

ASPECTOS FUNCIONALES DE LA CORTEZA PREFRONTAL HUMANA: UNA PERSPECTIVA NEUROPSICOLÓGICA

Oscar Iván Perlaza Lozano

RESUMEN

El lóbulo Frontal del cerebro es una región anatómica y funcionalmente heterogénea, La corteza prefrontal (CPF) constituye un área cortical cerebral en el lóbulo frontal rostral a la corteza motora (GP) y premotora (AMS) Groenewegen y Uylings 2000.

La región prefrontal de la corteza cerebral en los primates no humanos y en el hombre, se ubica entre el polo frontal y la corteza premotora; de acuerdo con diversos estudios está compuesta por áreas heterogéneas, tanto anatómica como funcionalmente. Existe acuerdo general en atribuirle a la corteza prefrontal (CPF) las llamadas “funciones mentales superiores” (Luria, 1984; Barbas y Pandya, 1989; Carmichael y Price, 1994; Hof y col, 1995; Petrides y Pandya, 2001; Öngür y Price, 2000; Öngür y col, 2003).

En los primates humanos y no humanos se identifican en estas regiones prefrontales las áreas 9, 10, 11, 12, 13, 14, 46, 24, 25 y 32 en las caras lateral, basal y medial (Walter, Öngür y Price, Price)

Una característica importante que sirve de criterio en la definición de la corteza prefrontal es su conectividad con el núcleo dorsomediano del tálamo.

La corteza prefrontal además se encuentra conectada recíprocamente con diversas estructuras corticales y subcorticales.

La amígdala, la sustancia gris periacueductal, el núcleo dorsomediano del tálamo, los núcleos de la base, los núcleos del puente, la sustancia negra reticular y la formación reticular son las principales conexiones subcorticales; el hipocampo, las áreas prefrontales, las áreas sensoriales secundarias son las corticales.

Sin embargo la conectividad de la corteza prefrontal defiere para los tres sectores (lateral, medial y orbital) delimitando así tres unidades funcionales distintas.

La corteza lateral prefrontal se relaciona con las funciones ejecutivas y ha sido una de las regiones más exploradas, la corteza medial prefrontal se relaciona con las

funciones de motivación y la corteza orbital prefrontal (OFC) con la conducta social. Esta última ha sido “menos explorada que otros sectores prefrontales como la corteza prefrontal lateral”. Cavada y col 2000.

Recientes trabajos en primates humanos y no humanos han dado luces de la importancia funcional de la OFC que la relacionan con la personalidad, la emoción y la conducta social (Eslinger y Damasio 1985 Stuss y Benson 1986 Fuster 1981 Mallov et al 1993).

La depresión mayor (raskowsya et al 1999, Drevets et al 1992 Öngür et al 1988) con la conducta de placer y aversión según relación con la alimentación (Öngür y Price 2000).

Citoarquitectura de la Corteza Prefrontal

Citoarquitectónicamente, la CPF es una región heterogénea conformada por sectores granulares, disgranulares y agranulares definidos por el grado de desarrollo de la lámina IV, el cual se expresa en la clara separación de las láminas III y V. Según Barbas y Rempel-Clover (1997), la lámina IV es la más variable del lóbulo frontal en los primates. Esta organización se considera el resultado de dos progresiones evolutivas de la corteza cerebral propuestas por Sanides (1970, en: Pandya et al, 1989), y más tarde corroboradas en los trabajos citoarquitectónicos de Barbas y Pandya (1989).

Una de estas progresiones, la “paleocortical”, con predominio granular, cursa desde la corteza olfatoria hasta la superficie ventrolateral de los hemisferios cerebrales; la otra, la “arquicortical”, con predominio piramidal, se origina en la formación hipocampal y cursa por la cara medial de los hemisferios hasta la superficie lateral. De esta forma, los dos principales tipos de células de la corteza, piramidales y granulares, coexisten en las diferentes regiones corticales; en algunos casos con predominio de una de las dos tendencias. El grado de granularidad o piramidalidad de la corteza, sin ser el lóbulo frontal la excepción, da indicios de su origen y es fundamental para establecer correlaciones con el patrón de conexión, el cual solo ha podido ser estudiado con precisión en primates no-humanos.

