

I INTRODUCCIÓ

1. L'ESQUIZOFRÈNIA

L'esquizofrènia és una malaltia cerebral crònica, greu i incapacitant que afecta l'1% de la població i que s'expressa en forma de funcions mentals anormals i alteracions en el comportament. Des de sempre els malalts i les famílies que patien aquesta malaltia han estat estigmatitzats per la societat i als malalts se'ls tancava en institucions anomenades manicomis on eren reclosos de per vida, només amb l'aparició dels primers fàrmacs antipsicòtics va millorar sensiblement la situació d'aquests malalts. Els primers episodis de la malaltia es manifesten típicament a la joventut o a l'inici de l'edat adulta, després d'un pròdrom que pot començar a la infància (en general els pacients esquizofrènics han estat nens amb problemes d'adaptació: escolars, familiars i de relació), i persisteixen, en la majoria de casos, tota la vida, seguint una progressiva deterioració clínica (Lewis i Lieberman, 2000)(figura 1). Els símptomes es poden dividir en tres tipus:

1. **Símptomes positius**, psicòtics, amb al·lucinacions (percepcions sensorials falses sobretot de tipus auditiu), falses creences, dèficits en processar i avaluar informació, així com desorganització del pensament. Són els més evidents i generalment es coneixen com brot psicòtic.
2. **Símptomes afectius/negatius** amb pèrdua de motivació, apatia, desinterès social, i higiene personal i domèstica descuidada. Dins d'aquest símptomes també s'inclou la depressió que pateixen molts d'aquests malalts. En l'actualitat, junt amb els símptomes negatius, són els més difícils de tractar.
3. **Símptomes cognitius** amb greus problemes d'atenció, realització de funcions executives, i de memòria (en especial la memòria operativa o de curt termini "*working memory*"). Aquests canvis juguen un paper clau en els trastorns del comportament i la incapacitat funcional característics dels pacients esquizofrènics.

No es coneix la causa de l'esquizofrènia, encara que sembla haver un component genètic (Tsuang, 2000; Owen, 2005). Així, la incidència de l'esquizofrènia va augmentant a mesura que el grau de parentesc amb un

malalt esquizofrènic és més proper, fins arribar a un 50% en el cas de bessons univitel·lins (Gottesman, 1991; Owen, 2005).

No hi ha un sol gen causant de la malaltia, és una malaltia poligènica. Entre altres gens com el COMT, el DTNBP1 o el DISC1, s'ha relacionat l'esquizofrènia amb l'expressió aberrant del gen de la neuregulina 1 (NRG1) que està implicat en la migració de les neurones GABAèrgiques corticals durant el neurodesenvolupament. També els ratolins heterozigots (+/-) per aquest gen presenten anomalies en l'adaptació a l'entorn i inhibició en la resposta al sobresalt, símptomes també observats en malalts esquizofrènics (Stefansson *et al.*, 2002; Flames *et al.*, 2004, 2005; Weinberger, 2005).

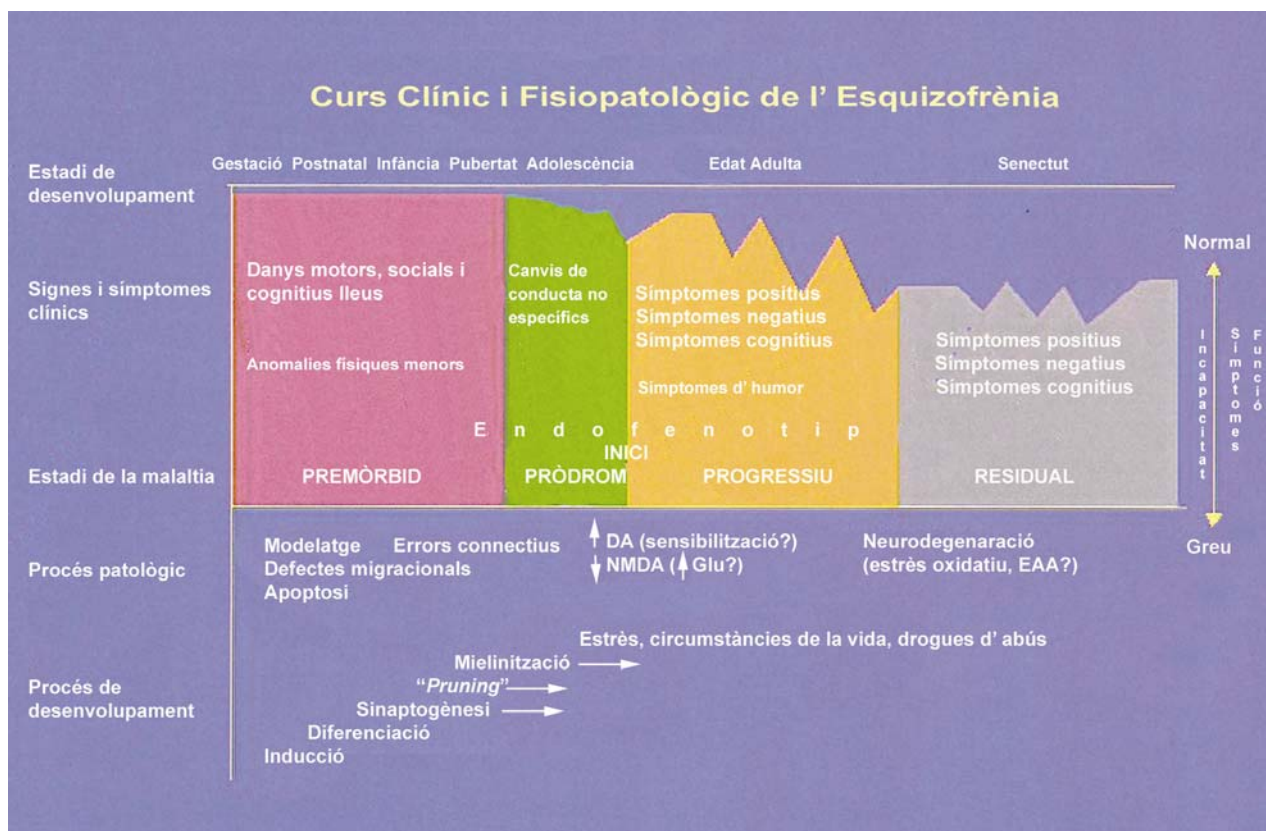


Figura 1. Esquema representatiu del curs clínic i fisiopatològic de l'esquizofrènia (modificat de Lewis i Lieberman, 2000).

A més dels factors genètics, factors ambientals (infeccions, afeccions autoimmunes, o tòxiques) durant la gestació o l'infantesa podrien també estar implicats en la patogènesi de l'esquizofrènia, potser mitjançant alteracions subtils en el neurodesenvolupament (Lewis i Lieberman, 2000). A diferència d'altres trastorns genètics com la síndrome de Down o traumes gestacionals greus i de naixement com la hipòxia fetal, no hi ha manifestacions immediates evidents de la malaltia. D'aquesta manera, la majoria de pacients no presenten alteracions marcades del seu comportament fins que no entren en el període de risc més elevat, final de la segona i tercera dècades de vida, quan sol aparèixer el primer episodi psicòtic després d'algun fet que desequilibra la trajectòria vital del malalt.

L'1 % d'incidència de l'esquizofrènia es manté de forma regular entre cultures, països, grups racials i gèneres. Cal destacar que tot i que pateixen la malaltia igual nombre d'homes i dones, algunes dades suggereixen que en el cas del gènere masculí s'observen unes manifestacions més greus del trastorn; inici de 2-4 anys abans, alteracions neuropatològiques més marcades i menor resposta terapèutica (Lewis i Lieberman, 2000).

1.1. Fisiopatologia

Amb el temps han sorgit diferents hipòtesis de l'esquizofrènia basades en un seguit d'evidències: anatomopatològiques, genètiques, histològiques, de neuroimatge i neuroquímiques de dades obtingudes de pacients i de models animals d'esquizofrènia.

A continuació es descriuen les diferents hipòtesis que existeixen a l'actualitat:

1.2.1. Hipòtesis neuroquímiques

Durant aproximadament tres dècades, la hipòtesi més acceptada sobre la fisiopatologia de l'esquizofrènia ha estat la que postula un excés d'activitat dopaminèrgica (Carlsson, 1988). Un refinament posterior de la **hipòtesi**

dopaminèrgica postula una hiperactivitat de la neurotransmissió dopaminèrgica en la via mesolímbica (suposadament responsable de la simptomatologia positiva) i una disminució de la neurotransmissió dopaminèrgica a l'escorça prefrontal (EPF; via mesocortical) que contribuiria als danys cognitius i als símptomes negatius (Jaskiw i Weinberger, 1987; Davis *et al.*, 1991). De fet tots els antipsicòtics clàssics exerceixen el seu efecte terapèutic antagonitzant els receptors de dopamina D2.

Alguns al·lucinògens, entre ells els derivats amfetamínics com DOI (droga emprada en els treballs 1, 2 i 3), DOB, DOM, produeixen els seus efectes actuant com a agonistes 5-HT_{2A} (Glennon *et al.*, 1984; Nichols, 2004). La majoria dels nous antipsicòtics atípics són potents antagonistes 5-HT_{2A}, a més de presentar afinitat per altres receptors serotoninèrgics com 5-HT_{1A}, 5-HT₆ i 5-HT₇ (Meltzer *et al.*, 1989; Meltzer, 1999; Millan, 2000; Ichikawa *et al.*, 2001; Roth *et al.*, 2004), posant de manifest la possibilitat d'un mecanisme no dopaminèrgic responsable del tractament de l'esquizofrènia i proporcionant una nova hipòtesi per explicar els símptomes de l'esquizofrènia, la **hipòtesi serotoninèrgica** que proposa un desequilibri en la transmissió serotoninèrgica.

