

EL PAPEL DE LA CORTEZA PREFRONTAL EN LA MOTIVACIÓN Y EN LA CONDUCTA INTENCIONAL*

Mariana Bentosela y Alba Elisabeth Mustaca,
*Instituto de Investigaciones Médicas - Psicología
Experimental y Aplicada (PSEA), Consejo Nacional
de Investigaciones Científicas y Técnicas,
Universidad de Buenos Aires, Argentina*

ABSTRACT

The prefrontal cortex (PFC) plays an essential role both in the localtation and processing of reinforcers, as well as in goal-oriented behavior planning. We present here a review of the main evidences concerning the function of different PFC areas. Briefly, data suggest that orbitofrontal cortex detects reinforcer expectancies, while dorsolateral cortex is related to working memory, planning and acquisition of complex behavior.

Key words: Prefrontal cortex, reinforcers, planning and acqutsition of complex behavior.

RESUMEN

La corteza prefrontal (CPF) tiene una función esencial el procesamiento de reforzadores así como en la planificación de las conductas dirigidas a obtener dichas metas. Se presenta una revisión de los principales hallazgos obtenidos sobre la función de la CPF, en especial de las áreas orbitofrontal y dorsolateral. En conjunto, los datos indican que la corteza orbitofrontal

*Este trabajo fue parcialmente financiado por CONICET y por UBACYT (Proyecto No. P602 "Efectos y mecanismos de la frustración", Resolución No. 1022/03). Se agradece la colaboración de Andrés Lemoine y de Eliana Ruetti por sus comentarios. Dirección: IIM A. Lanari. PSEA. Ctes. De Malvinas 3150. Bs.As. Argentina. Correos electrónicos: mustaca@psi.uba.ar, marianabentosela@yahoo.com.ar

en los vertebrados es necesaria para la detección y las expectativas de refuerzo mientras que la dorsolateral para la memoria de trabajo, la planificación de la conducta y la adquisición de aprendizajes complejos.

Palabras clave: corteza prefrontal, reforzadores, planificación y adquisición de conductas complejas.

"Sol y cerebro son los creadores de nuestros mundos: del físico al psiquismo".
Chr. Jacob (1943, pag.7)

Desde el comienzo de la historia, el hombre, al compararse con los animales, distinguía características físicas que lo diferenciaba de aquellos: su posición y marcha, sus extremidades, su cara, y en ella, su "frente". En Grecia, durante la época de Pericles y de Fidias, los dos hemisferios cerebrales se consagraron como base de la sensibilidad y de otras funciones mentales superiores y Alcmeón, 500 A.C., enuncia una teoría de la localización "ventrículo-neumática" del alma. Herófilo y Erasistrato, 200 años después, en Alejandría, describen los pliegues (corteza) de los hemisferios cerebrales. Recién en la edad media, Varolio, en 1563, distingue en los hemisferios "prominencias"; Willis, en 1664, describe dos lóbulos, superior e inferior y Gall, en 1805, lo aumenta a tres. Finalmente Burdach, en 1819, divide al cerebro en las cuatro partes que aún perduran: anterior (frontal), superior (parietal), posterior (occipital) e inferior (temporal). Con las especulaciones localizadoras de Gall, en 1825, se admitió sin mucha crítica que el lóbulo frontal era necesario para el desarrollo de las facultades psíquicas superiores: conciencia, atención, voluntad, memoria,

razón, etc. En el mismo siglo, a través de estudios clínicos, se infirió la importancia que tenía la corteza prefrontal (CPF) en la conducta integrada. Hacia fines del siglo XX y ya en nuestros días, con nuevas herramientas que permiten registrar hasta la actividad de una sola neurona, las funciones del cerebro y específicamente de la CPF se estudiaron con mayor precisión y detalle.

El objetivo de este trabajo es revisar las evidencias que existen acerca de las funciones de la CPF con relación al procesamiento de los reforzadores y la planificación de conductas teniendo en cuenta las posibles consecuencias de las mismas. Previamente haremos algunas consideraciones comparativas y una descripción neuroanatómica del cerebro de los mamíferos para una mejor comprensión de los apartados siguientes. Las evidencias presentadas incluyen estudios con lesiones cerebrales, registro electrofisiológico y medición de la actividad metabólica de las distintas partes en que se divide la CPF asociadas a cambios en la conducta emocional y cognoscitiva, simple y compleja.

ASPECTOS COMPARATIVOS

La corteza cerebral cambia con el curso de la evolución. No existe en los peces.

En los anfibios y reptiles aparece una corteza primitiva que tiene funciones olfativas. En las aves aparece la primera corteza no relacionada con funciones olfativas y en los mamíferos, por primera vez, la corteza somática. A ésta se la llama neocorteza por ser filogenéticamente más reciente, a diferencia de la paleocorteza, que existe en los mamíferos y tiene funciones olfativas. El predominio de la parte frontal de la corteza comienza en la rata y alcanza su predominio en el hombre (Ardila, 1973).