La tendencia paleocortical está involucrada con la función sensorial, en la identificación de objetos o estímulos, es decir, respondería al “qué”; mientras que la tendencia arquicortical relacionada con el procesamiento de información espacial, respondería al “dónde” (Sanides, 1970; Yeterian y Pandya, 1991).

De acuerdo con los estudios inmunohistoquímicos en primates, las áreas insulares rostrales, y la porción posterior de las áreas orbitofrontales son agranulares, es decir, carecen de la capa IV (granular interna) y poseen láminas V y VI

prominentes. En la misma superficie orbitofrontal, hay una zona de transición, caracterizada por una lámina IV incipiente y conformada por los sectores disgranulares de las áreas 12/47, 13 y 14. Hacia el polo frontal, las cortezas exhiben una capa IV bien definida, con un predominio de células granulares o interneuronas; aquí se pueden incluir las áreas 10 orbital, 11, y 12/47 en su porción lateral y rostral (Dombrowski y col, 2001; Öngür y Price, 2000). En el presente estudio, se halló que el área 11o exhibe una lamina IV bien definida, lo cual concuerda con la caracterización hecha por Dombrowski y col (2001) sobre las áreas granulares de la superficie orbitofrontal.

La CPF medial se caracteriza por presentar áreas posteriores agranulares con pobre definición de sus láminas; mientras las áreas más anteriores, incluyendo la 10, que abarca una amplia zona de la pared medial, presenta en sentido postero-anterior un mayor nivel de definición laminar y granularidad (Öngür y col, 2003).

En humanos, se registran pocos antecedentes de estudios inmunohistoquímicos que describan el espesor relativo de las láminas del área 10m. Dombrowski y col (2001) determinaron a partir de la tinción de Nissl, que las capas supragranulares de los macacos no difieren significativamente en espesor, respecto de las capas infragranulares.

De las tres caras de la CPF, se ha considerado que la dorsolateral es la más homogénea y se caracteriza por tener el mayor nivel de definición laminar, una lámina IV prominente y mayor densidad supragranular (en capas II y III) (Dombrowski y col, 2001).

Implicaciones Funcionales

A las particularidades de la organización laminar de la región prefrontal subyacen ciertas implicaciones funcionales. Los estudios de conectividad cortico-cortical intra e interhemisférica han establecido que las láminas II/III o capas supragranulares son las que realizan este tipo de conexiones (Barbas y Rempel-Clower, 1997). Según los datos de estudios realizados en la universidad del valle, el área 11o exhibe capas supragranulares prominentes, especialmente la capa III, la cual es la de mayor espesor frente a las demás láminas. Las características señaladas con anterioridad hacen pensar que el área 11o es una región asociativa, esencialmente de integración supramodal, puesto que la mayoría de aferentes y eferentes cortico-corticales llegan y se originan respectivamente, en las láminas II/III. Es decir, que el área 11o se conecta principalmente con otras áreas corticales asociativas tanto adyacentes como de otras regiones de la corteza cerebral ipsi y contralaterales. Esto concuerda con los estudios de conectividad realizados en primates no-humanos donde se evidencia una alta conectividad entre la corteza frontopolar y otras áreas prefrontales posteriores (Barbas y Rempel-Clower, 1997; Cavada y col, 2000).

Dado que las capas supragranulares superan en tamaño a las infragranulares, se presupone que esta región de la corteza orbitofrontal no se comporta de la misma manera que las áreas orbitales posteriores a ella. Barbas y Rempel-Clower (1997) plantearon un modelo de conectividad corticocortical que permite predecir el tipo de cortezas con las que se conecta una región específica, de acuerdo al nivel de granularidad y diferenciación laminar. Según este modelo y la descripción de la organización laminar hecha en nuestras investigaciones, el área 11o corresponde al tipo de corteza “eulaminada II”, o sea, con seis láminas claramente definidas y acentuadas capas supragranulares que se proyectan predominantemente a las capas infragranulares de las cortezas tipo “disgranular” y “agranular” (cortezas orbitales posteriores); estas a su vez, envían contingentes de axones desde las capas infragranulares a las capas supragranulares del área 11.