La hipòtesi glutamatèrgica es basa en el fet de que l'administració aguda dels anestèsics dissociatius, fenciclidina (PCP), ketamina i dizocilpina (MK-801), tots ells antagonistes no competitiu del receptor glutamatèrgic N-metil-D-aspartat (NMDA) (Javitt i Zukin, 1991), en dosis subanestèsiques, originen símptomes psicòtics, negatius i disfuncions cognitives en individus sans i exacerben les manifestacions ja existents en malalts esquizofrènics (Krystal *et al.*, 1994; Moghaddam, 2003).

Aquest fet ha portat a pensar en un dèficit de neurotransmissió glutamatèrgica cortical com a responsable de la simptomatologia. Altres estudis, però, han posat de manifest una hiperglutamatèrgia i una hiperdopaminèrgia cortical i subcortical després de l'administració aguda d'antagonistes NMDA (Moghaddam *et al.*, 1997; Yan *et al.*, 1997; Moghaddam i Adams, 1998; Svensson *et al.*, 1998; Mathé *et al.*, 1999).

Cal indicar que aquesta hipòtesi glutamatèrgica és integradora i per tant, és a la vegada compatible amb les hipòtesis monoaminèrgiques ja que existeixen moltes connexions recíproques entre aquests sistemes de neurotransmissió

(Carlsson i Carlsson, 1990; Peyron *et al.*, 1998; Sesack *et al.*, 2003). Així s'ha vist que l'administració sistèmica d'aquests antagonistes NMDA a més d'incrementar l'alliberació de glutamat i DA, també incrementa l'alliberació de serotonina (5-HT) a l'EPFm (Martin *et al.*, 1998) i al nucli accumbens (Yan *et al.*, 1997).

També s'ha relacionat l'esquizofrènia en la pèrdua d'alguns tipus de **neurones GABAèrgiques** (neurones *chandelier*) en l'escorça prefrontal d'aquests malats, fet que donaria lloc a un desequilibri en la transmissió cortical GABAèrgica i que podria produir una desregulació en l'activitat de les neurones glutamatèrgiques corticals (Lewis *et al.*, 2005).

A més de les hipòtesis descrites fins ara també hi ha evidències d'altres sistemes neuroquímics que poden estar implicats en la malaltia com per exemple el sistema colinèrgic, el qual s'ha suggerit que pot tenir un paper en les alucinacions i el pensament aberrant típics de l'esquizofrènia (Hyde i Crook, 2001).

1.2.2. Altres hipòtesis

Una de les teories amb més bona acceptació a l'actualitat és la que considera l'esquizofrènia com una alteració del **neurodesenvolupament**, conseqüència d'un càrrega genètica encara poc coneguda i possibles danys perinatals com hipòxia i infeccions virals entre d'altres. Aquests canvis alterarien la plasticitat cerebral per a respondre a determinats estímuls, originant conductes mal adaptades, fins arribar al moment que un estímul d'una intensitat superior desencadenaria el quadre psicòtic inicial (Lewis i Lieberman, 2000). Altres estudis suggereixen que l'esquizofrènia té un important component **genètic** (Cardno *et al.*, 1999; Tsuang *et al.*, 2001). Gens que codifiquen o regulen qualsevol de les nombroses proteïnes que influencien la funció del receptors NMDA o que controlen la citoarquitectura i les connexions neurals durant el neurodesenvolupament podrien convertir-se en gens susceptibles de la malaltia i entre aquests, s'ha identificat el gen de la neuregulina 1 (NRG1; present en el cromosoma 8) com a un possible gen candidat per l'esquizofrènia (Stefansson *et al.*, 2002; Petryshen *et al.*, 2004; Weinberger 2005).

1.2. Farmacologia dels tractaments antipsicòtics

El tractament farmacològic tradicional de l'esquizofrènia es basa en la utilització d'antagonistes del receptor de dopamina D₂. Aquest fàrmacs s'anomenen antipsicòtics clàssics (AT) i el primer d'ells, la clorpromacina es va introduir a començaments dels anys 50, encara que el més usat a la clínica és l'haloperidol. Aquest fàrmacs reverteixen la simptomatologia positiva malgrat que el bloqueig D₂ no permet la millora dels símptomes negatius/cognitius dels pacients. D'altra banda produeixen reaccions adverses molt importants. El bloqueig de les accions motores de la dopamina en el circuit nigro – estriatal produeix discinèsies tardanes i un quadre similar al Parkinson anomenat símptomes extrapiramidals, a més el bloqueig dopaminèrgic a l'hipotàlem produeix hiperprolactinèmia.

El descobriment als anys 70 de la clozapina amb un perfil farmacològic diferent (més afinitat pels receptors de serotonina 5-HT_{2A} que pels D₂) i que no produeix els greus efectes secundaris motors abans descrits per als AT (Meltzer, 1999). La clozapina va ser el cap de sèrie d'una nova generació de fàrmacs neurolèptics que s'anomenen antipsicòtics atípics (AAT). La clozapina a més de resultar igual d'eficaç en tractar la simptomatologia positiva de la malaltia també millora els símptomes negatius. No obstant els AAT també poden originar efectes secundaris, com agranulocitosi en un 1% dels malalts (clozapina), increment de pes (olanzapina), convulsions (quetiapina) o trastorns metabòlics.

Els AAT, al contrari que els AT, aconseguen la millora clínica del pacient sense arribar a produir una ocupació dels receptors D₂ que done lloc a la manifestació dels símptomes extrapiramidals, per contra aquests fàrmacs tenen afinitat per una gran varietat de receptors (taula 1) dels que destaquen els serotoninèrgics 5-HT_{1A} (agonistes), 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} (antagonistes) i els adrenoreceptors α_1 -adrenèrgics (pels quals també tenen afinitat els AT) entre d'altres.

Es d'interès remarcar que l'escorça prefrontal expressa tots els receptors pels quals tenen afinitat els fàrmacs antipsicòtics, així aquesta regió es una

àrea diana molt important que pot estar implicada en el mecanisme d'acció d'aquests fàrmacs (vegeu apartat 2.4).

Tot i que la introducció dels fàrmacs antipsicòtics va representar una revolució en el tractament de l'esquizofrènia permetent als pacients eixir dels hospitals i llocs d'internament (manicomis) i de la millora en la qualitat de vida que representen els AAT front als clàssics, encara estem lluny de tenir un tractament ideal degut a la manca d'efectivitat per tractar els símptomes negatius i el deteriorament cognitiu dels pacients esquizofrènics.

Receptor	ATÍPICS					CLÀSSICS	
	Aripiprazole (Abilify®)	Olanzapine (Zyprexa®)	Risperidone (Risperdal®)	Ziprasidone (Zeldox®)	Clozapine (Leponex®)	Clorproma. (Largactil®)	Haloperidol
D ₁	265*	31	430	525	85	19.95	210
D ₂	0.45*	11	4	5	126	1.25	0.7
D ₃	0.8*	49	10	7	473		2
D ₄	44*	27	9	32	35		3
5-HT _{1A}	4.4*	>10 000	210	3	875		1100
5-HT _{2A}	3.4*	4	0.5	0.4	16	7.94	45
5-HT _{2C}	15*	23	25	1	16	12.59	>10 000
α ₁	47	19	0.7	11	7	1	6
H ₁	61*	7	20	50	6		440
M ₁	>10 000	1.9	>10 000	>1000	1.9		> 1500

DOSI CLÍNICA mg/dia	15-30	10-25	6-18	40-160	200-300	75-150	10-40

Taula 1. afinitat *in vitro* dels antipsicòtics pels receptors monoaminèrgics. En blau es mostren els dos fàrmacs prototip d'AT i d'AAT. (afinitats expressades en nM; modificada de Seeger et al., 1995; Bymaster et al., 1996; Daniel et al., 1999; Arnt i Skarsfeldt, 1998; DeLeon et al., 2004; *dades amb receptors humans clonats). La última fila mostra les dosis administrades a la clínica a humans.

2. L'ESCORÇA PREFRONTAL

2.1. L'escorça prefrontal i la seua implicació en l'esquizofrènia

L'EPF juga un paper primordial en un gran número de funcions cerebrals superiors, com ara cognició, control de la conducta i de l'afecte, i adaptació al medi entre d'altres (Fuster, 1997; Miller i Cohen, 2001), i aquestes funcions precisament són les que estan alterades en pacients esquizofrènics (Lewis i Lieberman, 2000). Les neurones piramidals de l'EPF són els elements cel·lulars claus per a la realització d'aquestes funcions i el procés fonamental en el que es basa l'operativitat de l'EPF és la memòria a curt termini (operativa), procés essencial per a la cognició humana (Fuster, 1997).

S'ha descrit una funció i metabolisme energètic a l'EPF reduïts en pacients amb trastorns psiquiàtrics greus com depressió o simptomatologia afectiva/negativa en l'esquizofrènia (Weinberger *et al.*, 1994; Andreasen *et al.*, 1997; Drevets 2001; Potkin *et al.*, 2002). D'altra banda, els dèficits cognitius en pacients esquizofrènics estan originats per alteracions en els circuits cerebrals en els que participa l'EPF (Bertolino *et al.*, 2000; Elvevag *et al.*, 2000). De la mateixa manera, pacients que han patit una lobotomia prefrontal són relativament resistents als efectes psicotomimètics del PCP (Itil *et al.*, 1967), suggerint que aquesta droga alteraria fonamentalment la funció de l'EPF que és l'àrea implicada en l'esquizofrènia.

