

## Bases anatómicas, fisiopatológicas y neuroquímicas de los síndromes rígido-acinéticos

A. Puy-Núñez, A. López-Real, M.J. García-Antelo, M.J. Sobrido, J.J. Díaz-Silva, C. García-Sancho

**Introducción.** Los síndromes rígido-acinéticos incluyen un grupo heterogéneo de patologías agrupados por una serie de síntomas comunes en las esferas motora, cognitiva y emocional.

**Desarrollo.** Los ganglios basales están constituidos por un grupo de estructuras anatómicamente dispersas que se conectan entre sí y con diversas estructuras formando un entramado de redes funcionales. Las lesiones en estos circuitos producen síntomas en las esferas motora, cognitiva y emocional. En la enfermedad de Parkinson, el síndrome rígido-acinético más conocido y estudiado, actualmente sólo pueden explicarse del conjunto de sus síntomas el temblor y la bradicinesia. Los síndromes rígido-acinéticos se consideran hoy enfermedades neurodegenerativas que afectan a múltiples estructuras y sistemas del sistema nervioso central y periférico. Una gran parte de estos pueden agruparse dentro de las sinucleinopatías y las taupatías, aunque en ocasiones los hallazgos anatomopatológicos entre ambas se solapan.

**Conclusiones.** Es preciso un mayor conocimiento del funcionamiento del sistema nervioso y los procesos de degeneración neuronal para poder obtener nuevas estrategias terapéuticas más eficaces.

**Palabras clave.** Ganglios basales. Enfermedad de Parkinson. Neurotransmisores. Síndromes rígido-acinéticos.

Servicio de Neurología; Complejo Hospitalario de Pontevedra (A. Puy-Núñez). Servicio de Neurología; Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña; (M.J. García-Antelo, C. García-Sancho). Servicio de Neurología; Hospital San Rafael; A Coruña (M.J. Sobrido). Servicio de Neurología; Hospital Santa Teresa; A Coruña, España (J.J. Díaz-Silva).

### Correspondencia:

D. Alfredo Puy-Núñez. Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. E-36071 Mourente (Pontevedra).

### E-mail:

alfredo.puy.nunez@sergas.es

### Aceptado:

09.05.12.

### Cómo citar este artículo:

Puy-Núñez A, López-Real A, García-Antelo MJ, Sobrido MJ, Díaz-Silva JJ, García-Sancho C. Bases anatómicas, fisiopatológicas y neuroquímicas de los síndromes rígido-acinéticos. Rev Neurol 2012; 54 (Supl 4): S1-12.

© 2012 Revista de Neurología

### Introducción

Los ganglios basales fueron descritos por Thomas Willis a raíz de sus estudios anatómicos en 1664. Son estructuras subcorticales que constan de varios núcleos interconectados entre sí y, a su vez, con otras estructuras (corteza frontal, sistema límbico...). Intervienen en funciones motoras, cognitivas y emocionales; por lo que la disfunción de los mismos resultará en una serie de trastornos en los que se combinen las tres dimensiones.

Los ganglios basales comprenden al estriado, el globo pálido, el núcleo subtalámico (NST) y la sustancia negra. El estriado puede dividirse en estriado dorsal y ventral. El estriado dorsal a su vez se divide en caudado (que desde un punto de vista anatómico forma parte de la pared de los ventrículos laterales) y putamen (localizado lateralmente con respecto al globo pálido). El estriado ventral incluye el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio. El globo pálido igualmente presenta un segmento externo (GPe), un segmento interno (GPi) y el pálido ventral (el cual a nivel funcional puede emparentarse con el GPi). La sustancia negra se localiza en el mesencéfalo y se divide en pars compacta (SNpc) y pars reticulata

(SNpr). La SNpc se encuentra situada medialmente con respecto a la SNpr. Ésta se encuentra separada del globo pálido por la cápsula interna.

### Neurotransmisores de los ganglios basales

En el sistema nervioso central se pueden distinguir dos tipos de sistemas de proyección neuronal (**1**): el sistema de proyección "difusa", dentro del cual destacan los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, noradrenérgico y colinérgico, y el sistema de proyección "punto a punto", al cual pertenecen las neuronas excitadoras glutamatérgicas e inhibitoras gabaérgicas. Este sistema regula la acción de las neuronas del sistema de proyección difuso, activándolas o inhibiéndolas.

### Sistema glutamatérgico

El glutamato es uno de los principales neurotransmisores excitadores que existen en el cerebro. Se ha observado que su efecto sobre las neuronas estriatales es mediado por la activación de dos tipos de receptores: ionotrópicos (implicados en la

transmisión sináptica rápida) y metabotrópicos (median la respuesta de carácter lento). Hay tres familias de receptores ionotrópicos: N-methyl-D-aspartate (NMDA), alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) y Kainato; y tres grupos de receptores metabotrópicos, acoplados a la proteína G (2). Los receptores NMDA revisten cierta importancia en los ganglios de la base ya que intervienen en fenómenos de plasticidad sináptica (3) y en procesos de aprendizaje y memoria (4). Se localizan prácticamente en todas las poblaciones neuronales del estriado, tanto en neuronas de proyección como en interneuronas GABAérgicas (5), así como en neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra (6) y en el GPi junto con los receptores AMPA (posiblemente a nivel de las aferencias glutamatérgicas subtalamopalidales). Estos grupos de receptores parecen tener un papel importante en la enfermedad de Parkinson. Los receptores metabotrópicos se clasifican en tres grupos: grupo I (incluye receptores Glu 1 y 5), grupo II (receptores Glu 2 y 3) y grupo III (receptores Glu 4,6,7 y 8).

### Sistema gabaérgico

El GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) se localiza en interneuronas inhibitorias, especialmente en corteza cerebral, hipocampo, hipotálamo, cerebelo y médula espinal. Sin embargo es en las proyecciones de algunos núcleos de los ganglios basales donde se presenta la mayor concentración. Estas conexiones provienen, en su mayoría, de las neuronas de proyección e interneuronas del estriado y también del globo pálido y la SNpr que conectan con el estriado y con los núcleos reticular y ventral del tálamo (7).

Dependiendo de sus propiedades se han descrito, tres subtipos de receptores GABAérgicos: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> y GABA<sub>C</sub>. La presencia de receptores GABA<sub>C</sub> en los ganglios basales es escasa. El subgrupo GABA<sub>A</sub> (receptor ionotrópico) es de localización postsináptica y su activación provoca la apertura de un canal de cloro, causando la entrada de este ion al interior celular y la consiguiente hiperpolarización. Este receptor está compuesto por varias subunidades diferentes (las más importantes se denominan  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ). La densidad de estos receptores es moderadamente alta en el estriado dorsal, especialmente en putamen y en SNpc y SNpr mientras que en el globo pálido es muy baja. El subgrupo GABA<sub>B</sub> (receptor metabotrópico) es de localización fundamentalmente presináptica y su activación reduce la liberación de otros neurotransmisores a través de una acción inhibitoria de la entrada de calcio a nivel del terminal presináptico. También existen recepto-

res GABA<sub>B</sub> postsinápticos, cuya activación desencadena la hiperpolarización neuronal mediante la regulación de los canales de potasio modificadores de la corriente de entrada. Se ha descrito la presencia de estos receptores en neuronas dopaminérgicas y gabaérgicas de la SNpc y SNpr respectivamente. También se expresan en interneuronas estriatales, en terminales de fibras glutamatérgicas corticales y talámicas en el estriado y en neuronas gabaérgicas del globo pálido (8).

