

DOPAMINA, EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD

María-Trinidad Herrero Ezquerro
Neurociencia Clínica y Experimental
Departamento de Anatomía Humana y Psicobiología
Facultad de Medicina. Universidad de Murcia
Campus Espinardo. 30071 Murcia

Tel: 968 36 46 83
mtherrer@um.es

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia,
Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Ciencias de Murcia,
Ilustrísimos Sres. Académicos, Señoras y Señores,

En primer lugar quisiera expresar mi gratitud a los Ilustrísimos Académicos que me presentaron a esta Real Academia: Don José Antonio Lozano Teruel, Don Vicente Vicente García, Don Guzmán Ortuño Pacheco, Don Pedro Martínez Hernández y Don Aurelio Luna Maldonado por la confianza depositada en mí y por los buenos consejos que siempre me han brindado. Parafraseando a Ramón y Cajal en su discurso de toma de posesión del sillón en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales: "La costumbre establece que en los primeros párrafos del discurso académico, consagrado a sancionar la recepción del candidato, éste atribuya su elección, no a los dictados de la fría razón, sino a los generosos impulsos de la benevolencia". Nunca más cierto que en esta ocasión: mi agradecimiento sincero a los Ilustrísimos Académicos que votaron esta candidatura y que espero, modestamente, cumplir sus expectativas.

Ocupar el sillón académico número 27 me honra porque sucedo a tres académicos ilustres: Dr. D. Emiliano Esteban Velásquez; Dr. D. Joaquín Quilas Mora y D. Vicente Vicente Ortega. Lamentablemente no conocí a ninguno de los dos primeros pero sí he tenido la fortuna de conocer al tercero y último de ellos, quién por motivos personales renunció a dicho sillón. Director del Instituto de Envejecimiento en la actualidad, el Profesor Vicente Vicente Ortega es anatomopatólogo consagrado a la investigación con gran inquietud por la docencia universitaria de Pregrado, pero también de Postgrado ya que es también Director del Master sobre Envejecimiento de la Universidad de Murcia. Se da la coincidencia de que nuestros despachos están contiguos en la Facultad de Medicina lo que me ha permitido compartir sus anhelos familiares y profesionales, y ser "escuchante" de sus comentarios incisivos sobre diferentes temas académicos, científicos y de actualidad. Asimismo, el Profesor Vicente Ortega me ha dado muestras de amistad (además de haber tenido el privilegio de apadrinar conjuntamente a la primera promoción de Medicina a la que impartí clase en esta Universidad). Por todo ello, es para mi un honor ocupar el sillón número 27 que el Profesor Vicente Vicente Ortega ocupó.

En este momento de gran emoción y responsabilidad no puedo dejar de pensar en tantas personas que han influido en mi vida personal y en mi vida profesional, tantos amigos y colegas de diferentes partes del mundo dónde he tenido el privilegio de vivir y trabajar, desde Calahorra, mi ciudad natal, a Pamplona, Amsterdam, Londres, Paris, Cambridge y por supuesto Murcia que se ha convertido en mi segunda patria al ser el lugar dónde mas tiempo he ejercido como profesional y dónde he tenido la suerte de encontrar grandes amigos y estupendos colegas.

Agradecer a mis maestros de quien tanto he aprendido y tanto me han ayudado: Don Luis María Gonzalo Sanz, Ricardo Insausti, José Obeso, Rosario Luquin, Menno Witter, Peter Jenner, Professeur Yves Agid, Professeur France Javoy-Agid et Professeur Marie Vidailhet, Professor Trevor Robbins y Professor Angela Roberts. A mis enseñantes en Murcia: Dr. Poza, Dr. Fernández Barreiro, Juan Martínez Lage, Miguel Ángel Pérez Espejo, Carmen Antúnez, Javier Martín, José Hernández y Paco Toledo, con los que sigo aprendiendo cada semana, y tan importantes han sido y son en la redacción de esta *lectio*.

A todos los colegas con los que he compartido y disfrutado aprendizaje y trabajo. Destacar la gente que ha trabajado conmigo estos años en Murcia desde que llegué en 1993: Emiliano Fernández Villalba, Víctor Bautista, Ángel Sánchez Bahillo, Sheela Vyas, Rafael Bañón, Carlos Barcia, Vicente de Pablos, Virginia Izura, Virginia García, Jorge Boronat, Ascensión Serrano, Eugenia Cutillas, Mari Paz Galán, Ana Celia García, Laura Turpín, Paco Ros, Cristina Nombela, Aurora García, María Ángeles Carrillo, Valentina Anesse, Víctor Ortiz, Mari Carmen Gil, los oficiales de la sala de disección (Juanjo, Quique, Mateo y Pepe), Ossama Morsi, Juan López Coronado, Rodrigo Martínez Béjar, Luisi Laorden, Marivi Milanés (y el pequeño repecho), Fina García Lozano, Isabel Londres, Philip Thomas, Soledad Parra, mis compañeros de los equipos decanales y tantos otros. Agradecer también al profesor de Lengua Española (Juan Antonio Vicente Mateu) por haber aceptado corregir el manuscrito.

A mis queridos, y siempre recordados, amigos de todas las etapas de mi vida desde la infancia a la actualidad (Marieli Adrados, Ana Ferrer, Anató Arnedo, Esmeralda Solano, Isabel Acereda, Ana Mar Gil, Egle De Stefano, Rita Raisman, Josiane Sage, Charo Moratalla, Pilar Massetti, Helena Almirall, Andrea González, María Tormo, Yulia Worbe, Elaine del Bel), imposible enumerarlos a todos aquí pero muy presentes en mi memoria. De todos he aprendido, hemos compartido penas y alegrías, saben de mis desvelos y me han apoyado en momentos duros y críticos. Gracias.

A mis padres, mi madre - Ramona- aquí presente, y mi padre -Claudio- ya no en este mundo, que además de transmitirme sus genes, con su ejemplo y disciplina han forjado en mí un carácter fuerte, sostenido por valores humanos básicos cimentados en la responsabilidad, el respeto, la bondad, la equidad, la generosidad y el compromiso social.

Extensivo a Claudio, a Nunchi y a mi sobrino y ahijado Luis, porque la familia es lo primero, a pesar de todo el tiempo que no les he dedicado, siempre me han hecho sentir que han estado y estarán ahí sin importar el lugar, ni cuando, ni como, ni porque. Gracias.

El escritor científico ha de aspirar a reflejar la realidad objetiva con la perfecta serenidad e ingenuidad de un espejo¹.

Este discurso versa sobre la dopamina, una molécula del sistema nervioso que ha sido de importancia en mi vida profesional y cuyos efectos son absolutamente relevantes en el comportamiento humano. Trataré de acaparar su interés y atención dibujando con la palabra de forma sencilla, y evitando la retórica, pero sin escapar al discurso científico y al conocimiento más actualizado de acuerdo a la literatura presente.

La dopamina fue el último neurotransmisor catecolaminérgico en descubrirse². La molécula de dopamina es precursora de noradrenalina y adrenalina, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Los primeros niveles de dopamina se sintetizaron de órganos periféricos de animales rumiantes. Hasta los años 50 del siglo pasado se creyó que la dopamina era simplemente una molécula intermediaria en la biosíntesis de otras catecolaminas (epinefrina y norepinefrina), pero al comprobar que las concentraciones cerebrales de dopamina eran similares a las de norepinefrina pero con diferente distribución³, se pensó que la dopamina tenía propiedades y funciones diferentes e independientes de su precursor⁴. En efecto, la organización dopaminérgica a nivel central es más numerosa y más compleja que los sistemas adrenérgicos o noradrenérgicos⁵. Como otras aminas (serotonina o noradrenalina con las que interactúa funcionalmente) se sintetiza en el organismo a partir del aminoácido L-tirosina (que debe ser captado por las neuronas desde el plasma por un sistema de transporte activo de membrana); es hidroxilado por la tirosina hidroxilasa (TH) a 3,4-L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA). La L-DOPA ha de descarboxilarse por acción de la enzima DOPA decarboxilasa citoplasmática (DDC). La TH, presente en todas las neuronas catecolaminérgicas, requiere oxígeno, ión ferroso y pteridina como cofactores, y la DDC requiere vitamina B6 (piridoxal fosfato) como cofactor.

La dopamina es el prototipo de neurotransmisor modulador. La visualización de la dopamina en el sistema nervioso, la anatomía química de su localización y de sus proyecciones (utilizando anticuerpos contra TH o contra DDC), así como su función y la de sus receptores han sido de gran relevancia en la neurociencia de la segunda mitad del siglo XX⁶. El número total de neuronas dopaminérgicas en el encéfalo humano se ha estimado entre 400.000-500.000. La neurotransmisión dopaminérgica se extiende tanto por el sistema nervioso central como por el periférico, y aunque conocemos bien la organización dopaminérgica central, la periférica continúa siendo imprecisa (se encuentra dopamina en el glomus carotídeo, en los ganglios simpáticos, en

las glándulas exocrinas, en el tracto gastrointestinal y en las arterias pulmonares, mesentéricas y renales)^a.

Los estudios sobre la dopamina en condiciones fisiológicas han contribuido a entender su papel en la salud y en la enfermedad. La dopamina es necesaria en diferentes procesos orgánicos importantes. Su alteración desencadena varios estados de enfermedad que afectan al comportamiento humano. La dopamina hace a los animales interesados en explorar el mundo que les rodea, controla los sistemas influidos por el ambiente, genera curiosidad y facilita el aprendizaje⁷. Es especialmente fundamental en: la modulación del sistema sensoriomotor, el control de la temperatura, la regulación de la liberación hormonal en la hipófisis y las percepciones retinianas y olfatorias. Asimismo, i) participa tanto en el aprendizaje asociativo como en el no asociativo⁸; ii) es necesaria en mecanismos que aumentan (curiosidad, motivación y recompensa) o disminuyen (miedo y aversión) la exploración⁹; iii) es básica para memorizar información precisa para la supervivencia¹⁰, para la atención¹¹, la localización y la obtención de agua y comida¹², el sexo¹³, y los mecanismos de recompensa¹⁴; y iv) está intrínsecamente relacionada con la acción de drogas¹⁵. En este sentido, se ha demostrado que a mayor activación dopaminérgica, mayor es la euforia experimentada por el sujeto, por lo que en estudios de adicción se admite que la dopamina no solo transmite las señales de placer sino que es la molécula más importante involucrada en los propios mecanismos de la adicción¹⁶.

El sistema dopaminérgico está presente en animales desde muy antiguo en la escala filogenética¹⁷ y algunos de los núcleos telencefálicos que reciben inervación dopaminérgica se han conservado a lo largo de la evolución. Sin embargo, otros núcleos y áreas como la organización estructural de la corteza cerebral del sistema mesocorticolímbico, implicados en patologías específicamente humanas (depresión, psicosis o toma de decisiones con componente moral), difieren sustancialmente en los primates¹⁸. Por ello, la utilización de primates (con todo el respeto y normas éticas) es clave en el estudio de ciertas patologías si pretendemos extrapolar al ser humano.

Organización dopaminérgica en el Sistema Nervioso Central

Dahlström y Fuxe¹⁹, utilizando el método fluorescente de Falck-Hillarp²⁰, evidenciaron la existencia de neuronas catecolaminérgicas en el sistema nervioso central de roedores

^a i) en el glomus carotídeo controla los reflejos respiratorios (la hipoxia disminuye la liberación de dopamina que hiperpolariza a las neuronas y estimula la respiración); ii) los receptores dopaminérgicos en los ganglios simpáticos, ligados a la adenil ciclasa, provocan variaciones de la permeabilidad neuronal postganglionar y desencadena potenciales postsinápticos inhibidores lentos e inhibición de la neurotransmisión; iii) su acción conduce a relajación del tracto gastrointestinal y aumento de la secreción enzimática pancreática y de las glándulas salivares; y iv) provoca vaso dilatación en las arterias mesentéricas y renales (que no se inhibe por bloqueo de adrenoceptores α o β , pero sí por bloqueo dopaminérgico).

describiendo 12 núcleos catecolaminérgicos. Los denominaron núcleos A1 a A12, de forma numérica correlativa desde el bulbo raquídeo caudal al hipotálamo basal. Esta distribución artificial (arbitraria y sencilla) se continúa utilizando en la actualidad (incluso cuando desde hace más de dos décadas se comprende que en cada núcleo existen subnúcleos con características, conexiones y funciones diferentes). Con técnicas histoquímicas y microscópicas más sofisticadas, se incorporaron otros dos núcleos a la lista (A13 y A14)^{21,22,23,24}. Asimismo, también se describió el grupo A15 en la capa glomerular del bulbo olfatorio²⁵ (más tarde denominado grupo A16) y se añadió un grupo adicional en la retina (A17)²⁶. Más recientemente se han descrito neuronas dopaminérgicas en la corteza cerebral y en el estriado así como en la médula espinal de animales adultos si bien estas neuronas son más abundantes en roedores hasta el día postnatal 90^{27,28}. En la actualidad, la nomenclatura de Hökfelt (de los grupos catecolaminérgicos en el sistema nervioso de roedores)²⁶ continúa siendo la más empleada, e incluso se ha adaptado al cerebro de primates (humano y no humanos), aunque serían necesarios estudios más exhaustivos y detallados de la distribución en primates. Se describen 17 grupos de neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas (A1-A17) y 3 grupos de neuronas adrenérgicas (C1-C3). Los grupos A1-A7 son grupos de neuronas noradrenérgicas (inmunopositivas para Dopamina- β -decarboxilasa, D β H) si bien en la parte dorsomedial de A2 se han evidenciado neuronas dopaminérgicas (TH inmunopositivas). Los grupos A8-A17 contienen neuronas dopaminérgicas.