La citoarquitectura de la CPF de primates humanos y no humanos es similar y este paralelismo se extiende a otros aspectos anatómicos y fisiológicos. En el caso de la rata existe desacuerdo respecto de si es posible considerar que posee CPF, dado que la supuesta CPF presenta en su citoarquitectura sólo células agranulares, típicas de las áreas motoras, a diferencia de la CPF humana y de los primates, que posee células agranulares y granulares, propias de las áreas sensoriales (Öngür & Price, 2000). Estas diferencias llevaron a postular que no era posible establecer analogías entre la CPF de la rata y la humana. Sin embargo, Rose & Woolsey (1948), propusieron que la similitud se estableciera no por su citoarquitectura, sino en función de sus conexiones, especialmente con el núcleo dorsomedial del tálamo (Preuss, 1995; Zilles & Wree, 1995). Este núcleo tiene conexiones con las áreas de la CPF medial y orbital tanto en la rata como en los primates, incluido el hombre. Según este criterio, la CPF de la rata quedaría definida como toda la corteza del lóbulo frontal dorsolateral, orbital y

medial que está en posición rostral a la corteza motora precentral (Öngür & Price, 2000). Incluye de este modo al cíngulo anterior, al área agranular insular y al área orbitofrontal (Zilles & Wree, 1995). Actualmente prevalece este criterio, lo que permite estudiar la CPF con preparaciones experimentales menos costosas.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

Los lóbulos frontales comprenden el tejido dorsal superior a la fisura silviana y anterior a la fisura rolándica o central. En los seres humanos ocupa aproximadamente una tercera parte del cerebro y pesa alrededor de 400 gramos (Jacob, 1943; Mesulam, 1986). Pueden subdividirse en cuatro áreas anatomofuncionales: motoras centrales (Brodmann 4, 6, 8 y 44), regiones orbitales que incluye a la corteza orbitofrontal (OF, áreas 10, 11, 12 y 13), corteza dorsolateral (DL, áreas 9, 10, 11, 45, 46 y 47) y la corteza medial, que abarca el tejido motor de la convexidad lateral y de las áreas orbitales, incluyendo el área del cíngulo anterior (área 24; Junqué y Barroso, 1999). En este trabajo nos concentraremos en las funciones de la OF, LD y brevemente en la corteza medial porque son las áreas relevantes para las funciones de la conducta integrada.

La OF tiene amplias y recíprocas conexiones con la amígdala (basal y lateral), el subículo y la corteza entorrinal y perirrinal (Swanson, 1981; Carmichael & Price, 1995). Estas conexiones con el sistema límbico parecen justificar su participación en el procesamiento emocional y motivacional de los estímulos.

Por otro lado, la corteza OF tiene conexiones con el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal (Hardi y Holmes, 1988) por las cuales modula un conjunto de funciones fisiológicas que dependen del control autonómico que se producen como reacción emocional frente a los estímulos.

La corteza dorsolateral (DL) tiene conexiones recíprocas con las áreas posteriores asociativas parietales y temporales que permiten el procesamiento visoespacial y visoperceptivo de la información (Goldman-Rakic, 1988). En cuanto al procesamiento visual de los estímulos, existen dos sistemas: (1) la vía occitotemporal, que se proyecta a la parte ventral de la CPF y procesa el color, la forma y el tamaño de los objetos, realizando la codificación perceptiva de los objetos (el "¿qué es?") y (2) la vía occitoparietal, que se proyecta a la corteza prefrontal dorsolateral e interviene en el procesamiento de la posición espacial de los objetos (el "¿dónde está?", Mishkin, Ungerleider & Macko, 1983).

CORTEZA ORBITOFONTAL (OF)

ESTUDIOS CON LESIONES

Los estudios con lesiones aportaron evidencias acerca de la participación de la corteza orbitaria u orbitofrontal (OF) en el procesamiento emocional de los estímulos. Las personas con lesiones orbitarias presentan importantes modificaciones en la personalidad y en sus patrones de relación social comparados con otras con lesiones en regiones más dorsales (Damasio, 1994; Rolls, Hornak,

Wade, & McGrath; 1994). Los informes sobre los déficit provocados por lesiones en esta zona se remontan al siglo XIX durante el cual se describen los cambios que sufrían los pacientes con lesiones de la CPF. Una de las más conocidas es el clásico caso de Phineas Gage, que tras un accidente en que una barra de hierro atravesó su cráneo y lesionó la cara medial y orbital del lóbulo frontal, mostró cambios drásticos en su carácter y personalidad: se volvió grosero, desinhibido, descuidado e impulsivo (Damasio, 1994). Los cambios observados en pacientes con lesiones OF fueron descritos en 1888 por Welt como hiperactividad, euforia y locuacidad acompañados de un deterioro de los estándares éticos y morales. Según Welt, el área más consistentemente asociada a estos cambios de carácter era la lesión en el giro orbitofrontal (en Benitez, Montero, & Affani; 1996, pag. 117).

