios basales, el grado de libertad de los movimientos puede estar restringido.

Dada la consideración anterior, proponemos un modelo hipotético en la Fig.6A para el control de los movimientos por los ganglios basales. Las neuronas motoras corticales que reciben la salida de los ganglios basales pueden controlar la velocidad y la cantidad de movimiento voluntario (Turner & Anderson, 1997), lo que se indica en la ordenada de la izquierda del gráfico de la Fig.6Ba. La salida GABAérgica de los ganglios basales a la MLR redujo el impulso de la MLR, resultando en la interrupción de la actividad de los CPGs en la médula espinal. Por lo tanto, las eferencias de los ganglios basales a la MLR pueden controlar el patrón locomotor (ordenada a la derecha en la Fig.6Ba). Además, las eferentes de los ganglios basales al PPN pueden determinar el nivel de tono muscular a través del control del tono muscular.

(abscisa). Debido a que la salida de los ganglios basales es variable en una condición normal (Fig.6Ba), el grado de libertad para la cantidad y la velocidad de movimiento, la velocidad locomotora, y el tono muscular, puede ser grande. Cada parámetro puede tomar cualquiera de las coordenadas dentro del marco de la Fig.6Ba. Por ejemplo, cuando un sujeto necesita adaptarse a una carga pesada durante la marcha, el sujeto puede seleccionar inconscientemente un patrón de marcha apropiado que esté asociado con un mayor nivel de tono muscular y una velocidad de marcha más lenta. Dicho patrón de marcha podría realizarse mediante un aumento de la salida sostenida del SNr al PPN y al MLR. Esto resultaría en una disminución de las excitabilidades del sistema inhibitorio y del aparato locomotor (Fig.6Bb). En consecuencia, una salida sostenida de los ganglios basales puede controlar el grado de libertad de la excitabilidad de los sistemas diana durante los movimientos. Este puede ser el "segundo mecanismo clave" del control motor por los ganglios basales.

3.3 Mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones motoras en los trastornos de los ganglios basales

En los pacientes con EP se observan alteraciones de la marcha e inestabilidad postural (Morris et al., 1994; Murray et al., 1978). Se trata de retrasos en el inicio de la marcha, incluida la congelación de la marcha FOG), un aumento de la fase de apoyo en los ciclos locomotores, pasos diminutos y una disminución de la velocidad de la marcha. La neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas en los pacientes con EP conduce a una mayor actividad en las vías hiperdirecta e indirecta (Fig.5Ca y Cc) y a una menor actividad de la vía directa (Fig.5Cb). Por lo tanto, se cree que la salida de los ganglios basales GABAérgicos es hiperactiva en la EP (Fig.6C). Las acciones inhibitorias excesivas sobre los sistemas diana pueden, en consecuencia, producir alteraciones motoras. Por ejemplo, la inhibición excesiva sobre las neuronas talamocorticales puede suprimir el procesamiento de la información cortical (disfunción del bucle C-BG). Una disminución de la salida de la corteza motora primaria reduce la cantidad (hipocinesia) y la velocidad del movimiento (bradicinesia), lo que conduce a un paso diminuto con una disminución de la velocidad de la marcha. Además, la reducción de las actividades en el córtex prefrontal y en la PM/SMA puede perturbar la planificación y la programación motora, respectivamente (Hanakawa et al. 1999). Esto puede perturbar aún más el control intencional de la marcha (inicio de la marcha, colocación precisa de la pata y evitación de obstáculos), dando lugar a la FOG. En el tronco encefálico, la inhibición excesiva de la MLR junto con una disminución de la excitación cortical de la formación reticular puede disminuir la actividad del aparato locomotor y, a continuación, perturbar el aspecto automático del control de la marcha en estado estacionario (movimientos rítmicos de las extremidades). Del mismo modo, un aumento de la inhibición de los ganglios basales junto con una disminución de la excitación cortical de la PPN puede reducir la actividad del sistema inhibitorio, lo que, a su vez, facilita los sistemas excitatorios. Como consecuencia, aumentaría el tono muscular (hipertono). Por lo tanto, la rigidez muscular, uno de los síntomas más prominentes de la EP, puede ser el resultado de la inhibición del sistema inhibitorio del tono muscular que reduce la inhibición a las α - y γ -motoneuronas. Como se muestra en la Fig.4C, la locomoción activada por la MLR fue detenida pero el tono muscular se mantuvo a un nivel más alto durante el periodo de estimulación de la SNr, indicando que la rigidez muscular es una causa de las alteraciones de la marcha. Postulamos que la disfunción del sistema BG- BS puede ser la base primaria de las alteraciones de la marcha en la EP.

Por el contrario, en la enfermedad de Huntington (EH) disminuye la salida de los ganglios basales debido al aumento de la actividad de la vía directa. Esto puede facilitar extremadamente el procesamiento cortical de la información, por lo que los programas motores innecesarios no pueden cancelarse, lo que provoca hiperkinesia y movimientos involuntarios (corea). La disminución de la salida de los ganglios basales al PPN puede reducir el tono muscular (hipotonía). Debe tenerse en cuenta que, independientemente de la EP o la EH, el grado de libertad de movimientos estaría reducido y restringido. El marco se desplaza hacia la parte superior derecha para la EP (Fig.6Da) y hacia la parte inferior izquierda para la EH (Fig.6Db). A partir de estas consideraciones, la reducción del grado de libertad de movimientos podría existir en la

de la EP y la EH. En consecuencia, la disfunción del sistema BG-BS junto con la del bucle C-BG puede subyacer a la patogénesis de las alteraciones motoras en estas enfermedades de los ganglios basales.

La distonía es un síndrome caracterizado por posturas anormales, espasmos musculares y temblor, debido a co-contracciones musculares involuntarias. Algunas distonías son específicas de una tarea, y los pacientes sólo desarrollan cocontracciones musculares cuando realizan movimientos hábiles, como escribir (Van der Kamp et al. 1989). Mediante tomografía por emisión de positrones se ha observado una sobreactividad inapropiada de las proyecciones de los ganglios basales al córtex premotor y prefrontal dorsal (Brooks 1995). Sin embargo, la actividad de las cortezas sensoriomotora primaria y premotora caudal está bastante atenuada (Hutchins et al. 1988). Aunque se han descrito alteraciones de los niveles de noradrenalina y DA en estructuras del tronco cerebral en dos casos (Hornykiewicz et al., 1986), la mayoría de los estudios, por el contrario, no han encontrado anomalías en el tronco cerebral. Estas pruebas sugieren que la actividad del sistema BG-BS y la del bucle C-BG se controlan por separado en la distonía.

Recientemente, el área PPN/MLR se ha convertido en uno de los objetivos de la estimulación cerebral profunda (DBS) para la terapia neuroquirúrgica de la EP (PPN-DBS) (Stefani et al., 2007; Pierantozzi et al., 2008; Alessandro et al., 2010). La estimulación de baja frecuencia (~25Hz) aplicada en la zona mencionada mejoró las alteraciones posturales y el fallo en la marcha. Por otro lado, la ECP aplicada a la SNr (SNr-DBS) con alta frecuencia (135-190 Hz), que posiblemente intervenía en la salida de la SNr, también mejoró los síntomas axiales como la acinesia de la marcha y las alteraciones posturales (Chasetan et al. 2009). Aunque las pruebas de la PPN-DBS y la SNr-DBS son todavía limitadas, estos hallazgos clínicos concuerdan bien con nuestros resultados, que sugieren que el sistema BG-BS contribuye a las sinergias posturales y locomotoras en humanos.