Estudis de neuroimatge han caracteritzat un gran número d'alteracions anatomo-patològiques en el cervell dels esquizofrènics; reducció del volum cortical, hipocampal i talàmic, i engrandiment dels ventricles entre d'altres (Tsai i Coyle, 2002). Estudis d'imatge prospectius suggereixen que aquests canvis podrien ser progressius, com a mínim en la majoria dels pacients (Tsai i Coyle, 2002), però no se sap en quina mesura alguns d'aquests canvis podrien ser conseqüència del tractament farmacològic (Lewis, 2002).

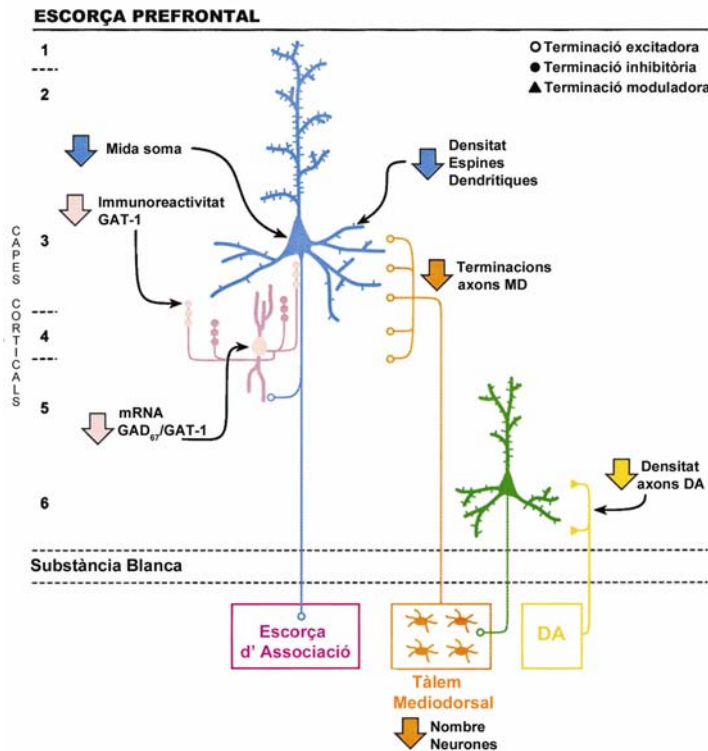


Figura 2. Esquema d'algunes alteracions neuroquímiques i funcionals trobades a l'EPF de pacients esquizofrènics (modificat de Lewis i Lieberman, 2000).

2.2. Definició anatòmica i funcional de l'escorça prefrontal

L'escorça prefrontal (EPF) és la part més rostral del lòbul frontal i presenta unes fronteres anatòmiques imprecises en les diverses espècies de mamífers (Fuster, 1997).

En el cervell humà, l'EPF representa l'àrea cortical més extensa de l'hemisferi cerebral, aproximadament el 30% del còrtex cerebral (Uylings i Van Eden, 1990), i ha assolit un grau elevat de diferenciació morfològica i funcional, constituint el nivell més elevat de la jerarquia cortical responsable de la representació i execució d'accions. En primats no humans, l'EPF és també l'àrea neocortical més evolucionada.

L'EPF es defineix de manera general com la part del lòbul frontal que rep la majoria de les seues entrades talàmiques del nucli mediodorsal (MD) (Rose i Woolsey, 1948). Tenint en compte la connectivitat amb el nucli talàmic MD com la característica definidora de l'EPF, la majoria d'espècies de vertebrats contenen una regió prefrontal en la part rostral de l'encèfal. Ara bé, en

nombroses espècies, com per exemple la rata, el còrtex on projecta aquest nucli talàmic no conté una capa IV granular i per tant, es considera com escorça agranular (Groenewegen i Uylings, 2000). En primats no humans, l'EPF comprèn les àrees 8-13, 24, 32, 46 i 47 de Brodmann (figura 3). En la rata, els axons procedents del nucli MD fan sinapsi en neurones piramidals i GABAèrgiques essencialment de capes III i V (Kuroda *et al.*, 1998).

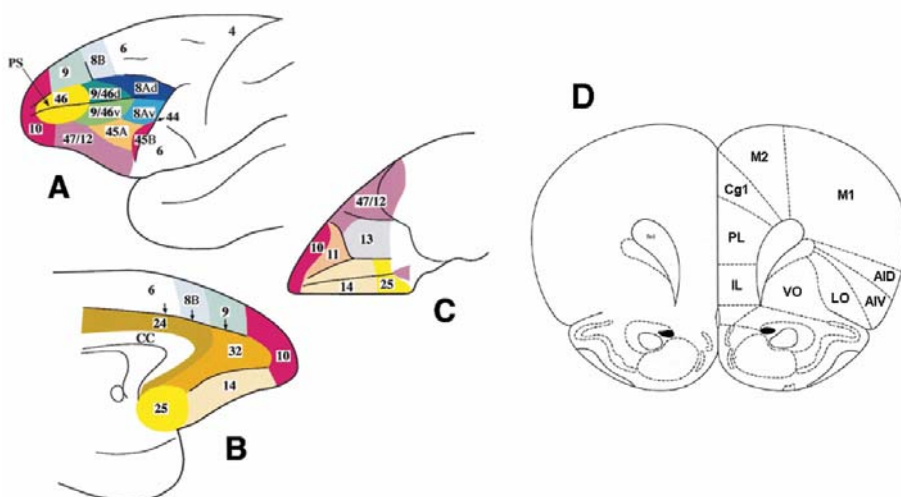


Figura 3. Estructura de l'EPF de mico i rata. Vista lateral (A), vista medial (B), i vista inferior (C) de l'EPF de mico (actualització de Petrides i Pandya (2001) del mapa de Brodmann). D) Vista coronal de l'EPF de rata (+3.2 mm anterior a bregma, atlas de Paxinos i Watson, 1998). Àrea lateral: AID i AIV, escorça insular agranular dorsal i ventral; àrea ventral: VO i LO, escorça orbital ventral i lateral; àrea medial: Cg1, escorça cingulada; PL, escorça prelímbica; IL, escorça infralímbica. També es mostren les regions motores 1 i 2 (M1 i M2).

L'EPF de la rata es pot subdividir en tres regions principals: la lateral (àrees insular agranular dorsal (AID) i ventral (AIV)), l'orbital (localitzada ventralment al cos callós) i la medial (figura 3D). A la vegada, aquesta darrera, l'EPFm que ha estat l'àrea majoritàriament estudiada en el present treball, es divideix en tres zones (de dorsal a ventral): cingulada anterior (Cg1), prelímbica (PL) i infralímbica (IL). Dins d'aquestes majors parts de l'EPF, es troben diferents àrees citoarquitectòniques (Groenewegen i Uylings, 2000) que possiblement contribuirien de manera diferencial al conjunt de funcions de l'EPF. El fet que

aquestes àrees presenten un patró de connectivitat diferent recolzaria la hipòtesi d'una diferenciació funcional ja que les funcions de l'EPF estan estretament relacionades amb la seua connectivitat amb gran varietat d'estructures cerebrals i no es poden comprendre fora d'aquest context (Fuster, 1997; 2001). En aquest sentit, treballs recents basats en l'estudi de les projeccions d'ambdues zones, suggeririen que la zona PL estaria més implicada en les funcions límbico-cognitives (equivalents a l'EPF dorsolateral de primats), i la zona IL controlaria activitats viscerals-autònomes (equivalents a l'EPF orbitomedial de primats) (Vertes, 2004).

2.3. Citoarquitectura de l'escorça prefrontal medial

L'estratificació de les cèl·lules en capes o la uniformitat de determinades connexions són característiques comunes de totes les àrees corticals que són d'una gran importància funcional.

A l'EPFm de rata, les capes més superficials de l'escorça són les més medials mentre que les capes profundes es situen de manera més lateral respecte a les primeres. La diferenciació entre les cinc capes de l'EPFm és complicada a causa del grau d'empaquetament de la zona al costat de la línia mitjana del cervell i de fet, es distingeixen només quatre capes: I, II/III, V i VI (Swanson, 1998). La capa I és la més fàcil de delimitar perquè no conté neurones piramidals (Figura 4). El cos de les neurones piramidals es localitza principalment en les capes II/III (piràmides petites), V (piràmides grans) i VI. A l'escorça, apart de les neurones piramidals, trobem una altra població neuronal, les interneurons GABAèrgiques que representen aproximadament el 15-30% de la població neuronal de l'escorça i proporcionen un control local inhibitori (Beaulieu, 1993; Somogyi *et al.*, 1998; De Felipe, 2002) i estan localitzades homogeniament en totes les capes corticals inclosa la capa I.

Com ja va intuir Santiago Ramón y Cajal (Cajal, 1899) l'activitat de l'escorça està basada en el funcionament de microcircuitos formats per un conjunt de connexions molt específiques entre una neurona piramidal i diferents interneurons GABAèrgiques, microcircuitos que es repeteixen diverses vegades

en cada capa cortical. La sortida principal del circuit és a través de l'axó de les neurones piramidals que està influït per les cèl·lules GABAèrgiques que realitzen contactes axo-axònics específics dels circuits corticals. A més, existeixen connexions intralaminars (uneixen neurones piramidals amb propietats semblants) i interlaminars o columnars (coordinen l'activitat de diferents circuits) (Somogyi *et al.*, 1998; De Felipe *et al.*, 2002).

