



El 19 de noviembre de 2009 en el Colegio Oficial de Médicos de Madrid, se hizo entrega del Premio Alberto Rábano 2008 a la Doctora por la Universidad de Castilla-La Mancha Dña. Palma Pró Sistiaga, Licenciada en Ciencias Biológicas por la Universidad del País Vasco. La Tesis Doctoral premiada en esta edición lleva por título: “Eferencias de la corteza temporal a núcleos subcorticales: Estudio de las conexiones entre estructuras implicadas en la consolidación de la memoria y efecto de la lesión isquémica en las mismas”.

RESUMEN DEL CONTENIDO DE LA TESIS

Dentro de los núcleos del tálamo, el pulvinar está dividido en cuatro núcleos (oral, inferior, lateral y medial) y mientras que las tres primeras subdivisiones estarían conectadas principalmente con los lóbulos parietal y occipital, el pulvinar medial parece que tiene conexiones recíprocas con distintas estructuras del lóbulo temporal. El pulvinar, junto con otros núcleos anteriores del tálamo como el dorso-lateral, forma parte del circuito hipocampo-diencefálico. Se ha sugerido además que este circuito no tiene una función en un tipo específico de memoria, sino que estaría relacionado en el análisis topográfico en la percepción del entorno en la memoria declarativa. Se desconoce hasta el momento la función que el pulvinar y el núcleo dorso-lateral del tálamo pueden tener en la formación y consolidación de la memoria declarativa, por lo que se ha propuesto en este trabajo profundizar en el conocimiento de las conexiones

que mantienen la formación del hipocampo, el lóbulo temporal medial y el resto del lóbulo temporal con estas estructuras en animales sanos (*Macaca fascicularis*).

Gracias a los resultados obtenidos en este trabajo de tesis doctoral se confirma la implicación de los núcleos pulvinar y dorso-lateral del tálamo en los circuitos que intervienen en la consolidación de la memoria declarativa mediada por el lóbulo temporal medial. Además, se verificaría su implicación en la integración de informaciones unimodales auditivas y visuales y polimodales.

Las conexiones de la corteza del lóbulo temporal al estriado han sido estudiadas, además de para comprobar hasta qué punto está implicado en adquisición de habilidades cognitivas, para comprobar la implicación del estriado en otras tareas de memoria. Se ha mostrado su implicación en la memoria de trabajo, en la memoria de discriminación, en el desarrollo de estrategias cognitivas, en el aprendizaje mediante estímulo-respuesta o para realizar clasificaciones. Sin embargo, no hay en nuestro conocimiento, estudios anatómicos en los que se investigue la extensión y origen laminar de conexiones entre la corteza del lóbulo temporal medial y el estriado. Por este motivo se ha planteado en este estudio profundizar sobre las conexiones entre el lóbulo temporal y el estriado mediante técnicas de trazado de conexiones en *Macaca fascicularis*.

Se confirmarían en este trabajo conexiones entre el lóbulo temporal y la cabeza del núcleo caudado, así como la porción medial de la cabeza del núcleo caudado y la porción medial del putamen, putamen y accumbens. Estas regiones estarían implicadas en la consolidación de la memoria declarativa.

La isquemia cerebral es una de las causas más frecuentes de mortalidad en España, y es la primera causa de morbilidad en los países industrializados. Dentro de las isquemias cerebrales focales, la oclusión de la arteria cerebral media es la más frecuente. La extensión de la región infartada aumenta con la duración de la misma, y en el caso de la oclusión proximal de la arteria cerebral media, se ven afectadas a la vez estructuras como el estriado y regiones neocorticales. Se conoce que después de

una isquemia cerebral focal, existen desconexiones anatómicas y perturbaciones funcionales en regiones a distancia de la zona afectada inicialmente por la isquemia pero que mantiene con la misma contactos anatómicos o fisiológicos directos o indirectos: es el fenómeno de diaschisis que se atribuye a una desconexión. Ni la significación de los efectos de lesiones a distancia en la recuperación funcional después de un accidente cerebrovascular, ni las desconexiones entre el lóbulo temporal y regiones afectadas por la isquemia se conocen. El objetivo de este estudio es por lo tanto abordar este aspecto utilizando el modelo de isquemia cerebral en el primate de la especie *Callithrix jacchus*, así como exámenes de resonancia magnética a distintos tiempos que serán correlacionados a tareas de comportamiento y a estudios neuroanatómicos e inmunohistoquímicos. La inyección de trazadores neuronales para estudiar los circuitos neuronales agrupados a los estudios neuroanatómicos permitirá refinar el análisis de este fenómeno de diaschisis en relación con los déficits neurológicos de cada caso y comparar los datos neuroanatómicos de conexiones cortico-estriatales desde la corteza del lóbulo temporal en cada grupo tratado y con el otro modelo en *Macaca fascicularis*. Para ello se utilizaron 12 casos de la especie *Macaca fascicularis* y 12 casos de la especie *Callithrix jacchus*.

Se comprobó que las conexiones entre la corteza del lóbulo temporal medial y el estriado resisten las lesiones en la isquemia cerebral. La posible participación en los circuitos de consolidación de la memoria declarativa se preserva. Sin embargo, las conexiones de regiones de asociación visuales u olfativas serían las primeras afectadas tras la isquemia cerebral. Además, el análisis de resonancia magnética y neuroanatómico ha permitido comprobar regiones lesionadas dentro del estriado, en la corteza que forma el surco lateral, así como regiones a distancia del foco principal de la isquemia como la sustancia negra.

Una de las perspectivas futuras es la realización de un análisis detallado de la desconexión del estriado con otras regiones a distancia como la sustancia negra en la

isquemia cerebral focal, así como el completar el estudio sobre las funciones que se preservan entre el estriado y la corteza del lóbulo temporal medial, profundizando así el estudio sobre las lesiones en la isquemia cerebral.

La originalidad e importancia de este estudio se basa en la aportación de nuevos datos en la comprensión de los mecanismos que subyacen a la isquemia cerebral. Se trata de una enfermedad que causa graves déficits neurológicos siendo la causante de la tercera parte de las muertes al año en España y la primera causa de morbilidad en los países industrializados, por lo que es considerada la afección clínica más incapacitante. Entre los casos recurrentes que necesitan ingreso hospitalario y los nuevos casos, se llega a una media de un millón trescientas mil estancias hospitalarias anuales, indicando el gran impacto que supone para el sistema sanitario. Nuestro sistema social debe asegurar la calidad de vida a numerosos nuevos pacientes al año, por lo que se trata de una enfermedad con gran carga social ya no solo para las familias de los pacientes sino de la comunidad.