### Sistema dopaminérgico

En el sistema nervioso central, el sistema dopaminérgico se encuentra constituido por varios elementos de proyección ascendente (hacia ganglios basales, áreas corticales...) y de proyección descendente (hacia médula espinal) (9, 10). La vía dopaminérgica ascendente más importante es el sistema *mesoestriatal*. Este sistema se origina principalmente en la SNpc y el área tegmental ventral. El componente dorsal (nigroestriatal) envía fibras al cuerpo estriado, mientras que el componente ventral termina en el núcleo accumbens, los tubérculos olfatorios, el núcleo de la estría terminalis, el septum y la amígdala (11). Otros sistemas ascendentes son el sistema *mesolímbico-cortical* (proyecta al septum, amígdala, hipocampo y áreas corticales límbicas), el sistema *mesodiencefálico* (proyecta al NST y a la habénula), el sistema *mesopontino* (aferencias al locus coeruleus), el sistema *periventricular dopaminérgico*, el sistema *incertohipotalámico* y el sistema *tuberohipofisario*. Existen también localizadas neuronas dopaminérgicas proyectando localmente en los bulbos olfatorios y retina.

Actualmente, se reconocen al menos 6 diferentes formas de receptores dopaminérgicos que han sido designados D1-D5; existiendo dos isoformas para D2: D2<sub>S</sub> y D2<sub>L</sub> (12). En base a sus similitudes se han agrupado en dos superfamilias: D1-like (D1 y D5) y D2-like (D2, D3 y D4). Estos receptores pertenecen a la superfamilia de receptores asociados a la proteína G. Los receptores D1-like estimulan la actividad de la adenililciclase y de la fosfolipasa C (responsable de la síntesis de AMPc o del fosfatidilinositol, respectivamente) mientras que los receptores del grupo D2-like inhiben la adenililciclase o modulan canales de potasio, produciendo la hiperpolarización de la membrana celular. Los receptores D1 y D2 están presentes en neuronas estriatales. Además de su localización postsináptica, el subtipo D2 funciona también como autorreceptor presináptico a nivel de las terminales nigroestriatales, modulando la liberación del neurotransmisor (13). Concreta-

mente, el subtipo D2S actúa principalmente como autoreceptor presináptico y el D2L está localizado, sobre todo, en regiones postsinápticas (14). Los receptores D3 están confinados en el estriado ventral, en relación con el sistema límbico y co-localizan parcialmente con los receptores D1 y D2 en neuronas estriatofugales (15). Con respecto a los receptores D4 y D5, se han observado bajos niveles de estos receptores en neuronas espinosas medias estriatales (16, 17, 18). Las interneuronas colinérgicas estriatales también contienen receptores D3 y D2 (19) y D5 (16).

### Sistema serotoninérgico

La mayoría de las neuronas serotoninérgicas se localizan en el núcleo del rafe y en la región reticular caudal. Estas neuronas están divididas en sistema caudal y rostral (20). El *sistema serotoninérgico caudal* consiste en los grupos celulares localizados en región medial y paramedial del bulbo y puente (en su porción más caudal). Los axones de estas células descienden a la médula espinal por varias vías, y median el funcionamiento sensitivo, motor y autónomo. El *sistema serotoninérgico rostral* comprende los grupos celulares asociados principalmente con el núcleo del rafe del puente rostral y del mesencéfalo. Las vías ascendentes de estos núcleos pasan a través del área ventral de la calota y se unen con el fascículo prosencefálico medial. Parte de las fibras de este fascículo se proyectan en dirección medial al hipotálamo y en dirección lateral al neostriado y otro grupo de fibras, se dirigen hacia el tálamo, la amígdala, el hipocampo, la corteza de la cara medial del hemisferio y el bulbo olfatorio (21).

La acción de la serotonina (5-HT) tiene lugar a través de la activación de diversos subtipos de receptores. Se conocen hasta siete subtipos, pero los más estudiados han sido la familia de receptores 5-HT1 (5-HT1A-B, 5-HT1D-F), la familia de receptores 5-HT2 (5-HT2A-C), 5-HT3 y 5-HT4, de los cuales se han identificado sus correspondientes agonistas y antagonistas (22, 23, 24). Los receptores 5-HT1, 5-HT2 y 5-HT4 pertenecen a la superfamilia de receptores asociados con proteínas G que median efectos electrofisiológicos excitatorios e inhibitorios. El receptor 5-HT1 inhibe la formación de AMPc, mientras que 5-HT4 estimula su síntesis. La familia de receptores 5-HT2 estimulan el sistema de segundos mensajeros PI (fosfatidilinositol). En cambio, los receptores 5-HT3 actúan directamente sobre el canal catiónico de la membrana, permitiendo que existan sólo respuestas excitatorias (25, 26, 27). Los principales receptores serotoninérgicos

que se han localizado a nivel del estriado en humanos son el subtipo 5-HT1D con dos variantes, 5-HT1D<sub>α</sub> y 5-HT1D<sub>β</sub> (28). Además, se han encontrado algunos receptores 5-HT2 a nivel del núcleo accumbens y bajos niveles de receptores 5-HT3 y 5-HT4 en el caudado.

### Sistema colinérgico

El sistema colinérgico se distribuye desde el estriado hasta las motoneuronas de la médula espinal, formando distintos grupos celulares con sus correspondientes proyecciones axonales (29): existen interneuronas colinérgicas en todas las regiones del complejo estriatal; grupos celulares pontomesencefálicos en los núcleos tegmental pedunculopontino, tegmental dorsolateral y parabigeminal que proyectan a una gran variedad de estructuras subcorticales (tectum, tálamo, globo pálido, núcleo interpeduncular, sustancia nigra, núcleo del rafe, etc); y grupos celulares colinérgicos a nivel diencefálico y prosencefálico.

Existen principalmente dos tipos de receptores colinérgicos: muscarínicos (respuesta lenta excitatoria o inhibitoria bloqueable por atropina o escopolamina) y nicotínicos (respuesta rápida excitatoria y bloqueable por curare). Los receptores nicotínicos pertenecen a la superfamilia de canales iónicos y a nivel neuronal constan de dos familias de subunidades:  $\alpha$  y  $\beta$ . No se han encontrado en las neuronas homólogos a las subunidades  $\gamma$ ,  $\delta$  ó  $\epsilon$  presentes en el músculo. El sistema nigroestriatal expresa una gran diversidad de estas subunidades de receptores nicotínicos (30), incluyendo, aunque no exclusivamente, los subtipos de receptores  $\alpha 3$ - $\beta 2$ ,  $\alpha 4$ - $\beta 2$  (31, 32). Las terminales glutamatérgicas en el neocórtex y en el estriado poseen receptores nicotínicos de tipo  $\alpha 7$  y median la liberación de glutamato (33). Con respecto a los receptores muscarínicos se han descrito cinco subtipos que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G (M1-M5). La activación de los receptores M1, M3 y M5 producen un incremento en la concentración de calcio intracelular y los receptores M2 y M4 inhiben la enzima adenilciclase (34, 35). Los receptores M1 y M4 se han detectado principalmente en núcleos del estriado dorsal. Los M2 están presentes en la sustancia negra y en menor medida en el estriado dorsal. Los receptores M3 no se detectan prácticamente en los ganglios basales. Aunque todavía no se conoce bien la distribución anatómica de los M5 parece que se ha detectado una cierta expresión de este subtipo en la SNpc (36).

## Círculo de los ganglios basales

En un esquema simplificado que siga el modelo fisiológico clásico de los ganglios basales (**Fig. 1**) puede colocarse a estos en una posición central, desde la cual reciben información procedente de la corteza cerebral y envían información a la misma a través del tálamo. Además mantienen conexiones con otras estructuras tales como hipocampo, amígdala, tronco del encéfalo y médula espinal.