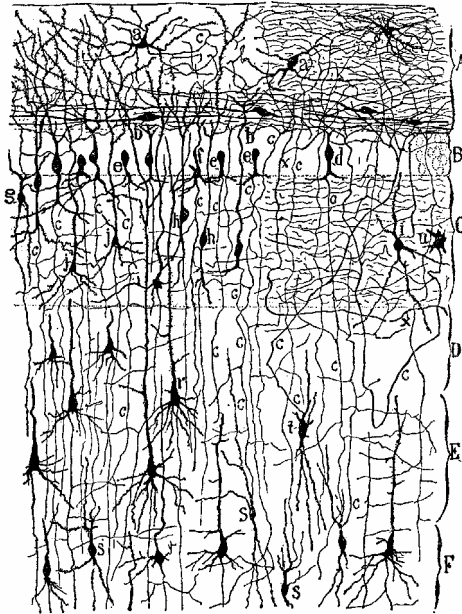


Figura 4. Dibuix de l'estructura cortical de S. Ramón y Cajal on es poden veure els diferents tipus de neurones i els circuits que formen entre elles. (Ramón i Cajal, 1899)

2.4. Neurotransmissors i receptors aminèrgics presents a l'escorça prefrontal medial

Les aferències excitadores que arriben a l'EPF estan modulades, per aferències dels nuclis monoaminèrgics, en concret serotoninèrgiques dels nuclis del rafe, noradrenèrgiques del *locus coeruleus* i dopaminèrgiques de l'àrea tegmental ventral. D'aquesta manera, a més de receptors glutamatèrgics i GABAèrgics, les neurones de l'EPF expressen receptors serotoninèrgics (en particular 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A}), dopaminèrgics (D₁ a D₅, especialment D₄ i D₅) i α_1 -adrenèrgics (Pompeiano *et al.*, 1992, 1994; Pieribone *et al.*, 1994; Jakab i Goldman-Rakic, 1998; Lidow *et al.*, 1998; De Felipe *et al.*, 2001). A l'escorça

també s'expressen receptors de tipus colinèrgic tant muscarínics (principalment M1, M4 i menys M3) com nicotínics (sobretot les subunitats α_2 , α_4 , α_7 i β_2) (Hyde i Crook, 2001).

Els receptors 5-HT_{1A} tenen una localització somatodendrítica dual; a nivell de neurones serotoninèrgiques (Kia *et al.*, 1996a; Riad *et al.*, 2000), on actuen com a autoreceptors, i postsinàpticament, principalment en estructures límbiques (hipocamp, sèptum, hipotàlem, amígdala) i escorça (Pazos i Palacios, 1985; Vergé *et al.*, 1985; Miquel *et al.*, 1991; Pompeiano *et al.*, 1992; Kia *et al.*, 1996b). L'activació dels receptors 5-HT_{1A} provoca una hiperpolarització neuronal mediada a través de canals de K⁺ acoblats a proteïnes G. L'ocupació d'aquests receptors per 5-HT o agonistes específics produeix una inhibició de l'activitat de les neurones on es troba localitzat, ja siguin serotoninèrgiques o d'altres tipus, com glutamatèrgiques.

Els receptors 5-HT_{2A} es troben àmpliament distribuïts per l'escorça, però també s'han localitzat, encara que en molta menor proporció, al claustrum, algunes àrees del sistema límbic, principalment al nucli olfatiu i a zones dels ganglis basals (Pazos *et al.*, 1985, 1987; Hoyer *et al.*, 1986). Aquesta distribució coincideix amb l'obtinguda en estudis d'hibridació *in situ* (Mengod *et al.*, 1990; Pompeiano *et al.*, 1994; López-Giménez *et al.*, 1997), suggerint d'aquesta manera que els receptors 5-HT_{2A} es localitzen preferentment en els cossos cel·lulars i les dendrites de les cèl·lules que contenen l'ARNm que els sintetitza. Aquests receptors serotoninèrgics mostren una baixa afinitat *in vitro* per la 5-HT i no es troben a les neurones serotoninèrgiques.

Les neurones piramidals de l'EPFm expressen una gran varietat de receptors serotoninèrgics, entre ells els més abundants són els receptors 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} (Pazos i Palacios, 1985; Pompeiano *et al.*, 1992, 1994; Kia *et al.*, 1996b; Willins *et al.*, 1997; Jakab i Goldman-Rakic, 1998, 2000; De Felipe *et al.*, 2001; Martín-Ruiz *et al.*, 2001) A més aquest dos receptors col·localitzen a les neurones piramidals (Amargós-Bosch *et al.*, 2004) i això fa que en estimular el NDR s'obtinguen respostes inhibitories i excitadores a les neurones piramidals de l'EPF mitjançades pel receptor 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} respectivament (Puig *et al.*, 2005).

Estudis de microscòpia electrònica mostren que les neurones 5-HT del mesencèfal innerven també cèl·lules neocorticals no piramidals (Smiley i

Goldman-Rakic, 1996). Les interneurons GABAèrgiques d'escorça expressen diferents tipus de receptors per la 5-HT, en particular 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} i 5-HT₃ (Morales i Bloom, 1997; Willins *et al.*, 1997; Jakab i Goldman-Rakic, 1998, 2000; Jansson *et al.*, 2001; Santana *et al.*, 2004). El fet que ambdós receptors, 5-HT_{2A} i 5-HT_{1A}, s'expressen en les dues subpoblacions neuronals, neurones piramidals i interneurons GABAèrgiques, introdueix un element addicional de complexitat en la regulació serotoninèrgica de l'activitat piramidal a l'EPF.

Els receptors 5-HT_{2A} corticals s'han relacionat amb la memòria operativa (Williams *et al.*, 2002) mentre que els receptors 5-HT_{1A} estan implicats en l'ansietat (Heisler *et al.*, 1998; Parks *et al.*, 1998) i aprenentatge; i s'ha vist que antagonistes d'aquest receptor reverteixen dèficits cognitius induïts per l'antagonista NMDA, MK-801 i altres drogues (Harder i Ridley, 2000; Mello i Negus, 2001; Misane i Ogren, 2003). Totes aquestes observacions, juntament amb el fet que existeixin alteracions en alguns receptors 5-HT en el lòbul frontal de pacients esquizofrènics (Arango *et al.*, 1997; Sargent *et al.*, 2000; Gurevich *et al.*, 2002), suggereixen que el bloqueig o l'activació d'aquests receptors corticals podria resultar beneficiós en el tractament de malalties psiquiàtriques greus.

Fins ara han estat clonats cinc subtipus diferents de receptors per la dopamina (tots ells metabotròpics), agrupats en dues famílies: la D1, formada pels subtipus D₁ i D₅, i la dels receptors D2, que inclou els subtipus D₂, D₃ i D₄. Ambdues famílies estan acoblades a l'adenilat ciclase; els receptors D₁ i D₅ estimulen aquesta activitat enzimàtica mentre que els D2 la inhibeixen.

La DA pot modular a través de les famílies de receptors D₁ i D₂ l'activitat de les neurones piramidals. Així, s'han descrit canvis en l'estat de membrana d'aquestes cèl·lules piramidals (*up* i *down*) que depenen de les vies ascendents de l'ATV (O'Donnell, 2003). La dopamina a través dels receptors D₁ incrementaria el temps en el que les neurones piramidals estan en estat *up*, però al mateix temps baixaria la probabilitat de que aquestes neurones descarregaren un potencial d'acció, aquest fet podria estar implicat en el paper que alguns autors han donat a la dopamina en l'escorça com a responsable del filtrat de l'informació irrellevant de la rellevant (O'Donnell, 2003).

Els subtipus més abundants a l'EPF són els D₁ i els D₄; pel que fa als primers, tant l'expressió del missatger com la del receptor es troba sobretot en capes corticals profundes V-VI a l'EPFm (Cg1, PL, IL), mentre que els D₄ es distribueixen per totes les capes (Huang *et al.*, 1992; Ariano *et al.*, 1997; Defagot *et al.*, 1997; Wedzony *et al.*, 2000). En ambdós casos el principal component que expressa la proteïna són perfils cel·lulars grans amb forma piramidal. Tot i l'existència de certa literatura contradictòria, recentment s'ha descrit també la presència del missatger i del receptor D₅ a l'escorça frontal (Ariano *et al.*, 1997; Ciliax *et al.*, 2000; Khan *et al.*, 2000; Zelenin *et al.*, 2002). S'ha relacionat una més elevada densitat de receptors dopaminèrgics D₁ i D₅ corticals amb un dèficit cognitiu en pacients esquizofrènics (Abi-Dargham *et al.*, 2002) i hi ha un interès creixent pels receptors D₄ ja que els antipsicòtics presenten afinitat *in vitro* per aquest receptor (taula 1).

Tot i la importància dels receptors D₂ en el tractament de l'esquizofrènia i de l'EPFm en els símptomes de la malaltia, la presència dels receptors D₂ en aquesta regió no està prou clara. S'ha suggerit una moderada expressió del missatger i de la proteïna en totes les capes corticals i especialment a capa V en diferents tipus de perfils cel·lulars (Vincent *et al.*, 1993; Le Moine i Gaspar, 1998).