Estudios como esta tesis doctoral permiten avanzar en la investigación básica, aportando nuevos datos sobre los que apoyar resultados aplicables a la clínica.

**Departamento de Ciencias Médicas y C.R.I.B.
Facultad de Medicina
Albacete**

TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

**REFERENCIAS DE LA CORTEZA TEMPORAL A NÚCLEOS
SUBCORTICALES:
ESTUDIO DE LAS CONEXIONES ENTRE ESTRUCTURAS
IMPLICADAS EN LA CONSOLIDACIÓN DE LA MEMORIA Y
EFECTO DE LA LESIÓN ISQUÉMICA EN LAS MISMAS**

Palma Pró Sistiaga

Director: Dr. Ricardo Insausti

Laboratorio Neuroanatomía Humana
ALBACETE



CERVOxy, CI-NAPS UMR-6232
CAEN

PROYECTO tesis doctoral ...

VIAS NEUROANATOMICAS
CONSOLIDACION
DE LA MEMORIA:

Modelo I
ANIMAL SANO



Laboratorio de Neuroanatomía Humana
ALBACETE
Dr. Ricardo Insausti



ESTUDIO DE LA
ISQUEMIA CEREBRAL:
tisular y desconexion

Modelo II
ANIMAL ISQUEMICO



CERVOxy, CI-NAPS UMR-6232
CAEN
Dr. Omar Touzani

11 meses de estancia entre 2006-2008



ÍNDICE

RAZONES DEL ESTUDIO...

INTRODUCCIÓN: 2 líneas investigación

Sustratos anatómicos de la memoria

Estudio de la isquemia cerebral

OBJETIVOS

METODOLOGIA

CONCLUSIONES ALCANZADAS

Estudio de conexiones animal sano

Afectación por la isquemia

INTRODUCCION

Sus Definición de la memoria

APRENDIZAJE

MEMORIA

CONSOLIDACIÓN MEMORIA

DECLARATIVA:

CONOCIMIENTOS

FORMACIÓN DEL HIPOCAMPO

NO DECLARATIVA:

PROCEDIMIENTOS

LTM + otras estructuras ...

explícita

Tulving (1972)

neocorteza

subcorticales:

implícita

Hechos biográficos:
EPISÓDICA

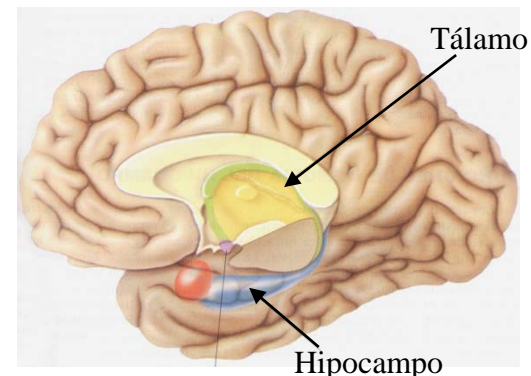
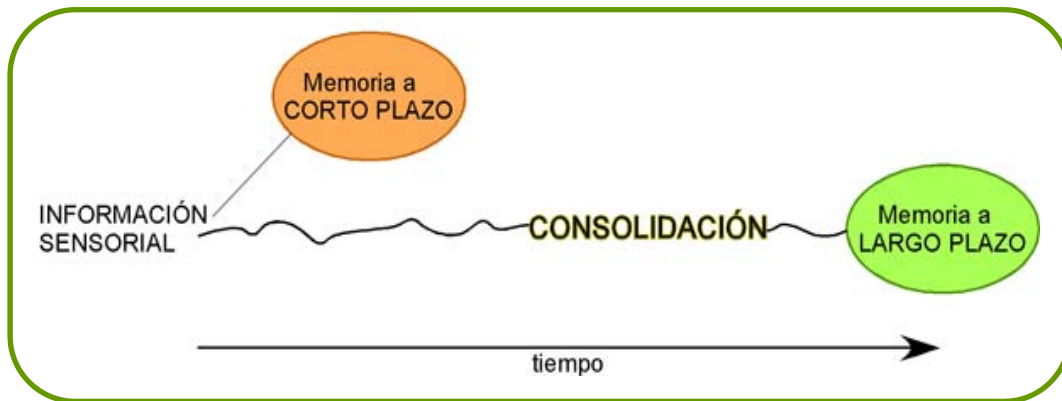
Acontecimientos:
SEMÁNTICA

ESTRIADO
N.TÁLAMO

Doyon y cols. (2003)

Frankland y Bontempi (2005)

Albouy y cols. (2008)