4. Alteraciones de las funciones no motoras en la enfermedad de Parkinson

Se han observado alteraciones en los procesos cognitivos y psicóticos en pacientes con trastornos degenerativos que afectan principalmente a los ganglios basales, como la EP (Mellers et al., 1995; Taylor et al., 1986) y la EH (McHugh y Folsten, 1975). Los estados de vigilia-sueño también estaban alterados en la EP (Bliwise et al., 2000; Eiseensehr et al., 2001). También se ha informado de que la EP va precedida y acompañada de ataques de sueño diurnos, insomnio nocturno, trastorno del comportamiento del sueño REM, alucinaciones y depresión, síntomas que con frecuencia son tan molestos como los síntomas motores de esta enfermedad. Todos estos síntomas están presentes en la narcolepsia (Thannical et al., 2007). Estas evidencias clínicas corroboran que los ganglios basales y sus conexiones con el tronco cerebral también están implicados en la expresión de la función no motora. En esta sección, nos centramos en las funciones desempeñadas por el sistema BG-BS en la regulación de los estados de vigilia, el estado de excitación, la atención y la cognición en relación con los síntomas no motores en la EP.

4.1 ¿La producción de los ganglios basales modula el sueño?

Se cree que las neuronas colinérgicas del PPN y del núcleo tegmental laterodorsal están implicadas no sólo en el mantenimiento del estado de excitación, sino también en la generación del sueño REM (Datta y Siwek, 2002; Koyama y Sakai, 2000; Maloney et al., 1999). Por lo tanto, dilucidamos cómo la proyección GABAérgica SNr-PPN alteraba las actividades del generador REM y del sistema inhibitorio del tono muscular (Takakusaki et al., 2004c). El resumen de los resultados se muestra en la Fig.7. La estimulación de la región inhibitoria del PPN indujo REM que se asoció con atonía muscular en gatos descerebrados (REM y atonía; Fig.7Ba). Condicionamiento

Los estímulos aplicados a la parte lateral de la SNr (círculos azules en la Fig.7C) abolieron completamente el REM inducido por la PPN con atonía (Fig.7Bb). Por otro lado, la estimulación de la SNr, denotada por cuadrados negros en la Fig.7C, sólo inhibió el REM (Fig.7Bd). También se observó que los estímulos aplicados a los sitios indicados por los círculos rojos en la Fig.7C no bloquearon el MOR pero atenuaron la atonía muscular (Fig.7Bc), es decir, se evocó el MOR sin atonía (Sanford, 1994), que se considera relevante para el RBD en humanos (Culebras & Moore, 1989). Estos hallazgos indican que las neuronas de la PPN responsables de la generación del sueño REM se ven afectadas por las proyecciones GABAérgicas procedentes de la SNr.

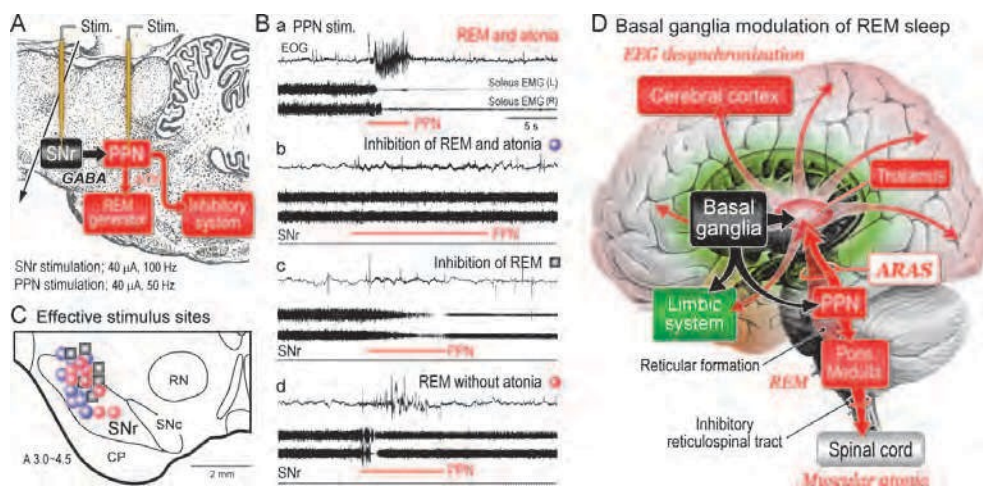


Fig. 7. Posibles mecanismos de modulación del sueño REM por los ganglios basales

A. Diseño experimental en gatos descerebrados. B. (a) Estimulación de la PPN inducida por REM y atonía. (b) ~ (d) Efectos de los estímulos aplicados a diversos sitios de la SNr sobre el REM y la atonía inducidos por la PPN. (b) La estimulación de las zonas indicadas con círculos azules en C inhibió tanto el MOR como la atonía. (c) La estimulación de los sitios indicados con cuadrados negros en C, sólo inhibió el MOR. (d) La estimulación de los sitios indicados con círculos rojos en C inhibió la atonía pero no la REM (REM sin atonía). C. Los sitios eficaces para modular los movimientos oculares y la atonía muscular se localizaron en la parte lateral de la SNr. D. Posibles mecanismos de modulación del sueño REM por los ganglios basales. Abreviaturas, SRAA: sistema activador reticular ascendente, MOR: movimiento ocular rápido.

4.2 Posibles mecanismos de las alteraciones del sueño en la enfermedad de Parkinson

4.2.1 Alteración del sueño REM (trastorno del comportamiento del sueño REM; RBD)

Los trastornos del sueño son uno de los primeros signos de EP (Askenasy, 2001; Ferini-Strambi y Zucconi, 2000; Larsen y Tandberg, 2001). Hay varios informes que sugieren que casi la mitad de los pacientes con EP diagnosticados como RBD idiopática pero sin enfermedades neurodegenerativas habían desarrollado EP (Boeve, 2007; Iranzo, 2006; Schenck, 1996). Postuma et al. (2010) concluyen que la gravedad de la pérdida de atonía REM en la RBD idiopática predice la EP. La pérdida neuronal en la PPN fue reportada en la EP (Hirsch et al., 1987; Jellinger, 1988; Zweig et al., 1989), y la pérdida de neuronas colinérgicas en la PPN está posiblemente relacionada con la discapacidad de los pacientes con EP (Rinne et al., 2008).

Se postulan varios mecanismos en relación con la regulación del sueño por los ganglios basales. Por un lado, estudios recientes de imágenes cerebrales revelaron que el daño del tronco encefálico, en particular de la formación reticular, está críticamente implicado en la patogénesis de la RBD (Unger et al., 2010). El daño en el tronco encefálico también podría explicar algunos síntomas no motores de esta enfermedad, que a menudo preceden al diagnóstico, como la disfunción autonómica y los trastornos del sueño. Por otra parte, se sugieren funciones de la influencia dopaminérgica en los ganglios basales en el control del comportamiento sueño-vigilia (Mena-Segovia J et al., 2008). También es posible que las eferentes de los ganglios basales a los núcleos talámicos no específicos puedan afectar a los estados de vigilia-sueño modulando la actividad del sistema activador reticular ascendente (SRAA). Desde el estudio clásico de Moruzzi y Magoun (1949), se sabe que la formación reticular pontomesencefálica comprende el SRAA. Se ha considerado que el PPN forma parte del SRAA (García-Rill, 1991; Inglis & Winn, 1995; Jones, 1991).

La SNr tiene una proyección directa a los núcleos talámicos (Parent et al., 1983; Pare' et al., 1990) además de la PPN (Fig.7D). Dado que la PPN tiene densas proyecciones a las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo, la actividad de las neuronas de la PPN puede afectar a los estados de vigilia-sueño modulando los sistemas dopaminérgicos que se proyectan a los ganglios basales y a las áreas extra-basales de los ganglios. En consecuencia, nuestra idea es que la salida de los ganglios basales de la SNr puede afectar a los ciclos de vigilia-sueño modulando la actividad del ARAS a través de mecanismos duales (Fig.7D). Uno es a través de la proyección nigro-talámica directa, y el otro, que se considera en este estudio, es a través de conexiones indirectas a través de la PPN (Takakusaki et al. 2004c, 2006).