3. ELS NUCLIS DEL RAPE

El sistema serotoninèrgic està àmpliament distribuït en tot el sistema nerviós central per això no és estrany que participe en nombrosos processos fisiològic i fisiopatològics del cervell com per exemple depressió, esquizofrènia, ansietat a més de en algunes malalties neurodegeneratives com el Parkinson (Chinaglia *et al.*, 1993) i el Alzheimer (Toghi *et al.*, 1992)

L'àrea del cervell on estan els cossos de les neurones 5-HT és els nuclis del rafe. Dels nuclis del rafe que projecten rostralment els més importants són el rafe dorsal (DR) i el rafe medial (MR). Les neurones del DR estan més empaquetades i organitzades que les del MR. Les neurones serotoninèrgiques representen més del 50% del total de les neurones del rafe, però hi ha d'altres

que sintetitzen diferents neurotransmissors com dopamina, GABA i pèptids neuronals (Jacobs i Azmitia, 1992; Adell *et al.*, 2002)

Els nuclis del rafe reben aferències de nombroses àrees de tot el cervell (Adell *et al.*, 2002). D'entre totes l'EPF i el LC tenen una rellevància especial per la forta interrelació anatòmica i funcional (Jacobs i Azmitia, 1992; Peyron *et al.*, 1996; Jankowski i Sesack, 2004) ja que els nuclis del rafe també projecten a aquestes zones. (Kia *et al.*, 1996; Riad *et al.*, 2000). A més del autoreceptor 5-HT_{1A}, les neurones 5-HT expressen diferents tipus d'heteroreceptors com receptors GABA_A i GABA_B (Wang *et al.*, 1992; Serrats *et al.*, 2003) i receptors ionotòpics de glutamat NMDA i AMPA/KA (Tao *et al.*, 1997; Tao i Auerbach, 2000).

Les neurones 5-HT dels nuclis del rafe estan subjectes a tres tipus de control principals: tònicament pels receptors α_1 -adrenèrgics (Baraban i Aghajanian, 1980), per estímuls fàssics glutamatèrgics a través dels receptors AMPA/Kainat – NMDA (Levine i Jacobs, 1994; Celada *et al.*, 2001), i un autocontrol pels autoreceptors inhibitoris 5-HT_{1A}.

4. L'ÀREA TEGMENTAL VENTRAL

Les vies dopaminèrgiques ascendents en el sistema nerviós central de mamífers comprenen dos sistemes majoritaris: el sistema nigroestriatal que s'origina en la substància nigra compacta i inerva predominantment l'estriat dorsal (nuclis caudat i putamen), i el sistema mesocorticolímbic que neix de l'àrea tegmental ventral i projecta a l'escorça prefrontal, l'hipocamp, l'amígdala i el nucleus accumbens (Albanese i Minciacchi, 1983; Björklund *et al.*, 1984; Sesack *et al.*, 1995; Krimer *et al.*, 1997; Adell i Artigas, 2004). El sistema mesocorticolímbic a més es pot subdividir en dos subsistemes, així hi ha cèl·lules dopaminèrgiques de l'ATV que projecten al nucleus accumbens formant el sistema mesolímbic que està associades amb el circuit de recompensa i amb l'activitat locomotora (Le Moal i Simon, 1991; Spanagel i Weiss, 1999; Adell i Artigas, 2004) mentre que altres neurones l'ATV projecten

a estructures corticals formant el sistema mesocortical que està involucrats en la modulació de funcions cognitives (Williams i Goldman-Rakic, 1998). Diferents condicions fisiològiques o patològiques com l'estrès, l'addicció a les drogues i trastorns neuropsiquiàtrics s'han associat a canvis en l'alliberament de dopamina en el sistema mesocorticolímbic (Goldstein i Deutch, 1992; Carlsson *et al.*, 2001; Tzschentke, 2001; Volkow *et al.*, 2002;).

4.1. Definició anatòmica i cel·lular de l'ATV

L'àrea tegmental ventral forma part dels nuclis monoaminèrgics del tronc de l'encèfal junt amb el rafe, el *locus coeruleus* i els nuclis histaminèrgics. Clàssicament hi ha dos tipus de neurones a l'ATV, neurones dopaminèrgiques (80%) (immumoreactives per a l'enzim tirosina hidroxilasa) i neurones no dopaminèrgiques (20%) (Swanson, 1982). D'aquestes últimes la major part s'ha demostrat que son neurones GABAèrgiques. Les neurones dopaminèrgiques de la ATV es coneixen com el grup A10.

L'ATV es pot dividir en diferents nuclis: en el nivell més anterior i més dorsal està el nucli parabraquial pigmentat (PBP); és el nucli més gran i te el 40% de totes les neurones de l'ATV (Halliday i Tork, 1986). Amb una localització més ventral i més caudal es situa el nucli paranigral (NP). En la línia mitja està el nucli rostral lineal (RLi) i el nucli interfascicular (IF) i omplin la línia mitja però situat més caudal es situa el nucli lineal caudal (Cli) (Paxinos, 1995).

4.2. Fisiologia de les neurones dopaminèrgiques de l'àrea tegmental ventral

Les neurones dopaminèrgiques poden descarregar de tres maneres diferents: de forma regular, irregular i en ràfegues. La seua freqüència de descàrrega pot oscil·lar entre 1 i 10 Hz, disparant potencials d'acció d'entre 2.5 i 4 ms de durada, típica inflexió en la part inicial del potencial d'acció i so greu caracteristic (Grace i Bunney, 1984) quan el senyal elèctric es transforma en

senyal auditiu. Les característiques típiques de les neurones dopaminèrgiques registrades en la present tesi es poden veure en la figura 5.

La descàrrega en forma de ràfegues s'ha relacionat en un major alliberament de DA a terminals de les neurones dopaminèrgiques que l'alliberament induït a la mateixa freqüència de descàrrega però sense ràfegues (Gonon, 1988; Chergy *et al.*, 1994). Aquest increment en l'alliberament probablement es degut a un acúmulo de calci en el terminal de la neurona dopaminèrgica com a conseqüència dels potencials descarregats tant a prop en el temps durant les ràfegues (Wu i Saggau, 1994).

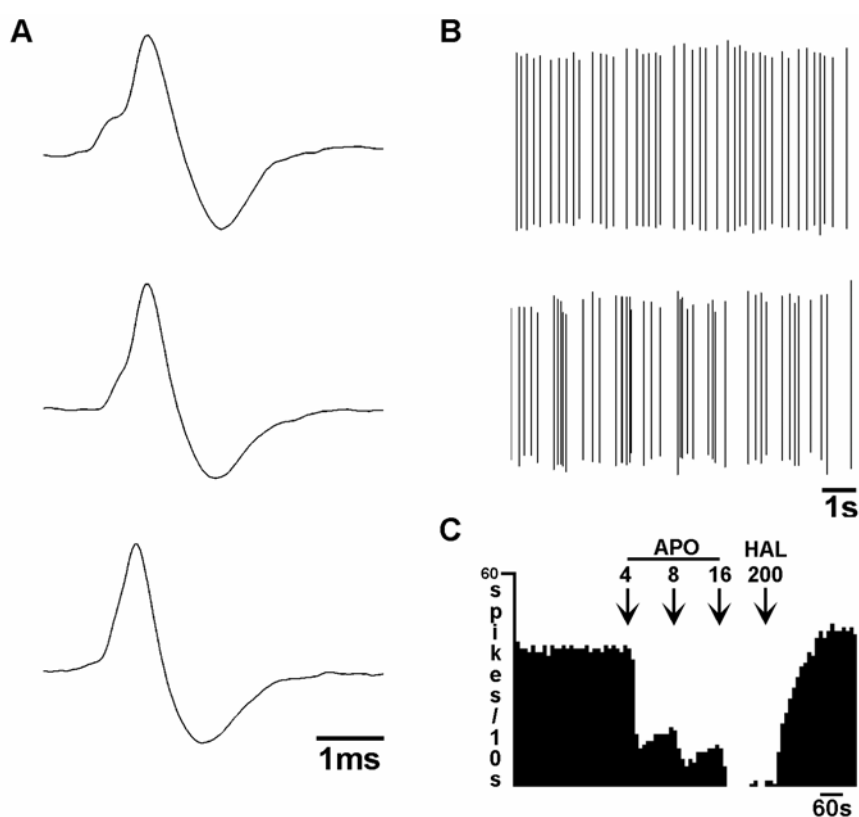


Figura 5. Caracterització de les neurones dopaminèrgiques. A) Potencials d'acció representatius de neurones dopaminèrgiques registrades a la ATV (cadascun és la mitja de 10 potencials) B) trens de potencials mostrant descàrrega regular (part superior; 4.3 Hz) i neurones que descarreguen en forma de ràfega (tren inferior; 4.0 Hz; 20% de ràfegues). Exemple de la caracterització farmacològica d'una neurona dopaminèrgica de la ATV per la seua desposta inhibitoria a l'administració d'apomorfina (APO; 4-16 µg/kg i.v.; cada fletxa indica una injecció) i la reversió per haloperidol (HAL, 200µg/kg).