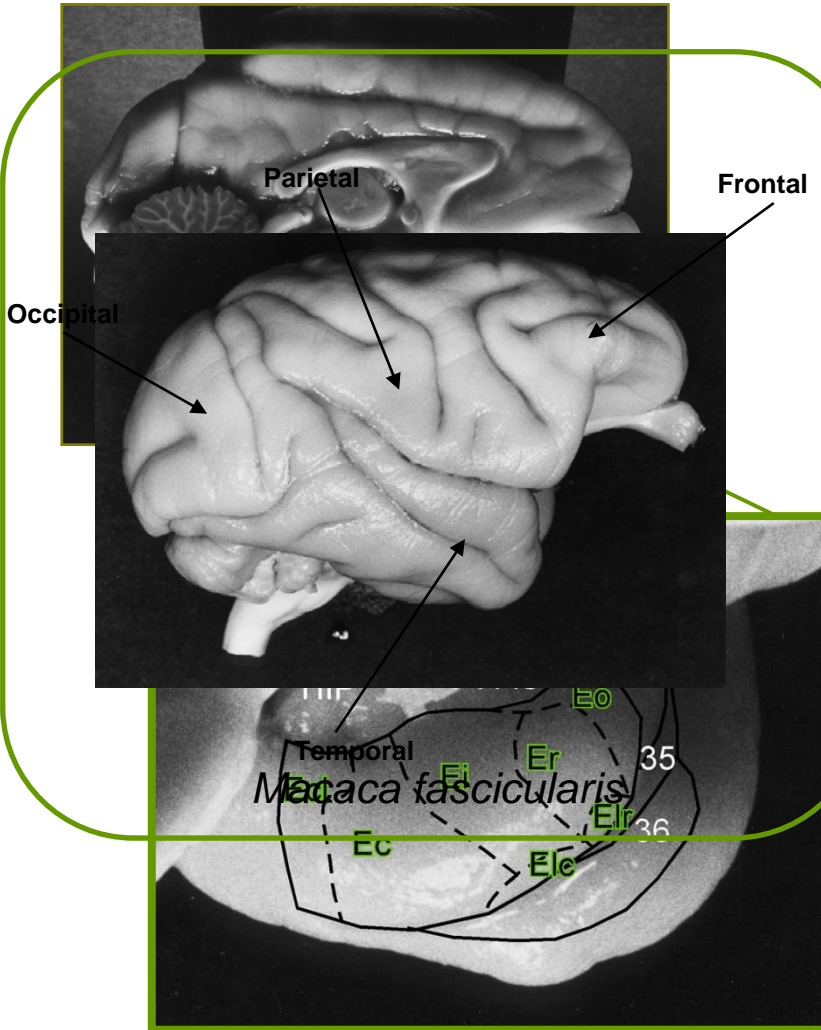


Bear y cols, 1998

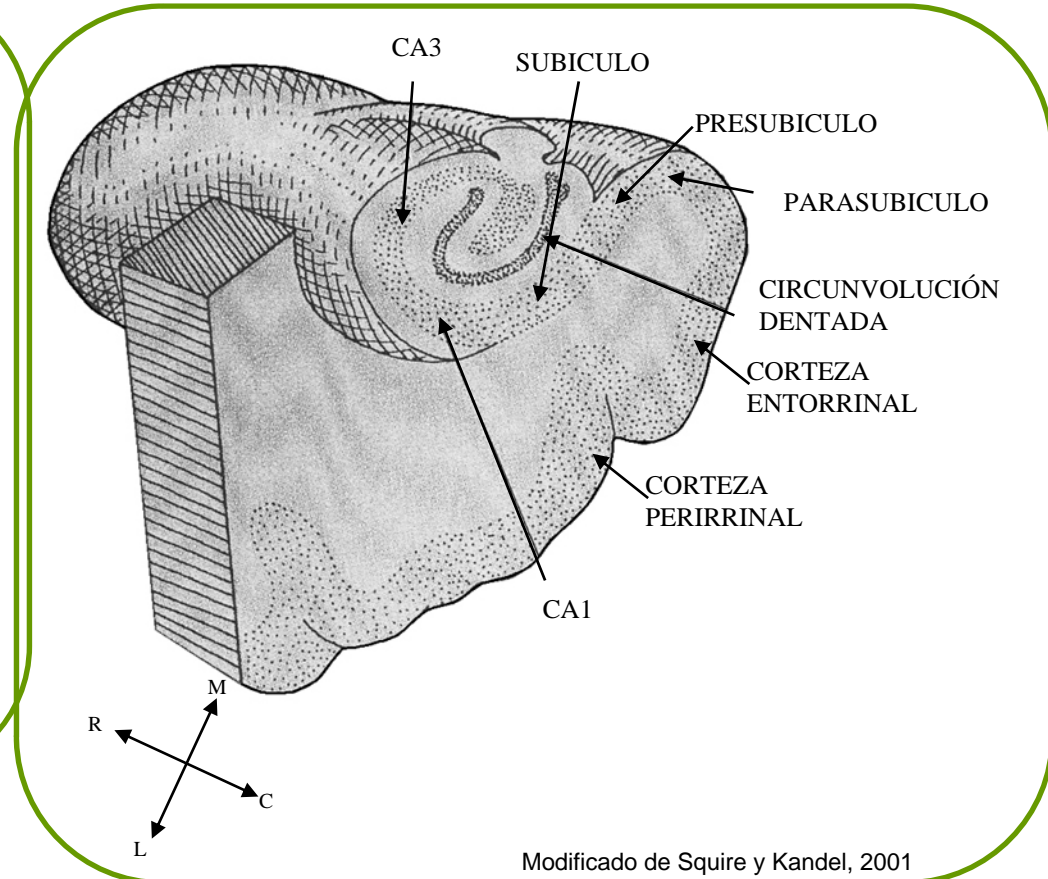
INTRODUCCION

Sustratos anatómicos de la memoria declarativa

Estructuras que lo forman



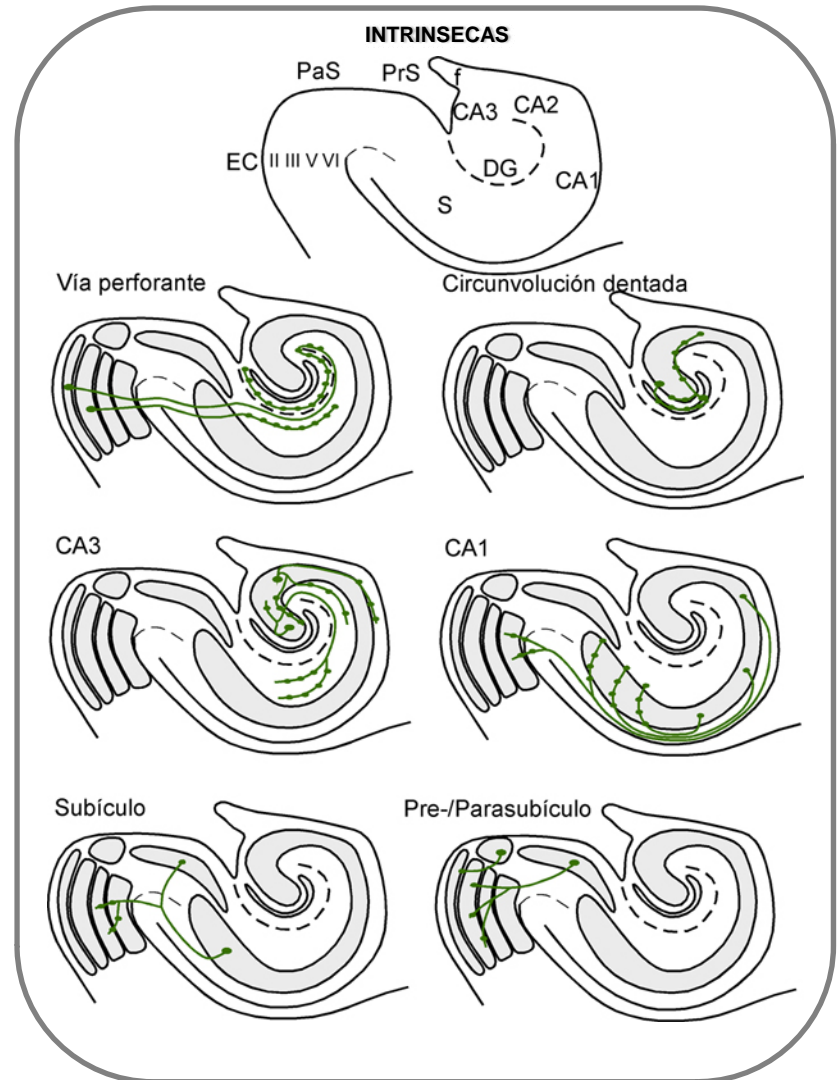
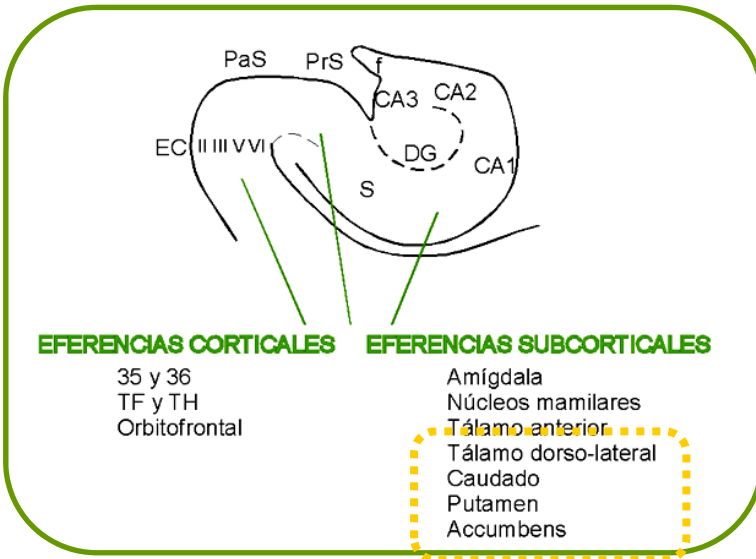
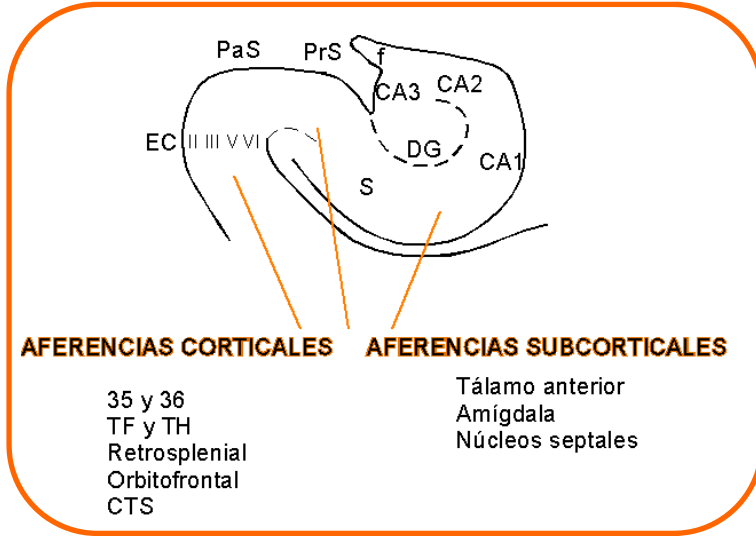
LÓBULO TEMPORAL MEDIAL



INTRODUCCION

Sustratos anatómicos de la memoria: lóbulo temporal medial

Conexiones



INTRODUCCION

Sustratos anatómicos de la memoria: núcleos del tálamo y estriado

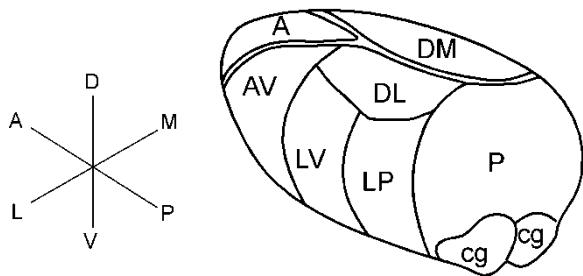
NÚCLEOS DORSALES DEL TÁLAMO

GRUPO ANTERIOR

- N. ANTERO-DORSAL
- N. ANTERO-VENTRAL
- N. ANTERO-MEDIAL
- N. DORSO-LATERAL

GRUPO LATERAL-POSTERIOR/PULVINAR