En base a su localización, las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas serían A8 (área peri y retrorubral), A9 (sustancia negra *pars compacta*) y A10 (área tegmental ventral). A9 y A10 pueden ser subdivididos en regiones de acuerdo a criterios de morfología y localización²⁹ e inmunohistoquímicos^{30,31} y a su grado de susceptibilidad en condiciones patológicas^{32,33}. Las neuronas dopaminérgicas localizadas en el diencefalo corresponden a los grupos A11-A15 que constituyen dos columnas paralelas, dorsal y ventral, en la zona lateral y en niveles rostrocaudales. A11 corresponde al núcleo diencefálico caudal localizado en la zona periventricular tanto en el tálamo como en el hipotálamo y en la sustancia gris periacueductal. A12 corresponde a la zona tuberal localizada en los núcleos periventricular y arcuato del hipotálamo con áreas dorsales y ventrales (A12d y A12v). A13 corresponde a las neuronas dopaminérgicas de la zona incerta. A14 al núcleo periventricular rostral en el que se pueden distinguir una agrupación dorsal a nivel rostral (A14r) y dos agrupaciones dopaminérgicas caudales, una dorsal y otra ventral (A14 dc y A14vc). A15 es un grupo diencefálico disperso con dos agrupaciones: la dorsal localizada inmediatamente ventral al núcleo de la estría terminal y a la comisura blanca anterior (A15d) y la ventral (A15v) dentro del núcleo supraóptico, dorsal al quiasma óptico y que se extiende caudalmente en la parte ventral del hipotálamo hasta el nivel lateral al núcleo A12v. A16 corresponde a las neuronas dopaminérgicas localizadas en el bulbo olfatorio. A17 son neuronas dopaminérgicas localizadas en la retina. Se ha aceptado la existencia de neuronas

dopaminérgicas tanto en la médula espinal como en los derivados telencefálicos (septum, estriado y corteza cerebral).

Médula espinal

Aunque existen variaciones interespecies³⁴, se han descrito cuerpos neuronales inmunopositivos para TH (con resultados negativos cuando se utiliza el anticuerpo anti-dopamina) en el asta dorsal de la médula espinal de roedores. Estas neuronas no exhiben neuritas dirigiéndose al epéndimo³⁵. La inervación dopaminérgica en la médula espinal se limita a las láminas superficiales del asta dorsal (lámina III-V), a la columna intermediolateral del asta lateral en los segmentos torácicos (simpática) y a la lámina X³⁶. Las fibras dopaminérgicas evidenciadas en la médula espinal proceden de A11 (hipotálamo)³⁷ y se ha puesto de manifiesto la presencia de receptores dopaminérgicos D1 y D2³⁸. Los receptores D1 están primariamente localizados en el asta ventral y los receptores D2 en el asta dorsal (láminas II y III) y en las astas laterales tanto en el núcleo intermediolateral a nivel torácico (simpático)³⁹ como a nivel sacro (parasimpático)⁴⁰.

La implicación funcional del sistema dopaminérgico espinal estaría centrada en: i) el control de la función motora⁴¹ fundamentalmente en el sistema autónomo por la inervación de las motoneuronas del núcleo del bulbocavernoso, del núcleo del cremaster y del asta ventral en niveles lumbosacros⁴², que influirían en los reflejos de erección y de copulación; ii) el control de las funciones autonómicas demostrada al inyectar agonistas dopaminérgicos D2 intratecales y desarrollar hipotensión y bradicardia⁴³; y iii) el control-modulación de las vías nociceptivas, sugiriendo que la dopamina inhibe la transmisión nociceptiva⁴⁴, posiblemente a través de sus receptores D2, localizados en las láminas superficiales del asta dorsal (sináptica a nivel toracolumbar y no sináptica, por transmisión de volumen, a nivel cervical)⁴⁵.

Bulbo Raquídeo

De los derivados rombencefálicos solo consideraremos el bulbo raquídeo a nivel del núcleo catecolaminérgico A2, que se corresponde con el complejo del núcleo del tracto solitario. En este núcleo, la mayor parte de las neuronas son noradrenérgicas (D β H positivas). Sin embargo, en la parte medial del núcleo (A2m) continuándose con neuronas del núcleo dorsal del vago (X par craneal) existen neuronas inmunopositivas para TH que son D β H negativas. Estas neuronas serían Dopa-decarboxilasa (DDC) negativas por lo que utilizarían L-DOPA como neurotransmisor⁴⁶. No se han evidenciado neuronas dopaminérgicas ni en el puente ni en el cerebelo.

Mesencéfalo

En los primates, las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas aparecen entre el día 36 y el día 43 de gestación⁴⁷ y los axones TH positivos se evidencian en el estriado en las semanas séptima y octava⁴⁸. Los grupos neuronales dopaminérgicos a nivel mesencefálico son A8, A9 y A10, clasificación basada en su localización pero que por reconstrucciones tridimensionales en la rata⁴⁹ y en el primate⁵⁰ se distinguen subdivisiones en cada uno de ellos. Presentan inmunoreactividad positiva tanto a TH como al transportador sináptico de dopamina⁵¹. También se pueden distinguir neuronas dopaminérgicas en el interior de la sustancia gris periacueductal (SGP/PAG), que sería una extensión caudal de A11. A8 (área peri y retrorrubral) se corresponde con las neuronas supralemniscales caudales a A9 y proyectan rostralmente al estriado. A9 corresponde a la sustancia negra *pars compacta* y en ella pueden distinguirse *a priori* tres subdivisiones: lateral (próxima al cuerpo geniculado medial), ventral (introduciéndose en la sustancia negra *pars reticulata* en forma de digitaciones) y dorsal (aproximándose al núcleo rojo), que en el humano y en el primate se han denominado: lateral, $\alpha+\beta$ y γ ²⁷. Diversos autores han estudiado las subdivisiones de la sustancia negra bien en relación a su disposición morfológica o bien por las características químicas y neuroquímicas de sus neuronas (cantidad de neuromelanina que se incrementa con la edad⁵² y que les hace más vulnerables⁵³, o neuronas calbindina-positivas⁵⁴) o por sus proyecciones^{55, 56}. Estas áreas presentan diferente vulnerabilidad ante la edad en el envejecimiento fisiológico³⁰ o ante la presencia de noxas exógenas o endógenas como en la enfermedad de Parkinson idiopática en humanos⁵⁷ o en el modelo experimental de parkinsonismo en primates³¹. Los axones dopaminérgicos de la sustancia negra se disponen rostrales y dorsomediales formando un haz a través del campo prerubral de Forel, dorsolateralmente al fascículo telencefálico medial que van abandonándolo para inervar el subtálamo, el globo pálido y el estriado.

A10 es grupo de grandes dimensiones, y muy disperso en sentido rostrocaudal y dorsoventral. Es el área tegmental ventral (ATV) en la que se pueden distinguir cinco subdivisiones en sentido caudorostral: interfascicular, núcleo de Edinger-Westphal en el tercer par craneal, linear rostral, núcleo dorsal del rafe y supramamilar. Se ha simplificado la división del núcleo en: i) grupo caudal (A10c) con las tres primeras subdivisiones (interfascicular, núcleo de Edinger-Westphal y linear rostral); ii) grupos ventrales (caudal y rostral): caudal, que corresponde al área tegmental ventral propiamente dicha con dos subdivisiones en paranigral y parabraquial (A10vc) y rostral, que corresponde a la región supramamilar (A10vr); y iii) grupos dorsales (caudal y rostral): caudal, que corresponde a neuronas dopaminérgicas en el núcleo dorsal del rafe (A10dc) y rostral, que corresponde a la región perihabenuar donde las neuronas dopaminérgicas son mas pequeñas, entremezcladas en la estría medular y que se confunden con neuronas dopaminérgicas periventriculares (A10dr)⁵⁸.

Las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas son inmunoreactivas para receptores dopaminérgicos, que están localizados presinápticamente funcionando como autoreceptores⁵⁹ pudiendo controlar la liberación de dopamina no solo en el estriado sino también en la liberación somatodendrítica en la sustancia negra y en el área tegmental ventral⁶⁰. Sin embargo, las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas no exhiben inmunoreactividad para receptores D1 (si las neuronas y terminaciones GABAérgicas en la sustancia negra *pars reticulata* de la proyección de la vía directa estriatonigral)⁶¹.

Derivados diencefálicos

Los grupos dopaminérgicos diencefálicos se evidencian por inmunoreactividad a TH pero no al transportador de dopamina⁶². Constituyen dos columnas de núcleos orientadas rostrocaudalmente (dorsal y ventral), que comprende los grupos A11 a A15. También se han descrito neuronas dopaminérgicas en el área habenular (probablemente las neuronas rostrales de la sustancia gris periacueductal) que recuerdan a las neuronas dopaminérgicas pretectales en no mamíferos⁶³.

A11 es el grupo más caudal y corresponde a una agrupación de células multipolares periventriculares en el diencefalo que se continúa caudalmente en el mes encéfalo. En la región dorsal se dispone medial al fascículo retroflexo. Se localiza medial al fascículo mamilotalámico (que en roedores se puede confundir con las neuronas de A13).

A12 es la agrupación de neuronas dopaminérgicas confinadas a la región magnocelular lateral del núcleo arcuato del hipotálamo. Las neuronas de la subdivisión ventral (A12v) tienen menor expresión de TH que las neuronas de la división dorsal (A12d). Corresponden a neuronas tuberales y periventriculares del hipotálamo intermedio.

A13 esta constituido por un conjunto de neuronas bien agrupadas desde el núcleo dorsomedial del hipotálamo a la zona incerta (ocupando ésta). Estas neuronas se entremezclan y se confunden con los axones dopaminérgicos ascendentes en la parte medial de la cápsula interna.

A14 corresponde al núcleo periventricular rostral dónde aparece en el receso del tercer ventrículo (a nivel del órgano vasculoso de la lámina terminal). Es un núcleo amplio con divisiones rostrales (A14r) y caudales dorsales y caudales ventrales (A14 cd y A14cv). En conjunto conforman el sistema periventricular.

A15 aparece rostralmente a A14 y se extiende caudalmente con dos grupos, uno dorsal (A15d) y uno ventral (A15v). El dorsal, en su parte rostral se encuentra ventral a la estría terminal, y caudalmente ventral a la comisura blanca anterior. El grupo ventral se localiza en la zona supraquiasmática y en el interior del núcleo supraóptico (su subdivisión caudal se sitúa lateral a A12).

Los sistemas dopaminérgicos diencefálicos están implicados en múltiples funciones controlando el sistema endocrino (liberación de hormonas y la reproducción) así como funciones cerebrales superiores en primates. Se pueden distinguir 4 sistemas de proyecciones: i) el sistema periventricular⁶⁴ que está formado esencialmente por las proyecciones de A14 e inerva el lóbulo intermedio de la hipófisis; ii) el sistema tuberoinfundibular y tuberohipofisario constituido por axones de las neuronas de A12 proyectando a la eminencia media y al lóbulo posterior de la hipófisis⁶⁵ (la dopamina es el principal inhibidor de la síntesis de prolactina mediado por receptores D2 en las células lactotropas y por receptores D1 en las neuronas de A12⁶⁶); iii) el sistema incertohipotalámico, con origen en las neuronas de A13 que proyectan a las regiones anteriores, dorsomediales y posteriores del hipotálamo; y iv) el sistema diencefaloespinal con origen en las neuronas de A11 y que proyectan al núcleo dorsal del rafe⁶⁷ y a la médula espinal (asta lateral). Asimismo, los núcleos diencefálicos proyectan a diferentes núcleos talámicos en una distribución topográfica establecida⁶⁸.

Aunque la presencia de receptores dopaminérgicos (D1 y D2) es necesaria para la función hipotalámica^{69, 70}, estudios de autoradiografía y de hibridación *in situ* indican que la localización de receptores en el diencefalo es escasa. Destaca la presencia de receptores D2 en la zona incerta y en la glándula hipofisaria (lóbulos intermedio y anterior)⁷¹, Los receptores D1A/D1 están presentes en diferentes núcleos del hipotálamo⁷² y estudios de hibridación *in situ* revelan que el receptor D1B/D5 se localiza en el núcleo hipotalámico ventromedial⁷³, y diferencialmente D1 y D5 se encuentran en el núcleo supraquiasmático, en el núcleo supraóptico y en el paraventricular⁷⁴. Asimismo, se ha descrito la presencia de receptores D3 en áreas límbicas (cuerpo mamilar lateral, núcleo preóptico magnocelular y cuerpos geniculados medial y lateral)⁷⁵, estando ausente en la glándula hipofisaria⁷⁶. En el núcleo supraóptico los receptores D4 inhiben presinápticamente tanto la transmisión glutamatérgica⁷⁷ como la transmisión GABAérgica⁷⁸.