Desde la corteza cerebral, especialmente frontal que es donde se encuentran la mayor parte de áreas relacionadas con el aspecto motor, se emiten proyecciones excitadoras glutamatérgicas al estriado. La mayoría de la población neuronal del estriado lo constituyen las neuronas espinosas medias (en torno al 95%). Estas neuronas reciben aferencias glutamatérgicas no sólo de la corteza cerebral sino también de ambos tálamos; así como la entrada de GABA desde interneuronas estriatales gabaérgicas de descargas rápidas que contribuyen a centrar su patrón de activación (**37**); la entrada de GABA, sustancia P y encefalina desde neuronas espinosas medias adyacentes al estriado; aferencias serotoninérgicas del núcleo dorsal y mediano del Rafe y una aferencia dopaminérgica proveniente de la SNpc. Además reciben una aferencia colinérgica procedente de interneuronas estriatales colinérgicas. Éstas son neuronas de gran tamaño y sin espinas dendríticas que a su vez reciben aferencias glutamatérgicas del neocórtex y dopaminérgicas de la sustancia negra y que participan en circuitos locales que incluyen caudado dorsal, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio. La acetilcolina va a ser el neurotransmisor encargado de modular la integración de estas aferencias en función del tipo de receptor que estimule. La estimulación de los receptores muscarínicos M4 y M5 facilitan la transmisión dopaminérgica, mientras que la activación de los receptores M2 y M3 la inhiben (**38, 39**); probablemente los receptores M2 también inhiben la liberación estriatal de GABA y glutamato a nivel presináptico (**39**). El papel regulador de los receptores nicotínicos todavía no está bien determinado si bien la administración de nicotina incrementa el metabolismo de la dopamina en el estriado (**40**) y la liberación de dopamina en el sistema nigroestriatal (**41, 42**) por actuar sobre los receptores nicotínicos localizados en las terminales dopaminérgicas (**43**) aunque estos efectos dependen de la dosis y la forma de administración. La administración continua de nicotina puede inducir el aumento de la liberación de dopamina y acetilcolina (**44, 45**), disminuir el metabolismo de la dopamina en el estriado (**46, 47**), y aumentar la

expresión de receptores nicotínicos (**48**) y de receptores dopaminérgicos D1 (**49**). La nicotina produce la liberación de glutamato a nivel de estriado (**42**), hipocampo (**50**) y bulbo olfatorio (**51**). El glutamato modula a su vez la liberación de dopamina inducida por la nicotina a nivel del estriado dorsal y ventral (**42, 52**) actuando sobre los receptores NMDA de las terminales dopaminérgicas. Además, se ha observado que la nicotina influye en la liberación de otros neurotransmisores como el GABA (**53**).

Las aferencias serotoninérgicas procedentes del núcleo dorsal y mediano del Rafe pueden interactuar directamente con las terminales dopaminérgicas en el estriado (**54**) o influir sobre las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (**55, 56**). También se ha sugerido que la serotonina podría inhibir presinápticamente la liberación de GABA desde las terminales estriatonigrales y palidonigrales, lo que a su vez provocaría la activación de células que contienen dopamina, y con ello la transmisión dopaminérgica nigroestriatal (**7, 55**).

Las proyecciones dopaminérgicas procedentes de la SNpc actúan sobre las espinas dendríticas de las neuronas espinosas medias y clásicamente se ha postulado su papel en la regulación de la transmisión cortical al estriado (**57, 58**). Dicha acción depende del tipo de receptor al cual se une este neurotransmisor. El receptor D1 potencia la entrada cortical a través de la estimulación de la adenilciclase y la fosfolipasa C, estando implicada en la vía directa. El receptor D2 disminuye la entrada cortical inhibiendo la adenilciclase y participa de la vía indirecta. La dopamina ejerce acciones a corto y largo plazo. En las primeras contribuiría a centrar los patrones espacial y temporal de la actividad estriatal, mientras que a largo plazo regularía la transmisión cortical potenciando o debilitando la eficacia de las sinapsis, lo que podría jugar un papel en el aprendizaje de conductas relacionadas con la recompensa (**59**). Existen evidencias de que la liberación de dopamina es controlada por el glutamato (**60**) y viceversa (**61, 62**). Por otro lado, el sistema dopaminérgico inhibe tónicamente la liberación de acetilcolina en el estriado (**63**). Así, en la enfermedad de Parkinson (EP), la acinesia se relaciona con el incremento en los niveles de acetilcolina como consecuencia de la disminución de dopamina estriatal. La interacción entre ambos sistemas puede tener lugar a nivel post-sináptico, en las neuronas de proyección o bien por la acción directa de la dopamina sobre los receptores dopaminérgicos D2 y/o D3 que se expresan en las interneuronas colinérgicas (**64, 63**).

Actualmente se admite la existencia de tres vías que interconectan los ganglios basales: la vía direc-

ta, la vía indirecta y la vía hiperdirecta (65). La *vía directa* está ligada a los receptores D1 del estriado y emite una proyección inhibitoria (principalmente gabaérgica, con sustancia P y dinorfina como neuromoduladores) directamente sobre los núcleos que constituyen la salida de los ganglios basales: el GPi y la SNpr. Por tanto, la vía directa inhibe los ganglios de salida, disminuyendo la inhibición sobre tálamo y corteza. La *vía indirecta* está ligada a receptores D2 del estriado y emite proyecciones inhibitorias (mediadas por GABA y con encefalina como neuromodulador) al GPe, y éste proyecciones inhibitorias gabaérgicas al GPi y SNpr así como al NST, que a su vez emite proyecciones excitadoras glutamatérgicas a GPi y SNpr. Por tanto, la vía indirecta excita los ganglios de salida, aumentando la inhibición sobre tálamo y corteza. Ambas vías no están segregadas, sino que se han demostrado colaterales entre ambas mediante estudios anatómicos (66). La *vía hiperdirecta* por el contrario consta de proyecciones excitatorias glutamatérgicas directas desde la corteza cerebral (casi exclusivamente frontal) al NST y de éste al GPi y SNpr. De estos núcleos de salida parten proyecciones inhibitorias gabaérgicas hacia el tálamo, el cual conecta nuevamente con la corteza cerebral a través de una proyección excitatoria glutamatérgica y hacia el área pedúnculo-pontina. El SNpr además emite una proyección inhibitoria gabaérgica sobre el colículo superior que interviene sobre los movimientos oculares y la orientación espacial.

Según esta aproximación clásica a los ganglios basales, tanto los programas de movimiento como las órdenes para iniciar los mismos se originan en la corteza cerebral. Los patrones de movimiento se notifican a los ganglios basales, donde se produce su procesamiento. Los núcleos de salida estarían sometidos a un equilibrio entre las vías directa e indirecta, en el cual las neuronas aumentarían su frecuencia de descarga, potenciando la inhibición y frenando a través del tálamo a los generadores de patrones motores competidores en corteza cerebral y tronco encefálico (vía indirecta), mientras otras neuronas disminuirían su descarga y la inhibición, suprimiendo el freno sobre los generadores de movimientos deseados (vía directa). Con esto se enviaría un patrón de movimiento "puro" de vuelta a la corteza, libre de la posible interferencia de movimientos que pudieran interferir con el movimiento final deseado. La vía hiperdirecta, más rápida y posiblemente más potente desde un punto de vista funcional para el control motor, jugaría su papel permitiendo una corrección en tiempo real sobre patrones de movimiento que ya se habrían iniciado,

con el fin de ajustar las órdenes resultantes a la realidad cambiante (67).

Desde los años 80 se ha propuesto, basándose en estudios en primates, una segregación en distintos circuitos que parten de la corteza cerebral a los ganglios basales, manteniendo además un patrón de organización somatotópica a lo largo de los mismos, así como en el tálamo e incluso en su retorno a la corteza. De tal forma, el estriado recibe inervación de tres áreas corticales: sensorimotora, asociativa y límbica. El estriado "sensorimotor", que corresponde a la región lateral del caudado-putamen, recibe inervación de la corteza motora primaria y de áreas corticales premotoras (68, 69). El estriado "asociativo", que incluye la región central del estriado, recibe conexiones de áreas asociativas del córtex, incluyendo la corteza prefrontal. El estriado "límbico" que incluye el área ventromedial del caudado-putamen, el accumbens y las partes estriales del tubérculo olfatorio (70), recibe conexiones de estructuras corticales límbicas así como del hipocampo y la amígdala (71, 72, 73). Con respecto al tálamo, los núcleos talámicos intralaminares que procesan preferentemente información motora proyectan a zonas laterales del estriado y, en menor proporción, los núcleos de la línea media que están relacionados con el sistema límbico proyectan a regiones ventrales y mediales (74). Además, otras proyecciones parten de ciertas áreas específicas del núcleo como la porción ventral-anterior, ventral-lateral, latero-posterior, medio-dorsal y núcleo pulvinar (75). Sin embargo, diversos hallazgos han puesto de manifiesto que no se puede obviar cierta convergencia entre estos circuitos a lo largo de los ganglios basales (76). Hay que señalar que gracias a los estudios realizados con técnicas como la resonancia magnética funcional y tensor de difusión se ha podido constatar que aunque en primates superiores hay una representación somatotópica muy diferenciada en los distintos ganglios basales, en humanos parece ser más rudimentaria, con entrecruzamientos como por ejemplo el dado entre los mapas de la mano y la cara (77).