Los estudios posteriores confirmaron la relación entre daño orbital y cambios emocionales. Además de estos profundos cambios emocionales, los pacientes mostraban gran dificultad en la resolución de tareas que involucraba la elección entre acciones que tenían diferente probabilidad de asociarse con refuerzos o castigos (Damasio, 1996). Bechara, Damasio, Tranel, & Damasio (1994) realizaron un estudio más sistemático con sujetos lesionados y sanos a los cuales les daban una tarea que consistía en seleccionar cartas con alto refuerzo pero con alta probabilidad de ser penalizadas y cartas con bajo refuerzo pero con baja probabilidad de penalización. Los individuos no podían predecir

predecir cuando una carta sería penalizada pero si podían llegar a aprender la asociación entre alto refuerzo inmediato - alta penalización vs. bajo refuerzo inmediato -baja penalización. Además, el juego estaba organizado de modo tal que la estrategia de elegir las cartas asociadas al bajo refuerzo conducía a ganar más al final del juego. Por lo tanto, una buena estrategia para ganar más al final del juego sería elegir las cartas asociadas al bajo refuerzo. Esta conducta implica una interacción entre factores intelectuales y emocionales, ya que hay que inhibir el primer impulso de elegir la carta que lleva a un reforzador inmediato mayor en función del logro de un reforzamiento mayor mediato. Los resultados mostraron que los sujetos sanos comenzaban eligiendo las cartas con alto refuerzo, pero con el transcurso de los ensayos, seleccionaban con más frecuencia las cartas asociadas al bajo refuerzo. En cambio, los sujetos con lesiones de la región ventromedial, que incluye a la OF, continuaron eligiendo las cartas asociadas al refuerzo alto aún conociendo cuál era la estrategia que a la larga más los beneficiarían. Estos resultados indican que el déficit de estos pacientes no estaba vinculado a un deterioro intelectual que no les permitía descubrir la estrategia a seguir. Más bien se trataba de un déficit en el control de los impulsos o en planificar su comportamiento en función de las consecuencias a largo término al elegir el refuerzo inmediato en vez del mediato. Los autores identificaron adicionalmente que los sujetos sin lesión, cuando alguna vez escogían la opción riesgosa, tenían un incremento de la respuesta de conduc-

tancia de la piel (indicador de ansiedad), mientras que los lesionados, no. Estos datos apoyarían la idea de que los pacientes lesionados tienen una dificultad en procesar el valor de incentivo a largo plazo de los reforzadores y de planificar su conducta en función de los mismos. Además apoyan la observación clínica de que los pacientes lesionados se muestran incapaces de tomar pequeñas decisiones cotidianas. (Damasio, 1994). Estos cambios, sin embargo, no están acompañados con importantes alteraciones en las funciones cognitivas, tales como en la habilidad visoespacial, el lenguaje o la memoria (Eslinger & Damasio, 1985; Saver & Damasio, 1991).

Los trabajos con animales no humanos con lesiones en la OF confirman esta disociación entre los factores intelectuales y los emocionales. Por ejemplo, Ragozzino & Kesner (1999), utilizando un paradigma de memoria de trabajo de aproximación-evitación ("go-no go"), mostraron que las ratas con lesiones en la corteza insular agranular, ubicada en la OF, tienen deteriorada la memoria de trabajo que procesa el valor del refuerzo, pero no la memoria de trabajo espacial. Para este efecto, realizaron dos experimentos. El primero consistía en una tarea que implicaba la valoración del refuerzo, y en ella los sujetos debían aprender un condicionamiento discriminativo demorado, con diferentes intervalos de tiempo. Utilizaban cereales con distintas concentraciones de azúcar como reforzador. Los animales aprendían a descubrir un objeto para encontrar los cereales. Uno de ellos era designado como estímulo positivo (asociado a la

presencia del reforzador en el ensayo siguiente) y el otro como negativo (asociado a la ausencia del reforzador en el ensayo siguiente). Si los animales encontraban el positivo, luego de un intervalo, tenían acceso al cereal cuando descubrían el objeto. Si, en cambio, encontraban el negativo, no había refuerzo disponible en el ensayo siguiente. La variable a medir era el tiempo que el animal tardaba en acercarse a destapar la comida cuando el reforzador anterior era designado como negativo. Se esperaba que en los ensayos precedidos por la señal de no refuerzo posterior los animales disminuyeran la velocidad de acercamiento al comedero respecto de los ensayos señalados como reforzados. El segundo experimento consistía en una tarea de memoria de trabajo espacial. En un laberinto de doce brazos, las ratas accedían al refuerzo si elegían aquel brazo que estaba accesible por primera vez en cada sesión. Los resultados mostraron que los animales lesionados resolvían exitosamente la segunda tarea, aprendiendo a elegir los brazos reforzados. En cambio en la primera tarea mostraban un déficit en función del intervalo entre ensayos. Concretamente los animales no lesionados disminuían la velocidad en los ensayos posteriores al refuerzo que señalaba el no refuerzo comparado con los que señalaban el refuerzo. En cambio, los lesionados corrían a la misma velocidad en ambas clases de ensayos. Al igual que en las investigaciones con humanos, estos resultados sugieren que los animales presentaban dificultades en procesar la información del valor de un

refuerzo y planificar su conducta posterior en función de dicho valor, pero no en la memoria de trabajo cuando no estaba implicado el valor del refuerzo.