A16: Neuronas dopaminérgicas en el bulbo olfatorio

Previamente a los estudios del grupo Hökfelt²⁶, al conjunto de neuronas en el bulbo olfatorio se le denominaba grupo A15. Las neuronas dopaminérgicas más rostrales se localizan en el bulbo olfatorio, alrededor de la capa glomerular (se denominan yuxtglomerulares o periglomerulares) aunque se han hallado neuronas TH inmunopositivas en la capa plexiforme externa⁷⁹. También se han localizado neuronas dopaminérgicas en las capas profundas del bulbo olfatorio. Este grupo celular dopaminérgico se extiende caudalmente hasta el núcleo olfatorio anterior (aunque se pueden observar neuronas dopaminérgicas dispersas en la parte ventromedial del núcleo olfatorio anterior e incluso en la corteza frontal medial y en la cíngular anterior). Son neuronas con abundantes campos dendríticos que entran en el glomérulo y rodean a todo el bulbo olfatorio⁸⁰. Se cree que todas las fibras dopaminérgicas en el bulbo olfatorio proceden de

neuronas localizadas en el propio bulbo y no son proyecciones de otros grupos dopaminérgicos porque estudios con trazadores retrógrados en roedores no marcan núcleos dopaminérgicos y tampoco se evidencia inmunopositividad a TH ni en el nervio olfatorio ni en el pedúnculo olfatorio.

El número de neuronas y de fibras dopaminérgicas en el bulbo olfatorio disminuye dramáticamente al ascender en la escala filogenética. Así, cuando hace 40 millones de años, paralelamente a la duplicación del gen que codifica para los pigmentos de los conos en la retina por el que se expandieron el sistema de la visión en tricolor⁸¹ y paralelamente al desarrollo de la comunicación emocional por medio de la expresión facial, el bulbo olfatorio fue regresando en la escala filogenética siendo menor en los primates⁸² y, dentro de los primates, menos desarrollado en los chimpancés y en el ser humano que en los macacos⁸³.

En el bulbo olfatorio hay receptores dopaminérgicos D1, D2 y D3, si bien los receptores D2 son mucho más abundantes que D1 y D3⁸⁴. Los receptores D1 se localizan en las capas plexiforme y granular interna si bien también se han encontrado niveles en la capa glomerular. Las mayores concentraciones de receptores D2 están en la capa glomerular y en el nervio olfatorio. La capa glomerular presenta tanto receptores D2 en estudios autoradiográficos como altas concentraciones de ARNm que codifica para la síntesis del receptor. Los receptores D3 colocalizan con los receptores D2 pero se presentan en menores concentraciones. Los receptores dopaminérgicos están presentes en las capas superficiales así como en las terminales del nervio olfatorio de modo que la dopamina liberada en las células yuxtglomerulares regularía la liberación glutamatérgica de la terminal olfatoria⁸⁵. La dopamina ejerce un control inhibitor en la transmisión olfatoria⁸⁶ si bien mantendría la memoria para los olores⁸⁷. La importancia de la dopamina en el sistema olfatorio se pone de manifiesto porque cuando se deaferentiza el bulbo olfatorio desaparece la inmunopositividad a TH aunque no existe muerte neuronal dopaminérgica⁸⁸. Asimismo, el tratamiento con antagonistas dopaminérgicos mimetiza la deaferentización⁸⁹.

A17: Neuronas dopaminérgicas en la retina

Las células dopaminérgicas de la retina poseen axones cortos y conforman circuitos locales cortos comparables a los circuitos de las células periglomerulares del bulbo olfatorio. Existen dos tipos de neuronas dopaminérgicas en la retina, las amacrinas localizadas en el borde interno de la capa nuclear interna y las neuronas de la capa interplexiforme. Dentro de las neuronas amacrinas, y en razón de su inmunoreactividad, se pueden considerar las neuronas tipo I intensamente marcadas (localizadas en la capa nuclear interna y cuyas dendritas se extienden al estrato 1 de la capa plexiforme interna) y las neuronas tipo II marcadas débilmente (localizadas en la capa nuclear interna, en la capa interplexiforme y en la capa de células ganglionares y cuyos campos dendríticos se extienden al estrato 3 y a las capas 4 y 5 de la plexiforme interna). Las

neuronas amacrinas tipo I y las de la capa interplexiforme son de mayor tamaño que las amacrinas tipo II. Los axones de las neuronas amacrinas se ramifican en las capas 1, 3, 4 y 5 de la capa plexiforme interna tanto en las zonas ON como en las zonas OFF constituyendo un sistema de interneuronas⁹⁰. Las células dopaminérgicas interplexiformes constituirían un sistema de retroalimentación desde la capa interplexiforme a la capa plexiforme externa⁹¹.

Las neuronas dopaminérgicas retinianas de la capa interplexiforme parecen poseer un marcapasos por el que liberan dopamina en su árbol dendrítico de forma tónica⁹², independientemente de haber o no recibido una señal sináptica⁹³. La dopamina puede influir en diferentes etapas del proceso visual bien sea por contacto sináptico o bien por transmisión de volumen (tan característica de la transmisión dopaminérgica)⁹⁴ alcanzando todos los tipos celulares de la retina⁹⁵. Las diferentes funciones de estas neuronas están mediadas por diferentes receptores dopaminérgicos. La localización de los receptores, tanto por hibridación *in situ* como por inmunocitoquímica, corresponde a las zonas distales de la retina dónde no se evidencia inmunoreactividad para TH^{96, 97} lo que corrobora la importancia de la transmisión de volumen en la transmisión dopaminérgica. Los receptores D1 están localizados en las células horizontales, en tres tipos de conos y solo de forma limitada en las células amacrinas⁹⁸. Los receptores D1 mediarían la acción de los conos y bastones sobre las células horizontales y bajo condiciones fotópicas la dopamina modularía los mecanismos retinianos en la codificación rojo-verde⁹⁹. Los receptores D5 se expresan en las células del epitelio pigmentado de la retina incrementando los niveles de AMPc en relación a la luz¹⁰⁰. Así los receptores D1 controlarían los ritmos circadianos ya que afectarían a la función de la glándula pineal¹⁰¹ y que también están expresados en el núcleo supraquiasmático¹⁰², si bien los responsables de la inhibición de la síntesis de melatonina en los fotorreceptores son los receptores D4¹⁰³. En relación a los receptores D2, controlarían tanto la acción motora de la retina como los mecanismos de adaptación a la luz (miosis-midriasis) y de acomodación del cristalino¹⁰⁴.

Tras el tratamiento crónico con MPTP se produce una alteración muy significativa del sistema dopaminérgico retiniano y sus conexiones postsinápticas lo que provoca desestructuración de la transmisión visual escotópica¹⁰⁵. La proyección de los bastones es la más afectada ya que es ahí dónde esta interrumpida la vía de transmisión del impulso visual por la afectación postsináptica de las neuronas amacrinas tipo II, lo cual explica la dificultad de visión nocturna de pacientes parkinsonianos.

Corteza cerebral y estructuras telencefálicas

Ya en 1984, Hökfelt y sus colaboradores describieron neuronas TH inmunopositivas en la corteza cerebral pero en muy pequeña cantidad. En un principio se creyó que solo se trataría de inmunoreactividad transitoria durante el periodo postnatal¹⁰⁶. Sin embargo, el aumento de estudios

y la confirmación de la existencia de neuronas dopaminérgicas telencefálicas en el cerebro de mamíferos pueden tener repercusiones fisiológicas importantes. La región telencefálica dónde se han descrito mayor número de neuronas dopaminérgicas corresponde a la corteza cerebral, tanto en humanos¹⁰⁷ (algunas de las cuales colocaliza con GABA)¹⁰⁸ como en primates y en roedores¹⁰⁹. Estas neuronas suelen ser bipolares con sus dendritas orientadas perpendicularmente a la superficie cerebral. Existen no obstante diferencias entre las especies y mientras en los humanos y primates el mayor número de neuronas dopaminérgicas corticales se localizan en las capas profundas V y VI¹¹⁰, en los roedores se localizan en las capas de II-IV. También en la corteza humana se han descrito neuronas DDC inmunopositivas¹¹¹ que no expresan D β H y que utilizarían L-DOPA como neurotransmisor, o neuronas que expresan diferencialmente TH y DAT¹¹². Asimismo, y aunque se creía que toda la dopamina en el estriado tenía origen extrínseco, se han descrito TH positivas en el estriado de primates¹¹³ y en el de roedores¹¹⁴ cuyo número aumenta en los animales parkinsonizados¹¹⁵. Estas células TH inmunopositivas en el estriado y en la corteza de primates (a diferencia de las neuronas de roedores) no serían neuronas de proyección sino que parece que establecieran circuitos locales correspondiendo a interneuronas, y están presentes activas en estadio prenatales¹¹⁶.

Tipos de proyección dopaminérgica

Los sistemas dopaminérgicos centrales de proyección se han clasificado en tres grandes categorías basados en la longitud de las fibras eferentes dopaminérgicas:

1. Sistemas ultracortos, en los que las neuronas dopaminérgicas tienen interconexiones cortas entre sí. Los sistemas ultracortos son: i) las neuronas interplexiformes tipo amacrinas que interconexionan las capas plexiformes externa e interna de la retina y ii) las neuronas dopaminérgicas interglomerulares del bulbo olfatorio que interconectan las dendritas de las células mitrales localizadas en diferentes glomérulos.

2. Sistemas intermedios, entre los que se encuentran: i) el sistema tuberoinfundibular en el que las neuronas dopaminérgicas tuberohipofisarias proyectan desde los núcleos arcuato y periventricular del hipotálamo al lóbulo intermedio de la hipófisis y a la eminencia media; ii) las neuronas incertohipotalámicas que conectan el hipotálamo dorsal posterior con el hipotálamo dorsal anterior y con los núcleos septales laterales; y iii) el grupo bulbar periventricular que incluye las neuronas dopaminérgicas en el perímetro del núcleo motor dorsal del vago, el núcleo del tracto solitario y las neuronas dispersas de la radiación tegmental de la sustancia gris periacueductal.

3. Sistemas largos, que conectan topográficamente los núcleos mesencefálicos peri y retrurrubral (A8), la sustancia negra *pars compacta* (A9) y el área tegmental ventral (A10) con áreas corticales y otras estructuras subcorticales telencefálicas. A8 y A10 conforman la vía mesocorticolímbica al proyectar a la corteza cerebral límbica (prefrontal medial, cingular, entorrinal

y piriforme) y a otras estructuras límbicas (núcleo *accumbens*, septum, tubérculo olfatorio y complejo amigdalino). La sustancia negra *pars compacta* (A9) proyecta al neostriado (caudado y putamen) y al paleostriado (globo pálido) y al núcleo subtalámico conformando la vía nigroestriada. Existen 2 grandes tractos inmunopositivos para TH: el haz telencefálico medial y la vía nigroestriatal. El haz telencefálico medial es un sistema de conducción robusto que conduce la mayor parte de los axones ascendentes dopaminérgicos y noradrenérgicos desde el puente y el mesencéfalo a las áreas diencefálicas y telencefálicas. La vía nigroestriada define la proyección dopaminérgica con origen en A9 al estriado y camina en la parte medial de la cápsula interna y a través del globo pálido. Otros haces como el haz catecolaminérgico dorsal, el tracto tegmental central, y el tracto catecolaminérgico bulbar conducen esencialmente axones noradrenérgicos y adrenérgicos. Especial mención de los sistemas aferentes a núcleos talámicos que, aunque más cortos, se incluirían en los sistemas largos (desde el mesencéfalo y diencefalo).

Este vasto sistema dopaminérgico en el cerebro de primates indica que su presencia es de gran importancia en las múltiples funciones enumeradas previamente: aprendizaje, acción motora, emoción, recompensa, adicción, motivación y toma de decisiones. En definitiva, la dopamina contribuye al comportamiento de adaptación y a los procesos de anticipación que preparan nuestras acciones voluntarias tanto motoras como mentales.

Sin embargo, y antes de comenzar esta segunda parte, se debe señalar que la dopamina trabaja en íntima interacción con otras aminas, como serotonina y noradrenalina, y con otros neurotransmisores como acetilcolina, GABA y glutamato, de modo que aunque nos centremos en la dopamina, en el sistema nervioso como en el organismo humano, el todo es más que la suma de las partes: la armonía del sistema nervioso no se puede entender sin la perfecta euritmia de todos los sistemas de proyección actuando en consonancia.