Les entrades glutamatèrgiques des de l'EPF regulen tant l'activitat de les neurones dopaminèrgiques de l'ATV com l'alliberament de DA d'aquestes mateixes neurones (Thierry *et al.*, 1979; Murase *et al.*, 1993; Tong *et al.*, 1996a, 1996b; Overton i Clark, 1997; Tong *et al.*, 1998). Així en estimular l'EPFm es produeixen majoritàriament respostes que consten d'una inhibició de latència curta seguides d'una excitació de llarga durada, encara que també es troben excitacions de latència variable que poden ser mono o polisinàptiques (Thierry *et al.*, 1979; Tong *et al.*, 1998). Les respostes excitadores observades després de l'estimulació cortical venen donades per descàrregues en forma de ràfegues (Gariano i Groves, 1988; Tong *et al.*, 1996a) i es reverteixen per antagonistes del receptor NMDA del glutamat però no per antagonistes AMPA/KA, posant de manifest que la descàrrega en forma de ràfegues es depenent dels receptors glutamatèrgics NMDA (Tong *et al.*, 1996b).

Existeixen fortes evidències que indiquen que la neurotransmissió DA **estriatal** te lloc de dues maneres dissociables en el temps: de forma tònica i de forma fàstica, i totes dues estan regulades per estructures glutamatèrgiques del cervell anterior (Grace, 1991; Moore *et al.*, 1999; Grace, 2000;). La **transmissió DA fàstica** seria el senyal implicat en les activacions comportamentals rellevants i ràpides del sistema dopaminèrgic i consisteix en DA alliberada des de les varicositats dels axons de les neurones dopaminèrgiques com a resultat de la descàrrega en forma de ràfegues (West *et al.*, 2003). Aquesta transmissió fàstica és transitòria i les concentracions sinàptiques de DA estan en l'ordre de concentració milimolar (Garris *et al.*, 1994) que només actuaria en els receptors dopaminèrgics intra o perisinàptics i que es recapta molt ràpidament pels transportadors d'alta afinitat de DA (Grace, 1991; West *et al.*, 2003). De forma oposada la **transmissió dopaminèrgica tònica** representaria la quantitat de DA basal present en l'espai extracel·lular. Existeixen treballs que examinant l'efecte de lesions amb 6-OHDA en els nivells de DA sinàptica, indiquen que la quantitat de DA tònica està estretament regulada i es manté en un rang de concentracions molt ben delimitades del ordre de nM (Robinson i Whishaw, 1988; Parsons i Justice, 1992) encara que hi hagen danys en el sistema dopaminèrgic. L'alliberació tònica es produeix per un vessament de DA be en llocs sinàptics o no sinàptics

durant la freqüència de descàrrega basal i es manté per entrades locals glutamatèrgiques (West *et al.*, 2003).

S'ha suggerit que la dopamina tònica estaria estimulants els receptors D_2 mentre que l'activació dels receptors D_1 requeriria l'alliberament de dopamina fàsica (Grace, 1991; Goto i Grace 2005), aquest fet comportaria una diferent regulació d'aquest dos receptors en funció de la forma de descàrrega de les neurones dopaminèrgiques.

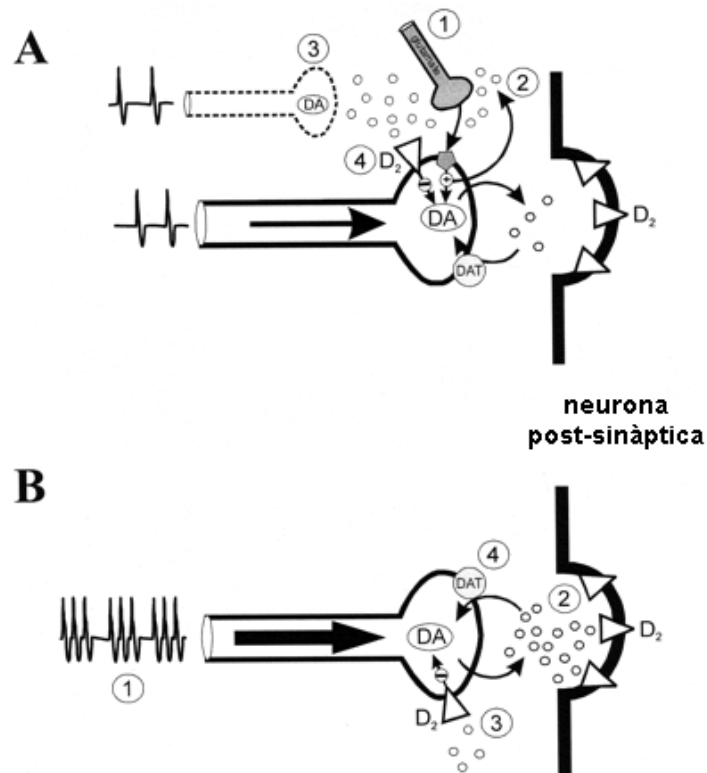


Figura 6. Formes tòniques (A) i fàsiques (B) de la transmissió dopaminèrgica. (A) Les entrades locals glutamatèrgiques a l'estriat (1) mantenen el nivell basal de DA tònica extracel·lular. Es pensa que el glutamat incrementa la DA des de llocs no sinàptics per mecanismes directes o indirectes (2). La concentració extracel·lular de DA tònica es pot incrementar en desinhibir neurones de freqüència de descàrrega baixa (3) per la inactivació del pàl·lid ventral. Aquesta DA tònica controla la resposta dels terminals dopaminèrgics mitjançant la activació dels autoreceptors de DA (4). (B) La transmissió fàsica DA s'inicia per aferències excitadores involucrades en la generació de descàrrega en forma de ràfegues (1). La DA fàsica juga un paper molt important en l'activació de receptors de DA postsinàptics (2), s'inhibeix per l'acció de la DA tònica sobre els autoreceptors i també es recapta per el transportador de DA (DAT) (West *et al.*, 2003).

4.3. Neurotransmissors i receptors presents a l'ATV

Com ja he exposat en els apartats anteriors, en l'ATV hi ha dos tipus cel·lulars principals: les neurones dopaminèrgiques i les neurones GABAèrgiques. En aquestes neurones s'ha demostrat mitjançant tècniques d'autoradiografia o per estudis d'hibridació *in situ* la presència de diferents receptors.

4.3.1. Receptors dopaminèrgics

La família dels receptor de dopamina D₁ es predominantment post – sinàptica, consegüentment les neurones DA no expressen el RNAm del receptor D₁ (Mansour *et al.*, 1992) En l'ATV aquest receptors estan present en una baixa densitat (Dawson *et al.*, 1988; Ariano, 1997;). Estudis d'electrofisiologia han demostrat la presència de receptors D₁ en aferències GABAèrgiques (Cameron *et al.*, 1993) i el RNAm per al receptor s'ha trobat en entrades tant GABAèrgiques com glutamatèrgiques a l'ATV provinents d'àrees del cervell anterior (Lu *et al.*, 1997).

La família dels receptors D₂ està molt expressada en l'ATV de rosegadors (Wamsley *et al.*, 1989; Chen *et al.*, 1991; Sesack *et al.*, 1994; Diaz *et al.*, 2000). Entre els membres d'aquesta família, la densitat més alta correspon al subtipus D₂, mentre que el D₃ és bastant menys abundant i el D₄ no es troba. Estudis amb lesions han posat de manifest que la gran majoria de receptor D₂ de l'ATV està localitzat a neurones DA (Chen *et al.*, 1991) més concretament en dendrites (Pickel *et al.*, 2002). Estudis recent han demostrat que les neurones de l'ATV de micos i d'humans no expressen RNAm per al D₂, la qual cosa suggereix que les neurones DA d'aquesta àrea han d'estar autoregulades de manera diferent en primats (Meador-Woodruff *et al.*, 1994). L'activació dels autoreceptors D₂ dona lloc a un increment en la conductància del potassi i a la subsegüent hiperpolarització de la neurona DA (Grace, 2002) produint una inhibició de la freqüència de descàrrega. A més del paper dels D₂ com autoreceptors també poden estar funcionant com heteroreceptors, així estudis histològics i electrofisiològics han suggerit que aquest receptors poden estar situats a neurones no DA com per exemple a terminals glutamatèrgics (Koga i Momiyama, 2000; Pickel *et al.*, 2002).

4.3.2. Receptors serotoninèrgics

Estudis ultraestructurals i electrofisiològics han evidenciat la presència del receptor 5-HT_{1A} en neurones dopaminèrgiques (Doherty i Pickel, 2001) i no dopaminèrgiques, possiblement GABAèrgiques (Steffensen *et al.*, 1998) de l'ATV. D'acord amb això els agonistes del receptor 5-HT_{1A} podrien exercir una acció inhibidòria directa o una acció indirecta desinhibidòria sobre l'activitat dopaminèrgica.

El receptor 5-HT_{2A} en l'ATV podria ser d'una especial rellevància per a algunes malalties psiquiàtriques, en particular per l'esquizofrènia ja que els antipsicòtics atípics són antagonistes d'aquest receptor (Schmidt *et al.*, 1995; Meltzer *et al.*, 2003). Estudis immunohistoquímics han descrit la presència dels receptors 5-HT_{2A} en l'ATV y estan majoritàriament localitzats en les dendrites de neurones dopaminèrgiques i GABAèrgiques (Cornea-Hébert *et al.*, 1999; Nocjar *et al.*, 2002). S'ha demostrat que l'estimulació dels receptors 5-HT_{2A} incrementa la freqüència de descàrrega de neurones dopaminèrgiques *in vitro* (Pessia *et al.*, 1994) i l'alliberació de dopamina cortical (Millan *et al.*, 2000).