Otras investigaciones apoyaron la idea que la OF está involucrada en el procesamiento del valor motivacional de los reforzadores. Gallagher, McMahan, & Schoenbaum (1999) mostraron que las ratas lesionadas en la corteza OF presentaban un déficit en el procesamiento del valor de incentivo de los estímulos asociados a reforzadores. Ellos utilizaron un procedimiento que implicaba un cambio del valor motivacional de los reforzadores. En este diseño los animales en una primera fase aprendían a asociar un estímulo neutro (estímulo condicionado, EC), con un reforzador apetitivo, que provocaba un acercamiento al EC (respuesta condicionada, RC). En la segunda fase se realizaba un condicionamiento de aversión gustativa al reforzador, al asociarlo con malestar intestinal. De este modo, se cambiaba el valor motivacional del reforzador de apetitivo a aversivo. Luego se hacía una prueba donde se presentaba el EC de la primera fase. Se mostró que tanto los animales lesionados, como los intactos adquirieron el aprendizaje apetitivo de la primera fase, acercándose al EC y el aversivo (alejarse del reforzador y no ingerirlo después de la devaluación del refuerzo). Sin embargo, durante la prueba de transferencia, en el cual se presentaron el EC de la primera fase, los animales lesionados siguieron acercándose al mismo, en tanto que los intactos mostraron un decremento de la respuesta. Estos resultados indican que los

animales lesionados no fueron capaces de transferir o integrar la información de la devaluación del reforzador a la primera tarea.

Se encontró además que las lesiones OF en primates producen un conjunto de alteraciones sociales asociadas al procesamiento emocional de los estímulos. Por ejemplo, los monos Rhesus con lobectomía frontal bilateral mostraron una alteración de sus preferencias sociales. Los monos intactos preferían consistentemente a sujetos intactos del sexo opuesto y a los monos lobectomizados del mismo sexo. En cambio, los animales lesionados preferían a los lesionados del sexo opuesto sin mostrar una clara preferencia por los del mismo sexo (Suomi, Harlow, & Lewis; 1970). Otros estudios mostraron alteraciones en las conductas sociales y motivacionales (Fuster, 1997), así como un cambio en las preferencias alimentarias (Baylis & Gaffan, 1991). Otros de los efectos conductuales observados después de lesiones orbitarias son similares a los encontrados en lesiones de la amígdala como la pérdida de la posición en la jerarquía social (Butter & Snyder, 1972), el aislamiento social y la muerte solitaria (Myers, Swett, & Miller; 1973).

ESTUDIOS CON REGISTROS ELECTROFISIOLÓGICOS

En la corteza OF convergen aferencias gustativas y olfatorias, por lo que probablemente esta área se halla involucrada en la generación de sensaciones de sabor asociadas con diferentes alimentos (Öngür & Price, 2000). Los estudios con

registros electrofisiológicos mostraron que tanto en ratas como en monos, la corteza OF codifica la identidad de un estímulo y sus propiedades reforzantes (Schulz, Tremblay, & Hollerman, 1998), aunque parece codificar mejor las propiedades reforzantes relativas más que sus características sensoriales (Schoenbaum & Eichenbaum, 1995). En esta dirección se encuentran los resultados de un experimento de Tremblay & Schulz (1999). Ellos entrenaron a macacos en una tarea espacial demorada en la cual se presentaba un estímulo que indicaba el lugar en el que debía presionar la palanca y el tipo de refuerzo que obtendrían (líquido o sólido). Después que los animales presionaban la palanca, había una demora hasta la presentación del reforzador. Durante esa demora se halló una activación de las neuronas de la corteza OF específicas para cada reforzador, independiente de su ubicación espacial. Esta activación discriminativa de las neuronas reflejaba, además, una relativa preferencia del animal en función de los refuerzos disponibles en cada ensayo: la activación era consistentemente más intensa cuando se anticipaba a los reforzadores más preferidos que a los no preferidos. Este hallazgo puede interpretarse como una "representación" neuronal del tipo de reforzador esperado o de su "expectativa" y de su valor motivacional relativo. La activación de estas neuronas puede resultar de aferencias provenientes del estriado, relacionado con la expectativa de refuerzo, y de la amígdala y el lóbulo temporal medial y rostral, relacionado con aspectos emocionales.

Schoenbaum, Chiba, & Gallagher (1998) examinaron la actividad de neuronas de la OF y de la amígdala basolateral en monos durante un aprendizaje instrumental de discriminación olfatoria. En ambas áreas las neuronas se activaban selectivamente durante la anticipación de un refuerzo o de una consecuencia aversiva. Las neuronas de la corteza OF respondieron diferencialmente a estímulos que predecían diferentes refuerzos líquidos en ausencia de claves espaciales o visuales.