Como la mayor parte de los sistemas del organismo, la dopamina como neurotransmisor-neuromodulador tiene umbrales de equilibrio. Pero ¿qué ocurre si alguno de los sistemas dopaminérgicos se aleja del control y se produce desequilibrio?. Cuando la función de las neuronas productoras de dopamina se altera (por aumento o por defecto) y los mecanismos de compensación no son suficientes, la transmisión dopaminérgica en sus órganos diana produce alteraciones postsinápticas que serán responsables de conductas inadecuadas. Así, la disminución de los niveles de dopamina en órganos diana va a desencadenar conductas motoras caracterizadas por la lentitud de movimientos (bradicinesia o acinesia), rigidez, trastornos posturales y temblor de reposo, pero también bradifenia (lentitud de pensar), abulia, alteración de la capacidad de aprendizaje, alteraciones vegetativas, alteraciones del sueño REM, depresión, disminución de la olfacción y disfunción del sistema visual esencialmente en la visión nocturna. El síndrome de disminución dopaminérgica se identifica por excelencia con la enfermedad de

Parkinson y con otros parkinsonismos que cursan con esta sintomatología aunque puedan cursar con otros signos y síntomas por alteración de otros sistemas de neurotransmisión de forma concomitante. Por otra parte, el exceso de niveles de dopamina se asocia con alucinaciones, tics, trastorno obsesivo compulsivo, pensamientos paranoicos, psicosis y predisposición a la adicción. Los niveles de dopamina alterados de forma transitoria son característicos de situaciones como la motivación, el proceso cognitivo, la toma de decisiones o el amor platónico.

Casi todas las alteraciones secundarias a disfunción dopaminérgica (con excepción de las hipotalámicas, retinianas, olfatorias y periféricas) están íntimamente relacionadas con las proyecciones a estructuras telencefálicas (corteza cerebral y ganglios basales). Anatómicamente, dentro de los ganglios basales distinguimos el estriado y los globos pálidos (medial y lateral) e incluimos el núcleo subtalámico de Luys. El estriado sería la parte de los ganglios basales que recibe la información y el globo pálido medial sería el núcleo de salida de los ganglios basales después de haberse procesado la información. El estriado recibe proyecciones masivas excitadoras desde toda la corteza cerebral pero de forma topográfica relacionada con la función concreta a realizar. Estas funciones pueden resumirse en tres funciones básicas: motora, emocional-motivacional y cognitiva-asociativa-ejecutiva. El estriado también recibe proyecciones dopaminérgicas con una distribución funcional desde los núcleos mesencefálicos A8, A9 y A10. Dentro de las diferentes partes de los ganglios basales, la distribución funcional está segregada y existen territorios estriatales, palidales y subtalámicos correspondientes a las tres funciones básicas citadas (motora, emocional-motivacional y cognitiva-asociativa-ejecutiva) en lo que se conoce como la distribución en paralelo.

Las partes del estriado son caudado, putamen y núcleo accumbens. La cabeza y parte anterior del caudado está involucradas en la función cognitiva-asociativa-ejecutiva; la parte ventral de caudado y parte ventral de putamen junto al núcleo accumbens son responsables de las funciones emocionales y motivacionales; y la parte dorsal y posterior de putamen es de carácter eminentemente motor. De igual modo, los globos pálidos medial y lateral y el núcleo subtalámico tienen territorios segregados en sentido dorsoventral y lateromedial: las partes más ventromediales son emocionales y motivacionales; las intermedias son cognitivas-asociativas-ejecutivas; y las regiones dorsolaterales conducen información motora. Los tres territorios del globo pálido medial proyectan de forma funcional diferencial a diferentes núcleos talámicos: la región ventromedial emocional proyecta al núcleo anterior del tálamo; la región intermedia asociativa al núcleo talámico dorsomedial; y la región dorsolateral a los núcleos ventrobasales talámicos. La distribución topográfica entre los ganglios basales y sus conexiones corticales se había establecido por trazadores retrógrados y anterógrados en cerebros de primates y en la actualidad también la hemos podido demostrar en el ser humano *in vivo* gracias a las técnicas de

tensor de difusión con Resonancias Magnéticas humanas¹¹⁷. Es evidente que la conformación anatómica de primates (humanos y no humanos) dista de la que se encuentra en roedores, por lo que a priori, los resultados experimentales obtenidos en roedores no se pueden/no se deben extrapolar directamente al ser humano sino que se han de comprobar también en estudios en primates no humanos.

Al igual que otros sistemas, la idea del movimiento y la idea de cualquier acción (aprendizaje, memoria, cognición o emoción) parte de la voluntad del individuo, de la corteza cerebral que envía sus proyecciones tanto al estriado como al núcleo subtalámico como a los núcleos dopaminérgicos. A su vez, las neuronas dopaminérgicas activadas en el mesencéfalo van a proyectar sobre el estriado para MODULAR la acción y adecuarla a la situación personal del individuo tanto por los estímulos interoceptivos, exteroceptivos así como con la memoria-recuerdos. En el estriado se integra la información y de forma convergente pero en un "sistema de tunelización en paralelo" se transmite al globo pálido medial, cuyas neuronas responsables de dicha acción quedaran inhibidas para conseguir liberar el movimiento o la acción cognitiva o emocional concreta. Las neuronas talámicas excitadoras alcanzan de forma somatotópica y topográfica las neuronas de las áreas de la corteza cerebral frontal correspondientes para liberar-realizar la acción concreta deseada: motora, Áreas Premotora y Motora; emocional-motivacional, Área Cingular y Corteza Orbitofrontal; y cognitiva-asociativa-ejecutiva, Corteza Prefrontal Dorsolateral.

¿Cómo hemos llegado a conocer el papel de la dopamina en el estado de salud? Primero es esencial entender que las proyecciones dopaminérgicas son numerosas y que el papel de este neurotransmisor es un papel modulador cuyos efectos dependen del tipo de información que sea procesada en cada estructura inervada por la dopamina (de sus conexiones aferentes y eferentes).

Todo lo que conocemos ha sido fundamentalmente evidenciado por estudios en individuos (humanos y animales de experimentación) que presentaban patología. La investigación básica ha sido esencial para entender la fisiopatología de los sistemas de proyección dopaminérgica, y su conocimiento ha permitido mejorar el tratamiento de enfermedades neurológicas y mentales de gran incidencia en la población. Así, estos circuitos han sido bien desarrollados a partir del descubrimiento fortuito en 1989 de una proneurotoxina, el 1-metil,4-fenil,1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). La sagacidad de un neurólogo, William Langston, que recibió en la puerta de urgencias a varios individuos (adultos muy jóvenes) con sintomatología parkinsoniana, le hizo indagar sobre las características comunes de estos pacientes¹¹⁸. Langston encontró que todos provenían de la misma zona de residencia, que todos eran drogadictos y que todos tenían el mismo proveedor de droga (camello). Consiguió la droga, que resultó ser cocaína adulterada con una meperidina, el

MPTP, y que administrada a los humanos (y a primates y a roedores) ataca y destruye casi de manera específica a la población dopaminérgica desencadenando la sintomatología parkinsoniana. Llamaba la atención que si bien muchos individuos se habían administrado la droga adulterada solo unos pocos fueron susceptibles a sus efectos deletéreos. Esto hizo creer que existía una predisposición genética para desarrollar este tipo de enfermedades, no solo parkinsonismo sino también la adicción a drogas: tener una predisposición genética no significa que se va a desarrollar la enfermedad de forma segura, está no desarrollará si no dan las circunstancias medioambientales (la exposición a tóxicos o la pérdida de factores de protección) que desencadenen la muerte neuronal necesaria para alcanzar el umbral de los síntomas clínicos¹¹⁹.

CONTROL MOTOR

La abundante presencia de dopamina en los ganglios basales la implicó desde su descubrimiento en el control motor y pronto se confirmó la pérdida de niveles dopaminérgicos en los ganglios basales de pacientes parkinsonianos¹²⁰. La respuesta a la administración de L-DOPA confirmó esta teoría¹²¹.

Las alteraciones motoras propias del parkinsonismo secundarias al déficit en la proyección dopaminérgica desde la sustancia negra *pars compacta* al estriado (esencialmente a la parte dorsal del putamen) han sido determinantes para el conocimiento de la fisiología de los ganglios basales y su distribución topográfica y somatotópica¹²². La proyección dopaminérgica al estriado hace diana sobre dos tipos de receptores dopaminérgicos que están segregados en dos vías: directa e indirecta. El receptor dopaminérgico D1 (relacionado con el neuromodulador sustancia-P) está presente en las neuronas de proyección de la vía directa que sinaptan con el globo pálido medial. El receptor dopaminérgico D2 (relacionado con el neuromodulador encefalina) está presente en las neuronas de proyección de la vía indirecta que sinaptan con el globo pálido lateral. La dopamina activa las neuronas postsinápticas de la vía directa e inhibe a las neuronas de la vía indirecta. Las neuronas responsables del movimiento deseado en el pálido medial quedarán inhibidas y al no inhibir a las neuronas talámicas, éstas proyectarán al Área Motora Primaria y liberarán el movimiento. Así, es el equilibrio que procura la dopamina en estas dos vías junto a la vía hiperdirecta que llega directamente al núcleo subtalámico, el que asegura la realización correcta del movimiento con la fuerza, velocidad, dirección y sentidos planificados por el Área Motora Suplementaria.

Cuando las neuronas dopaminérgicas mueren, el sistema se desequilibra y se produce un aumento de la actividad del núcleo subtalámico¹²³ y del globo pálido medial¹²⁴, cuya proyección inhibe fuertemente las neuronas talámicas que no son capaces de liberar el movimiento en el Área Motora Primaria y el individuo no puede ejecutar el movimiento deseado (bradicinesia-acinesia).

Esta misma situación ocurre en los sistemas emocional-motivacional y cognitivo-asociativo-ejecutivo por lo que los pacientes parkinsonianos presentan también labilidad emocional y bradifenia. La interrupción de la hiperactividad del globo pálido medial por lesión subtalámica¹²⁵ o el tratamiento con agonistas dopaminérgicos libera de nuevo el movimiento¹²⁶¹²⁷¹²⁸¹²⁹.

EMOCIONES

El sustrato neuronal de la emoción, el denominado sistema límbico (situado alrededor del cuerpo caloso y rostral al tronco del encéfalo) fue propuesto por Paul Broca dos años de fallecer y lo denominó "*grand lobe limbique*"¹³⁰. Más tarde, Cajal, en el inicio del siglo XX, incluyó el septum, la amígdala, el hipotálamo, el núcleo anterior del tálamo y la región ventral de los ganglios basales¹³¹. Los resultados de análisis de pacientes con lesiones focales en diferentes áreas de la corteza cingular junto a los resultados de investigadores previos condujo a establecer el circuito de Papez (1937): comenzaba en la corteza cerebral cingular estimulada desde áreas sensoriales primarias, proyectaba al hipocampo (hoy sabemos que es hacia la corteza entorrinal) y de ahí al cuerpo mamilar el cual a través del haz mamilotalámico envía la información al núcleo anterior del tálamo, y de ahí a la corteza cingular anterior, cerrando el circuito y relacionando el mundo exterior con el mundo interior y la emoción¹³². Una década más tarde, Yakovlev (1948) con perspectiva filogenética, estructura el circuito de Papez en tres niveles: i) el más antiguo, que controla la actividad autonómica (hipotálamo y sustancia gris periacueductal); ii) el intermedio en sentido filogenético, que controla la motivación, la personalidad y la emoción (las regiones ventrales de los ganglios basales); y iii) el aspecto más evolucionado, que se encarga del procesamiento sensorial y motor, las praxias, las gnosias y el lenguaje (los aspectos abstractos de la cognición) (constituido por la corteza cerebral)¹³³. Maclean, integrando todos los conocimientos lo denominó sistema límbico y lo denominó cerebro visceral dividiéndolo en tres sistemas¹³⁴: i) sistema amigdalino, como interfase entre el mundo exterior e interior e indicando la valencia emocional de diferentes estímulos para cada individuo (de acuerdo a su experiencia), responsable de las conductas instintivas de supervivencia: defensa-lucha, miedo-huida, alimento y comportamiento sexual; ii) el sistema septal, relacionado con la memoria y la socialización; y iii) el sistema tálamo-cingular, que comunica el tálamo a la corteza que controla a la amígdala y al septum y por lo tanto controla las emociones más humanas¹³⁵. Años más tarde, según Marsel Mesulam se desarrollan dos cinturas paralímbicas¹³⁶: A. la de origen arquicortical del hipocampo, que se expande al parahipocampo y a la corteza retroesplenial, está relacionada con la memoria, la atención y la motivación; y B. la de origen paleocortical, que implica la corteza insular, orbitofrontal, infralímbica, parahipocampal anterior y la amígdala, y está relacionada con los instintos en una dicotomía de aversión-atracción. Estas dos cinturas paralímbicas corresponden al circuito cortico-estriato-cortical del sistema límbico (emocional-motivacional) que son esenciales para que el organismo

interactúe con el ambiente y responda adecuadamente a las circunstancias en cada momento. Nuevamente, el sistema dopaminérgico a nivel cortical y a nivel subcortical (estriatal, hipocampo y amígdala) va a modular el control de este circuito. Así, el déficit de dopamina provoca disminución de la esfera emocional (fisiopatología de la depresión y el trastorno bipolar), y el exceso de dopamina contribuye a la falta de control del exceso de la misma (esquizofrenia). En humanos se ha demostrado que son las regiones estriatales anteriores y ventrales (accumbens y áreas ventrales de caudado y putamen) las que están en relación con las emociones, con la depresión y la euforia¹³⁷.