4.2.2 Síntomas similares a la narcolepsia

La presencia en pacientes con EP de características similares a la narcolepsia, como intrusiones diurnas en el sueño REM asociadas a alucinaciones visuales, ha llevado a algunos autores a sugerir que un mecanismo similar al de la narcolepsia podría subyacer a la somnolencia diurna excesiva (EDS, por sus siglas en inglés) en la EP (Arnulf et al., 2000). Thannickal et al. (2007) demostraron que se había detectado una pérdida masiva de neuronas de orexina en pacientes con EP y sugirieron que era una de las causas de los síntomas similares a los de la narcolepsia. Sin embargo, Compta et al. (2009) demostraron que el nivel de orexina-A era normal en el líquido cefalorraquídeo y no estaba relacionado con la gravedad de la somnolencia o el estado cognitivo de los pacientes con EP. Por lo tanto, mecanismos alternativos a la disfunción de las neuronas de orexina podrían ser responsables del SDE y de la alteración de la arquitectura del sueño en la EP. En experimentos con animales, las estructuras del mesencéfalo, incluyendo la SNr, la PPN y la MLR, reciben eferentes orexinérgicas de los hipotálamos laterales periféricos (Nambu et al., 1999; Peyron et al., 1998). Por lo tanto, es interesante dilucidar cómo las proyecciones orexinérgicas al mesencéfalo están implicadas en la alteración de los estados de sueño-vigilia. A continuación, examinamos los efectos de las inyecciones de orexina-A en la MLR, la PPN y la SNr sobre los comportamientos motores en gatos descerebrados (Takakusaki et al., 2005). Las microinyecciones de orexina en la MLR facilitaron la locomoción, mientras que las de la PPN o la SNr suprimieron la atonía muscular inducida por la PPN. Estos últimos efectos se invirtieron mediante la posterior inyección de bicuculina en el PPN. Así pues, la excitabilidad parece ser mayor en el aparato locomotor que en el sistema de atonía en presencia de orexina. Por el contrario, la excitabilidad del sistema inhibidor del tono muscular puede ser mayor que la del sistema locomotor en ausencia de orexina. En consecuencia, la proyección GABAérgica de la SNr al área PPN/MLR (sistema BG-BS) puede subyacer a la regulación del estado de vigilia mediada por la orexina y su disfunción puede ser uno de los mecanismos fisiopatológicos de las características similares a la narcolepsia de la EP (Takakusaki 2008).

4.3 Alteraciones del estado de excitación, la atención y la cognición

La excitación del comportamiento requiere una activación de las proyecciones dopaminérgicas que van de la SNc al estriado y del área tegmental ventral (VTA) a la corteza prefrontal y el sistema límbico. La proyección nigroestriatal es responsable de las funciones motoras relacionadas con los ganglios basales. La proyección mesocortical contribuye a la expresión volitiva y la atención, y la proyección mesolímbica está implicada en la expresión emocional. Por otra parte, el SRAA desempeña un papel importante en el arousal electroencefalográfico. Se requiere una activación de los dos sistemas de excitación para mantener el estado de excitación que permite la alerta, la atención y la cognición (Jones 1991). Dado que la PPN tiene densas conexiones excitatorias colinérgicas y no colinérgicas con las neuronas dopaminérgicas (DA) de la SNc y otros núcleos de los ganglios basales (Futami et al., 1994; Kitai, 1998; Takakusaki et al., 1996), estas proyecciones parecen desempeñar un papel en la integración subcortical más específica de las funciones motoras y no motoras, como la excitación conductual, la atención y la recompensa (Kitai, 1998). Por ejemplo, una inyección de muscimol en el PPN redujo la velocidad y la cantidad de movimientos del brazo y retrasó el inicio de los movimientos, pero la precisión se mantuvo bastante (Matsumura y Kojima, 2001). Además, Kojima et al. (1997) demostraron que la lesión inducida por ácido kainico en el PPN unilateral inducía hemiparkinsonismo que se observaba en el lado contralateral de la inyección. A partir de estos hallazgos, sugieren que la PPN puede facilitar los movimientos voluntarios de las extremidades a través de sus conexiones excitatorias con las neuronas DA.

Las neuronas DA del mesencéfalo también están implicadas en la recompensa predictiva, que está específicamente vinculada a las conductas de refuerzo. Las neuronas DA se activan ante acontecimientos gratificantes que son mejores que los predichos, permaneciendo sin influencia ante acontecimientos que son peores que los predichos (Hikosaka et al., 2000; Schultz, 1998). Kobayashi et al. (2002) demostraron que las neuronas de la PPN mostraban actividades multimodales durante las tareas sacádicas en el mono alerta; sus actividades estaban relacionadas con los niveles de excitación, la ejecución y preparación de los movimientos, el nivel de rendimiento de la tarea y la recompensa. Por lo tanto, la PPN puede servir de interfaz integradora entre las diversas señales necesarias para realizar comportamientos intencionados (Kobayashi et al., 2004). Postulamos que la PPN facilita, posiblemente a través de sistemas dopaminérgicos, los procesos centrales para la generación de órdenes motoras y el procesamiento sensorial extrínseco modulando los estados de excitación y atención.

En primates no humanos, las lesiones limitadas del cuerpo estriado inducen déficits en la adquisición de reglas (Divac, 1972), la cognición (Taylor et al., 1990), el rendimiento de la memoria de trabajo (Goldman-Rakic, 1987) y la atención selectiva (Battig et al., 1962). Laplane et al. (1984) informaron de un paciente con lesiones palidales bilaterales restringidas que se mostraba apático y despreocupado o con déficits de atención, y su afecto estaba aplanado y las respuestas emocionales embotadas en ausencia de cualquier trastorno motor o acinesia psíquica pura. Estos síntomas también se describieron en la parálisis supranuclear progresiva (PSP), en la que se observaron lesiones importantes en las áreas subcorticales, incluida la PPN. Dado que la pérdida de neuronas colinérgicas de la PPN se observó no sólo en la PSP (75-80%) sino también en la EP (43-57%) (Hirsch et al., 1987; Jellinger, 1988; Zweig et al., 1987, 1989), la pérdida de neuronas colinérgicas de la PPN en ambas enfermedades podría atribuirse a los trastornos atencionales y cognitivos y a las deficiencias del sueño en estas enfermedades (Scarnati & Florio, 1997).

Estudios tanto neuroanatómicos (von Krosigk et al., 1992; Smith & Bolam, 1990) como electrofisiológicos (Häusser & Yung, 1994; Saitoh et al., 2004; Paladini et al., 1999) demostraron que las neuronas dopaminérgicas, así como las colinérgicas, reciben efectos inhibidores GABAérgicos de los ganglios basales, en particular de la SNr. En consecuencia, un sistema BG-BS parece implicar la interdigitación de la información motora

con información relacionada con la recompensa y el refuerzo modulando la excitabilidad de los sistemas dopaminérgico y colinérgico.

5. Reflexiones finales

Los ganglios basales controlan diversas funciones actuando sobre el bucle talamocortical (bucle C-BG) y el tronco encefálico (sistema BG-BS). Existen dos mecanismos clave para el funcionamiento del circuito de los ganglios basales. Uno es el procesamiento secuencial de la información, que aumentaría el contraste temporal de la excitabilidad de los sistemas diana, de modo que sólo el programa motor seleccionado podría ejecutarse adecuadamente, mientras que otros programas competidores pueden cancelarse. La otra es la salida sostenida de los ganglios basales, que puede controlar el grado de libertad de la excitabilidad de los sistemas diana durante los movimientos. Sugerimos que el sistema BG-BS puede desempeñar las siguientes funciones. En primer lugar, este sistema está implicado en el control automático o inconsciente de los movimientos que acompañan a los movimientos voluntarios. En segundo lugar, los sistemas BG-BS pueden estar implicados en el mantenimiento de los estados de excitación y atención y en la regulación del sueño REM. Dado que se cree que la salida de los ganglios basales es hiperactiva en la EP, la disfunción del sistema BG-BS, además de la del bucle C-BG, puede estar seriamente implicada en las funciones motoras y no motoras en esta enfermedad.