El receptor 5-HT_{2C} s'ha trobat expressat en neurones no dopaminèrgiques en l'ATV (Pompeiano *et al.*, 1994). De totes maneres, encara que probable, la presència d'aquest receptor en cèl·lules GABAèrgiques no està provada de forma inequívoca. Estudis electrofisiològics han demostrat que els antagonistes del receptor 5-HT_{2C} incrementen la freqüència de descàrrega i la freqüència de ràfegues en neurones dopaminèrgiques de l'ATV (Prisco *et al.*, 1994; Di Giovanni *et al.*, 1999) així com l'alliberació de dopamina en el nucli accumbens i en l'escorça prefrontal (Millan *et al.*, 1998; Di Matteo *et al.*, 1998; De Deurwaerdère, 1999; Gobert *et al.*, 2000).

A més d'aquest tipus de receptors de serotonina també s'ha suggerit un paper per a altres receptors de 5-HT controlant l'activitat de les neurones dopaminèrgiques de l'ATV com per exemple el receptor 5-HT₃ (Minabe *et al.*, 1991; Campbell *et al.*, 1996).

4.3.3. Receptors noradrenèrgics

L'activitat de les neurones dopaminèrgiques de l'ATV també pot ser modulada per aferències noradrenèrgiques provinents del locus coeruleus (Hervé *et al.*, 1982; Grenhoff *et al.*, 1993) L'estimulació de receptors α_1 -adrenèrgic localitzats a neurones dopaminèrgiques de l'ATV dona lloc a un increment en la freqüència de descàrrega, però només després de bloquejar els autoreceptors D_2 somatodendrítics (Grenhoff *et al.*, 1995)

També hi ha evidències de que neurones dopaminèrgiques de l'ATV expressen l'adrenoreceptor α_2 (Lee *et al.*, 1998), l'estimulació del qual incrementa la freqüència de descàrrega de les neurones dopaminèrgiques (Millan *et al.*, 2000; Georges *et al.*, 2003). Els receptors α_1 -adrenèrgics també modulen l'activitat de les neurones dopaminèrgiques de l'ATV (Shi *et al.*, 2000).

4.3.4. Receptors colinèrgics

Les fibres colinèrgiques provinents del nucli tegmental pedunculopontí i del nucli tegmental laterodorsal (Oakman *et al.*, 1995; Blaha *et al.*, 1996) donen un substrat anatòmic i funcional per a la interacció entre acetilcolina i dopamina en l'ATV. L'alliberació d'acetilcolina a l'ATV pot despolaritzar les neurones dopaminèrgiques mitjançant receptors nicotínics i muscarínics (Yeomans, 1995; Pidoplichko *et al.*, 1997; Gronier i Rasmussen, 1998). Hi ha evidències tant anatòmiques com electrofisiològiques de la presència de receptors nicotínics en neurones dopaminèrgiques i en aferències GABAèrgiques i glutamatèrgiques (Clarke i Pert, 1985; Charpantier *et al.*, 1998; Forster i Blaha, 2000; Schilström *et al.*, 2000; Yin i French, 2000). Ha hagut menys interès en els receptors muscarínics, encara que la seua presència a l'ATV també està demostrada (Vilaró *et al.*, 1990). L'estimulació tant de receptors nicotínics com muscarínics resulta en un increment de la freqüència de ràfegues així com de l'alliberació de dopamina a terminals (Grenhoff *et al.*, 1986; Gronier i Rasmussen, 1998; Gronier *et al.*, 2000; Sziraki *et al.*, 2002).

3.3.5. Receptors GABAèrgics

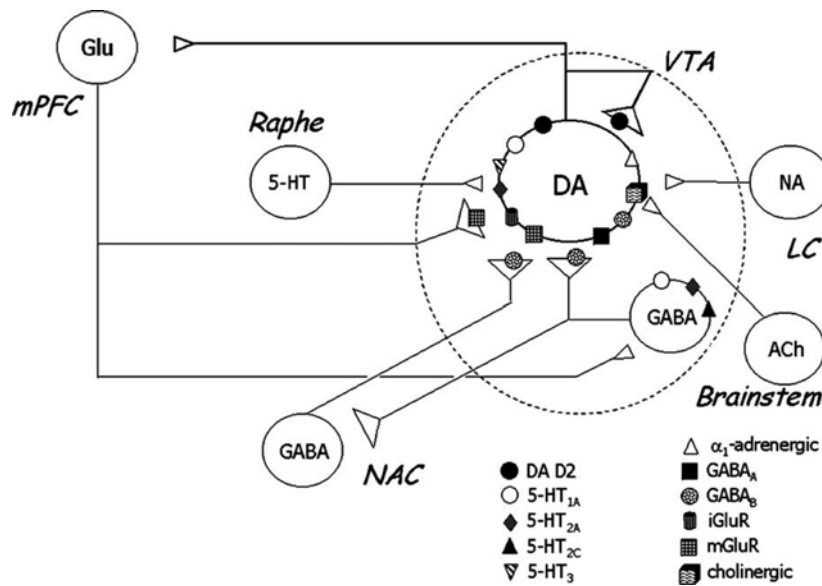
Com ja hem esmentat les neurones GABAèrgiques constitueixen un 20% del total de neurones de l'ATV. Així el contingut de GABA a l'ATV pot venir de fonts intrínseques o extrínseques. La primera inclou les neurones GABAèrgiques de l'ATV que projecten al nucleus accumbens i a EPFm (Carr i Sesack, 2000). Les fonts extrínseques de GABA s'originen del nucleus accumbens, del pàl·lid ventral i del PPTg (Walaas i Fonnum, 1980; Charara *et al.*, 1996; Smith *et al.*, 1996; Olmelchenko i Sesack, 2005). A més està demostrat que dopamina i GABA no col·localitzen a l'ATV (Kosaka *et al.*, 1987), però si que terminals gabaèrgics fan sinapsi amb neurones dopaminèrgiques de l'ATV (Bayer i Pickel, 1991). Tots dos receptors GABA_A i GABA_B estan presents en les neurones de l'ATV (Churchill *et al.*, 1992; Wisden *et al.*, 1992; Bischoff *et al.*, 1999; Charara *et al.*, 2000; Schwarzer *et al.*, 2001; Wirshafter i Sheppard, 2001). Estudis electrofisiològics han suggerit que les neurones dopaminèrgiques de l'ATV s'hiperpolaritzen per agonistes dels dos receptors (Johnson i North, 1992; Lacey, 1993; White, 1996).

3.3.6. Receptors glutamatèrgics

La innervació glutamatèrgica de l'ATV s'origina majoritàriament en l'EPFm (Hurley *et al.*, 1991; Lu *et al.*, 1997; Carr and Sesack, 2000b) i és la més important entrada excitatòria cap aquesta àrea del cervell mig. Aquesta entrada excitatòria s'ha vist que fa sinapsi tant en neurones dopaminèrgiques com GABAèrgiques i dins de les dopaminèrgiques fa sinapsi en neurones que projecten a EPFm (figura 8).

Els efectes excitadors del glutamat poden estar mitjançats per receptors ionotròpics i receptors metabotròpics i la presència de les dues famílies de receptors està documentada en l'ATV (Albin *et al.*, 1992; Paquet *et al.*, 1997). La estimulació de receptors AMPA/Kainat incrementa la freqüència de descàrrega de les neurones dopaminèrgiques de l'ATV i l'alliberació de dopamina a nucleus accumbens i a EPFm (Suaud-Chagny *et al.*, 1992; Westerink *et al.*, 1998; Giorgetti *et al.*, 2001). La estimulació dels receptors NMDA pel contrari té un efecte dràstic incrementant la freqüència de descàrrega en forma de ràfegues que dona com a resultat un augment en

l'alliberació de dopamina a terminals (Johnson *et al.*, 1992; Karreman *et al.*, 1996; Zheng i Johnson, 2002;). El paper dels receptors metabotròpics de glutamat ha rebut molta menys atenció. Entre els 8 subtipus de receptors, mGluR7 i el seu mRNA s'expressa a l'ATV mentre que els mRNA que codifiquen els grups I i II estan absents encara que s'ha trobat el receptor suposant una localització presinàptica (Ohishi *et al.*, 1993; Petralia *et al.*, 1996; Kinoshita *et al.*, 1998).



Figura

7.

Representació esquemàtica de les principals estructures i neurotransmissors involucrats en la regulació de les neurones dopaminèrgiques (DA) de l'àrea tegmental ventral (ATV). Els sistemes més importants de neurotransmissió que projecten a l'ATV i les seues respectives fonts son: serotonina (5-HT) des del nucli dorsal del rafe, noradrenalina (NA) des del locus coeruleus (LC), acetilcolina (ACh) des del nucli tegmental pedunculopontí i del nucli tegmental laterodorsal, GABA de neurones locals i d'aferències des del nucleus accumbens (NAC) i glutamat de l'escorça prefrontal medial (mPFC). (Adell i Artigas, 2004)

5. RELACIONS ANATÒMIQUES ENTRE ELS NUCLIS AMINÈRGICS DEL MESENCÈFAL I L'ESCORÇA PREFRONTAL

Les projeccions des de l'ATV formen dos sistemes diferents: el sistema mesolímbic i el sistema mesocortical. El sistema mesolímbic projecta des de l'ATV a estructures límbiques com l'estriat ventral (la part de l'estriat que és rostral i ventral a la comissura anterior i que inclou el nucleus accumbens, part interna i part externa, i la part ventral del caudat i del putamen), l'hipocamp i l'amígdala. El sistema mesocortical projecta des de l'ATV a regions corticals, la major part orbitofrontals, escorça prefrontal medial i escorça cingulada, però també a l'escorça prefrontal dorsolateral i als cortex temporal i parietal.