MOTIVACIÓN

La motivación se define como el deseo o la necesidad de actuar. Similar a las emociones, el substrato neuronal de la motivación y de la facilitación de la conducta depende de la actividad dopaminérgica del área tegmental ventral (A10) y sus proyecciones mesocorticolímbicas (con diana en la corteza cerebral y en el núcleo accumbens). El núcleo accumbens (estriado ventral) recibe proyecciones masivas desde la Corteza Prefrontal Orbitofrontal y desde el Área Cingular anterior, y proyecta tanto al pálido ventral como a la amígdala, pero su acción está modulada por la proyección dopaminérgica¹³⁸. Como veíamos en paralelo en el circuito motor, la información motivacional converge desde la corteza cerebral (Área Cingular Anterior) en el núcleo accumbens dónde se codifica e integra la intensidad de la motivación y se transmite a la amígdala para modificar la respuesta de los centros hipotalámicos y autonómicos del tronco del encéfalo (que son la expresión de la emoción). Asimismo, el núcleo accumbens proyecta al pálido ventral y al área tegmental ventral por lo que se crea un circuito en actividad reverberante que permite mantener incentivado temporalmente el estado de motivación (la plasticidad heterosináptica)¹³⁹. Sin embargo, este circuito reverberante puede ser modulado por el valor de la recompensa del estímulo que queda estipulado tanto por las aferencias al núcleo accumbens desde la corteza cerebral, que ha sido informada desde el pálido medial a través del tálamo. Así, el Área Cingular Anterior, en cada momento tiene (debe tener) el control de los tipos de respuesta de acuerdo a la información que actualiza constantemente (incluso durante la duración de la respuesta) y de acuerdo a la implicación de sistemas hipocampales de rememoración de recuerdos de hechos vividos previamente.

La abulia (del griego boul, deseo) se define como pérdida de motivación (o incapacidad de decidir), disminución de la actividad motora espontánea, pérdida de espontaneidad, lenguaje monótono y latencias de respuesta exageradas, falta de atención, distractibilidad, incapacidad para completar tareas y lentitud mental (bradifenia)¹⁴⁰. Existen varios síndromes con pérdida de motivación que suponen un espectro desde la bradifenia y la apatía hasta el mutismo acinético, pasando por la acinesia psíquica¹⁴¹. El papel de la dopamina en estas situaciones se demuestra

cuando al tratar a pacientes (no parkinsonianos) con levodopa-carbidopa o agonistas dopaminérgicos, estos mejoran los síntomas motivacionales y afectivos¹⁴².

RECOMPENSA

Las señales de recompensa también implican al circuito cortico-estriato-cortical ventral y están íntimamente relacionadas con la activación de la corteza Prefrontal Orbitofrontal. A diferencia de las neuronas de la corteza Prefrontal Dorsolateral y Ventrolateral que están relacionadas con la orientación espacial o con la forma de los objetos (el donde y el que, respectivamente), en la corteza Orbitofrontal se integra la información del porque: la razón de porque entender el ambiente o la razón para actuar de una determinada manera u otra¹⁴³. Esta actividad, también modulada por la proyección dopaminérgica desde el Área Tegmental Ventral (A10), estaría relacionada con la transmisión transináptica en el circuito cortico-estriato-cortical, dónde el núcleo accumbens interfiere con la amígdala y con la información desde la corteza parahipocampal anterior.

Las neuronas de la corteza Orbitofrontal discriminan específicamente los diferentes estímulos y hay una distribución topográfica especializada (olores o sabores)¹⁴⁴, a diferencia de la transmisión dopaminérgica que responde por igual a todos los estímulos. Las neuronas dopaminérgicas que se activan ante la presencia de un estímulo condicionado que se ha relacionado previamente con la recompensa, no se activan con otro estímulo si antes no se ha condicionado la recompensa (aunque la tengan); asimismo, si se exponen al estímulo condicionado y no reciben la recompensa, la actividad de las neuronas dopaminérgicas se deprime¹⁴⁵. Estos mecanismos que son particulares de las neuronas dopaminérgicas tienen gran importancia para entender la adicción y sus efectos secundarios deletéreos.

APRENDIZAJE

En la misma línea de mecanismos de respuesta dopaminérgica, la recompensa tiene gran importancia en los procesos de aprendizaje. El aprendizaje es mayor cuando existe recompensa, y es mayor si la recompensa es inesperada: la sorpresa de la recompensa refuerza el aprendizaje¹⁴⁶. Existen diferentes tipos de aprendizaje. El tipo de aprendizaje mediado por dopamina en el estriado es instrumental-procedural, no semántico, y es esencial en el aprendizaje de hábitos. La respuesta dopaminérgica, como ocurre en la recompensa, es inespecífica y proyecta al estriado y a la corteza cerebral aumentando la potenciación a largo plazo. Teniendo en cuenta que el aprendizaje correcto debe ser discriminativo, la base anatómica-funcional la encontramos a nivel postsináptico en los circuitos intraestriatales y corticoestriatales y en la transmisión transináptica dentro de ellos (dónde existe una topografía funcional y somatotópica

exquisita). Estos circuitos estriatales son esenciales ya que su interrupción ralentiza el proceso de aprendizaje discriminativo en monos¹⁴⁷.

El aprendizaje, además, permite discriminar entre diferentes estímulos y su significado: tuneliza y discrimina. Una patología frecuente que involucra a los 3 circuitos de proyección cortico-estriato-cortical es el trastorno obsesivo compulsivo. Se caracteriza por ideas intrusivas y comportamientos rutinarios compulsivos en los que señales externas anodinas conducen a percepciones erróneas indicando que algo es inadecuado y le amenaza provocando ansiedad, tensión emocional y alteraciones ejecutivas¹⁴⁸. En esta situación, además de alteración serotoninérgica, existe desestructuración de la actividad de la cabeza del núcleo caudado donde confluyen las conexiones orbitofrontales, cingulares y prefrontales dorsolaterales, que están hiperactivas. La repetición del acto compulsivo libera la ansiedad (y puede ser en sí mismo una recompensa) pero el individuo es incapaz de discriminar que el estímulo ha dejado de ser peligroso y continúan activados el Área Cingular Anterior y la cabeza del núcleo caudado¹⁴⁹.

DROGADICCIÓN

La adicción a drogas, o la adicción en general, comienza con el abuso de drogas de forma voluntaria: un individuo decide conscientemente usar drogas. Entre las drogas no solo debemos considerar las drogas ilegales sino también el alcohol, el tabaco, o los comportamientos compulsivos que implican al juego, a la comida o al sexo, y que escapan al control de su voluntad según los códigos morales, sociales o personales de cada individuo (y de la sociedad).

Las drogas constituyen en sí mismas una recompensa "inmediata" ya que activan los mismos mecanismos neuronales que los procesos naturales de recompensa, pero a su vez comprometen a los mecanismos naturales de recompensa influidos por el comportamiento. A diferencia de las recompensas naturales que han de llegar a través de los sentidos y las áreas corticales sensitivas primarias para extraer recompensa de cada estímulo periférico, las drogas entran directamente al torrente sanguíneo y alcanzan los receptores dopaminérgicos de las dianas de los circuitos de recompensa. Su límite es solo su toxicidad y sus mecanismos permiten respuestas cerebrales más inmediatas y potentes que las recompensas obtenidas por la estimulación sensorial¹⁵⁰.

Las drogas, al interferir con el funcionamiento normal del cerebro y potenciar sentimientos de placer intensos y rápidos, tienen efectos duraderos sobre el metabolismo y la actividad del cerebro. Estos cambios en el cerebro convierten el abuso de drogas en adicción, desencadenando una enfermedad crónica e irremediablemente recurrente. Los cambios cerebrales, en gran parte en el sistema de transmisión dopaminérgica, provocan un comportamiento "necesariamente" compulsivo que precisa tratamiento; sobre todo en adicción a psicoestimulantes como la cocaína (los efectos sobre la nicotina y el alcohol pueden tener otros mecanismos)¹⁵¹. Los

psicoestimulantes actúan activando la transmisión dopaminérgica en el núcleo accumbens y desencadenando estados de euforia y bienestar. La exposición repetida a la droga desencadena la habituación y necesidad compulsiva de la recompensa, y cada vez se precisan mayores cantidades de droga (tolerancia). Los drogadictos entran en estados de dependencia tanto psíquica como física con consecuencias nefastas para el propio individuo, para la familia y para la sociedad. La explicación de la habituación (neuroadaptación) y dependencia es que en individuos adictos existe una reducción de la transmisión dopaminérgica intrínseca en el sistema mesocorticolímbico¹⁵² y el individuo necesita cada vez más droga para mantener los mismos efectos en el organismo. La retirada inicial de drogas en adictos provoca una reducción de la excitabilidad de los sistemas de recompensa y un aumento del umbral para conseguir la recompensa, necesitando cada vez más aporte de droga¹⁵³. Estudios de PET de individuos adictos presentan una disminución significativa de receptores dopaminérgicos en el cerebro anterior (estriado ventral y corteza orbitofrontal y cingular) con disminución de la actividad en el Área Cingular Anterior¹⁵⁴¹⁵⁵. Estos cambios perduran meses después de haber superado la adicción y no haberse expuesto a drogas¹⁵⁶. Pero, además, estos cambios estructurales en la transmisión dopaminérgica cerebral en los circuitos cortico-estriato-corticales (en relación con la amígdala y la expresión vegetativa) son responsables también del síndrome de abstinencia. Todos estos resultados hallados en humanos dejaban la incógnita de si la disminución de receptores dopaminérgicos era una causa o consecuencia de la adicción. Recientemente se ha demostrado, en ratas¹⁵⁷, en monos¹⁵⁸ y en humanos¹⁵⁹ que la vulnerabilidad a la adicción está en íntima relación con la menor densidad de receptores dopaminérgicos D2 (sobre todo en el estriado ventral)¹⁶⁰ por lo que hay individuos más predispuestos-vulnerables a la adicción (que en primates suelen ser los dominados)¹⁶¹.

El consumo de drogas de forma crónica no solo cambia la transmisión dopaminérgica y provoca cambios estructurales en el sistema de recompensa, otros circuitos cortico-estriato-corticales también se afectan y los individuos dejan de controlar voluntariamente los impulsos siendo incapaces de llevar a cabo un proceso de toma de decisiones en libertad (moviéndose únicamente por pulsiones que escapan al dominio cortical característico del ser humano). Estos individuos quedan a expensas del sistema dopaminérgico subcortical y es necesario un tratamiento de deshabituación intenso que reestructure el equilibrio dopaminérgico en umbrales aceptables. Aunque los cambios estructurales permanezcan, estos individuos solo podrán restablecer un mínimo aceptable de control si exhiben una voluntad y una disciplina férreas. De esto dependerá, su susceptibilidad individual pero también la fortaleza de los circuitos frontoestriales (de control de las pulsiones) que haya desarrollado previamente durante su vida.

Se debe tener en cuenta que la acción dopaminérgica en el núcleo accumbens (y su transmisión a la amígdala) es esencial en los procesos de aprendizaje procedural o instrumental,

pero lo es también en el aprendizaje de tipo Pavloviano en el que los cambios, de forma asociativa, se producen sin la presencia del estímulo¹⁶². De modo que la sola exposición a factores ambientales concomitantes presentes durante el periodo de adicción puede provocar los síntomas del síndrome de abstinencia y el deseo-necesidad imperioso de consumir droga¹⁶³, por ello durante la deshabituación de la adicción es importante que los individuos eviten el contacto con agentes o situaciones ambientales relacionadas con su proceso de adicción¹⁶⁴.

Se necesitan mas programas de divulgación entre la población general sobre el funcionamiento básico del cerebro y las consecuencias del abuso de drogas porque según resultados de una investigación sobre prevención financiada por el NIDA (Instituto Nacional de Drogadicción de Estados Unidos dirigido por la Doctora Nora Volkow) indican que los programas integrales de prevención que involucran a las instituciones educativas, a la familia, y a los medios de comunicación son eficaces en reducir el abuso de drogas entre la población más vulnerable: los adolescentes.

Todavía queda mucho por conocer sobre el funcionamiento de la transmisión dopaminérgica cerebral pero la utilización de nuevas tecnologías puede brindarnos nuevos datos. Destacaría la aplicación de terapia génica o el empleo de inhibición del RNA de transferencia para silenciar los receptores dopaminérgicos hiperexpresados en la drogodependencia, pero también la aplicación de técnicas de neuroimagen funcionales in vivo como el PET que identificará la realidad de la transmisión dopaminérgica en la salud y en la enfermedad para conocer más exactamente la fisiopatología de enfermedades neurológicas y mentales que además permita explorar y proponer nuevas estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares.

TOMA de DECISIONES

Por ultimo, que no menos importante, quisiera remarcar que todos y cada uno (humanos y animales) pasamos los días y las horas de nuestra vida teniendo que tomar decisiones. La toma de decisiones es un proceso durante el que un individuo debe escoger entre dos o más alternativas. Una decisión puede variar en trascendencia: pueden ser definitivas o pueden tener importancia relativa, pero el proceso es el mismo, e implica a la proyección dopaminérgica mesocorticolímbica en el circuito cognitivo-asociativo-ejecutivo: corteza cerebral Prefrontal Dorsolateral y la integridad de las conexiones con el núcleo caudado. Este circuito controla los procesos ejecutivos y se exige su integridad: en la memoria de trabajo o memoria operativa, en el análisis y en la discriminación (intra y extradimensional) de las diferentes alternativas, y en el control de la inhibición de lo que no conviene realizar/pensar y por último en la ejecución de la decisión.