6. Acuse de recibo

Este trabajo cuenta con el apoyo de las Becas de Ayuda para la Investigación Exploratoria de Retos (Proyecto # 23650202) y las Áreas Prioritarias "Emergencia de la Función Motora Adaptativa a través de la Interacción entre el Cuerpo, el Cerebro y el Entorno (Área #454)" del Ministerio Japonés de Educación, Cultura, Deportes, Ciencia y Tecnología a K.T. Expresamos nuestro sincero agradecimiento a la Sra. Mihoko Ebisawa por la preparación de este manuscrito.

7. Referencias

- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., Burn, D., Barone, P., Pagonabarraga, J., Allcock, L., Santangelo, G., Foltynie, T., Janvin, C., Larsen, JP., Barker, RA. & Emre, M. (2010) Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, Vol. 75, No.12,(21 de septiembre), pp. 1062-1069, ISSN 0028-3878.
- Arnulf, I., Bonnet, AM., Damier, P., Bejjani, BP., Seilhean, D., Derenne, JP. & Agid, Y. (2000) Alucinaciones, sueño REM y enfermedad de Parkinson: una hipótesis médica. *Neurology*, Vol. 55, No.2, (25 de julio), pp. 281-288, ISSN 0028-3878 .
- Alessandro, S., Ceravolo, R., Brusa, L., Pierantozzi, M., Costa, A., Galati, S., Placidi, F., Romigi, A., Iani, C., Marzetti, F. & Peppe, A. (2010) Non-motor functions in parkinsonian patients implanted in the pedunculopontine nucleus: focus on sleep and cognitive domains. *J. Neurol. Sci.*, Vol. 289, No. 1-2, (Feb. 15) pp. 44-48, ISSN 0022-510X.
- Andujar, J-E. & Drew, T. (2007) Organización de las proyecciones desde el córtex parietal posterior a las regiones rostral y caudal del córtex motor del . *J. Comp. Neurol.* Vol. 504, No.1, (Sep. 1), pp. 17-41, ISSN 0092-7317.

- Armstrong, DM. (1986) Supraspinal contribution to the initiation and control of locomotion in the cat. *Prog. Neurobiol.*, 26, (n.d.), pp. 273-361, ISSN 0301-0082.
- Askenasy, JJ. (2001) Aproximación a la alteración del sueño en la enfermedad de Parkinson tardía: primer paso hacia una propuesta de UPDRS revisada. *Parkinsonism Relat. Disord.*, Vol.8, No.2, (Octubre) pp. 123-131, ISSN 1353-8020.
- Battig, K., Rosvold, HE. & Mishkin, M. (1962) Comparación de los efectos de las lesiones frontales y caudadas en el aprendizaje de la discriminación en monos. *J. Comp. Psychol. Psychol.*, Vol. 55, (agosto), pp. 458-463, ISSN 0021-9940.
- Bliwise, DL., Williams, ML., Irbe, D., Ansari, FP. & Rye, DB. (2000) Inter-rater reliability for identification of REM sleep in Parkinson's disease (Fiabilidad entre evaluadores para la identificación del sueño REM en la enfermedad de Parkinson). *Sleep*, Vol. 23, No 1, (1 de agosto) pp. 671-676, ISSN 0161-8105.
- Boeve, BF., Silber, MH., Saper, CB., Ferman, TJ., Dickson, DW., Parisi, JE., Benarroch, EE., Ahlskog, JE., Smith, GE., Caselli, RC., Tippman-Peikert, M., Olson, EJ., Lin S-C., Young, T., Wszolek, Z., Schenck, CH., Mahowald, MW., Castillo, PR., Del Tredici, K. & Braak, H. (2007) Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, Vol.130, Pt.11, (noviembre), pp. 2770-2788, ISSN 0006-8950.
- Brooks, DJ. (1995) The role of the basal ganglia in motor control: contributions from PET. *J. Neurol. Sci.*, Vol. 128, No. 1, (enero), pp. 1-13, ISSN 0022-510X.
- Chase, MH. y Morales, FR. (1990) La atonía y mioclonía del sueño activo (REM). *Annu. Rev. Psychol.*, Vol. 41, (s.f.), pp. 557-584, ISSN 0066-4308.
- Chastan, N., Westby, GW., Yelnik, J., Bardinet, E., Do, MC., Agid, Y. & Welter, ML. (2009) Efectos de la estimulación nigral sobre la locomoción y la estabilidad postural en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Brain*, 132, Pt.1, (enero), pp. 172-184, ISSN 0006-8950.
- Compta, Y., Santamaria, J., Ratti, L., Tolosa, E., Iranzo, A., Muñoz, E., Valldeoriola, F., Casamitjana, R., Ríos, J. & Martí, MJ. (2009) Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. *Brain*, Vol. 132, Pt. 12, (Diciembre), pp. 3308-3317, ISSN 0006-8950.
- Culebras, A, Moore, JT. (1989) Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, Vol. 39, No. 11, (noviembre), pp. 1519-1523, ISSN 0028-3878.
- Datta, S. (2002). Evidencia de que el sueño REM está controlado por la activación del receptor kainato tegmental pedunculopontino del tronco cerebral. *J. Neurophysiol*, Vol. 87, No. 4, (abril), pp. 1790-1798, ISSN 0022-3077.
- Datta, S. & Siwek, DF. (2002) Single cell activity patterns of pedunculopontine tegmentum neurons across the sleep-wake cycle in the freely moving rats. *J. Neurosci. Res.*, Vol.70, No. 4, (15 de noviembre), pp. 611-621, ISSN 0168-0102.
- DeLong, MR. & Wichmann, T. (2007) Circuitos y trastornos de circuitos de los ganglios basales. *Arch. Neurol*, Vol. 64, No. 1, (enero), pp. 20-24, ISSN 0003-9942.
- Divac, I. (1972) Neostriatum y funciones de la corteza prefrontal. *Acta Neurobiol. Exp.*, Vol. 32, nº 2, (s.f.), pp. 461-477, ISSN 0065-1400.
- Drew, T., Jiang, W., Kably, B. & Lavoie, S. (1996) Papel de la corteza motora en el control de las modificaciones de la marcha provocadas visualmente. *Can J. Physiol. Pharmacol*, Vol. 74, No. 4, (abril), pp. 426-442, ISSN 0008-4212.
- Drew, T., Prentice, S. & Schepens, B. (2004) Control cortical y del tronco encefálico de la locomoción. *Prog. Brain Res.*, Vol. 143, (s.f.), pp. 251-261, ISSN 0079-6123.