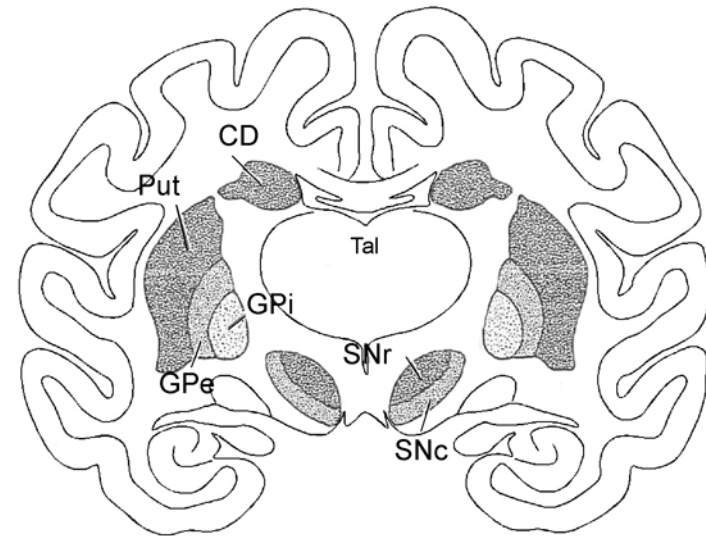
- N. PULVINAR ANTERIOR (ORAL)
- N. PULVINAR LATERAL
- N. PULVINAR INFERIOR
- N. PULVINAR MEDIAL
- N. LATERAL POSTERIOR



Jones (1985)

ESTRIADO

relacionado memoria e isquemia cerebral



CAUDADO
PUTAMEN + GLOBO PALIDO
ACUMBENS

} GANGLIOS BASALES



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

Sustratos anatómicos de la memoria

Estudio de la isquemia cerebral

OBJETIVOS

METODOLOGIA

CONCLUSIONES ALCANZADAS

Estudio de conexiones animal sano

Afectación por la isquemia

INTRODUCCION

Isquemia cerebral

ACCIDENTE CEREBRAL VASCULAR (ACV)

1ª causa **morbilidad** países industrializados

3ª causa **mortalidad** España:

70000 casos nuevos al año:

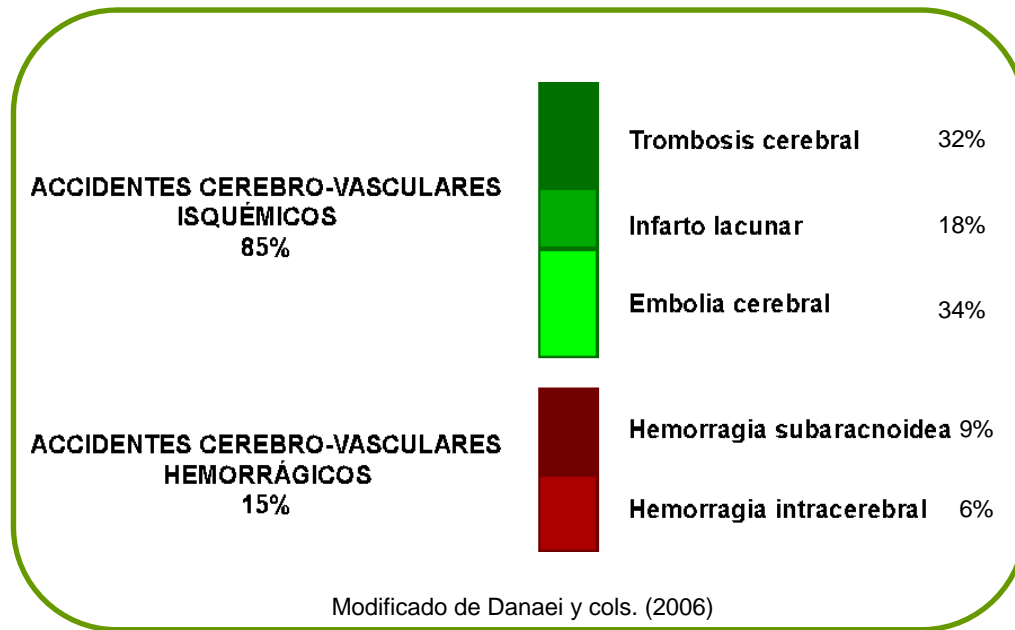
30% mortalidad

40% minusvalías permanentes

30% recuperación total

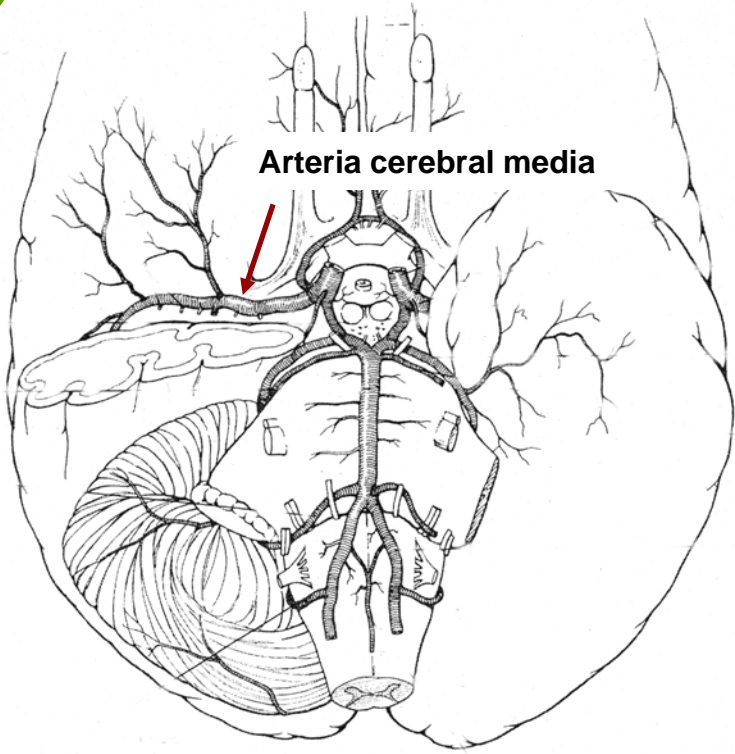
1.300.000 estancias hospitalarias anuales

García y cols. (2003)



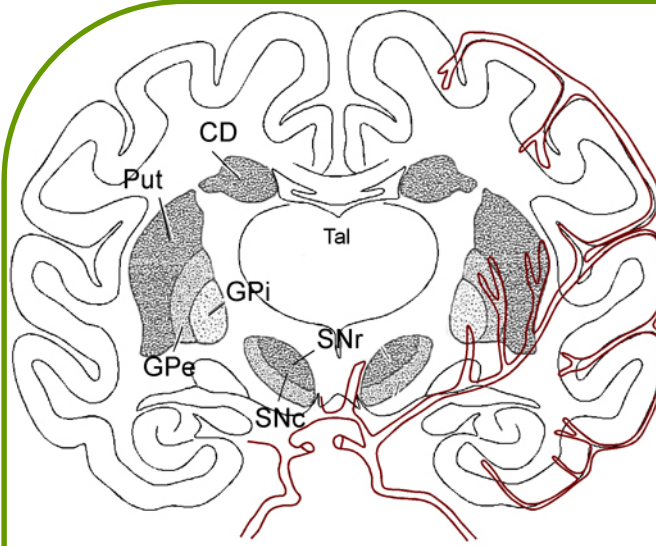
INTRODUCCION

Vascularizacion cerebral

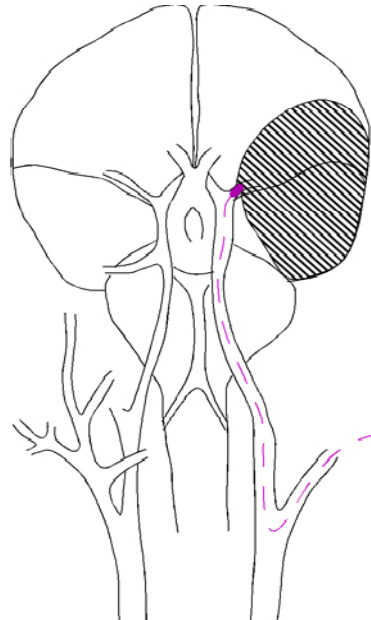


Modificado de Martin (1996)