El proceso de toma de decisiones comienza con el reconocimiento de que nos enfrentamos a la dicotomía y se necesita tomar una decisión (la disparidad entre un estado real en un momento dado y un estado deseado que es diferente) encaminada a un objetivo claro y concreto. En ese momento se han de identificar los criterios que sean importantes para la toma de la decisión, pero todos estos criterios pueden no tener la misma importancia y es preciso ponderarlos para priorizar un criterio u otro. También se han de valorar las alternativas posibles y no olvidar las consecuencias que podría tener el tomar una decisión u otra (no es posible predecir los resultados con toda precisión). Una vez conocidas todas las prerrogativas se ha de proceder a elegir/seleccionar la alternativa más adecuada. Evidentemente, para elegir bien hay que tener en cuenta la experiencia previa y el buen juicio que implican sentido común, madurez, y habilidad de razonamiento. Es decir, la toma de decisiones es un proceso cortical que implica los circuitos cortico-estriato-corticales modulados por dopamina, que exige que las estructuras cerebrales estén bien desarrolladas con conexiones intactas y equilibradas (al menos equilibradas dentro de los umbrales de equilibrio aceptables).

A pesar de que la mente humana es compleja (más que la memoria) y muchas veces impredecible, por estar influida por los estados de ánimo, los sentimientos, el nivel de alerta, la percepción, se cree que existen seis tipos de individuos con comportamientos predecibles según la prioridad de sus criterios morales, sociales o personales al tomar decisiones¹⁶⁵:

1) prioridad estética: individuos cuyos objetivos se dirigen a obtener y disfrutar de la armonía bien personal o bien externa. Destaca entre los arquitectos, los escritores y los artistas.

2) prioridad social: personas con actitud altruista y amable, que no escatiman en decidir ofrecer su tiempo para beneficio de otros, entendiendo que ese retorno positivo ya es recompensa. Destaca en la clase médica (no todos, pero casi todos, sobre todo en los primeros años de ejercicio).

3) prioridad teórica: persiguen buscar, conocer y entender la verdad dentro de la racionalidad. Destaca en Profesores de Universidad tradicionales, en filósofos y en investigadores.

4) prioridad económica o utilitaria: solo interesados en lo práctico (su objetivo es conseguir una recompensa de dinero, de recursos, de tiempo, de posición). Muy presente en los hombres de negocios y corredores de bolsa.

5) prioridad política: individuos con orientación individualista, pretenden obtener el poder, la influencia y el control. Muy evidente entre la clase política (de todo tipo).

6) prioridad tradicional o religiosa: encuentran su pasión en la experiencia espiritual y la buscan a través de la dedicación y entrega a sus ideales. La advertimos en cooperantes y en religiosos vocacionales.

Estos criterios de prioridad en el proceso de toma de decisiones se van "grabando" desde la infancia en la corteza cerebral Orbitofrontal y dirigen las decisiones de cada individuo. Generalmente, estos criterios se construyen en cada individuo desde el nacimiento y a lo largo de la vida por la educación y la formación recibidas pero también por las circunstancias de cada historia personal. De todos modos, cada individuo ha de tener el buen juicio para recoger toda la información necesaria, saber identificar lo prioritario, valorarlo según sus criterios de prioridad y tener el valor de elegir "con claridad" incluso cuando conlleva un riesgo. Toda elección exige una renuncia y tiene consecuencias: se admite que la capacidad para aceptar la responsabilidad de las consecuencias de una decisión (sea buena o mala) separa a las personas ordinarias de las excelentes.

Parafraseando a Baltasar Gracián en el aforismo 51 de "El arte de la prudencia"¹⁶⁶: *"Saber elegir. Vivir es saber elegir. Se necesita buen gusto y un juicio rectísimo, pues no son suficientes el estudio y la inteligencia. No hay perfección dónde no hay elección. Ella tiene dos ventajas: poder escoger y elegir lo mejor. Muchos con una inteligencia rica y sutil, con un juicio riguroso, estudiosos y de cultura amena se pierden cuando tienen que elegir. Siempre se casan con lo peor, tanto que parecen hacer ostentación de equivocarse. Por ello, este, saber elegir, es uno de los máximos dones del cielo".*

Pero saber elegir no es solo un don del cielo: si que exige haber tenido una herencia genética mínima adecuada, pero ha de estar acompañada de una educación y formación que permitan el equilibrio físico y mental dónde se hayan construido-esculpido los criterios de prioridad pertinentes en la corteza cerebral. Y además, es esencial disfrutar una vida sana (alejada de tóxicos) para, durante mucho tiempo, mantener intactos y en equilibrio los circuitos cortico-estriato-corticales bien modulados por esa molécula "tan importante" llamada dopamina.

Muchas gracias.

REFERENCIAS

- ¹ Ramón y Cajal S. Fundamentos racionales y condiciones técnicas de la investigación biológica: discurso de recepción pública leído ante la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (5 de diciembre de 1897). Imprenta L. Aguado, Madrid. 1897.
- ² Roe DL. The discovery of dopamine's physiological importance. *Brain Res Bull* 1999; 50:375-376.
- ³ Carlsson A. Treatment of Parkinson's with L-DOPA. The early discovery phase, and a comment on current problems. *J Neural Transm* 2002; 109:777-787.
- ⁴ Carlsson A, Waldeck B. A fluorimetric method for the determination of dopamine (3-hydroxytyramine). *Acta Physiol Scand* 1958; 44:293-298.
- ⁵ Bertler A, Rosengren E. Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues. *Experientia* 1959; 15:10-23.
- ⁶ De Camilli P, Carew JT. Nobel Celebrates the Neurosciences: Modulatory Signaling in the Brain. *Cell* 2000; 103:829-833.
- ⁷ Jay TM. Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 375-90.
- ⁸ Bassareo V, Di Chiara G. Differential influence of associative and nonassociative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum. *J Neurosci* 1997; 17:851-861.
- ⁹ Blackburn JR, Pfaus JG, Phillips AG. Dopamine functions in appetitive and defensive behaviours. *Prog Neurobiol* 1992; 39:247-279.
- ¹⁰ Panksepp J. *Affective neuroscience: the foundations of human and animal emotions*. New York: Oxford University Press. 53-55.
- ¹¹ Deco G, Rolls ET. Attention and working memory: a dynamical model of neuronal act in the prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 2003; 18:2374-2390.
- ¹² Ahn S, Phillips AG. Dopaminergic correlates of sensory-specific satiety in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of the rat. *J Neurosci* 1999; 19:RC29:1-6.
- ¹³ Fiorino DF, Cury A, Phillips AG. Dynamic changes in nucleus accumbens dopamine efflux during the Coodlidge effect in male rats. *J Neurosci* 1997; 17:4849-4855.
- ¹⁴ Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Rev* 1998; 28:309-369.
- ¹⁵ Fibiger HC. Role of catecholamine transmitters in reward systems: implications for the neurobiology of affect. In: Orelund E, ed. *Brain Reward Systems and Abuse*. New York: New York Press. 61-74.
- ¹⁶ Corominas-Roso M., Roncero C, Bruguera E, Casas M. The dopaminergic system and addictions. *Rev Neurol*. 2007; 44:23-31.
- ¹⁷ Smeets WJAJ, González A. Catecholamine systems in the brain of vertebrates: new perspectives through a comparative approach. *Brain Res Rev* 2000; 33:308-379.
- ¹⁸ Berger B, Gaspar P, Verney C. Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: unexpected differences between rodents and primates. *Trends Neurosci* 1991; 14:21-27.
- ¹⁹ Dahlström A, Fuxe K. Evidence of the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neuron. *Acta Physiol Scand* 1964; 62 Suppl 232:1-55.
- ²⁰ Falck B, Hillarp NA, Thieme G, Torp A. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *J Histochem Cytochem*. 1962; 10:348-354.
- ²¹ Fuxe K, Hökfelt T. Catecholamines in the hypothalamus and the pituitary gland. In: Ganong WF, Martini L. eds. *Frontiers in Neuroendocrinology*. Oxford: Oxford University Press 1969; 47-96.
- ²² Björklund A, Moore RY, Nolin A, Stenevi U. The organization of tubero-hypophyseal and reticulohypothalamic catecholamine neuron systems in the rat brain. *Brain Res* 1973; 51:171-191.
- ²³ Hökfelt T, Johansson O, Fuxe K, Goldstein M, Park D. Immunohistochemical studies on the localization and distribution of monoamine neurons systems in the rat brain. I. Tyrosine hydroxylase in the mesencephalon and diencephalon. *Med Biol* 1976; 54:427-453.
- ²⁴ Hökfelt T, Johansson O, Fuxe K, Goldstein M, Park D. Immunohistochemical studies on the localization and distribution of monoamine neurons systems in the rat brain. II. Tyrosine hydroxylase in the telencephalon. *Med Biol* 1976; 55:21-40.
- ²⁵ Halász N, Ljungdahl A, Hökfelt T, Johansson O, Goldstein M, Park D, Biberfeld P. Transmitter histochemistry of the olfactory bulb. I. Immunocytochemical localization of monoamine synthesizing enzymes. Support for intrabulbar, periglomerular dopamine neurons. *Brain Res* 1977; 126:455-474.
- ²⁶ Hökfelt T, Martensson R, Björklund A, Kleinau S, Goldstein M. Distributional maps of tyrosine-hydroxylase-immunoreactive neurons in the rat brain. In: Björklund A, Hökfelt T eds. *Handbook of Chemical Neuroanatomy, Vol 2: Classical Transmitters in the CNS, Part I*. Amsterdam: Elsevier Science Pub. 1984; 277-379.
- ²⁷ Pindzola RR, Ho RH, Martin GF. Development of catecholaminergic projections to the spinal cord in the North American opossum, *Didelphis virginiana*. *J Comp Neurol*. 1990; 294:399-417.
- ²⁸ Marín F, Herrero MT, Vyas Sh, Puelles L. Ontogeny of tyrosine hydroxylase mRNA expression in mid- and forebrain: neuromeric pattern and novel positive regions. *Dev Dyn*. 2005; 234:709-717.
- ²⁹ Olszewski J, Baxter D. *Cytoarchitecture of the Human Brain Stem*. Basel: Karger. 1954.
- ³⁰ Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1988; 334:345-348.