- Eisensehr, I., Lindeiner, H., Jager, M. & Noachtar, S. (2001) REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? *J. Neurol. Sci.*, Vol. 186, No. 1-2, (1 de mayo), pp. 7-11, ISSN 0022-510X.
- Ferini-Strambi, L. & Zucconi, M. (2000) Trastorno del comportamiento del sueño REM. *Clin. Neurophysiol.*, Vol. 111, Suppl. 2, (septiembre), S136-140, ISSN 1388-2457.
- Futami, T., Takakusaki, K., Kitai, ST. (1995) Glutamatergic and cholinergic inputs from the pedunculopontine tegmental nucleus to dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. *Neurosci. Res.*, Vol. 21, No. 4, (Febrero), pp. 331-342, ISSN 0168-ES. 0102.
- García-Rill, E. (1991) El núcleo tegmental pedunculopontino. *Prog. Neurobiol.*, Vol. 36, No. 5, (s.f.), pp. 363-389, ISSN 0301-0082.
- Georgopoulos, AP. & Grillner, S. (1989) Coordinación visomotora en el alcance y la locomoción. *Science*, 245, pp.1209-1210, ISSN 0036-8075.
- Goldman-Rakic, PS. (1987) Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. En: *Handbook of Physiology*, the Nervous System V, F. Plum (Ed.), 273-416, ISBN 019-520662-2, American Physiological Society Press, Bethesda.
- Grillner, S. (1981) Control de la locomoción en bípedos, tetrápodos y peces. En: *Handbook of Physiology*, the Nervous System II, V.B. Brooks, (Ed.), 1179-1236, ISBN 10: 0195206592, ISBN 13: 9780195206593, (Publicado el 30 de noviembre de 1980), American Physiological Society Press, Bethesda.
- Grillner, S., Georgopoulos, A.P. & Jordan L.M. (1997) Selección e iniciación del comportamiento motor. En: *Neurons, Networks, and Motor Behavior*, P.S.G. Stein, S. Grillner, A.I. Selverston, D.G. Stuart, (Eds.), 3-19, ISBN-10: 0-262-19390-6, MIT Press.
- Hanakawa, T., Katsumi, Y., Fukuyama, H., Honda, M., Hayashi, T., Kimura, J. & Shibasaki, H. (1999) Mecanismos subyacentes a la alteración de la marcha en la enfermedad de Parkinson: un estudio de tomografía computarizada por emisión de fotón único. *Brain*, Vol. 122, Pt.7, (julio), pp. 1271-1282, ISSN 0006-8950.
- Häusser, MA. & Yung, WH. (1994) Inhibitory synaptic potentials in guinea-pig substantia nigra dopamine neurones in vitro. *J. Physiol.*, Vol. 479, Pt.3, (15 de septiembre), pp. 401- 422, ISSN 0022-3751.
- Hikosaka, O., Takikawa, Y. & Kawgöe, R. (2000) Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol. Rev.*, Vol. 80, No. 3, (julio), pp. 954-978, ISSN 00319333.
- Hikosaka, O. & Wurtz, RH. (1985) Modification of saccadic eye movements by GABA- related substances: II. Efectos del muscimol en la sustancia negra pars reticulata de los monos. *J. Neurophysiol.*, Vol. 53, No. 1, (enero), pp. 292-308, ISSN 0022-3077.
- Hirsch, EC., Graybiel, AM. Duyckaerts, C. & Javoy-Agid, F. (1987) Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *PNAS, USA*, Vol. 84, No. 16, (agosto), pp. 5976-5980, ISSN 0027-8424.
- Honda, T. & Semba, K. (1994) Serotonergic synaptic input to cholinergic neurons in the rat mesopontine tegmentum. *Brain Res.*, Vol. 647, N0. 2, (6 de junio), pp. 299-306, ISSN 0006-ES. 8993.

- Hornykiewicz, O., Kish, S.J., Becker, L.E., Farley, I. & Shannak, K. (1986) Neurotransmisores cerebrales en la distonía musculorum deformans. *New Engl. J. Med.*, Vol. 315, No. 6. (agosto), pp. 347-353, ISSN 0028-4793.
- Hutchins, KD., Martino, AM. y Strick, PL. (1988) Proyecciones corticoespinales desde la pared medial del hemisferio. *Exp. Brain Res.*, Vol. 71, No3, (n.d.), pp. 667-672, ISSN 0735- 7044.
- Inglis, WL. y Winn, P. (1995). The pedunculopontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Prog. Neurobiol.*, Vol. 47, No.1, (septiembre), pp. 1-29, ISSN 0301-0082.
- Iranzo, A., Molinuevo, JL., Santamaría, J., Serradell, M., Martí, MJ., Valdeoriola, F. & Tolosa, E. (2006) Trastorno del comportamiento del sueño de movimientos oculares rápidos como marcador precoz de un trastorno neurodegenerativo: un estudio descriptivo. *Lancet Neurol.*, Vol. 5, No. 7, (julio), pp. 572-577, ISSN 1474-4422.
- Jellinger, K. (1988) El núcleo pedunculopontino en la enfermedad de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de Alzheimer. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Vo. 51, No. 4, (abril), pp. 540-543, ISSN 0022-3050.
- Jones, BE. (1991) Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the . *Neurociencia*, Vo. 40, No. 3, (s.f.) pp. 637-656, ISSN 0306-4522.
- Jordan, LM. (1998). Iniciación de la locomoción en mamíferos. *Ann. NY. Acad. Sci.*, Vol. 860, (16 de noviembre), pp. 83-93, ISSN 0077-8923.
- Kitai, ST. (1998) Afferent control of substantia nigra compacta dopamine neurons: anatomical perspective and role of glutamatergic and cholinergic inputs. *Advances in Pharmacology*, Vol. 42, (n.d.), pp. 700-702.
- Kobayashi, Y., Inoue, Y. & Isa, T. (2004) Pedunculopontine control of visually guided saccades. *Prog. Brain Res.*, Vol. 143, (n.d.), pp. 439-145, ISSN 0079-6123.
- Kobayashi, Y., Inoue, Y., Yamamoto, M., Isa, T. & Aizawa, H. (2002) Contribution of pedunculopontine tegmental nucleus neurons to performance of visually guided saccade tasks in monkeys. *J. Neurophysiol.*, Vol. 88, No. 2, (agosto), pp. 715-731, ISSN 0022-3077.
- Kojima, J., Yamaji, Y., Matsumura, M., Nambu, A., Inase, M., Tokuno, H., Takada, M. & Imai, H. (1997) Excitotoxic lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus produce contralateral hemiparkinsonism in the monkey. *Neurosci. Lett.*, Vol. 226, No.2, (25 de abril) pp. 111- 114, ISSN 0304-3940.
- Koyama, Y. & Sakai, K. (2000) Modulation of presumed cholinergic mesopontine tegmental neurons by acetylcholine and monoamines applied iontophoretically in unanesthetized cats. *Neuroscience*, Vol. 96, No. 4, (n.d.) pp. 723-733, ISSN 0306-4522.
- Lajoie, K. & Drew T. (2007) Las lesiones del área 5 del córtex parietal posterior en el gato producen errores en la precisión de la colocación de la pata durante la locomoción guiada visualmente. *J. Neurophysiol.*, Vol. 97, No. 3, (marzo), pp. 2339-2354, ISSN 0022-3077.
- Laplane, D., Baulac, M., Widlocher, D. & Dubois, B. (1984). Acinesia psíquica pura con lesiones bilaterales de los ganglios basales. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Vol. 47, No. 4, (Abril), pp. 377-385, ISSN 0022-3050.
- Larsen, JP. & Tandberg, E. (2001) Trastornos del sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson: epidemiología y manejo. *CNS Drugs*, Vol. 15, No. 4, (n.d.), pp. 267-75, ISSN 1172-7047.