El procesamiento de los reforzadores se realiza en varias estructuras al mismo tiempo. Hollerman & Schultz (1998) mostraron que las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y la sustancia nigra en macacos se asocian con la codificación de la discrepancia entre la predicción del refuerzo y la ocurrencia del mismo (error en la predicción del refuerzo). Estas neuronas se activan frente al refuerzo en los primeros ensayos de un aprendizaje cuando el refuerzo es imprevisible, pero su activación disminuye progresivamente a medida que el aprendizaje se consolida y el refuerzo se vuelve predecible, pero va aumentando cuando aparece un estímulo discriminativo que predice el refuerzo. La activación aumenta cuando el refuerzo aparece en momentos inesperados y se deprime cuando se omite un reforzador esperado. Esta respuesta es común en las regiones que proyectan a la CPF. Sin embargo, estas neuronas no discriminan entre diferentes reforzadores como lo hacen las neuronas de la OF. Las neuronas orbitarias discriminan entre refuerzos líquidos y sólidos y en-

tre refuerzos y castigos. Junto con las neuronas dopaminérgicas y orbitarias es relevante también la participación del estriado. El mismo se activa frente a los refuerzos, la expectativa de los mismos y la preparación para el movimiento (Schultz, Tremblay, & Hollerman, 2000).

ESTUDIOS DE LA ACTIVIDAD METABÓLICA

Las técnicas con neuroimágenes funcionales tales como la Resonancia Magnética Funcional (RMf), y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) permiten observar la actividad de áreas específicas dentro del cerebro en respuesta a una determinada estimulación a través del consumo diferencial de glucosa u oxígeno. Se supone en principio que las zonas que consumen más oxígeno o glucosa son aquellas que están activadas ante diferentes tareas. Debido a que son técnicas no lesivas, este método permite estudiar más ampliamente las funciones de la CPF en humanos permitiendo extender los resultados obtenidos con animales no humanos.

Rogers, Owen, Middleton, Williams, Pickard, Sahakian, & Robbins (1999) sometieron a sujetos sanos a una tarea de decisión entre un reforzador pequeño pero con alta probabilidad de ocurrencia versus un reforzador grande con baja probabilidad. Los sujetos eran evaluados con PET y con resonancia magnética mientras realizaban la tarea. Los autores mostraron que la resolución de este conflicto estaba asociada con un aumento del flujo cerebral de la CPF inferior y orbital. Este incremento de la activación

apoya los informes sobre la dificultad que tienen los pacientes con lesiones orbitarias en tomar decisiones.

En cuanto a estudios con PET y RMf en cuadros psicopatológicos, se halló que los pacientes con depresión mayor y familiares de primer grado con depresión tenían un aumento en el flujo cerebral y en el metabolismo de la glucosa en la corteza OF, el tálamo mediodorsal y la amígdala. Además los pacientes con depresión mayor y bipolar mostraron una reducción del flujo sanguíneo en el área prefrontal subgenual (Para una revisión ver Drevets, 1997).

CORTEZA DORSOLATERAL (DL)

ESTUDIOS CON LESIONES

Las lesiones de la DL producen diversos déficits cognoscitivos más que emocionales. Las lesiones de la DL en monos Rhesus producen un déficit en el aprendizaje de la respuesta espacial y de alternancia demorada y en ciertas formas de aprendizaje discriminativo (Batting, Rosvold, & Mishkin; 1960, Dunnett, Nathawani, & Brasted, 1999).

En ratas con lesiones en la DL se hallaron alteraciones en tareas que implicaban aprendizaje de reglas y memoria de trabajo y en las de emparejamiento y no emparejamiento demorado a la muestra, aún con demoras mínimas entre los estímulos. En estos procedimientos, a los animales se les presenta un estímulo muestra y luego de una demora, se les presentan dos estímulos: uno igual a la muestra y otro diferente. En el caso de emparejamiento, la elección del estímulo

igual a la muestra conduce al reforzador. En el caso de no-emparejamiento, la elección del estímulo diferente es el que tiene como consecuencia la presentación del reforzador. Finalmente se presentan estímulos nuevos para averiguar si los animales aprenden la regla: "elijo lo que es igual (o diferente) a la muestra". La tarea se dificulta a medida que se incrementa el intervalo entre la muestra y los estímulos a elegir (Mair; Burk, & Porter; 1998; Koger & Mair, 1994). Los déficits hallados en estos aprendizajes complejos en animales con lesiones en la DL sugieren que esta zona es crucial para la memoria de trabajo y para el procesamiento de reglas que guíen la elección de las conductas (Schoenbaum & Setlow, 2001).

ESTUDIOS CON REGISTROS ELECTROFISIOLÓGICOS

La aplicación de esta técnica en primates mostró la participación de la DL en el procesamiento de la expectativa de refuerzo y en el monitoreo de las consecuencias de las conductas dirigidas a una meta. En tareas de respuesta espacial demorada, las neuronas de la DL se activan en el período de demora entre la presentación del estímulo condicionado y la aparición del refuerzo. Además, en algunos casos se encontró que hay especificidad de las respuestas de algunas neuronas para la ubicación espacial de los estímulos (Kubota & Niki, 1971; Funahashi, Chafee, & Goldman-Rakic, 1989; Watanabe, 1989). Posteriormente, los experimentos de Watanabe (1996) fueron los primeros en mostrar la