-
- ³¹ German DC, Ng MC, Liang CL, McMahon A, Iacopino AM. Calbindin-D28k in nerve cell nuclei. *Neuroscience* 1997; 8:735-743.
- ³² Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-22301.
- ³³ Herrero MT, Hirsch EC, Kastner A, Ruberg M, Luquin MR, Laguna J, Javoy-Agud F, Obeso JA, Agud Y. Does neuromelanin contribute to the vulnerability of catecholaminergic neurons in monkeys intoxicated with MPTP? *Neuroscience* 1993; 56:499-511.
- ³⁴ Holstege JC, Van Dijken H, Buijs RM, Goedknecht H, Gosens T, Bongers CMH. Distribution of dopamine immunoreactivity in the rat, cat, and monkey spinal cord. *J Comp Neurol* 1996; 376:631-652.
- ³⁵ Mouchet P, Manier M, Diel M, Feuerstein C, Berod A, Areluison M, Denoroy L, Thibault J. Immunohistochemical study of catecholaminergic cell bodies in the rat spinal cord. *Brain Res Bull* 1986; 16:341-353.
- ³⁶ Mouchet P, Manier M, Feuerstein C. Immunohistochemical study of the catecholaminergic innervation of the spinal cord of the rat using specific antibodies against dopamine and noradrenaline. *J Chem Neuroanat* 1992; 5:427-440.
- ³⁷ Skagerberg G, Lindvall O. Organization of diencephalic dopamine neurons projecting to the spinal cord in the rat. *Brain Res* 1985; 342:340-351.
- ³⁸ Dubois A, Savasta M, Curet O, Scatton B. Autoradiographic distribution of the D1 agonist [H]SKF 38393 in the rat brain and spinal cord. Comparison with the distribution of D2 dopamine receptors. *Neuroscience* 1986; 19:125-137.
- ³⁹ Ridet JL, sandillon F, Rajaofreata N, Geffard M, Privat A. Spinal dopaminergic system of the rat: light and electron microscopic study using an antiserum against dopamine, with particular emphasis on synaptic incidence. *Brain Res* 1992; 598:233-241.
- ⁴⁰ Van Dijken H, Dijk J, Voorn P, Holstege JC. Localization of dopamine D2 receptor in rat spinal cord identified with immunohistochemistry and in situ hybridization. *Eur J Neurosci* 1996; 8:621-628.
- ⁴¹ Barbeau H, Rossignol S. Initiation and modulation of the locomotor pattern in the adult chronic spinal cat by noradrenergic, serotonergic and dopaminergic drugs. *Brain Res* 1991; 546:250-260.
- ⁴² Pehek EA, Thompson JT, Hull EM. The effects of intrathecal administration of the dopamine agonist apomorphine on penile reflexes and copulation in the male rat. *Psychopharmacology* 1989; 99:304-308.
- ⁴³ Pellissier G, Demenge P. Hypotensive and bradycardic effects elicited by spinal dopamine receptor stimulation: effects of D1 and D2 receptor agonists and antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18:548-555.
- ⁴⁴ Fleetwood-Walker SM, Hope PJ, Mitchell R. Antinociceptive actions of descending dopaminergic tracts on cat and rat dorsal horn somatosensory neurons. *J Physiol* 1988; 399:335-348.
- ⁴⁵ Liu QS, Qiao JT, Dafny N. D2 dopamine receptor involvement in spinal dopamine-produced antinociception. *Life Sci* 1992; 51:1485-1492.
- ⁴⁶ Jaeger CB, Ruggiero DA, Albert VR, Park DH, Joh TH, Reis DJ. Aromatic L-amino acid decarboxylase in the rat brain: immunocytochemical localization in neurons of the brain stem. *Neuroscience* 1984; 11:691-713.
- ⁴⁷ Levitt P, Rakic P. The time of genesis, embryonic origin and differentiation of the brain stem monoamine neurons in the rhesus monkey. *Dev Brain Res* 1982; 256:35-57.
- ⁴⁸ Zezevic N, Verney C. Development of the catecholaminergic neurons in human embryos and fetuses, with special emphasis on the innervation of the cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1995; 351:509-535.
- ⁴⁹ German DC, Manaye KF. Midbrain dopaminergic neurons (nuclei A8, A9 and A10): three dimensional reconstruction in the rat. *J Comp Neurol* 1993; 331:297-309.
- ⁵⁰ Arsenault MY, Parent A, Seguela P, Descarries L. Distribution and morphological characteristics of dopamine-immunoreactive neurons in the midbrain of the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J Comp Neurol* 1988; 267:489-506.
- ⁵¹ Haber SN, Ryoo H, Cox C, Lu W. Subsets of midbrain dopaminergic neurons in monkeys are distinguished by different levels of mRNA for the dopamine transporter: comparison with the mRNA for the D2 receptor, tyrosine hydroxylase and calbindin immunoreactivity. *J Comp Neurol*. 1995; 362: 400-410.
- ⁵² Herrero M.T., Hirsch EC, Kastner AM, Luquin MR, Javo-Agud F, Obeso JA, Agud Y. Neuromelanin accumulation with age in the Macaca fascicularis brainstem. *Developmental Neuroscience*, 18: 133-146. 1993.
- ⁵³ Herrero M.T., Hirsch EC, Kastner AM, Luquin MR, Javoy-Agud F, Obeso JA, Agud Y. Does neuromelanin participate to the vulnerability of catecholaminergic neurons in MPTP intoxication in primates?. *Neuroscience*, 56: 499-511.
- ⁵⁴ McRitchie DA, Hardman CD, Halliday GM. Cytoarchitectural distribution of calcium binding proteins in midbrain dopaminergic regions of rats and human. *J Comp Neurol* 1996; 364:121-150.
- ⁵⁵ Jimenez-Castellanos J, Graybiel AM. Subdivisions of the dopamine-containing A8-A9-A10 complex identified by their differential mesostriatal innervation of striosomes and extrastriosomal matrix. *Neuroscience* 1987; 23:223-242.
- ⁵⁶ Lynd-Balta E, Haber SN. The organization of midbrain projections to the striatum in the primate: sensorimotor-related striatum versus ventral striatum. *Neuroscience* 1994; 59:609-623.
- ⁵⁷ Damier P, Hirsch EC, Agud Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122:1437-1448.
- ⁵⁸ Oades RD, halliday GM. Ventral Tegmental (A10) system: neurobiology, anatomy and connectivity. *Brain Res Rev* 1987; 12:117-165.
- ⁵⁹ Sesack SR, Aoki CJ, Pickel VM. Ultrastructural localization of D2 receptor-like immunoreactivity in midbrain dopamine neurons and their striatal targets. *J Neurosci* 1994; 14:88-108.
- ⁶⁰ Cragg SJ, Greenfield SA. Differential autoreceptor control of somatodendritic and axon terminal dopamine release in substantia nigra, ventral tegmental area, and striatum. *J Neurosci* 1997; 17:5738-5746.
- ⁶¹ Yung KKL, Bolam JP, Smith AD, Hersch SM, Ciliax BJ, Levey AI. Immunocytochemical localization of D1 and D2 dopamine receptors in the basal ganglia of the rat: light and electron microscopy. *Neuroscience* 1995; 65:709-730.

-
- ⁶² Ciliax BJ, Drash GW, Staley JK, Haber S, Mobley CJ, Miller Gw, Mufson EJ, Mash DC, Levey AI. Immunocytochemical localization of the dopamine transporter in human brain. *J Comp Neurol.* 1999; 409:38-56.
- ⁶³ Björklund A, Lindvall O. Dopamine-containing systems in the CNS. In: Björklund A, Hökfelt T, eds. *Handbook of chemical neuroanatomy. Vol 2. Classical Transmitters in the CNS. Part I.* Amsterdam: Elsevier. 1984. 55-122.
- ⁶⁴ Goudreau JL, Lindley SE, Lookingland KJ, Moore KE. Evidence that hypothalamic periventricular dopamine neurons innervate the intermediate lobe of the rat pituitary. *Neuroendocrinology* 1992; 56:100-105.
- ⁶⁵ Fuxe K, Agnati LF, Kalia M, Goldstein M, Andersson, Härsfstrand A. Dopaminergic systems in the brain and pituitary. In: Flückiger E, ed. *Basic and clinical aspects of neurosciences: the dopaminergic system.* Berlin: Springer-Sandoz. 1985. 11-25.
- ⁶⁶ Colthorpe KL, Anderson ST, Martin GB, Curlewis JD. Hypothalamic dopamine D1 receptors are involved in the stimulation of prolactin secretion by high environmental temperature in the female sheep. *J Neuroendocrinol* 1998; 10:503-509.
- ⁶⁷ Peyron C, Luppi PH, Kitahama K, Fort P, Hermann DM, Jouvet M. Origin of the dopaminergic innervation of the rat dorsal raphe nucleus. *Neuroreport* 1995; 6:2527-2531.
- ⁶⁸ Sanchez-Gonzalez MA, Garcia-Cabezas MA, Rico B, Cavada C. The primate thalamus is a key target for brain dopamine. *J Neurosci.* 2005; 25:6076-6083.
- ⁶⁹ Durham RA, Johnson JD, Eaton MJ, Moore KE, Lookingland KJ. Opposing roles for dopamine D1 and D2 receptors in the regulation of hypothalamic tuberoinfundibular dopamine neurons. *Eur J Pharmacol* 1998; 355:141-147.
- ⁷⁰ Nakajima S, O'Regan NB. The effects of dopaminergic agonists and antagonists on the frequency-response function for hypothalamic self-stimulation in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 39:465-468.
- ⁷¹ Mansour A, Meador-Woodruff JH, Bunzow JR, Civelli O, Akil H, Watson SJ. Localization of dopamine D2 receptor mRNA and D1 and D2 receptor binding in the rat brain and pituitary: an in situ hybridization-receptor autoradiography analysis. *J Neurosci* 1990; 10:2587-2600.
- ⁷² Colthorpe KL, Curlewis JD. Localization and characterization of dopamine D1 receptors in sheep hypothalamus and striatum. *J Neuroendocrinol* 1996; 8:561-568.
- ⁷³ Zhou D, Apostolakis EM, O'Malley BW. Distribution of D(5) dopamine receptor mRNA in rat ventromedial hypothalamic nucleus. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 266:556-559.
- ⁷⁴ Rivkees SA, Lachowicz JE. Functional D1 and D5 dopamine receptors are expressed in the suprachiasmatic, supraoptic, and paraventricular nuclei of primates. *Synapse* 1997; 26:1-10.
- ⁷⁵ Bouthenet ML, Souil E, Martres MP, Sokoloff P, Giros B, Schwartz JC. Localization of dopamine D3 receptor mRNA in the rat brain using in situ hybridization histochemistry: comparison with D2 receptor mRNA. *Brain Res* 1991; 564:203-219.
- ⁷⁶ Titeler M, Van Loon GR, Seeman P, Brown GM. D2- but not D3-dopamine receptors detected in the anterior pituitary. *Eur J Pharmacol* 1981; 71:143-146.
- ⁷⁷ Price CJ, Pittman QJ. Dopamine D4 receptor activation inhibits presynaptically glutamatergic neurotransmission in the rat supraoptic nucleus. *J Neurophysiol* 2001; 86:1149-1155.
- ⁷⁸ Azdad K, Piet R, Poulain DA, Olié SH. Dopamine D4 receptor-mediated presynaptic inhibition of GABAergic transmission in the rat supraoptic nucleus. *J Neurophysiol* 2003; 90:559-5565.
- ⁷⁹ Shipley MT, Ennis M. Functional organization of olfactory system. *J Neurobiol* 1996; 30:123-176.
- ⁸⁰ Hoogland PV, Huisman E. Tyrosine hydroxylase immunoreactive structures in the aged human olfactory bulb and olfactory peduncle. *J Chem Neuroanat* 1999; 17:153-171.
- ⁸¹ Jacobs GH, Neitz M, Deegan JF, Neitz J. Trichromatic colour vision in New world monkeys. *Nature* 1996; 382:156-158.
- ⁸² Finlay BL, Darlington RB. Linked regularities in the development and evolution of mammalian brains. *Science* 1995; 268:1578-1584.
- ⁸³ Smith RL, Baker H, Kolstad K, Spencer DD, Greer CA. Localization of tyrosine hydroxylase and olfactory marker protein immunoreactivities in the human and macaque olfactory bulb. *Brain Res* 1991; 548:140-148.
- ⁸⁴ Coronas V, Srivastava LK, Liang JJ, Jourdan F, Moyses. Identification and localization of dopamine receptor subtypes in rat olfactory mucosa and bulb: a combined in situ hybridization and ligand binding radioautoradiographic approach. *J Chem Neuroanat* 1997; 12:243-257.
- ⁸⁵ Nickell WT, Norman AB, Wyatt LM, Shipley MT. Olfactory bulb DA receptors may be located on terminals of the olfactory nerve. *Neuroreport* 1991; 2:9-12.
- ⁸⁶ Sallaz M, Jordan F. Apomorphine disrupts odour-induced patterns of glomerular activation in the olfactory bulb. *Neuroreport* 1992; 3:833-836.
- ⁸⁷ Keverne EB, Levy F, Guevara-Guzman R, Kendrick KM. Influence of birth and maternal experience on olfactory bulb neurotransmitter release. *Neuroscience* 1993; 56:557-565.
- ⁸⁸ Stone DM, Grillo M, Margolis FL, Joh TH, Baker H. Differential effect of functional olfactory bulb deafferentation on tyrosine hydroxylase and glutamic acid decarboxylase messenger RNA levels rodent juxtglomerular neurons. *J Comp Neurol* 1991; 311:223-233.
- ⁸⁹ Wilson DA, Sullivan RM. The D2 antagonist spiperone mimics the effect of olfactory deprivation on mitral/tufted cell odor response patterns. *J Neurosci* 1995; 15:5574-5581.
- ⁹⁰ Famiglietti EV, Kolb H. Structural basis of ON- and OFF-center responses in retinal ganglion cells. *Science* 1976; 194:193-195.
- ⁹¹ Djamgoz MBA. Localization and function of dopamine in the adult vertebrate retina. *Neurochem Int* 1992; 20:139-191.