También existen conexiones entre los núcleos de salida de los ganglios basales con regiones del tronco del encéfalo, como son el núcleo pedúnculo-pontino y el colículo superior, que podrían tener relación con la locomoción y los movimientos oculares y cefálicos respectivamente. Si bien clásicamente se ha considerado a los ganglios basales y al cerebelo como circuitos en paralelo que podían aportar informaciones por dos vías diferentes a través de una convergencia a nivel del tálamo hacia la corteza, comunicaciones recientes ponen de manifiesto que

un output cerebeloso alcanza el estriado vía tálamo (78) y un output desde el NST alcanza el cerebelo (79) lo que plantea nuevas cuestiones a nivel del esquema global de la función motora.

Por otro lado, los ganglios basales parecen estar relacionados con el aprendizaje de nuevas secuencias de movimientos. Lesiones en el estriado o la reducción de dopamina sobre el mismo resultan en dificultad para este tipo de aprendizaje (80), mientras que en los estudios de neuroimagen se observa la activación durante el aprendizaje de las cortezas premotora y prefrontal, el núcleo caudado y la corteza cerebelosa. En cambio cuando la secuencia de movimiento se realiza de forma automática se activan putamen y núcleo dentado cerebeloso (77).

### Correlato anatomoclínico

Uno de los grandes avances de la Neurología clásica consistió en el establecimiento de una conexión entre el cuadro clínico de un paciente obtenido a través de la observación y exploración pormenorizada del mismo y la demostración de lesiones anatómicas que pudieran ser el sustrato de dicha patología. Siguiendo esta filosofía posteriormente se han empleado modelos animales así como distintas técnicas no invasivas que ayudaron a establecer relaciones entre estructuras concretas y funciones, así como la clínica posiblemente derivada de su afectación. A continuación pasaremos a realizar un breve correlato anatomoclínico con respecto a los distintos elementos implicados en el esquema del circuito de los ganglios basales (Fig. 1).

En las lesiones del estriado distinguiremos entre afectación que implique al caudado o al putamen. En el caso del primero podemos realizar una distinción en dos ejes: derecho-izquierdo y ventral-dorsal. Lesiones en el caudado derecho se relacionan con inatención espacial contralateral para estímulos visuales y auditivos y en el lado izquierdo con afasia (principalmente falta de fluidez del habla y dificultad para encontrar palabras concretas del discurso, disartria y tartamudeo generalmente manteniéndose la comprensión intacta) y trastornos anímicos (81). Sin embargo mayor interés revisten las lesiones en el eje ventral-dorsal. En el caudado dorsal se ha descrito un síndrome disejecutivo (82), entendiéndose éste como la dificultad para llevar a cabo comportamientos dirigidos hacia objetivos concretos. También se ha descrito apatía, probablemente por conexiones con corteza prefrontal, e hiperactividad. Las lesiones en caudado ventral pueden producir desinhibición por conexiones con las cortezas

prefrontal y cingular anterior (82), pérdida del valor motivacional de un contexto por conexiones con el lóbulo temporal medial y la amígdala, incapacidad para decodificar emociones como el miedo o su asociación a conductas lo que dificultaría el aprendizaje a través de estímulos negativos (83) y comportamiento adictivo por conexiones con el área tegmentaria ventral (84). Aunque en las lesiones es poco frecuente la presencia de alteraciones motoras, se han descrito movimientos coreicos contralaterales o distonía focal cuando se produce afectación que involucra a la región más anterodorsal del caudado (85). Las lesiones del putamen además pueden producir distonía por pérdida de inhibición sobre el GPi (86) y fallos en integración visuoespacial por conexiones con la corteza temporal de asociación (87). En el caso de lesiones amplias que engloban varias estructuras además del putamen se han descrito alteraciones conductuales, pero no en lesiones aisladas. En un estudio en niños con lesiones cerebrales isquémicas que sufrían un trastorno por déficit de atención e hiperactividad, se ha constatado que todos tenían en común la coincidencia en la afectación del putamen (88).

En nuestra revisión no hemos hallado que las lesiones aisladas en GPe se correlacionen con síntomas en humanos. Pero en primates no humanos en los cuales se provoca una disfunción a ese nivel mediante la inyección de bicuculina (un antagonista gabaérgico) sí que se han constatado trastornos cognitivos (déficit de atención e hiperactividad), sensitivomotores (discinesias) y límbicos (movimientos semejantes a comportamientos compulsivos) (89, 90).

Las lesiones en el NST se han relacionado típicamente con corea o hemibalismo contralateral. Además en animales se han descrito alteraciones en motivación, funciones cognitivas y protocognitivas (91, 92).

En las lesiones en los núcleos de salida (GPi/SNpr) se ha descrito un cuadro similar a la distonía debido a la activación de patrones motores deseados y competidores, lo que produce la contracción simultánea de múltiples grupos musculares sin que se vea afectado el inicio del movimiento (93). Igualmente se ha reportado la presencia de movimientos sacádicos involuntarios que dificultan la fijación de la mirada pero que no afectan al inicio de los movimientos oculares voluntarios (94). También han sido descritos atimormia, acinesia psíquica o déficit de autoactivación (95), anhedonia, embotamiento emocional, comportamientos o pensamientos estereotipados, dificultad para interrumpir una secuencia motora y síntomas englobables dentro de la esfera de un trastorno obsesivo compulsivo. Hay

que resaltar que la eficiencia intelectual global suele estar conservada y que en estas lesiones no suele hallarse acinesia motora ni rigidez.

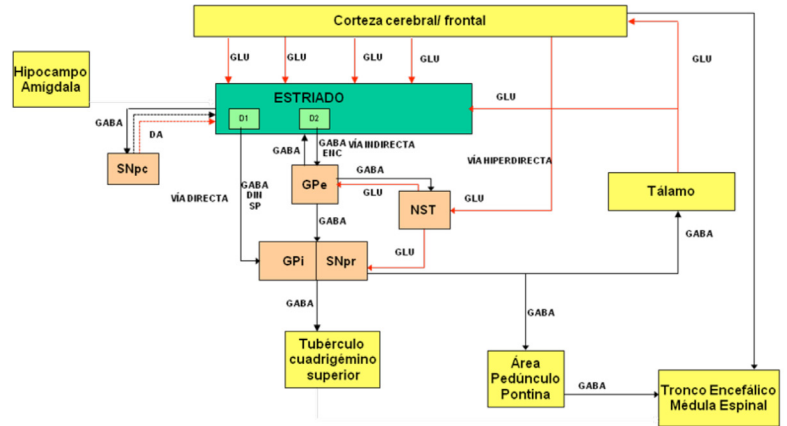
Por último citar estructuras relacionadas con el circuito de ganglios basales que ya apuntamos en el apartado anterior: el núcleo pedúnculo pontino interviene en locomoción, conducta, regulación del ciclo del sueño, atención, alerta y sobresalto (en animales, la amplitud de reacción de sobresalto está aumentada). El tronco del encéfalo y la médula espinal intervienen en movimientos oculares y palpebrales, la expresión facial y el mantenimiento de la postura. Las lesiones en estas estructuras o circuitos implicados podrían tener repercusión clínica en estas áreas.