especificidad de las neuronas de la DL de los primates en el procesamiento de los diferentes reforzadores. Los monos fueron entrenados en una tarea de respuesta demorada con diversos refuerzos sólidos y líquidos. El objetivo era estudiar la actividad neuronal anticipatoria de neuronas individuales de la DL anticipada a diferentes reforzadores. Los resultados indicaron que algunas neuronas se activaban selectivamente en anticipación a un tipo específico de refuerzo, otras eran selectivas para una localización específica y otras se activaban según si el refuerzo había sido visto realmente o si era inferido por la experiencia previa. Estos resultados sugieren que los animales adquieren durante el aprendizaje la expectativa de que una conducta particular conduce a un resultado específico. Las neuronas de la DL almacenan información sobre la naturaleza de esa expectativa. La DL está involucrada entonces en la integración de la información cognoscitiva (codificación del contexto y localización espacial en que el refuerzo se presenta o se omite) y motivacional para la conducta dirigida a objetivos o conducta intencional (Watanabe, 1998).

Otros estudios han sido relevantes para mostrar la participación de la DL en el procesamiento de la información sobre reforzadores. Por ejemplo, Leon & Shaden (1999) realizaron un experimento con macacos en el que registraron la actividad del área 46, perteneciente a la DL, durante una tarea en la que un estímulo discriminativo visual indicaba cuando la respuesta iba a ser acompañada de un reforzador líquido grande

o de uno pequeño. Las neuronas respondieron con más intensidad ante la clave visual que indicaba la anticipación de un refuerzo grande que ante la que anticipaba uno pequeño. De esta manera, sugirieron un papel importante del área 46 en la expectativa de reforzamiento.

De estos estudios se concluye que el procesamiento de la forma y el color de un objeto "el qué" y la localización espacial del mismo "el dónde" son procesadas en forma separada en el sistema visual y la CPF. La integración de ambos tipos de información se realiza en la DL y permite la acción dirigida a un objeto e interviene en la memoria de trabajo (Rao, Rainer, & Miller, 1997; Wilson, Scalaidhe & Goldman-Rakic, 1993).

ESTUDIOS DE LA ACTIVIDAD METABÓLICA

Utilizando PET, Sarazin, Pillon, Giannakopoulos, Rancurel, Samson, & Dubois (1998) observaron que pacientes con lesiones frontales presentaban una disociación entre la actividad metabólica de la DL y la OF comparada con controles normales. Mostraron una correlación entre el desempeño en tareas que implican funciones ejecutivas y la actividad de la corteza DL y medial y no con la OF. En cambio, las escalas que median disturbios conductuales estaban correlacionadas con la actividad OF y la corteza frontopolar. En otro estudio utilizando RMf, Pochon, Levy, Fossati, Lehericy, Poline, Pillon, Le Bihan, & Dubois (2002) mostraron que los sujetos que realizaban una tarea de memoria de trabajo presentaban un aumento de la

activación de la corteza parietal vinculado al almacenamiento de la información y un incremento del área dorso-lateral (AB 9 y 46) que media el componente ejecutivo de la tarea. Este aumento de la actividad era progresivamente mayor en tanto aumentaba la dificultad de la tarea. Cuando las tareas recibían un reforzador se producía un aumento en el área medial de la CPF (AB 10 y 32).

CORTEZA MEDIAL Y MIEDO CONDICIONADO

Los estudios con ratas lesionadas mostraron que las regiones dorsal y ventral de la CPF medial modulan diferentes aspectos de la respuesta condicionada de miedo. Las lesiones de la porción dorsal de la CPF medial en ratas produce un incremento de la reactividad emocional en la respuesta de miedo condicionado inferido por un aumento de la respuesta de congelamiento frente un contexto antes de la presentación del estímulo condicionado (EC), al EC y a la extinción de ambos comparado con controles intactos. Este hallazgo concuerda con otros trabajos que mostraron taquicardia e incremento de la respuesta dopaminérgica, de ACTH y de corticosterona en el plasma sanguíneo frente a situaciones de estrés, en animales lesionados respecto de sus controles (Morgan & LeDoux, 1995). Las lesiones en la porción más ventral de la CPF medial no tienen efecto en la adquisición de la misma tarea, aunque prolongan la respuesta de miedo frente al EC durante la extinción (Morgan & LeDoux, 1999).

En cambio, las ratas con lesiones en la CPF ventrolateral (corteza agranular insular) muestran una reactividad al miedo condicionado disminuida. Los animales operados presentan un menor incremento de la respuesta de congelamiento durante el contexto previo al EC y durante el EC comparados con los sujetos controles. Esta lesión, sin embargo, no produce efectos sobre la adquisición del condicionamiento ni sobre la extinción (Morgan & LeDoux, 1999). Estos resultados sugieren que estas regiones están involucradas en la regulación emocional y no en el proceso de adquisición del miedo condicionado.

DISCUSIÓN

La investigación se realiza laboriosa y gradualmente, utilizando la tecnología y las ideas predominantes de cada época. En el caso del estudio del cerebro se pasó por fases de estudios macroscópicos, microscópicos, fisiológicos y fisiopatológicos teniendo en cuenta una perspectiva evolutiva y comparativa. El avance espectacular de la tecnología de nuestros días hace que penetremos aun más en el conocimiento de las funciones cerebrales. El estudio de la CPF confirma la intuición o escasa evidencia de los primeros trabajos sobre el tema y profundiza su conocimiento.