-
- ⁹² Feigenspan A, Gustincich S, Bean BP, Raviola E. Spontaneous activity of solitary dopaminergic cells of the retina. *J Neurosci* 1998; 18:6776-6789.
- ⁹³ Gustincich S, Feigenspan A, Wu DK, Koopman LJ, Raviola E. Control of dopamine release in the retina: a transgenic approach to neural networks. *Neuron* 1997; 18:723-736.
- ⁹⁴ Bjelke B, Goldstein M, Tinner B, Andersson C, Sesack SR, Steinbusch HWM, Lew JW; He W, Watson S, Tengroth B, Fuxe K. Dopaminergic transmission in the rat retina: evidence for volume transmission. *J Chem Neuroanat* 1996; 12:37-40.
- ⁹⁵ Witkovsky P, Dearry A. Functional roles of dopamine in the vertebrate retina. *Progr Retinal Res* 1992; 11:247-292.
- ⁹⁶ Dearry A, Falardeau P, Shores C, Caron MG. D2 dopamine receptors in the human retina: cloning of cDNA and localization of mRNA. *Cell Mol Neurobiol* 1991; 11:437-453.
- ⁹⁷ Tran VT, Dickman M. Differential localization of dopamine D1 and D2 receptors in rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33:1620-1626.
- ⁹⁸ Veruki ML, Wassle H. Immunohistochemistry localization of dopamine D1 receptors in rat retina. *Eur J Neurosci* 1996; 8:2286-2297.
- ⁹⁹ Mora-Ferrer C, Neumeyer C. Reduction of red-green discrimination by dopamine D1 receptor antagonists and retinal dopamine depletion. *Vision Res* 1996; 36:4035-4044.
- ¹⁰⁰ Versaux-Botteri C, Gibert JM, Nguyen-Legros J, Vernier P. Molecular identification of a dopamine D1b receptor in bovine retinal pigment epithelium. *Neurosci Lett* 1997; 237:9-12.
- ¹⁰¹ Morgan IG, Boelen MK, Miethke P. Pineal activity is under the control of retinal D1-dopaminergic pathways. *Neuroreport* 1995; 6:446-448.
- ¹⁰² Rivkees SA, Lachowicz JE. Functional D1 and D5 dopamine receptors are expressed in the suprachiasmatic, supraoptic and paraventricular nuclei of primates. *Synapse* 1997; 26:1-10.
- ¹⁰³ Nguyen-Legros J, Chanut E, Versaux-Botteri C, Simon A, Trouvin JH. Dopamine inhibits melatonin synthesis in photoreceptor cells through a D2-like receptor subtype in the rat retina: biochemical and histochemical evidence. *J Neurochem* 1996; 67:2514-2520.
- ¹⁰⁴ Wagner HKJ, Luo B, Ariano MA, Sibley DR, Stell WK. Localization of D2 dopamine receptors in vertebrate retinae with anti-peptide antibodies. *J Comp Neurol* 1993; 331:469-481.
- ¹⁰⁵ Cuenca N, Herrero MT, Angulo A, de Juan E, Martinez-Navarrete GC, Lopez S, Barcia C, Martin-Nieto J. Morphological impairments in retinal neurons of the scotopic visual pathway in a monkey model of Parkinson's disease. *J Comp Neurol*. 2005; 493:261-273.
- ¹⁰⁶ Berger B, Verney C, Gaspar P, Febvret A. Transient expression of tyrosine hydroxylase immunoreactivity in some neurons of the rat neocortex during postnatal development. *Brain Res* 1985; 355:141-144.
- ¹⁰⁷ Gaspar P, Berger B, Febvret A, Vigny A, Krieger-Poulet M, Borri-Voltattorni C. Tyrosine-hydroxylase-immunoreactive neurons in the human cerebral cortex: a novel catecholaminergic group?. *Neurosci Lett* 1987; 80:257-262.
- ¹⁰⁸ Trottier S, Geffard M, Evrad B. Co-localization of tyrosine hydroxylase and GABA immunoreactivities in human cortical neurons. *Neurosci Lett* 1989; 106:76-82.
- ¹⁰⁹ Kosaka T, Hama K, Nagatsu I. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive intrinsic neurons in the rat cerebral cortex. *Exp Brain Res* 1987; 68:393-405.
- ¹¹⁰ Hornung JP, Törk I, De Tribolet N. Morphology of tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons in the human cerebral cortex. *Exp Brain Res* 1989; 76:12-20.
- ¹¹¹ Ikemoto K, Kitahama K, Jouvet A, Arai R, Nishimura A, Nishi K, Nagatsu I. Demonstration of L-dopa decarboxylating neurons specific to human striatum. *Neurosci Lett* 1997; 232:111-114.
- ¹¹² Lewis DA, Melchitzky DS, Sesack SR, Whitehead RE, Auh S, Sampson A. Dopamine transporter immunoreactivity in monkey cerebral cortex: regional, laminar, and ultrastructural localization. *J Comp Neurol*. 2001; 432:119-136.
- ¹¹³ Betarbet R, Turner R, Chockkan V, DeLong MR, Allers KA, Walters J, Levey AI, Greenamyre JT. Dopaminergic neurons intrinsic to the primate striatum. *J Neurosci* 1997; 17:6761-6768.
- ¹¹⁴ Tashiro Y, Sugimoto T, Hattori T, Uemura Y, Nagatsu I, Kikuchi H, Mizuno N. Tyrosine hydroxylase-like immunoreactive neurons in the striatum of the rat. *Neurosci Lett* 1989; 97:6-10.
- ¹¹⁵ Tashiro Y, Kaneko T, Nagatsu I, Kikuchi H, Mizuno N. Increase of tyrosine hydroxylase-like immunoreactive neurons in the nucleus accumbens and the olfactory bulb in the rat with lesion in the ventral tegmental area of the midbrain. *Brain Res* 1990; 531:159-166.
- ¹¹⁶ Marin F, Herrero MT, Vyas Sh, Puelles L. Ontogeny of tyrosine-hydroxylase mRNA expression in mid- and forebrain: neuromeric pattern and novel positive regions. *Developmental Dynamics*. 234: 709-717. 2005.
- ¹¹⁷ Thiebaut M, Herrero MT, Bardinat E, Poupon C, Benali H, Yelnik J, Lehericy S. Three dimensional probabilistic atlas of the human striatal territories based on diffusion imaging. *Human Brain Mapping Meeting*. Chicago, June, 12 - 14th. 2007.
- ¹¹⁸ Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983; 219:979-980.
- ¹¹⁹ Coppede F, Mancuso M, Siciliano G, Migliore L, Murri L. Genes and the environment in neurodegeneration. *Biosci Rep*. 2006; 26:341-367.
- ¹²⁰ Ehringer H, Hornykiewicz O. Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des Extrapyramidalen Systems. *Klin Wochenschr* 1960; 38:1236-1239.
- ¹²¹ Hornykiewicz O. Dopamine and brain function. *Pharmacol Rev* 1966; 18:925-964.

-
- ¹²² Kastner AM, Hirsch EC, Herrero M.T., Javoy-Agud F, Agud Y. Immunocytochemical quantification of tyrosine hydroxylase at a cellular level in the mesencephalon of control subjects and patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 56: 1024-1034. 1993.
- ¹²³ Herrero M.T., Levy R, Ruberg M, Luquin MR, Guillen J, Guridi J, Javoy-Agud F, Agud Y, Hirsch EC, Obeso JA. GAD mRNA expression in medial pallidal neurons in MPTP-treated monkey and Parkinson's disease. *Neurology*, 47: 219-224. 1996.
- ¹²⁴ Vila M, Herrero M.T., Levy R, Faucheux B, Ruberg M, Guillen J, Luquin R, Guridi J, Javoy-Agud F, Obeso, JA, Agud Y, Hirsch EC. Consequences of nigrostriatal denervation on the GABAergic neurons of the substantia nigra pars reticulata and superior colliculus in parkinsonian syndromes. *Neurology*, 46: 1-8. 1996.
- ¹²⁵ Guridi J, Herrero M.T., Ruberg M, Levy R, Vila M, Luquin MR, Javoy-Agud F, Agud Y, Hirsch EC, Obeso JA. Subthalamotomy in parkinsonian monkeys: behavioural and biochemical. *Brain*, 119: 1717-1727. 1996.
- ¹²⁶ Levy R, Vila M, Herrero M.T., Faucheux B, Agud Y, Hirsch EC. Striatal expression of substance P and methionin-enkephalin genes in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 199: 220-224. 1995.
- ¹²⁷ Herrero M.T., Augood SJ, Hirsch EC, Javoy-Agud F, Luquin MR, Agud Y, Obeso JA, Emson PC. Effects of I-DOPA on pre-proenkephalin and pre-protachykinin gene expression in the MPTP-treated monkey striatum. *Neuroscience*, 68: 1189-1198. 1995.
- ¹²⁸ Herrero M.T., Augood SJ, Asensi H, Hirsch EC, Agud Y, Obeso JA, Emson PC. Effects of I-DOPA-therapy on D2 receptor mRNA expression in the striatal MPTP-intoxicated parkinsonian monkeys. *Molecular Brain Research*, 42: 149-155. 1996.
- ¹²⁹ Laguna J, Luquin MR, Herrero M.T., Obeso, JA. Behavioural tolerance to repeated apomorphine administration in parkinsonian monkeys. *Journal of Neurological Sciences*, 114: 40-44. 1993.
- ¹³⁰ Broca P. Anatomie comparée: Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. 1878. *Revue d'Anthropologie*, 1, 385-408.
- ¹³¹ Ramón y Cajal S. **Nuevo concepto de la histología de los centros nerviosos**. Revista de Ciencias Médicas de Barcelona, núms. 16, 20, 22 y 23 (Tomo XVIII). Imprenta de Henrich y Cia. Barcelona. 1893.
- ¹³² Papez JW. A Proposed Mechanism of Emotion. *Archives of Neurology & Pathology* **1937**; **38**: 725-743.
- ¹³³ Yakolev PI. Motility, behavior, and the brain. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1948; 107:313-335.
- ¹³⁴ MacLean PD. Psychosomatic disease and the "visceral brain": Recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic Medicine* 1949; 11:338-353.
- ¹³⁵ MacLean PD. The limbic system with respect to self-preservation and preservation of the species. *Journal of Nervous and Mental Diseases* 1958; 127: 1-11.
- ¹³⁶ Mesulam MM. Behavioral neuroanatomy: large-scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system, and hemispheric specializations. En M.M. Mesulam (ed.): *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology* (2nd ed). Nueva York: Oxford University Press. Pp. 1-120. 2000.
- ¹³⁷ Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2001; 11:240-249.
- ¹³⁸ LeMoal M, Simon H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev*. 1991; 71:155-234.
- ¹³⁹ Depue RA, Collins PF. Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behav Brain Sci*. 1999; 22:491-517.
- ¹⁴⁰ Vijayaraghavan L, Krisnamoorthy ES, Brown RG, Trimble MR. Abulia: a delphi survey of British neurologists and psychiatrists. *Mov Disord*. 2002; 17:1052-1057.
- ¹⁴¹ Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry*. 1990; 147:22-30.
- ¹⁴² Combarros O, Infante J, Berciano J. Akinetic mutism from frontal lobe damage responding to levodopa. *J Neurol*. 2000; 247:568-569.
- ¹⁴³ Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W. Involvement of basal ganglia and orbitofrontal cortex in goal-directed behavior. *Prog Brain Res*. 2000; 126:193-215.
- ¹⁴⁴ Rolls ET. The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex* 2000; 10:284-294.
- ¹⁴⁵ Hollerman JR, Schultz W. Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci*. 1998; 1:304-309.
- ¹⁴⁶ Sutton RS, Barto AG. Toward a modern theory of adaptive networks: expectation and prediction. *Psychol Rev* 1981; 88:135-170.
- ¹⁴⁷ Herrero MT. Loss of discrimination learning in monkeys with striatal lesions MPhil University of Cambridge. 1998
- ¹⁴⁸ van den Heuvel O, Veltman D, Groenewegen HJ, Cath DC, van Balkom AJ, van Hartskamp J, Barkhof F, van Dyck R. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:301-309.
- ¹⁴⁹ Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O'Keefe TM, Kiehl KA. Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimage*. 2005; 24:495-503.
- ¹⁵⁰ Schultz W. Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2000; 1:199-207.
- ¹⁵¹ Di Chiara G, Bassareo V. Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7:69-76.
- ¹⁵² Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Hitzemann R, Logan J, Schyler DJ, Dewey SL, Wolf AP. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 1993; 14:169-177.
- ¹⁵³ Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2000; 10:318-325.

- ¹⁵⁴ Nader MA, Morgan D, Gage HD, Nader SH, Calhoun TL, Buchheimer N, Ehrenkaufner R, Mach RH. PET imaging of dopamine D2 receptors during chronic cocaine self-administration in monkeys. *Nat Neurosci.* 2006; 9:1050-1056.
- ¹⁵⁵ Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behav Pharmacol.* 2002; 13:355-366.
- ¹⁵⁶ Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiatry.* 2004; 9:557-569.
- ¹⁵⁷ Dalley JW, Fryer TD, Brichard L, Robinson ES, Theobald DE, Leane K, Pena Y, Murphy ER, Shah Y, probst K, Abakumova I, Aigbirio FI, Richards HK, Hong Y, Baron JC, Everitt BJ, Robbins TW. Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science.* 2007; 315:1267-1270.
- ¹⁵⁸ Nader MA, Czoty PW. PET imaging of dopamine D2 receptors in monkey models of cocaine abuse: genetic predisposition versus environmental modulation. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1473-1482.
- ¹⁵⁹ Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress AR, Jayne M, Ma Y, Wong C. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction. *J Neurosci.* 2006; 26:6583-6588.
- ¹⁶⁰ Martínez D, Broft A, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Perez A, Frankle WG, Cooper T, Kleber HD, Fischman MW, Laruelle M. Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29:1190-1202.
- ¹⁶¹ Morgan D, Grant KA, Gage HD, Mach RH, Kaplan JR, Prioleau O, Nader SH, Buchheimer N, Ehrenkaufner RL, Nader MA. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nat Neurosci.* 2002; 5:169-174.
- ¹⁶² Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron.* 2002; 36:241-263.
- ¹⁶³ Weiss F, Ciccocioppo R, Parsons LH, Katner S, Liu X, Zorrilla EP, Valdez GR, Ben-Shahar O, Angeletti S, Richter RR. Compulsive drug-seeking behavior and relapse. Neuroadaptation, stress, and conditioning factors. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 937:1-26.
- ¹⁶⁴ Little HJ, Stephens DN, Ripley TL, Borlikova G, Duka T, Schubert M, Albrecht D, Becker HC, Lopez MF, Weiss F, Drummond C, Peoples M, Cunningham C. Alcohol withdrawal and conditioning. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005; 29:453-464.
- ¹⁶⁵ Spranger E. *Types of men.* Max Niemayer Verlag Ed. Halle, Germany. 1928.
- ¹⁶⁶ Gracian B. *El arte de la prudencia. Oráculo manual.* Temas de Hoy. Madrid. 2005.