- Lavoie, B. & Parent, A. (1994) Pedunculo-pontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *J. Comp. Neurol.*, Vol. 344, No. 2, (Jun 8), pp. 210-231, ISSN 0021-9967.
- Leonald, CS. & Llinás, R. (1994) Inhibición serotoninérgica y colinérgica de las neuronas colinérgicas mesopontinas que controlan el sueño REM; un estudio electrofisiológico in vitro. *Neuroscience* Vol. 59, No. 2, (marzo), pp. 309-330, ISSN 0306-4522.
- Maloney, KJ., Mainville, L. & Jones, BE. (1999) Differential c-Fos expression cholinergic, monoaminergic and GABAergic cell groups of the pontomesencephalic tegmentum after paradoxical sleep deprivation and recovery. *J. Neurosci.*, Vol. 19, No. 8, (15 de abril), pp. 3057-3072, ISSN0306-4522.
- Masdeu, JC., Alampur, U., Cavaliere, R. & Tavoulareas, G. (1994) Astasia y fallo de la marcha con daño de la región locomotora pontomesencefálica. *Ann. Neurol.*, Vo. 35, No.5, (Mayo), pp. 619-621, ISSN 0364-5134.
- Matsumura, M. & Kojima, J. (2001) El papel del núcleo tegmental pedunculo-pontino en el parkinsonismo experimental en primates. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, Vol. 77, No. 1-4, (n.d.), pp.108- 115, ISSN 1011-6125.
- Matsumura, M., Nambu, A., Yamaji, Y., Watanabe, K., Imai, H., Inase, M., Tokuno, H. & Takada, M. (2000). Organization of somatic motor inputs from the frontal lobe to the pedunculo-pontine tegmental nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience*, Vol. 98, No.1, (n.d.) pp. 97- 110, ISSN 0306-4522.
- Matsuyama, K. & Drew, T. (1997) Organization of the projections from the pericruciate cortex to the pontomedullary brainstem of the cat: a study using the anterograde tracer Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J.Comp. Neurol. Neurol.*, Vol. 389, No. 4, (29 de diciembre), pp. 617-641, ISSN 0021-9967.
- Matsuyama, K. & Takakusaki, K. (2009) Organizing principles of axonal projections of the long descending reticulospinal pathway and its target spinal lamina VIII commissural neurons: with special reference to the locomotor function. En: *Handbook on White Matter: Structure, Function and Changes, Chapter XVIII*, T.B. Westland, R.N. Calton (eds). 335-356, (n.d.), Nova Science Publishing Co. Nueva York, EE.UU., ISBN: 978-1-61668-975-9.
- McCrea, DA. & Rybak, IA. (2008) Organización del ritmo locomotor de los mamíferos y generación de patrones. *Brain Res. Rev.*, Vol. 57, No. 1, (enero), pp. 134-146, ISSN 0165- 0173.
- McHugh, PR. y Folsten, MF. (1975) Síndromes psiquiátricos de la corea de Huntington: un estudio clínico y fenomenológico. En: *Psychiatric aspects of neurological disease. vol. 13*, F. Beston, D. Blumer (Eds.), 267-286, (s.f.), Grune & Stratton, Nueva York. ISBN13: 978- 0-19-530943-0, ISBN10: 0-19-530943-X
- McVea, DA. & Pearson, KG. (2007) Long-lasting, context-dependent modification of stepping in the cat after repeated stumbling-corrective responses. *J. Neurophysiol.*, Vo. 97, No.1, (enero), pp. 659-669, ISSN 0022-3077.
- Mellers, JD., Quinn, NP. y Ron, MA. (1995) Síntomas psicóticos y depresivos en la enfermedad de Parkinson. A study of the growth hormone response to apomorphine. *Br. J. Psychiatry*, Vol. 167, No. 4, (octubre), pp. 522-526, ISSN 0007-1250.

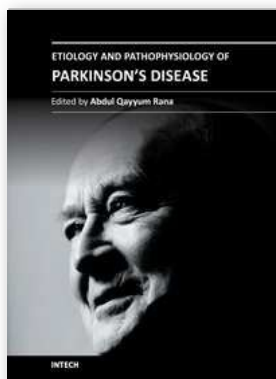
- Mena-Segovia, J., Winn, P. & Bolam, JP. (2008) Cholinergic modulation of midbrain dopaminergic systems. *Brain Res. Rev.*, Vol. 58, No. 2, (agosto), pp. 265-271, ISSN 0165-0173.
- Middleton, FA. & Strick, PL (2000) Ganglios basales y bucles cerebelosos: circuitos motores y cognitivos. *Brain Res. Rev.*, Vol. 31, No. 2-3, (marzo), pp. 236-250, ISSN 0165-0173.
- Mileyskiy, BY., Kiyashchenko, LI., Kodama, T., Lai, YY. & Siegel, JM. (2000) La activación de regiones inhibitorias motoras pontinas y medulares reduce la descarga en neuronas localizadas en el locus coeruleus y el equivalente anatómico de la región locomotora del mesencéfalo. *J. Neurosci.*, Vol. 20, No. 22, (15 de noviembre), pp. 8551-8558, ISSN 0270-6474.
- Mogenson, GI. (1991) The role of mesolimbic dopamine projections to the ventral striatum in response initiation. En: *Neurobiological Basis of Human Locomotion*, M. Shimamura, S. Grillner, V.R. Edgerton (Eds.), 33-44, (octubre) Japan Scientific Press, Tokio. ISBN 4762246468.
- Mori, S. (1987) Integración de postura y locomoción en gatos descerebrados agudos y en gatos despiertos en movimiento libre. *Prog. Neurobiol.*, Vol. 28, No. 2, (n.d.), pp. 161-196, ISSN 0301-0082.
- Mori, S., Matsui, T., Kuze, B., Asanome, M., Nakajima, K. & Matsuyama, K. (1999) Stimulation of a restricted region in the midline cerebellar white matter evokes coordinated quadrupedal locomotion in the decerebrate cat. *J. Neurophysiol.*, Vol. 82, No. 1, (julio), pp. 290-300, ISSN 0022-3077.
- Mori, S., Sakamoto, T., Ohta, Y., Takakusaki, K. and Matsuyama, K (1989) Site-specific postural and locomotor changes evoked in awake, freely moving intact cats by stimulating the brainstem. *Brain Res.*, Vol. 505, No. 1, (25 de diciembre), pp. 66-74, ISSN 0006-8993.
- Morris, ME, Iansek R, Matyas, TA & Summers, JJ. (1994) La patogénesis de la hipocinesia de la marcha en la enfermedad de Parkinson. *Brain*, Vol. 117, Pt. 5, (octubre), pp. 1169-1181, ISSN 0006-8950.
- Moriizumi, T., Nakamura, Y., Tokuno, H., Kitao, Y. & Kudo, M. (1988) Topographic projections from the basal ganglia to the nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta of the cat with special reference to pallidal projections. *Exp. Brain Res.*, Vol. 71, No. 2, (n.d.), pp. 298-306, ISSN 0932-4011.
- Moruzzi, G. & Magoun, HW (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Clin. Neurophysiol.*, Vol. 1, No. 4, (noviembre), 455-473, ISSN 1388-2457.
- Murray, MP, Sepic, SB, Gardner, GM & Downs, WJ. (1978) Walking patterns of men with parkinsonism. *Am. J. Phys. Med.*, Vol. 57, No. 6, (diciembre), pp. 278-294, ISSN 0002- 9491.
- Nambu A. (2004) A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog. Brain Res.*, 143, (s.f.), pp. 461-466, ISSN 0079-6123.
- Nambu, T., Sakurai, T., Mizukami, K., Hosoya, Y., Yanagisawa, M. & Goto, K. (1999) Distribución de las neuronas de orexina en el cerebro de la rata adulta. *Brain Res.*, Vol. 827, No. 1-2, (8 de mayo), pp. 243-260, ISSN 0006-8993.
- Pahapill, PA. y Lozano, AM. (2000) El núcleo pedunculopontino y la enfermedad de Parkinson. *Brain*, Vol. 123, Pt. 9, (septiembre), pp. 1767-1783, ISSN 0006-8950.