### Enfermedad de parkinson como modelo fisiopatológico

La EP se erige como el paradigma de los síndromes rígido-acinéticos, el más estudiado y el mejor conocido. Es una entidad clínico-patológica en la que destaca como hito fundamental la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SNpc, que origina un déficit de dopamina estriatal y en los circuitos de los ganglios basales. Desde el punto de vista anatómico el hallazgo más destacado es la presencia de cuerpos de Lewy, cuerpos de inclusión acidófilos y concéntricos con un núcleo denso y un halo más claro, localizados en el citoplasma de las neuronas supervivientes. Contienen proteínas de neurofilamentos, ubiquitina y alfa-sinucleína entre otros compuestos. Estas inclusiones no son patognomónicas de la EP, pero sí bastante específicas. Desde el punto de vista fisiopatológico, la característica esencial es el aumento de la actividad de descarga neuronal en los núcleos de salida de los ganglios basales (GPI/ SNpr), que conduce a un exceso de inhibición de los sistemas tálamo-cortical y tronco cerebral, y que se detallará más adelante. Estos cambios fisiológicos y anatómico-patológicos son los responsables del característico síndrome rígido-acinético de la EP, que se asocia además a manifestaciones no motoras, como trastornos del sueño, alteraciones del estado de ánimo, etc.

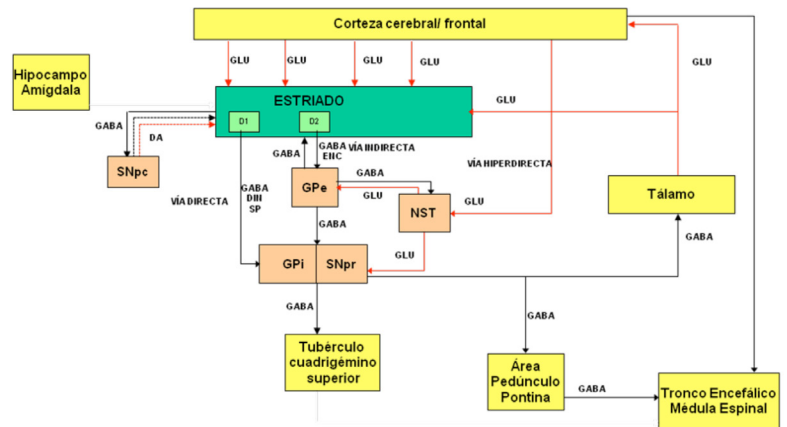
Los modelos animales sobre los que se ha estudiado la actividad de los ganglios basales en la EP son dos: monos intoxicados con MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) y ratas lesionadas con 6-OHDA (6-hidroxi-dopamina) (96). El MPTP es la neurotoxina más utilizada para desarrollar modelos animales de EP en laboratorio, siendo el primate no humano el animal en el que se ha realizado más investigación con esta toxina.

Figura 1. Esquema del circuito de los ganglios basales.



Se representan en rojo las conexiones excitatorias y en negro las inhibitorias. DA: dopamina. DIN: dinorfina. ENC: encefalina. GLU: glutamato. GPe: globo pálido externo. GPi: globo pálido interno. NST: núcleo subtalámico. SNpc: Pars compacta de la sustancia negra. SNpr: pars reticular de la sustancia negra. SP: sustancia P.

Figura 2. Esquema de los ganglios basales en la enfermedad de Parkinson.



Se representan en rojo las conexiones excitatorias y en negro las inhibitorias. DA: dopamina. DIN: dinorfina. ENC: encefalina. GLU: glutamato. GPe: globo pálido externo. GPi: globo pálido interno. NST: núcleo subtalámico. SNpc: Pars compacta de la sustancia negra. SNpr: pars reticular de la sustancia negra. SP: sustancia P.

Y es precisamente éste y no otro el animal elegido porque este modelo reproduce casi la totalidad de los síntomas motores de la EP (a excepción del temblor de reposo) y parte de los no motores (alteraciones posturales y del equilibrio...). Aunque el modelo MPTP en el mono es el mejor modelo animal de EP, tiene algunas limitaciones, ya que la lesión dopaminérgica que produce el MPTP es rápi-

da y aguda, mientras que en la EP es más lenta y con un curso clínico progresivo. Además, el MPTP no reproduce los cuerpos de Lewy de la EP. El modelo de EP producido por 6-OHDA se realiza sobre todo en ratas, en las que la inyección de la toxina debe ser intracerebral porque no atraviesa la barrera hematoencefálica. Éste tampoco es un modelo perfecto, ya que la inyección de la toxina afecta no sólo a las neuronas dopaminérgicas, sino también a las noradrenérgicas.

La pérdida de neuronas dopaminérgicas de la SNpc es el sustrato que origina la depleción de dopamina en los ganglios basales, provocando importantes alteraciones del funcionamiento de los mismos (**Fig. 2**), que se traducen en manifestaciones motoras y no motoras de la EP (**97, 98**). Como consecuencia de ello se produce una alteración en el equilibrio de las principales vías de los ganglios basales, de manera que la vía directa disminuye su actividad y se refuerza la acción de la vía indirecta. Por tanto, el déficit de dopamina en la SNpc origina una disminución de la entrada dopaminérgica al estriado, ocasionando una disminución de las pausas normales de descarga del GPi durante el movimiento voluntario, lo que se refleja en hiperactividad de las neuronas del GPi. Esto aumenta la actividad inhibitoria del Gpi/SNpr sobre el tálamo y la disminución de la actividad excitatoria sobre el córtex, inhibiendo los movimientos voluntarios. Por otra parte, la inhibición del GPe se asocia a hiperactividad del NST, que refuerza la inhibición tálamo-cortical responsable de la bradicinesia. Diferentes estudios en primates han demostrado que en la EP se producen también alteraciones en la actividad de descarga de las neuronas del GPi y del GPe. El desequilibrio entre las vías directa e indirecta ocasiona una hiperpolarización tónica de las neuronas talámicas, produciéndose descargas en ráfagas de patrón oscilatorio, responsables del temblor. Pero se desconoce si los mecanismos responsables están primariamente mediados y dependen del déficit de dopamina estriatal o son debidos a un deterioro de las proyecciones dopaminérgicas al NST, GPe y al GPi o al Tálamo.

A través de este esquema puede comprenderse que para el tratamiento quirúrgico de la EP se empleen como dianas terapéuticas tanto al NST como al GPi. Si bien clásicamente se ha optado por abordar al NST, un estudio reciente que compara el resultado de la estimulación profunda de un núcleo frente a otro en pacientes seguidos durante un período de dos años concluye que, si bien en ambas dianas se obtienen resultados similares en la esfera motora, en el GPi se obtienen mejores resultados en

la sintomatología no motora, especialmente en la depresión (**99**). Mediante el empleo de la optogenética en modelos murinos se ha visto que, concretamente en el NST, la diana del efecto terapéutico no lo constituyen sus poblaciones neuronales y gliales, sino que se encuentra en axones aferentes al NST y en las motoneuronas localizadas en la capa V de la corteza motora (**100**).

Con los modelos descritos podemos explicar de forma razonable el origen del trastorno del movimiento en la EP (bradicinesia), y parcialmente el origen del temblor. Sin embargo, aún no se conoce el mecanismo por el cual en la EP se produce la dificultad para la realización de movimientos alternantes, la disminución progresiva de la amplitud de movimientos, la rigidez, la mejoría del freezing con pistas visuales, y los trastornos de la marcha, de la atención, del aprendizaje, y los emocionales y cognitivos (**101**).

### Neuropatología de los síndromes rigidoacinéuticos

Nuevos datos y también nuevos interrogantes se han hallado más allá del circuito de los ganglios basales y los sistemas de neurotransmisión implicados. El grupo de Braak intentó establecer una serie de estadios en la enfermedad de Alzheimer (EA) y, posteriormente, en la EP, basándose en los datos obtenidos de estudios anatómo-patológicos. Se sugirió para esta última una progresión ascendente, desde bulbo olfatorio y tronco hacia ganglios basales para alcanzar finalmente la corteza cerebral (**102**). Aunque nuevos datos no apoyan esta progresión temporal “en reguero de pólvora”, esta hipótesis ha constituido un hito para la EP por brindar un modelo que explique los síntomas de la enfermedad previos a la sintomatología motora y contribuir a su inclusión dentro de las enfermedades degenerativas ligadas a la sinucleína.