HUMANO



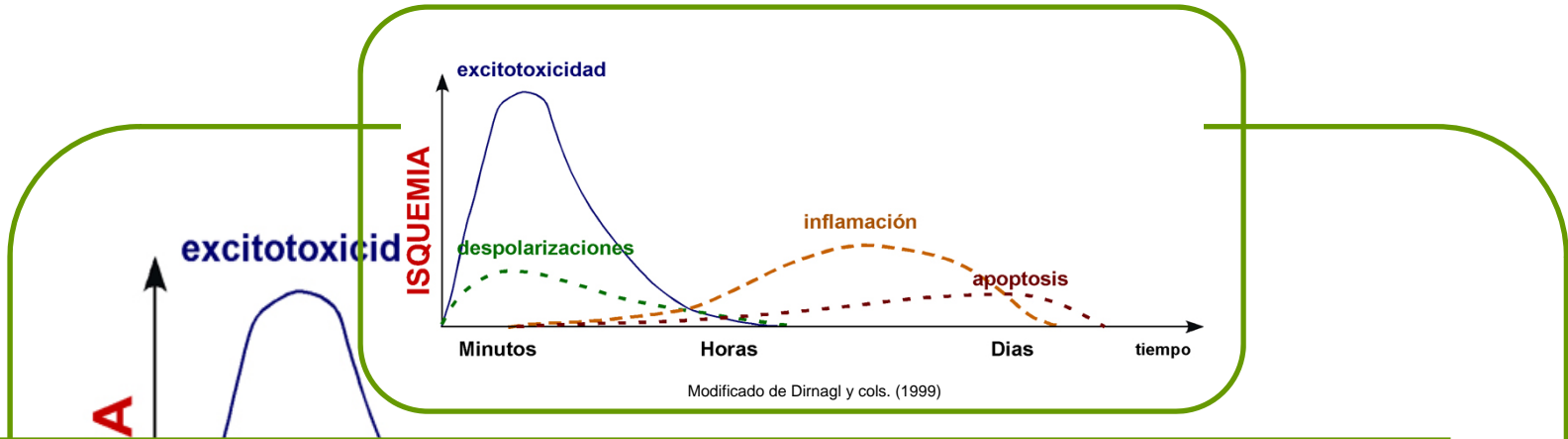
Macaca fascicularis



Callithrix jacchus

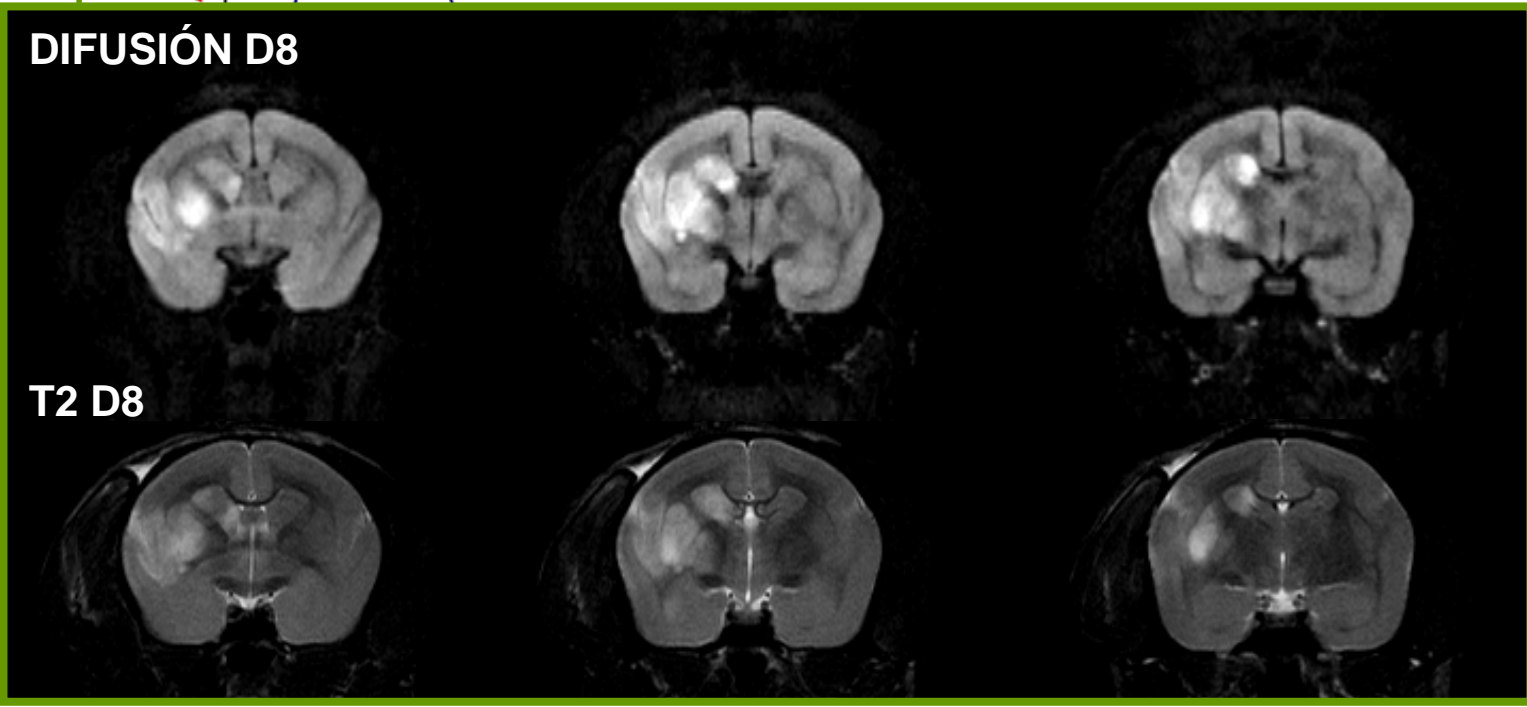
INTRODUCCION

Daños celulares y estructurales



DIFUSIÓN D8

T2 D8



Lesión Primaria

Lesión Secundaria

Finger y cols. (2004)



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

Sustratos anatómicos de la memoria

Estudio de la isquemia cerebral

OBJETIVOS

METODOLOGIA

CONCLUSIONES ALCANZADAS

Estudio de conexiones animal sano

Afectación por la isquemia

OBJETIVOS

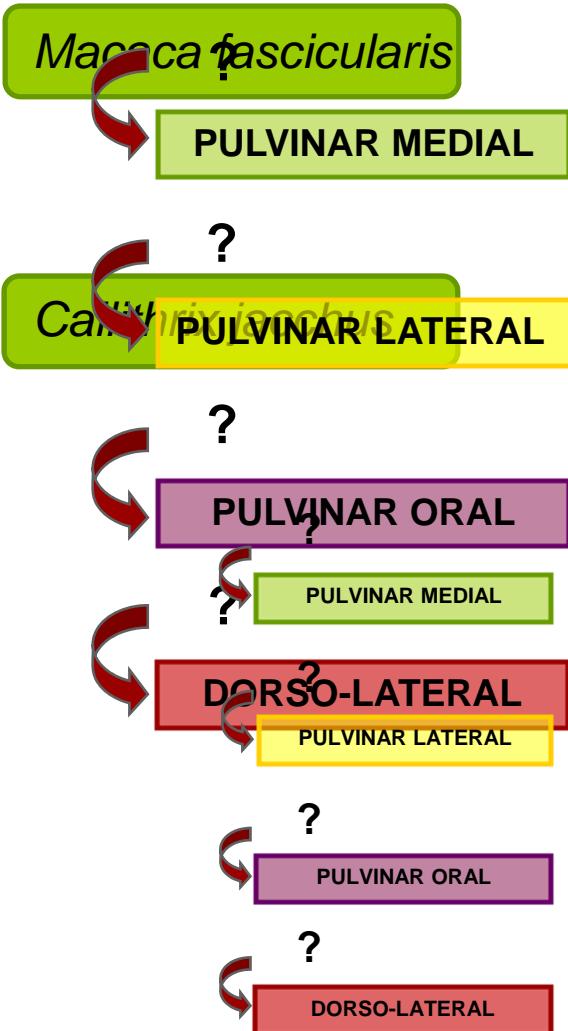
nucleos talamo dorsal y estriado asociados a consolidacion memoria ...