La corteza frontal aparece en la rata y alcanza su predominio en los primates, en especial en el homo sapiens. La CPF en los mamíferos es necesaria para la realización de un conjunto de tareas cognitivas, motivacionales y emocionales complejas, tales como la planificación de

conductas, la anticipación de las consecuencias que pueden tener nuestras acciones, la inhibición de respuestas consideradas inapropiadas en función de un refuerzo posterior demorado y la valoración de incentivo de los estímulos. En otros términos, integra los estímulos sensoriales, los estados internos y las respuestas necesarias para realizar una tarea teniendo en cuenta metas u objetivos a alcanzar. Su participación es máxima en situaciones nuevas donde las conexiones entre los estímulos y las respuestas aún no están plenamente establecidas o en aquellas situaciones donde cambian las condiciones y las respuestas habituales ya no conducen a la obtención de los reforzadores. En cambio, cuando las conductas se automatizan o los hábitos ya están adquiridos, la participación de la CPF disminuye (Miller & Cohen, 2001).

Además, existen áreas específicas dentro de la CPF que son necesarias para distintas funciones. Por ejemplo, el área de la convexidad dorsolateral se encuentra vinculada con las funciones cognitivas (Goldman-Rakic, 2000; Fuster, 1997) mientras que el área orbitomedial con las funciones emocionales (Stuss & Benton, 1986; Fuster, 1997). Por otro lado, y teniendo en cuenta los resultados de investigaciones expuestas, podemos concluir que la clásica distinción entre las áreas orbitomedial y dorsolateral de la CPF es válida en el contexto del procesamiento de los reforzadores. La corteza OF estaría implicada en la detección y la anticipación del refuerzo futuro, mientras que la DL utilizaría esta información para planificar, secuenciar y ejecutar

conductas complejas dirigidas a la adquisición de estos reforzadores.

REFERENCIAS

- Ardila, R. (1973). *Manual de psicología fisiológica*. Ed. Trillas, México.
- Batting, K.; Rosvold, H. E., & Mishkin, M. (1960) Comparison of the effects of frontal and caudate lesions on delayed response and alternation in monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 53, 400-404.
- Baylis, L., & Gaffan, D. (1991) Amygdectomy and ventromedial prefrontal ablation produce similar deficits in food choice and in simple object discrimination learning for an unseen reward. *Experimental Brain Research*, 86, 617-622.
- Bechara, A.; Damasio, H.; Tranel, D., & Damasio A.R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*, 275 (5304), 1293.
- Benítez, I.; Montero, L.O., & Affani, J.M. (1996). Alteraciones de la corteza orbitaria anterior en un sujeto con grave comportamiento antisocial. *Alcmeon*, 5 (2), 117-121.
- Butter, C.M. & Snyder, D.R. (1972) Alterations in aversive and aggressive behavior following orbital frontal lesions in Rhesus monkeys. *Acta Neurobiologia Experimental*, 32, 525-565.
- Carmichael, S.T., & Price, J.L. (1995). Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 363, 615-641.
- Damasio, A.R. (1994). *Descartes error*. New York: Putnam.
- Drevets, W.C. (1999). Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 614-637.
- Dunnett, S.B.; Nathawani, F., & Brasted, P.J. (1999). Medial prefrontal and neostriatal lesions disrupt performance in an operant delayed alternation task in rats. *Behavioral and Brain Research*, 106, 13-28.
- Eslinger, P.J., & Damasio, A.R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology*, 35, 1731-1741.