Actualmente pueden clasificarse a la mayoría de las enfermedades que constituyen los síndromes rígido-acinéuticos en dos grupos, sinucleinopatías y taupatías, en función de sus hallazgos anatomopatológicos, si bien puede existir cierto grado de solapamiento entre estos. Las sinucleinopatías incluyen a la EP, la demencia por cuerpos de Lewy (DCL) y a la atrofia multisistémica (AMS). En ellas se producen acúmulos de proteínas de la familia de las sinucleínas, principalmente  $\alpha$ -sinucleína. Éstas fueron descritas inicialmente como componente no amiloideo de placas seniles en la EA y en los cuerpos de Lewy. Hay un gran número de poblaciones neu-

ronales sensibles a los cuerpos de Lewy incluyendo neuronas de la corteza límbica y amígdala, sustancia negra, locus coeruleus, núcleo motor dorsal del vago, prosencéfalo basal, hipotálamo posterior y lateral, formación reticular de tronco encefálico, núcleos oculomotores, núcleo dorsal del Rafe, núcleos subpedunculares, bulbo olfatorio, neuronas de la columna intermediolateral de la médula espinal y ganglios autónomos esofágicos. El hallazgo de inclusiones citoplasmáticas gliales sinucleinopositivas constituyen el rasgo histopatológico distintivo de la AMS (103). Aunque existen evidencias en la literatura de la relación entre la presencia de cuerpos de Lewy y la degeneración neuronal, la presencia de estos no implica necesariamente que sean responsables de la muerte neuronal.

Las taupatías incluyen la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la degeneración corticobasal (DCB), la demencia frontotemporal (DFT) y enfermedad de Pick, los parkinsonismos ligados al cromosoma 17, el parkinsonismo postencefálico, el complejo parkinsonismo-demencia de Guam y la demencia pugilística. La proteína tau constituye el componente principal de los ovillos neurofibrilares descritos en la EA. Se producen lesiones por acúmulos de tau tanto en neuronas como en células gliales. Clásicamente se pueden distinguir dos patrones globales de afectación diferente (aunque se produce cierto solapamiento entre ambos) (104). En el primero, propio de la DCB, predomina la afectación de sustancia blanca cerebral (especialmente frontoparietal dorsal) y sustancia gris profunda. En cambio en la PSP predomina la afectación de diencéfalo y tronco encefálico respetándose el lóbulo límbico.

En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los síndromes rígidoacinéuticos tanto en su caracterización clínica como en los mecanismos subyacentes a estos. Sin embargo aún son muchas las incógnitas por despejar. Es preciso un mayor conocimiento del funcionamiento del sistema nervioso y los procesos de degeneración neuronal para poder obtener una comprensión más completa de estos fenómenos y conseguir nuevas estrategias terapéuticas más eficaces.

#### Bibliografía

- Sotelo C, Alvarado-Mallart RM. The reconstruction of cerebellar circuits. *Trends Neurosci* 1991; 14(8): 350-5.
- Gasic GP, Hollmann M. Molecular neurobiology of glutamate receptors. *Annu Rev Physiol* 1992; 54: 507-36.
- Calabresi P, Mercuri NB, Bernardi G. Activation of quisqualate metabotropic receptors reduces glutamate and GABA-mediated synaptic potentials in the rat striatum. *Neurosci Lett* 1992; 139(1): 41-4.
- Edwards FA. LTP: A structural model to explain inconsistencies. *Trends Neurosci* 1995; 18: 250-5.
- Küppenbender KD, Standaert DG, Feuerstein TJ, Penney JB Jr, Young AB, Landwehrmeyer GB. Expression of NMDA receptor subunit mRNAs in neurochemically identified projection and interneurons in the human striatum. *J Comp Neurol*. 2000 Apr 17; 419(4): 407-21.
- Smith JC, Whitton PS. The regulation of NMDA-evoked dopamine release by nitric oxide in the frontal cortex and raphe nuclei of the freely moving rat. *Brain Res* 2001 Jan 19; 889(1-2): 57-62.
- Chesselet MF, Delfs JM. Basal ganglia and movement disorders: an update. *Trends Neurosci* 1996; 19: 417-22.
- Charara A, Heilman TC, Levey AI, Smith Y. Pre- and postsynaptic localization of GABA(B) receptors in the basal ganglia in monkeys. *Neuroscience* 2000; 95(1): 127-40.
- Nobin A, Björklund A. Topography of the monoamine neuron systems in the human brain as revealed in fetuses. *Acta Physiol Scand Suppl* 1973; 388: 1-40.
- Leenders KL, Salmon EP, Tyrrell P, Perani D, Brooks DJ, Sager H, Jones T, Marsden CD, Frackowiak RS. The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1990 Dec; 47(12): 1290-8.
- Fuxe K, Agnati LF, Kalia M, Goldstein M, Andersson K, Härfstrand A. Dopaminergic systems in the brain and pituitary. In *Basic Clinical Aspects of Neuroscience: The dopaminergic System* (E. Flückiger, E.E. Müller and M.O. Thomer, Eds.), 1985; pp. 11-25. Springer-Verlag, Berlin.
- Strange PG. Dopamine receptors: structure and function. *Prog Brain Res*. 1993; 99: 167-79.
- Mengod G, Villaró MT, Landwehrmeyer GB, Martínez-Mir MI, Niznik HB, Sunahara RK, Seeman P, O'Dowd BF, Probst A, Palacios JM. Visualization of dopamine D1, D2 and D3 receptor mRNAs in human and rat brain. *Neurochem Int* 1992 Mar; 20 Suppl: 33S-43S.
- Uziel A, Baik JH, Rougé-Pont F, Picetti R, Dierich A, LeMeur M, Piazza PV, Borrelli E. Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature* 2000 Nov 9; 408(6809): 199-203.
- Lemoine C, Bloch B. Expression of the D3 dopamine receptor in peptidergic neurons of the nucleus accumbens: comparison with the D1 and D2 dopamine receptors. *Neuroscience* 1996; 73: 131-43.
- Bergson C, Mrzljak L, Smiley JF, Pappy M, Levenson R, Goldman-Rakic PS. Regional, cellular and subcellular variations in the distribution of D1 and D5 dopamine receptors in primate brain. *J Neurosci* 1995; 15: 7821-36.
- Defagot MC, Malchiodi EL, Villar MJ, Antonelli MC. Distribution of D4 dopamine receptors in rat brain with sequence-specific antibodies. *Mol Brain Res* 1997; 45: 1-12.
- Mrzljak L, Bergson C, Pappy M, Huff R, Levenson R, Goldman-Rakic PS. Localization of dopamine D4 receptors in GABAergic neurons of the primate brain. *Nature* 1996; 381: 245-8.
- Lemoine C, Bloch B. D2 dopamine receptor gene expression by cholinergic neurons in the rat striatum. *Neurosci Lett* 1990; 117: 248-52.
- Törk I. Anatomy of the serotonergic system. *Ann N.Y. Acad Sci* 1990; 600: 9-35.
- Felman R, Meyer J, Quenzer L. Principles of Neuropsychopharmacology, 1996; pp. 277-309 y 345-79.