En quant a les entrades a l'ATV la major part son aferències excitadores procedents de l'amígdala, l'hipotàlem, l'àrea preòptica i l'escorça, especialment de l'escorça prefrontal i l'escorça cingulada. La major entrada excitadora a la ATV prové de les neurones piramidals de l'EPFm (Carr i Sesack, 2000). D'acord amb aquest fet, l'estimulació elèctrica de l'EPFm allibera glutamat a l'ATV (Rossetti et al, 1998) i indueix descàrrega en forma de ràfegues de les neurones dopaminèrgiques de l'ATV (Gariano i Groves, 1988; Tong et al, 1996).

Les aferències glutamatèrgiques provinents de l'escorça fan sinapsi tant en neurones dopaminèrgiques de l'ATV com en neurones GABAèrgiques (figura 8). A la vegada aquest dos tipus de neurones de l'ATV també envien aferències directes a l'EPFm formant el circuit mesocortical que juga un paper molt important en funcions com motivació, o capacitat cognitiva. Les neurones piramidals de l'EPFm projecten:

- a) a neurones DA mesocorticals i a neurones DA que projecten a altres àrees però no neurones DA que projecten a nucli accumbens (Carr i Sesack, 2000).
- b) També projecten a neurones GABAèrgiques que envien aferències al nucli accumbens i a altres àrees però no a GABAèrgiques que projecten a l'escorça.

L'EPFm també pot modular l'activitat de les neurones de l'ATV de forma indirecta, així l'EPF envia una aferència excitadora a nucli accumbens i aquest

nucli inhibeix les neurones del pà·lid ventral que a la vegada projecten, amb una aferència inhibidora, a l'ATV resultant així una via excitadora de l'EPF a l'ATV. Una altra via indirecta de control de l'ATV per l'EPFm és mitjançant les projeccions des de l'EPFm als nuclis tegmentals laterodorsals i pendunculopontins (LDT/PPTg) que regularien l'activitat de l'ATV per mig de dos sinàpsis excitadores (Tzschenke i Schmidt, 2000, Floresco et al., 2003; Adell i Artigas, 2004; Olmelchenko i Sesack, 2005).

A l'ATV també arriben entrades serotoninèrgiques procedents dels nuclis dorsal i medial del rafe. Hi ha poca innervació noradrenègica, amb algunes fibres que passen per l'ATV i que es dirigeixen al cervell anterior. Des dels nuclis del pont (LDT/PPTg) arriben entrades colinèrgiques, glutamatèrgiques i GABAèrgiques (Paxinos, 1995).

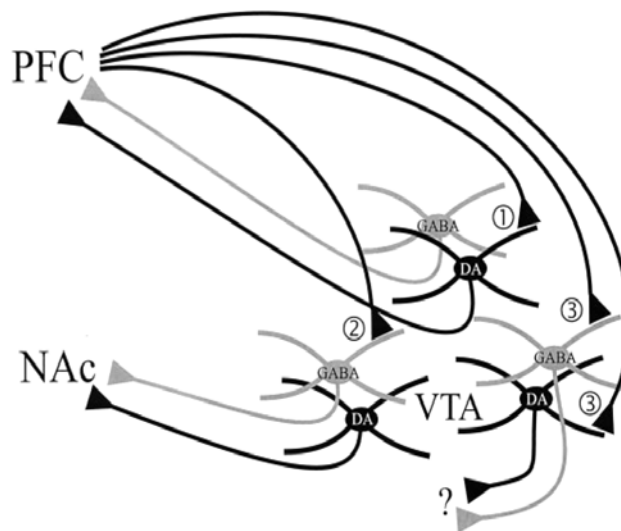


Figura 8. Esquema de les relacions entre les terminals corticals i les neurones de projecció de l'ATV. 1, Una petita població de terminals corticals formen sinàpsis amb neurones dopaminèrgiques que projecten a l'EPF. 2, Un altra població de terminals provinents de l'EPF fan sinapsi amb neurones GABAèrgiques que projecten al nucli accumbens (NAc). 3, La majoria de les terminal corticals contacten amb neurones DA i GABA que projecten a altres àrees. També es possible que els terminals corticals projecten a neurones de l'ATV que no siguin ni DA ni GABA (Carr i Sesack, 2000).

Els nuclis del rafe dorsal (NDR) i medial (NMR) a més d'innervar l'ATV com ja hem dit abans també projecten a l'EPFm donant lloc a dues classes anatòmicament diferents de terminacions serotoninèrgiques (O'Hearn i Molliver, 1984; Kosofsky i Molliver, 1987). De forma recíproca s'ha demostrat mitjançant la tècnica del traçat anterògrad i retrògrad que totes les zones de l'EPFm, és a dir, Cg, PL i IL, projecten, en més o menys proporció al DR (Sesack *et al.*, 1989; Peyron *et al.*, 1998; Hajós *et al.*, 1998). Estudis més recents han descrit amb més detall un patró de projeccions diferenciades entre les escorces PL i IL, la primera projecta predominantment als NR tant dorsal com medial (Vertes, 2004).

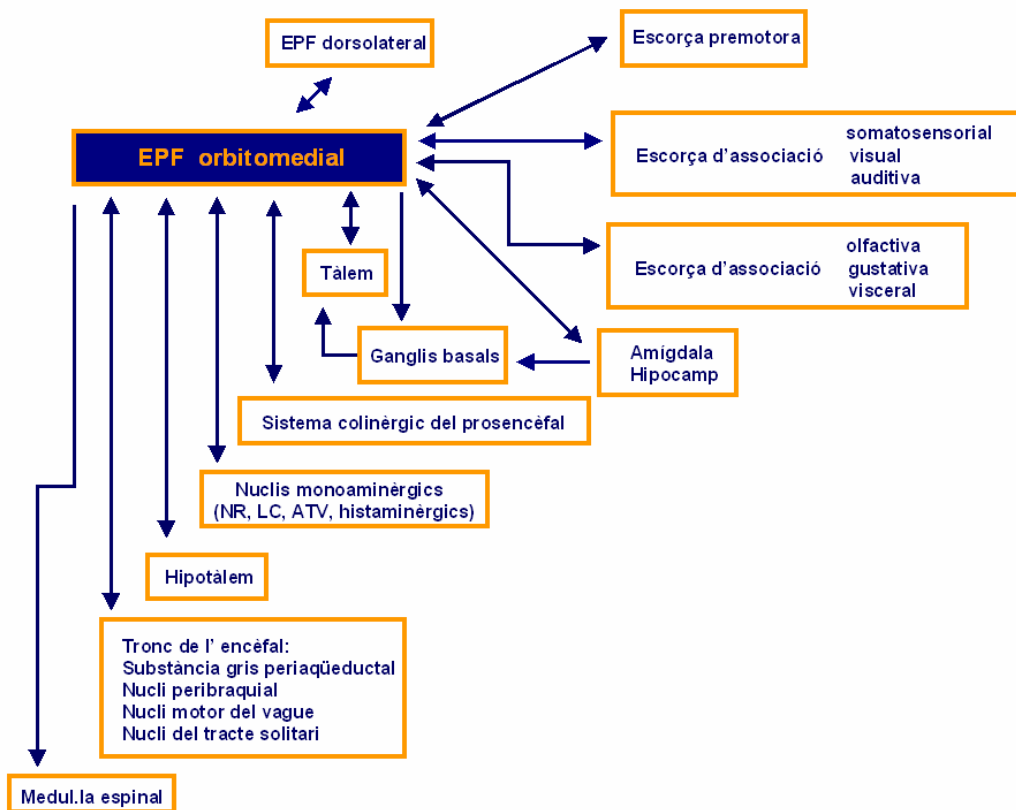


Figura 9. Representació esquemàtica de l'organització de les connexions aferents i eferents de l'EPF orbitomedial de primat (modificat de Groenewegen i Uylings, 2000).

Una estructura en la que ens hem de fixar per la seua importància en l'esquizofrènia, així com per la seua forta interconnexió amb l'escorça prefrontal i per tant de forma indirecta amb els nuclis aminèrgics del mesencèfal és el

tàlem, ja que projecta a les mateixes neurones piramidals que a la vegada envien aferències als nuclis aminèrgics del mesencèfal (Berendse i Groenewegen., 1991; Groenewegen i Uylings, 2000).

Clàssicament s'ha utilitzat la projecció existent entre el nucli dorsomedial del tàlem (MD) i l'EPF com a criteri per a identificar l'EPF (Rose i Woolsey, 1948; Fuster, 1997). Aquesta via és excitadora i activa les neurones corticals a través de receptors AMPA (Piro *et al.*, 1994). Al mateix temps, en la rata, les neurones piramidals de les capes V i VI de l'escorça prelímbica projecten al nucli MD del tàlem (Groenewegen i Uylings, 2000; Vertes, 2004).

En la rata, el segment medial del nucli MD projecta majoritàriament l'EPFm (àrees PI i IL), orbital i lateral i fa sinapsi en les espines dendrítiques de les neurones piramidals transmetent informació límbica i visceral a l'EPF (Kuroda *et al.*, 1998; Groenewegen i Uylings, 2000;).

L'EPF a més de rebre projeccions del nucli MD també rep aferències excitadores dels nuclis de la línia mitjana i dels nuclis intralaminars del tàlem dorsal on destaca el nucli centromedial (CM).