Las regiones posteriores de la superficie orbital reciben información sensorial olfatoria, gustativa, visual, somatosensorial y visceral, así como información emocional proveniente del sistema límbico (Öngür y Price, 2000). Es decir, el área 11 recibe información sensorial y emocional altamente procesada que podría vincularla en un papel eminentemente integrador de las experiencias sensoriales y emocionales con elementos cognitivos aportados por las áreas más rostrales y laterales de la misma CPF. Estas últimas se conectarían recíprocamente con el área 11 a través de las capas supragranulares. Probablemente la razón por la cual las capas supragranulares del área 11 son notablemente más grandes que las infragranulares, es el origen y recepción en las primeras de una fuerte conectividad con cortezas orbitales posteriores y anteriores, y con la corteza prefrontal medial.

Por otra parte, se encontró que los patrones de organización laminar del área 10m y el área 11o difieren en un grado mucho menor de lo que sucede con relación al área 46d. Algunos autores han propuesto una subdivisión del área 11 en las porciones orbitolateral y orbitomedial (Öngür y col., 2003); la primera, ligada a la red orbital, integrando la información procedente de las áreas posteriores de esta superficie; la segunda, enlazaría la red orbital con la red medial a la cual pertenece el área 10m, la cual podría jugar un papel similar al área 11o pero en la pared medial, lo que explicaría la ausencia de diferencias significativas entre estas dos áreas.

Algunos autores consideraron que la CPF solo tenía un rol supresor de las expresiones autonómicas y emocionales, sin embargo, con el aporte de diversos estudios (Fuster, 1989 en: Van Eden y col., 2000 ;Damasio, 1994) hoy se sabe que la CPF, en especial la superficie medial, realiza un trabajo integrador autonómico y comportamental, dadas sus conexiones con centros autonómicos como el hipotálamo, el tallo cerebral y la medula espinal. Dicha conectividad involucra a la corteza prefrontal medial en funciones tales como la respiración, el ritmo cardiaco, la presión sanguínea, la motilidad gastrointestinal y la nocicepción.

Esto proporciona una relación entre las “funciones mentales superiores” y la información del medio interno y externo con las cuales se pueden realizar adaptaciones autonómicas y emocionales que modulan y seleccionan el comportamiento adecuado (Van Eden, 2000). En este contexto la disposición equilibrada entre láminas supragranulares e infragranulares sugiere un papel integrador del área 10 medial.

Dada la conectividad descrita del área 46 en primates no-humanos y los hallazgos citoarquitectónicos con la tinción de Nissl, es de esperar que en esta área cortical las capas supragranulares sean más prominentes que las infragranulares. La presencia en el área 46d humana, de capas infragranulares prominentes quizá esta relacionada con la necesidad de llevar a cabo un mayor control subcortical con el fin de gobernar las entradas sensoriales, especialmente las entradas talámicas a través de la lámina VI, en pro de los mecanismos de recuperación y manipulación de la información, y de los procesos de atención.

Las nuevas técnicas que emplean marcadores selectivos para poblaciones neuronales proporcionan mayor precisión en la determinación de la organización laminar de las regiones corticales estudiadas. Así mismo, dicha organización sumada a los estudios cuantitativos de subpoblaciones celulares de la corteza permitirá establecer la disposición de estas subpoblaciones y su conectividad intrínseca, como también predecir la conectividad corticocortical de cada región y por ende, su funcionalidad.