22. Bradley PB, Engel G, Feniuk W, Fozard JR, Humphrey PPA, Middlemiss DN, Mylecharane EJ, Richardson BP, Saxena PR. Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology* 1986; 25: 563-76.
23. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PPA. VII International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 1994; 46: 157-203.
24. Zifa E, Fillion G. 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol Rev* 1992; 44: 401-58.
25. Andrade R, Chaput Y. The electrophysiology of serotonin receptor subtypes. In *Serotonin Receptor Subtypes: Basic and Clinical Aspects*. S.J. Peroutka, ed.), 1991; pp. 103-24. Wiley-Liss, New York.
26. Cornfield LF, Nelson DL. Biochemistry of 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes: Coupling to second messenger systems. In *Serotonin Receptor subtypes: Basic and Clinical Aspects* (S.J. Peroutka, Ed.), 1991; pp.81-102, Wiley-Liss, New York.
27. Hoyer D, Schoeffer P. 5-HT receptors: Subtypes and second messengers. *J Recept Res* 1991; 11:197-214.
28. Weinshank RL, Zgombick JM, Macchi MJ, Branchek TA, Hartig PR. Human serotonin D1 receptor is encoded by a subfamily of two distinct genes: 5-HT<sub>1Da</sub> and 5-HT<sub>1Db</sub>. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3630-34.
29. Woolf NJ. Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord. *Prog. Neurobiol* 1991; 37(6):475-524.
30. Elliot KJ, Jones JM, Sacaan AI, Lloyd GK, Corey-Naeve J. 6-hydroxydopamine lesion of rat nigrostriatal dopaminergic neurons differentially affects nicotinic acetylcholine receptor subunit mRNA expression. *J Mol Neurosci* 1998; 10: 251-60.
31. Kaiser SA, Soliakov L, Harvey SC, Luetje CW, Wonnacott S. Differential inhibition by alpha-conotoxin-MII of the nicotinic stimulation of [<sup>3</sup>H]dopamine release from rat striatal synaptosomes and slices. *J Neurochem* 1998; 70: 1069-76.
32. Kulak JM, Nguyen TA, Olivera BM, McIntosh JM. Alpha-conotoxin MII blocks nicotine-stimulated dopamine release in rat striatal synaptosomes. *J Neurosci* 1997;17:5263-70.
33. Marchi M, Rizzo F, Viola C, Cavazzani P, Raiteri M. Direct evidence that release-stimulating alpha7<sup>n</sup>nicotinic cholinergic receptors are localized on human and rat brain glutamatergic axon terminals. *J Neurochem* 2002; 80(6): 1071-8.
34. Offermanns S, Wieland T, Homann D, Sandmann J, Bombien E, Spicher K, Schultz G, Jakobs KH. Transfected muscarinic acetylcholine receptors selectively couple to Gi-type G proteins and Gq/11. *Mol Pharmacol* 1994 May; 45(5): 890-8.
35. Howe AR, Surmeier DJ. Muscarinic receptors modulate N-, P-, and L-type Ca<sup>2+</sup> currents in rat striatal neurons through parallel pathways. *J Neurosci*. 1995 Jan;15(1 Pt 1): 458-69.
36. Vilaró MT, Palacios JM, Mengod G. Localization of m5 muscarinic receptor mRNA in rat brain examined by in situ hybridization histochemistry. *Neurosci Lett*. 1990 Jul 3;114(2):154-9.
37. Mallet N, Le Moine C, Charpier S, Gonon F. Feedforward inhibition of projection neurons by fast-spiking GABA interneurons in the rat striatum in vivo. *J Neurosci* 2005 Apr 13; 25(15): 3857-69.
38. Zhang W, Basile AS, Gomez J, Volpicelli LA, Levey AI, Wess J. Characterization of central inhibitory muscarinic autoreceptors by the use of acetylcholine receptor knock-out mice. *J Neurosci* 2002; 22: 1709-17.
39. Calabresi P, Centonze D, Gubellini P, Pisani A, Bernardi G. Acetylcholine-mediated modulation of striatal function. *Trends Neurosci*. 2000 Mar; 23(3): 120-6.
40. Andersson K, Fuxe K, Agnati LF. Effects of single injections of nicotine on the ascending dopamine pathways in the rat. *Acta Physiol Scand Suppl* 1981; 479: 27-9.
41. Benwell ME, Balfour DJ, Khadra LF. Studies on the influence of nicotine infusions on mesolimbic dopamine and locomotor responses to nicotine. *Clin Investig* 1994; 72(3): 233-9.
42. Toth E, Sershen A, Hashim A, Vizi ES, Lajtha A. Effect of nicotine extracellular levels of neurotransmitters assessed by microdialysis in various brain regions: role of glutamic acid. *Neurochem Res* 1992; 17: 265-71.
43. Rapier C, Lunt GG, Wonnacott S. Stereoselective nicotine-induced release of dopamine from striatal synaptosomes: concentration dependence and repetitive stimulation. *J Neurochem* 1988; 50: 1123-30.
44. Nordberg A, Romanelli L, Sundwall A, Bianchi C, Beani L. Effect of acute and subchronic nicotine treatment on cortical acetylcholine release and on nicotinic receptors in rats and guinea-pigs. *Br J Pharmacol* 1989; 98(1): 71-8.
45. Westfall TC, Vickery L. Effect of chronic nicotine on the nicotine induced release of endogenous dopamine in freely moving unanesthetized rats using microdialysis. *Soc Neurosci Abstr* 1989; 15: 1227.
46. Fung YK, Lau YS. Effects of nicotine pretreatment on striatal dopaminergic system in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 32: 221-6.
47. Sershen H, Hashim A, Lajtha A. Behavioral and biochemical effects of nicotine in an MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 1987; 28: 299-303.
48. Marks MJ, Collins AC. Tolerance, cross-tolerance, and receptors after chronic nicotine or oxotremorine. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22(2): 283-91.
49. Wiener H, Lajtha A, Sershen H. Dopamine D1 receptor and dopamine D2 receptor binding activity changes during chronic administration of nicotine in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine treated mice. *Neuropharmacology*, 1989; 28: 535-7.
50. Gray R, Rajan AS, Radcliffe KA, Yakehiro M, Dani JA. Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature*, 1996; 383(6602): 713-6.
51. Alkondon M, Rocha ES, Maelicke A, Albuquerque. Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat brain. V. alpha-Bungarotoxin-sensitive nicotinic receptors in olfactory bulb neurons and presynaptic modulation of glutamate release. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278(3): 1460-71.
52. Museo E, Pert A. Nicotine-induced dopamine overflow in the nucleus accumbens: evaluation of possible mechanisms of action, in *The Effects of Nicotine on Biological Systems II* (Clarke, P.B.S., Quik, M., Thureau, K. and Adlkofer, F., eds), 1994; p. 65. Birkhauser Verlag, Basel.
53. Yang X, Criswell HE, Breese GR. Nicotine-induced inhibition in medial septum involves activation of presynaptic nicotinic cholinergic receptors on gamma-acid-containing neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996; 276(2): 482-9.
54. De Deurwardère P, Bonhome N, Le Moal M, Spampinato