- Paladini, CA., Iribe, Y. y Tepper, JM. (1999). GABA_A receptor stimulation blocks NMDA- induced bursting of dopaminergic neurons in vitro by decreasing input resistance. *Brain Res.*, Vol. 832, No. 1-2, (Jun 19), pp. 145-151, ISSN 0006-8993.
- Paré, D., Curro-Dossi, R., Datta, S. & Steriade, M (1990) Brainstem genesis of reserpine - induced ponto-geniculo-occipital waves: an electrophysiological and morphological investigation. *Exp. Brain Res.*, Vol. 81, No. 3, (n.d.), pp. 533-544, ISSN 0932-4011.
- Parent, A., Mackey, A., Smith, Y. & Boucher, R. (1983) The output organization of the substantia nigra in primate as revealed by a retrograde double labeling method. *Brain Res. Bull.*, Vol. 10, No. 4, (abril), pp. 529-537, ISSN 0361-9230.
- Peyron, C., Tighe, DK., van den Pol, AN., de Lecea, L., Heller, HC., Sutcliffe, JG. & Kilduff, TS. (1998) Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J. Neurosci.*, Vol. 18, No. 23, (1 de diciembre), pp. 9996-10015, ISSN 0270-6474.
- Pierantozzi, M., Palmieri, MG., Galati, S., Stanzione, P., Peppe, A., Tropepi, D., Brusa, L., Pisani, A., Moschella, V., Marciari, MG., Mazzone, P. & Stefani A. (2008) Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation changes spinal cord excitability in Parkinson's disease patients. *J. Neural Transm.*, Vol. 115, No. 5, (mayo), pp. 731- 735, ISSN 0300-9564.
- Postuma, RB., Gagnon, JF., Rompré, S. & Montplaisir, JY. (2010) La gravedad de la pérdida de atonía REM en el trastorno idiopático del comportamiento del sueño REM predice la enfermedad de Parkinson. *Neurology*, Vol. 74, No. 3, (19 de enero) pp. 239-244, ISSN 0028-3878.
- Rinne, JO., Ma, SY., Lee, MS., Collan, Y. & Røyttä, M. (2008) La pérdida de neuronas colinérgicas en el núcleo pedunculopontino en la enfermedad de Parkinson está relacionada con la discapacidad de los pacientes. *Parkinsonism Relat. Disord.*, Vol. 14, No. 7, (noviembre), pp. 553-557, ISSN 1353-8020.
- Rossignol, S. (1996) Control neural de los movimientos estereotipados de las extremidades. En: *Handbook of Physiology*, sec. 12, L.B. Rowell, J.T. Shepherd (Eds.), 173-216, (n.d.), Nueva York: Oxford University Press, ISBN 019-509174-4
- Rossignol, S , Dubuc, R. & Gossard, JP. (2006) Interacciones sensoriomotoras dinámicas en la locomoción. *Physiological Reviews*, Vol. 86, No. 1, (enero), pp. 89-154, ISSN 0031-ES. 9333.
- Rye, DB (1997) Contribuciones de la región pedunculopontina al sueño REM normal y alterado. *Sleep*, Vol. 20, No. 9, (septiembre), pp. 757-788, ISSN 0161-8105.
- Rye DB., Saper CB., Lee HJ. & Wainer, BH. (1987) Núcleo tegmental pedunculopontino de la rata: citoarquitectura, citoquímica y algunas conexiones extrapiramidales del tegmento mesopontino. *J.Comp. Neurol.*, Vol. 259, No. 4, (22 de mayo), pp. 483-528, ISSN 0028-3878.
- Saitoh, K., Isa, T. & Takakusaki, K. (2004) Nigral GABAergic inhibition upon mesencephalic dopaminergic cell groups in rats. *Eur. J. Neurosci.*, Vol. 19, No. 9, (mayo), pp. 2399- 2409, ISSN 0953-816X.
- Sakurai, T. (2002) Funciones de las orexinas en la regulación de la alimentación y la vigilia. *Neuroreport*, Vol. 13, No. 8, (Jun 12), pp. 987-995, ISSN 0959-4965.
- Sanford, RD., Morrison, AD., Mann, GL., Harris, JS., Yoo, L. & Ross, RJ. (1994) Patrón de sueño y comportamiento en gatos con lesiones pontinas que crean REM sin atonía. *J. Sleep Res.*, Vol. 3, No. 4, (diciembre), pp. 233-240, ISSN 0962-1105.

- Scarnati, E. & Florio, T. (1997) El núcleo pedunculopontino y estructuras relacionadas. Organización funcional. *Adv. Neurol.*, 74, (s.f.), pp. 97-110, ISSN 0091-3952.
- Schenck, CH., Bundlie, SR. y Mahowald, MW. (1996) Aparición retardada de un trastorno parkinsoniano en el 38% de 29 hombres mayores diagnosticados inicialmente con trastorno idiopático del comportamiento del sueño por movimientos oculares rápidos. *Neurology*, Vol. 46, No. 2, (Febrero), pp.388 - 393, ISSN 0028-3878.
- Schultz, W. (1998) Señales predictivas de recompensa de las neuronas dopaminérgicas. *J. Neurophysiol*, Vol. 80, No. 1, (julio), pp. 1-27, ISSN 0022-3077.
- Semba, K. (1993) Aferentes aminérgicos y colinérgicos a las regiones de inducción del sueño REM de la formación reticular pontina en la rata. *J. Comp. Neurol*, Vol. 330, No. 4, (22 de abril), pp. 543-556, ISSN 0021-9967.
- Siegel, JM. (2004) Hipocretina (orexin): Papel en el comportamiento normal y en la neuropatología. *Annu. Rev. Psychol.*, 55, (s.f.), pp. 125-148, ISSN 0066-4308.
- Sinamon, HM. (1993) Preoptic and hypothalamic neurons and initiation of locomotion in the anesthetized rat. *Prog. Neurobiol*, Vol. 41, No. 3, (septiembre), pp. 323-344, ISSN 0301-0082.
- Smith, Y. & Bolam, JP. (1990) Las neuronas de salida y las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra reciben una entrada que contiene GABA procedente del globo pálido en la rata. *J. Comp. Neurol*, Vol. 296, No. 1, (Jun 1), pp. 47-64, ISSN 0021-9967.
- Spann, BM. & Grofova, I. (1991) Nigro-pedunculopontine projection in the rat: an anterograde tracing study with Phaseolus Vulgaris-Leucoagglutinin (PHA-L). *J. Comp. Neurol*, Vol. 311, No.3, (15 de septiembre), pp. 375-388, ISSN 0021-9967.
- Stefani, A., Lozano, AM., Peppe, A., Stanzione, P., Galati, S., Tropepi, D., Pierantozzi, M., Brusa, L., Scarnati, E. & Mazzone, P. (2007) Estimulación cerebral profunda bilateral de los núcleos pedunculopontino y subtalámico en la enfermedad de Parkinson grave. *Brain*, Vol. 130, Pt. 6, (Jun), pp. 1596-1607, ISSN 0006-8950.
- Takakusaki, K. (2008) Control del cerebro anterior sobre las conductas locomotoras. *Brain Res. Rev.*, Vol. 57, No. 1, (enero), pp. 192-198, ISSN 0165-0173.
- Takakusaki, K., Habaguchi, T., Ohtinata-Sugimoto, J., Saitoh, K. & Sakamoto, T. (2003a) Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion; A new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience*, Vol. 119, No. 1, (n.d.),pp. 293-308, ISSN 0306-4522.
- Takakusaki, K., Habaguchi, T., Saitoh, K. & Kohyama, J. (2004a) Changes in the excitability of hindlimb motoneurons during muscular atonia induced by stimulating the pedunculopontine tegmental nucleus in cats. *Neuroscience*, Vol. 124, No. 2, (n.d.), pp. 467-480, ISSN 0306-4522.
- Takakusaki, K., Kohyama, J. & Matsuyama, K. (2003b) Medullary reticulospinal tract mediating a generalized motor inhibition in cats: III. Organización funcional de las interneuronas espinales en los segmentos lumbares inferiores. *Neuroscience*, Vol. 121, No. 3, (n.d.), pp. 731-746, ISSN 0306-4522.
- Takakusaki, K., Kohyama, J., Matsuyama, K. & Mori, S. (1993) Mecanismos sinápticos que actúan sobre las motoneuronas lumbares durante el aumento postural inducido por la inyección de serotonina en la formación reticular pontina rostral en gatos descerebrados. *Exp. Brain Res.*, Vol. 93, No. 3, (n.d.), pp. 471-82, ISSN 0932-4011.