Eferencias de la corteza temporal al PULVINAR

Eferencias de la corteza temporal al ESTRIADO

Eferencias de la corteza temporal al ESTRIADO

Afectación en la ISQUEMIA CEREBRAL FOCAL





ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

Sustratos anatómicos de la memoria

Estudio de la isquemia cerebral

OBJETIVOS

METODOLOGIA

CONCLUSIONES ALCANZADAS

Estudio de conexiones animal sano

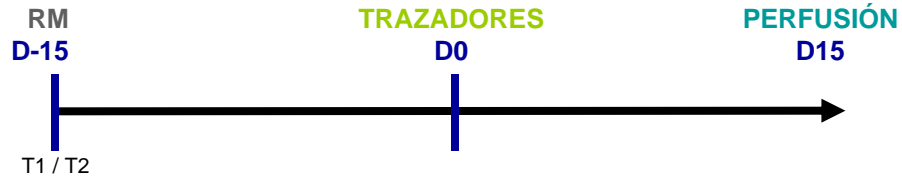
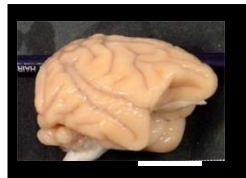
Afectación por la isquemia

MATERIALES Y METODOS

Modelos experimentales

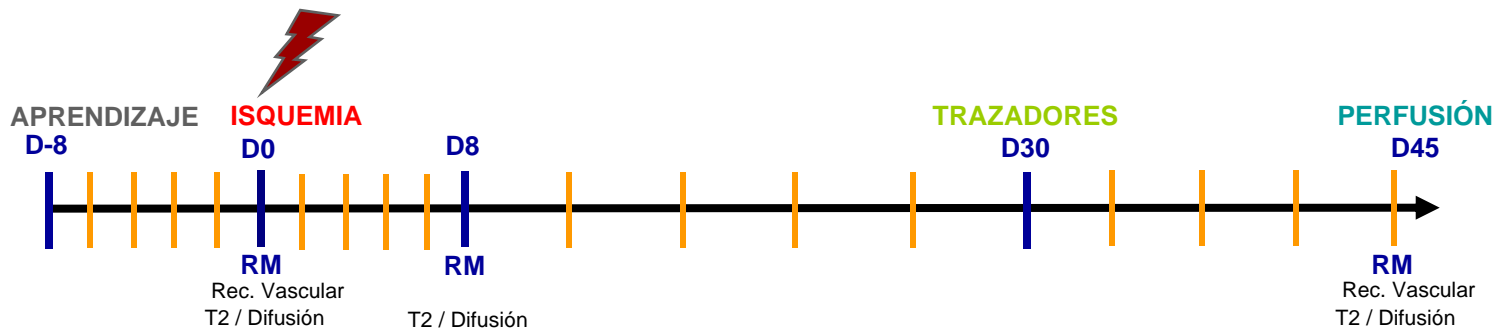
Macaca fascicularis

n = 12



Callithrix jacchus

n = 12



Comportamiento:

Funciones sensoriales
Funciones motoras

Tarea escalera colina y valle

Tarea retirada adhesivo

Tarea estimulación táctil

Seguimiento neurológico

MATERIALES Y METODOS

Modelos experimentales



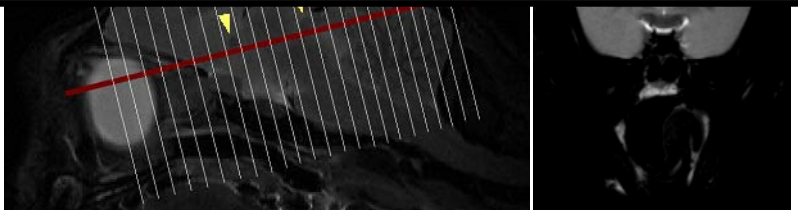
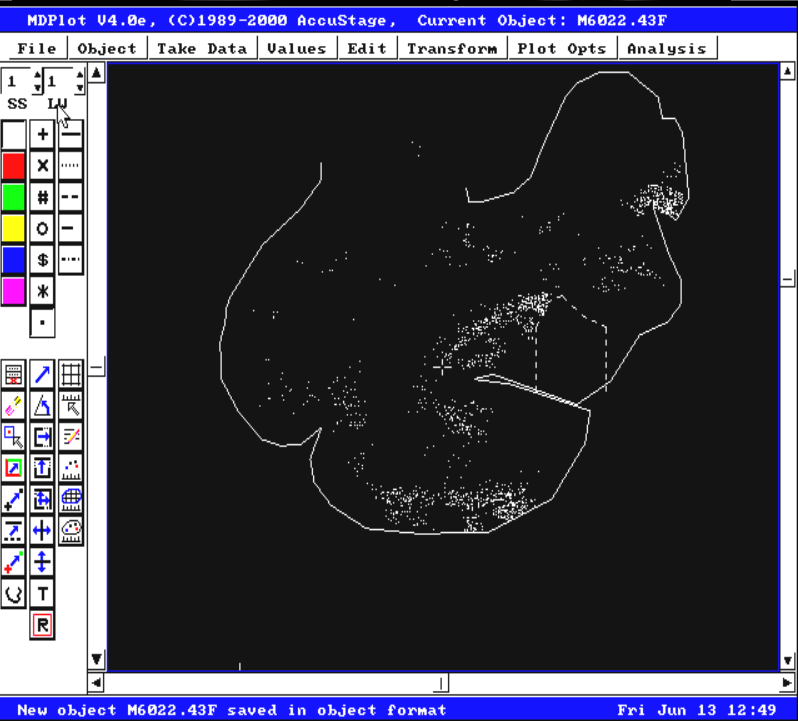
Macaca fascicularis