- U. Serotonin enhances dopamine outflow in vivo through dopamine uptake sites. *J Neurochem* 1996; 65: 1100-8.
55. Kalivas PW. Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res Rev* 1993; 18: 75-113.
  56. Willians J, Davis JA. The involvement of 5-hydroxytryptamine in the release of dendritic dopamine from slices of rat substantia nigra. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35: 734-7.
  57. Arbutnott GW, Fairbrother IS, Butcher SP. Dopamine release and metabolism in the rat striatum: An analysis by in vivo brain microdialysis. *Pharmacol Ther* 1990; 48: 281-93.
  58. Freund TF, Powell JG, Smith AD. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contacts with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience*, 1984; 13: 1189-216.
  59. Schultz W, Romo R, Ljungberg T, et al. Reward-related signals carried by dopamine neurons. En: Houk JC, Davis JL, Beiser DG, eds. *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*. Cambridge, MA: MIT Press, 1995: 233-49.
  60. Amalric M, Ouagazzal A, Baunez C, Nieoullon A. Functional interactions between glutamate and dopamine in the rat striatum. *Neurochem Int* 1994; 25: 123-31.
  61. Linderfors N, Ungerstedt U. Bilateral regulation of glutamate tissue and extracellular levels in caudate-putamen by midbrain dopamine neurons. *Neurosci Lett* 1990; 115: 248-52.
  62. Liste I, Guerra MJ, Caruncho HJ, Labandeira-Garcia JL. Cortical stimulation induces Fos expression in striatal neurons via NMDA glutamate and dopamine receptors. *Brain Res* 1995; 700: 1-12.
  63. Lehmann J, Langer SZ. The striatal cholinergic interneuron: synaptic target of dopaminergic terminals?. *Neuroscience*, 1983; 10: 1105-20.
  64. Armstrong DM, Saper CB, Levey AI, Wainer BH, Terry RD. Distribution of cholinergic neurons in rat brain: Demonstrated by the immunocytochemical localization of choline acetyltransferase. *J. Comp. Neurol* 1983; 216: 53-68.
  65. Herrero Ezquerro MT, Barcia González C, Nombela Otero C, Ros Bernal F, Fernández Villalba E, Turpín Fenoll L. Vías de los ganglios basales. Evidencias en primates y en humanos (2.ª parte). *Parkinson Trastor Mov*. 2009; 10: 13-19.
  66. Parent A, Sato F, Wu Y, Gauthier J, Levesque M, Parent M. Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. *Trends Neurosci* 2000 Oct; 23(10 Suppl): S20-7.
  67. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal "hiperdirect" pathway. *Neurosci Res*. 2002 Jun; 43(2): 111-7.
  68. DeLong MR, Gerogopoulos AP. Motor functions of the basal ganglia. In J.M. Brookhart, V.B. Mountcastle, V.B. Brooks and S.R. Geiger (eds), *Handbook of Physiology, Sect. 1. The Nervous System, Vol. 2, Motor Control, Part 2*, American Physiological Society, Bethesda, MA, 1981; pp., 1017-1061.
  69. Künzle H. Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in *Macaca fascicularis*. *Brain Res* 1975; 88: 195-209.
  70. McGeorge AJ, Faull RLM. The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. *Neuroscience*, 1989; 29: 503-37.
  71. Berendse HW, Galis-de Graaf Y, Groenewegen HJ. Striatal compartments of prefrontal corticostriatal projections in the rat. *J Comp Neurol* 1992; 316(3): 314-47.
  72. Haber SN, Lynd E, Klein C, Groenewegen HJ. Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey: an anterograde tracing study. *J Comp Neurol* 1990; 293: 282-8.
  73. Russchen, F.T., Bakst, L., Amaral, D.G. and Price, J.L. The amygdalostriatal projections in the monkey. An anterograde tracing study. *Brain Res* 1985; 329 (1-2): 241-57.
  74. Meredith GE, Wouterlood FG. Hippocampal and midline thalamic fibers and terminals in relation to the choline acetyltransferase-immunoreactive neurons in nucleus accumbens of the rat: a light and electron microscopic study. *J Comp Neurol* 1990; 296: 204-21.
  75. Beckstead RM. The thalamostriatal projection in the cat. *J Comp Neurol* 1984; 223(3): 313-46.
  76. DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism and related disorders* 15S3 (2009) S237-S240.
  77. Herrero Ezquerro MT, Barcia González C, Nombela Otero C, Ros Bernal F, Fernández Villalba E, Turpín Fenoll L. Vías de los ganglios basales. Evidencias en primates y en humanos (1.ª parte). *Parkinson Trastor Mov*. 2008; 9: 19-23.
  78. Hoshi E, Tremblay L, Feger J, Carras PL, Strick PL. The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nat Neurosci* 2005 Nov; 8(11): 1491-3.
  79. Bostan AC, Dum RP, Strick PL. The basal ganglia communicates with the cerebellum. *Soc Neurosci Annu Meeting Abstracts* 2009; 39: 661.6/CC50.
  80. Matsumoto N, Hanakawa T, Maki S, Graybiel AM, Kimura M. Role of [corrected] nigrostriatal dopamine system in learning to perform sequential motor tasks in a predictive manner. *J Neurophysiol* 1999 Aug; 82(2): 978-98.
  81. Caplan LR, Schmammann JD, Kase CS, et al. Caudate Infarcts. *Arch Neurol* 1990; 47: 133-143.
  82. Mendez MF, Adams NL, Lewandowski KS. Neurobehavioural changes associated with caudate lesions. *Neurology* 1989; 39: 349-54.
  83. Adolphs R, Tranel D, Damasio AR, et al. Impaired recognition of emotion in facial expression following bilateral damage to human amygdala. *Nature* 1994; 372: 669-72.
  84. Koob GF, LeMoal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278: 52-58.
  85. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of local lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994; 117:859-876.
  86. Mink JW. The basal ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol* 2003 Oct; 60(10): 1365-8.
  87. Karnath HO, Himmelbach M, Rorden C. The subcortical anatomy of human spatial neglect: putamen, caudate nucleus and pulvinar. *Brain* 2002; 125: 350-60.
  88. Max JE, Fox PT, Lancaster JL, et al. Putamen lesions and the development of attention-deficit/ hyperactivity symptomatology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 563-71.
  89. Grabli D, McCairn K, Hirsch EC, et al. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain* 2004; 127: 2039-54.
  90. Francois C, Grabli D, McCairn K, et al. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: II. Anatomical study. *Brain* 2004; 127: 2055-70.
  91. Baunez C, Amalric M, Robbins TW. Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2002; 22: 562-68.

92. Desbonnet L, Temel Y, Visser-Vandewalle V, et al. Premature responding following bilateral stimulation of the rat subthalamic nucleus is amplitude and frequency dependent. *Brain Res* 2004; 1008: 198-204.
93. Mink JW, Thach WT. Basal ganglia motor control. III. Pallidal ablation: normal reaction time, muscle cocontraction, and slow movement. *J Neurophysiol* 1991 Feb; 65(2): 330-51.
94. Hirotsuka O, Wurtz RH. Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. II. Effects of muscimol in monkey substantia nigra pars reticulata. *J Neurophysiol* 1985 Jan; 53(1): 292-308.
95. Habib M, Poncet M. Loss of vitality, of interest and of the affect (athymhormia syndrome) in lacunar lesions of the corpus striatum. *Rev Neurol (Paris)* 1988; 144: 571-77.
96. Jiménez-Jiménez FJ, Luquin MR, Molina JA, Linazasoro G. Aspectos generales de los trastornos del movimiento. Etiopatogenia de la enfermedad de Parkinson. Volumen I, 2ª edición del Tratado de los trastornos del movimiento.
97. Obeso JA, Marin C, Rodríguez-Oroz, et al. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol* 2008; 64 (suppl): S30-S46.
98. Obeso JA, Rodríguez-Oroz C, Benitez-Temino B, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2008; 23 (suppl 3); S548-S559.
99. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P et al. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2010 Jun 3; 362(22): 2077-91.
100. Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical Deconstruction of Parkinsonian Neural Circuitry. *Science* 2009 Apr 17; 324(5925): 354-9. Epub 2009 Mar 19.
101. Linazasoro G. Fisiopatología del parkinsonismo y las discinesias: enseñanzas de las observaciones quirúrgicas. *Neurología* 2001; 16: 17-29.
102. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurol Aging*. 2003; 24: 197-211.
103. Lantos PL. The definition of multiple system atrophy: a review of recent developments. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 1099-111.
104. Feany MB, Mattiace LA, Dickson DW. Neuropathologic overlap of progressive supranuclear palsy, Pick's disease and corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55:53-67.

### Anatomical, pathophysiological and neurochemical bases of rigid-akinetic syndrome

**Introduction.** The rigid-akinetic syndromes include a heterogeneous collection of pathologies grouped by a series of common symptoms that appear in the motor, cognitive and emotional spheres.

**Development.** The basal ganglia are made up of a group of anatomically dispersed structures that are nonetheless connected to each other and with several other structures to form a cluster of functional networks. Lesions in these circuits produce symptoms in the motor, cognitive and emotional spheres. Of all the syndromes that occur in Parkinson's disease, which is the best-known and most widely studied rigid-akinetic syndrome, only tremor and bradykinesia can presently be explained. Rigid-akinetic syndromes are nowadays considered to be neurodegenerative diseases that affect a number of structures and systems within the central and peripheral nervous system. Many of these can be included within the groups of synucleinopathies and tauopathies, although on occasions the pathological findings overlap between the two.

**Conclusions.** Further knowledge of the functioning of the nervous system and the processes involved in neuronal degeneration is needed to be able to produce new, more effective therapeutic strategies.

**Key words.** Basal ganglia. Neurotransmitters. Parkinson's disease. Rigid-akinetic syndromes.