- Takakusaki, K., Kohyama, J., Matsuyama, K., Mori, S. (2001) Medullary reticulospinal tract mediating the generalized motor inhibition in cats: parallel inhibitory mechanisms acting on motoneurons and on interneuronal transmission in reflex pathways. *Neuroscience*, Vol. 103, No. 2, (n.d.), pp. 511-527, ISSN 0306-4522.
- Takakusaki, K., Saitoh, K., Harada H. & Kashiwayanagi, M (2004b) Role of basal ganglia - brainstem pathways in the control of motor behaviors *Neurosci. Res.*, Vol. 50, No. 2, (octubre), pp. 137-151, ISSN 0168-0102.
- Takakusaki, K., Saitoh, K., Harada, H., Okumura, T. & Sakamoto T. (2004c) Evidence for a role of basal ganglia in the regulation of rapid eye movement sleep by electrical and chemical stimulation for the pedunculopontine tegmental nucleus and the substantia nigra pars reticulata in decerebrate cats. *Neuroscience*, Vol. 124, No. 1, (s.f.), pp. 207-220, ISSN 0306-4522.
- Takakusaki, K., Saitoh, K., Nonaka, S., Okumura, T., Miyokawa, N. & Koyama, Y. (2006) Neurobiological basis of state-dependent control of motor behavior. *Sleep and Biological Rhythms*, 4, (n.d.), pp. 87-104, ISSN 1446-9235.
- Takakusaki, K., Shimoda, N., Matsuyama, K. & Mori, S. (1994) Discharge properties of medullary reticulospinal neurons during postural changes induced by intrapontine injections of carbachol, atropine and serotonin, and their functional linkages to hindlimb motoneurons in cats. *Exp. Brain Res.*, Vol. 99, No. 3, (n.d.), pp. 361-374, ISSN 0932-4011.
- Takakusaki, K., Shiroyama, T., Yamamoto, T., Kitai, ST. (1996) Cholinergic and noncholinergic tegmental pedunculopontine projection neurons in rats revealed by intracellular labeling. *J. Comp. Neurol.*, Vol. 371, No. 3, (29 de julio), pp. 345-361, ISSN 0021-9967.
- Takakusaki, K., Takahashi, K., Saitoh, K., Harada, H., Okumura, T., Kayama, Y. & Koyama, Y. (2005) Orexinergic projections to the cat midbrain mediate alternation of emotional behavioural states from locomotion to cataplexy. *J. Physiol.*, Vol. 568, Pt. 3, (1 de noviembre), pp. 1003-1020, ISSN 0022-3751.
- Taylor, JR., Elsworth, JD., Roth, RH., Slodek, JR. & Redmond, DE. (1990) Déficits cognitivos y motores en la adquisición de una tarea de recuperación/desvío de objetos en monos tratados con MPTP. *Brain*, Vol. 113, Pt. 3, (Jun), pp. 617-637, ISSN 0006-8950.
- Taylor, JR., Saint-Cyr, JA. y Lang, AE. (1986) Disfunción del lóbulo frontal en la enfermedad de Parkinson. *Brain*, Vol. 109, Pt.5, (Octubre), pp. 845-883, ISSN 0006-8950.
- Thannickal, TC., Lai, YY. & Siegel, JM. (2007) Pérdida de células de hipocretina (orexina) en la enfermedad de Parkinson. *Brain*, Vol. 130, Pt. 6, (Jun), pp. 1586-1595, ISSN 0006-8950.
- Turner, RS. y Anderson, ME. (1997) Descarga palidal relacionada con la cinemática de los movimientos de alcance en dos dimensiones. *J. Neurophysiol*, Vol. 77, No. 3, (marzo), pp. 1051- 1074, ISSN 0022-3077.
- Unger, MM., Belke, M., Menzler, K., Heverhagen, JT., Keil, B., Stiasny-Kolster, K., Rosenow, F., Diederich, NJ., Mayer, G., Möller, JC., Oertel, WH. & Knake S. (2010) Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep*, Vol. 33, No. 6, (Jun 1)pp. 767-773, ISSN 0161-8105.

- Van der Kamp, W., Berardelli, A., Rothwell, JC., Thompson, PD., Day, BL. & Marsden, CD. (1989) Rapid elbow movements in patients with torsion dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Vol. 52, No. 9, (septiembre), 1043-1049, ISSN 0022-3050.
- von Krosigk, M., Smith, Y., Bolam, JP. & Smith, AD. (1992) Synaptic organization of GABAergic inputs from the striatum and the globus pallidus onto neurons in the substantia nigra and retrorubral field which project to the medullary reticular formation. *Neuroscience*, Vol. 50, No. 3, (octubre), pp. 531-549, ISSN 0306-4522.
- Zweig, RM., Jankel, WR., Hedreen, JC., Mayeux, R. & Price, DL. (1989) El núcleo pedunculopontino en la enfermedad de Parkinson. *Ann. Neurol*, Vol. 26, No. 1, (Julio)pp. 41-46, ISSN 0364-5134.
- Zweig, RM., Whitehouse, PJ., Casanova, MF., Walker, LC., Jankel, WR. & Price, DL. (1987) Pérdida de neuronas pedunculopontinas en la parálisis supranuclear progresiva. *Ann. Neurol*, Vol. 22, No. 1. ISSN 0364-5134.



Etiología y fisiopatología de la enfermedad de Parkinson

Editado por Prof. Abdul Qayyum Rana

ISBN 978-953-307-462-7

Tapa dura, 542 páginas

Editor InTech

Publicado en línea el 12 de octubre de 2011

Publicado en la edición impresa de octubre de 2011

Este libro sobre la enfermedad de Parkinson ofrece un relato detallado de la etiología y fisiopatología de la enfermedad de Parkinson, una complicada afección neurológica. Se discuten en detalle los factores ambientales y genéticos implicados en la causalidad de la enfermedad de Parkinson. Este libro puede ser utilizado tanto por científicos básicos como por investigadores. Los becarios de neurociencia y los lectores de ciencias de la vida también pueden obtener información suficiente. Además de los factores genéticos, han discutido en otros aspectos fisiopatológicos de la enfermedad de Parkinson. Se ha descrito ampliamente información actualizada sobre los cambios en diversos neurotransmisores, respuestas inflamatorias, vías oxidativas y biomarcadores. Cada sección ha sido escrita por uno o más profesores de instituciones académicas de renombre. Por lo tanto, este libro presenta tanto los aspectos clínicos como los de la ciencia básica de la enfermedad de Parkinson.

Cómo hacer referencia

Para referenciar correctamente este trabajo académico, copie y pegue lo siguiente:

Kaoru Takakusaki, Kazuhiro Obara y Toshikatsu Okumura (2011). Possible Contribution of the Basal Ganglia Brainstem System to the Pathogenesis of Parkinson's Disease, *Etiology and Pathophysiology of Parkinson's Disease*, Prof. Abdul Qayyum Rana (Ed.), ISBN: 978-953-307-462-7, InTech, Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/etiology-and-pathophysiology-of-parkinson-s-disease/possible-contribution-of-the-basal-ganglia-brainstem-system-to-the-pathogenesis-of-parkinson-s-disease>

INTECH

InTech Europa
open science | open minds
Campus universitario STeP
Ri Slavka Krautzeka 83/A
51000 Rijeka, Croacia
Tel: +385 (51) 770 447
Fax: +385 (51) 686 166
www.intechopen.com

InTech China

Unit 405, Office Block, Hotel Equatorial Shanghai No.65,
Yan An Road (West), Shanghai, 200040, China

Teléfono: +86-21-62489820

Fax: +86-21-62489821

中国上海市延安西路65号上海国际贵都大饭店办公楼405单元