- Funahashi, S.; Chafee, M.V., & Goldman-Rakic, P.S. (1993) Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature*, 365, 753-756.
- Fuster, J. (1997). *The prefrontal cortex*. New York: Raven Press.
- Gallagher, M., McMahan, R.W., & Schoenbaum, G. (1999). Orbitofrontal cortex and representation of incentive value in associative learning. *Journal of Neuroscience*, 19 (15), 6610-6614.
- Goldman-Rakic, P. (1988). Topography of Cognition: Parallel distributed networks in primate association cortex. *Annual Review of Neurosciences*, 11, 137-156.
- Goldman-Rakic, P. (2000). Localization of function all over again. *Neuroimage*, 11, 451-457.
- Hardy, S.G.P., & Holmes, D.E. (1988) Prefrontal stimulus- produces hypotension in the rat. *Experimental Brain Research*, 73, 249-255.
- Hollerman, J.R., & Schultz, W. (1998). Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nature Neuroscience*, 1 (4), 304-309.
- Jacob, Chr. (1943). *El lóbulo frontal. Un estudio monográfico anatomoclínico sobre su base neurobiológica*. Folia Neurobiológica Argentina, Tomo III, Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación, La Plata, Argentina.
- Junqué, C., & Barroso, J. (1999). *Neuropsicología*. Ed. Síntesis Psicológica, Madrid, España.
- Koger, S.M., & Mair, R.G. (1994). Comparison of the effects of frontal cortical and thalamic lesions on measures of olfactory learning and memory in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 108, 1088-1100.
- Kubota, K., & Niki, H. (1971). Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 34, 337-347.
- Leon, M.I., & Shaden, M.N. (1999). Effect of expected reward magnitude on the response of neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the macaque. *Neuron*, 24 (2), 415-425.
- Mair, R.G., Burk, J.A., & Porter, M.C. (1998). Lesions of the frontal cortex, hippocampus and intralaminar thalamic nuclei have distinct effects on remembering in rats. *Behavioral Neuroscience*, 112 (4), 772-792.
- Mesulam, M.M. (1986). Frontal Cortex and Behavior. Editorial. *Annals of Neurology*, 19 (4), 320-325.
- Miller, E.K., & Cohen J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202.
- Mishkin, M., Ungerleider, L.G., & Macko, K.A. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *TINS*, 414-417.
- Morgan, M.A., & LeDoux, J.E. (1995). Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behavioral Neuroscience*, 109 (4), 681-688.
- Morgan, M.A., & LeDoux, J.E. (1999). Contribution of ventrolateral prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 72 (3), 244-251.
- Myers, R.E; Swett, C., & Miller, M. (1973) Loss of social group affinity following prefrontal lesions in free-ranging macaques. *Brain Research*, 64, 257-269.
- Öngür, D., & Price, J.L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex*, 10, 206-219.
- Pochon, J.B., Levy, R., Fossati, P., Lehericy, S., Poline, J. B., Pillon, B., Le Bihan, D., & Dubois, B. (1999). The neural system that bridges reward and cognition in humans: An fMRI study. *PNAS*, (8), 5669-5674.
- Preuss, T.M. (1995) Do rats have prefrontal cortex? The Rose-Woolsey-Akert program reconsidered. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7 (1), 1-24.
- Ragozzino, M. E. & Kesner, R. P. (1999). The role of the agranular insular cortex in working memory for food reward value and allocentric space in rats. *Behavioral and Brain Research*, 103-112.
- Rao, S.C., Rainer, G., & Miller, E.K. (1997). Integration of what and where in the primate prefrontal cortex. *Science*, 276, 821-824.
- Rogers, R.D., Owen, A.M., Middleton, H.C., Williams, E.J., Pickard, J.D, Sahakian, B.J., & Robbins, T.W. (1999). Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 20 (19), 9029-9038.
- Rolls, E.T., Hornak, J., Wade, D., & McGrath, J. (1994) Emotion-related learning patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatry*, 57, 1518-1524.

- Sarazin, M., Pillon, B., Giannakopoulos, P., Rancurel, G., Samson, Y., & Dubois, B. (1998). Clinicometabolic dissociation of cognitive functions and social behavior in frontal lobe lesions. *Neurology*, 51, 142-148.
- Saver, J.L., & Damasio, A.R. (1991). Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquired sociopathy due to ventromedial frontal damage. *Neuropsychologia*, 29, 1241-1249.
- Schultz, W., & Dickinson, A. (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 473-500.
- Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nature Reviews*, 1, 199.
- Schultz, W., Tremblay, L., & Hollerman, J.R. (2000). Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cerebral Cortex*, 10, 272-283.
- Schoenbaum, G., & Eichenbaum, H. (1995). Information coding in the rodent prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 74, 733-750.
- Schoenbaum, G., & Setlow, B. (2001). Integrating orbitofrontal cortex into prefrontal theory: Common processing themes across species and subdivisions. *Learning & Memory*, 8, 124-147.
- Schoenbaum, G.; Chiba, A.A., & Gallagher, M. (1998). Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning. *Natural Neuroscience*, 1 (2), 155-159.
- Schulz, W., Tremblay, L., & Hollerman, J.L. (1998). Reward prediction in primate basal ganglia and frontal cortex. *Neuropharmacology*, 37, 421-429.
- Stuss, D.T., & Benson, D.F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven.
- Suomi, S.J., Harlow, H.F., & Lewis, J.K. (1970). Effect of bilateral frontal lobectomy on social preferences of rhesus monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 70(3), 448-453.
- Swanson, L.W. (1981). A direct projection from Ammon's to prefrontal cortex in the rat. *Brain Research*, 217, 150-154.
- Tremblay, L., & Schultz, W. (1999). Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Letters to Nature*, 398, 704-707.
- Watanabe, M. (1996). Cognitive and motivational operations in primate prefrontal neurons. *Review Neuroscience*, 9 (4), 225-241.
- Watanabe, M. (1996). Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Letters to Nature*, 382, 629-632.
- Watanabe, M. (1998). Cognitive and motivational operations in primate prefrontal neurons. *Review Neuroscience*, 9 (4), 225-241.
- Wilson, F.A.W., Scalaidhe, S.P.O., & Goldman-Rakic, P.S. (1993). Dissociation of Object and Spatial Processing Domains in Primate Prefrontal Cortex. *Science*, 260, 1955-1958.
- Zilles, K., & Wree, A. (1995). Cortex: areal and laminar structure. En Paxinos, G (Eds) *The rat nervous system*, 649-685. Academic Press, second edition.

Recibido en junio y aceptado en julio de 2003