REFERENCIAS

- Barbas, H. (1992) Architecture and cortical connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *Advances in Neurology*, 57: 91 – 115
- Barbas, H.; Pandya, D.N. (1989) Architecture intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 286: 353 – 375
- Barbas, H.; Henion, T.H.H.; Dermon, C.R. (1991) Diverse thalamic projections to the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 313: 65 – 94
- Barbas, H.; Rempel-Clower, N. (1997) Cortical structure predicts the patterns of corticocortical connections. *Cerebral Cortex*, 7: 635 – 646
- Carmichael, S.T.; Price, J.L. (1994) Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 346: 366 – 402
- Cavada, C.; Compañy, T.; Tejedor, J.; Cruz-Rizzolo, R. J.; Reinoso-Suarez, F. (2000) The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A Review. *Cerebral Cortex*, 10: 220 – 242
- Damasio, A.R. (1994) *Descartes' Error: Emotion, Reason , and the Human Brain.*, New York: Putman.
- Dombrowski, S.M.; Hilgetag, C.C.; Barbas, H. (2001) Quantitative architecture distinguishes prefrontal cortical systems in the rhesus monkey. *Cerebral Cortex*, 11: 975 – 988
- Escobar, M.I.; Palomino, J.C.; Arévalo, M.; Pimienta, H.J. (1998) Dorsolateral prefrontal cortex of the Owl monkey: a qualitative and quantitative Nissl and GABA immunostaining study. *Alzheimer's Disease Review*, 3: 57 – 62
- Fuster, J.M. (1989) en : Van Eden, C.G.; Buijs R.M. (2000) *Functional Neuroanatomy of the Prefrontal Cortex: Autonomic Interactions.* *Progress in Brain Research*, 126: 49-62
- Fuster, JM (2000). *Excecutive Frontal Functions.* *Experimental Brain Research*, 133: 66-70.
- Gittins, R.; Harrison, P.J. (2004) Neuronal density, size and shape in the human anterior cingulate cortex: a comparison of Nissl and NeuN staining. *Brain Research Bulletin*, 63: 155 – 160
- Groenewegen, H.J.; Uylings, H.B.M. (2000) The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Progress in Brain Research*, 126: 3 – 23
- Hof, P.R.; Mufson, E.J.; Morrison, J.H. (1995) Human orbitofrontal cortex: cytoarchitecture and quantitative immunohistochemical parcellation. *The Journal of Comparative Neurology*, 359: 48 – 68
- Luria, A.R. (1984) *El Cerebro en Acción.* Martinez-Roca, Barcelona.

- 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 (3): 206 – 219
- Öngür, D.; Ferry, A.T.; Price, J.L. (2003) Architectonic subdivisions of the human orbital and medial prefrontal cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 460: 425 – 449
- Pandya, D.N.; Yeterian, E.H. (1990) Prefrontal cortex in relation to other cortical areas in rhesus monkey: architecture and connections. *Progress in Brain Research*, 85: 63 – 94
- Petrides, M.; Pandya, D.N. (1999) Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *European Journal of Neuroscience*, 11: 1011 – 1036
- Petrides, M.; Pandya, D.N. (2001) Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *European Journal of Neuroscience*, 16: 291 – 310
- Pimienta, H.J.; Escobar, M.I.; Palomino, J.C.; Quijano, M.C. (1999) Corteza prefrontal: un mosaico evolutivo, estructural, funcional y clínico. En: *Primates, evolución e identidad humana* (Muñoz, J.; Serrano, C., ed.) pp. 73 – 82
- Rajkowska, G.; Goldman-Rakic, P.S. (1995) Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex. I. Remapping of areas 9 and 46 using quantitative criteria. *Cerebral Cortex*, 5: 307 – 322
- Sanides, F. (1969) Comparative architectonics of the neocortex of mammals and their evolutionary interpretation. En: *Dorsolateral prefrontal cortex of the Owl monkey: a qualitative and quantitative Nissl and GABA immunostaining study* (Escobar, M.I.; Palomino, J.C.; Arévalo, M.; Pimienta, H.J.). *Alzheimer's Disease Review*, 3: 57 – 62
- Van Eden, C.G.; Buijs R.M. (2000) Functional Neuroanatomy of the Prefrontal Cortex: Autonomic Interactions. *Progress in Brain Research*, 126: 49-62
- Walker, A.E. (1940) A cytoarchitectural study of the prefrontal area of the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 73: 59 – 86
- Yeterian, E.H.; Pandya, D.N. (1994) Laminar origin of striatal and thalamic projections of the prefrontal cortex in rhesus monkeys. *Experimental Brain Research*, 99 (3): 383 – 398
- Zilles, K. (1990) Cortex. En: *The Human Nervous System* (Paxinos G., ed.), pp. 757 – 802