Fast Blue
Tinción Nissl (Tionina)
Diamidino Yellow
Cholera Toxin-B

Callithrix jacchus



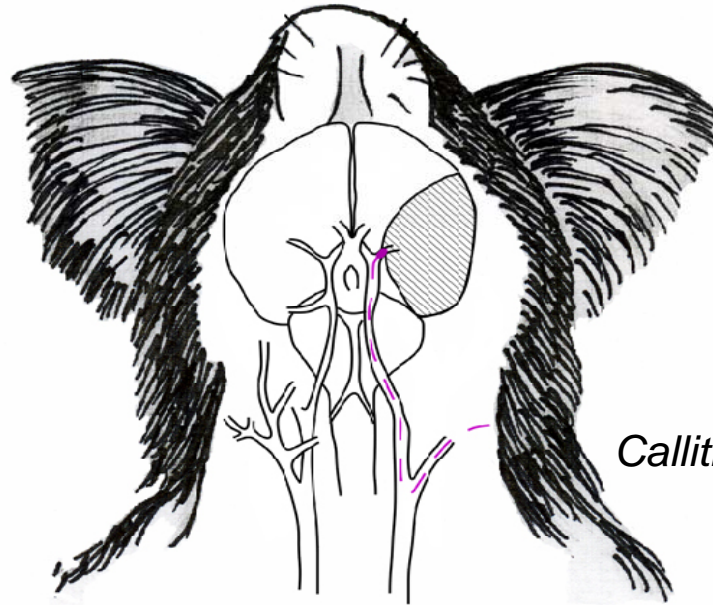
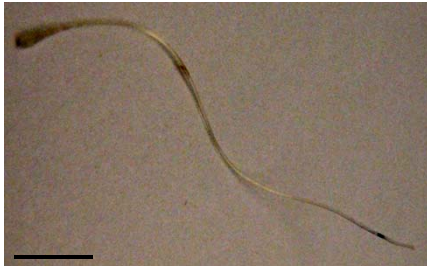
Callithrix jacchus
NeuN
GFAP
Diamidino Yellow



MATERIALES Y METODOS

Modelos experimentales

oclusión ACM



Callithrix jacchus

Modificado de Bihel (2007)

COMPORTAMIENTO + ESTUDIO NEUROANATÓMICO

Funciones somato-sensoriales

Funciones motoras

Lesiones tisulares y estructurales



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

Sustratos anatómicos de la memoria

Estudio de la isquemia cerebral

OBJETIVOS

METODOLOGIA

CONCLUSIONES ALCANZADAS

Estudio de conexiones animal sano

Afectación por la isquemia

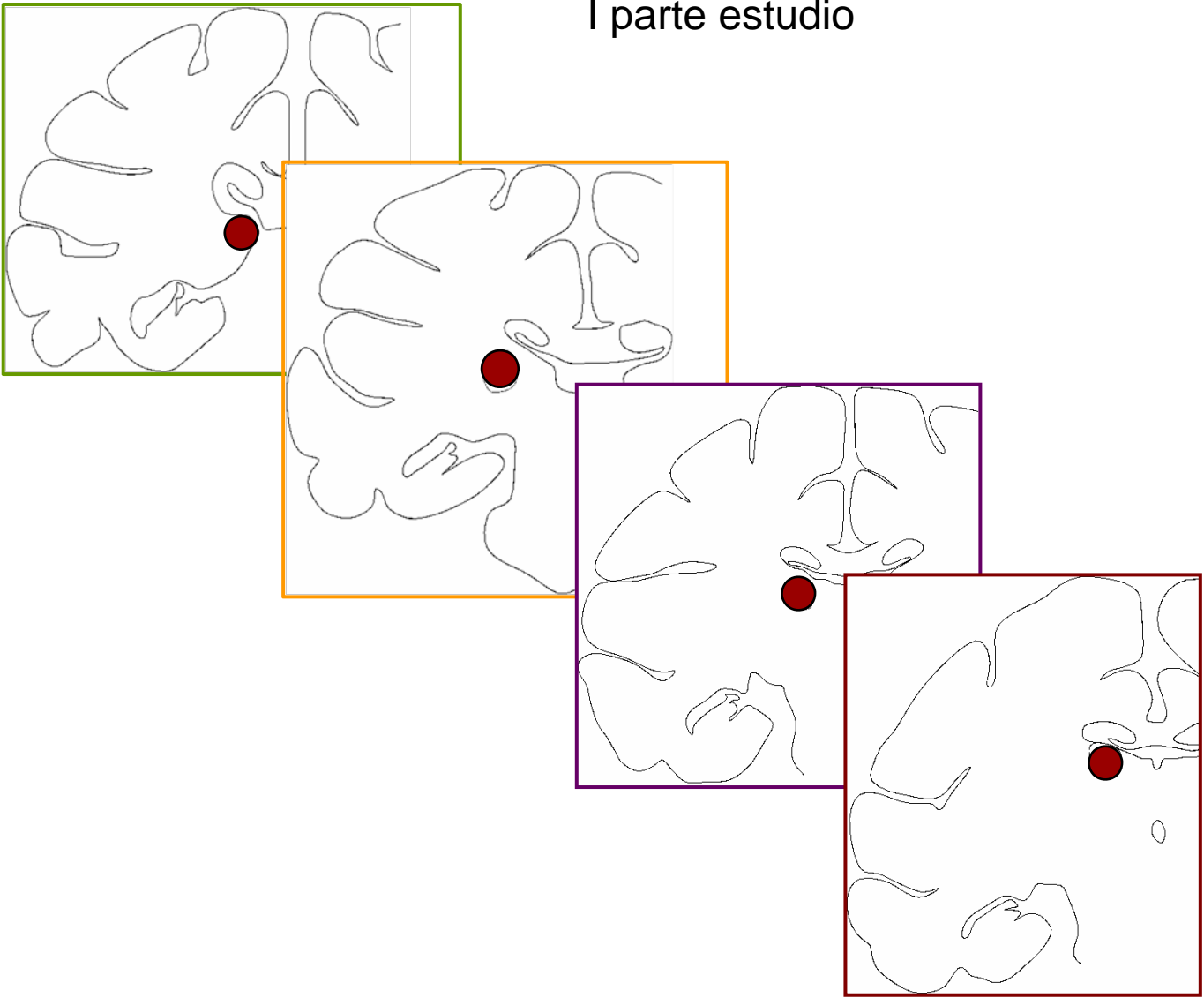
I parte estudio

PULVINAR MEDIAL

PULVINAR LATERAL

PULVINAR ORAL

DORSO-LATERAL

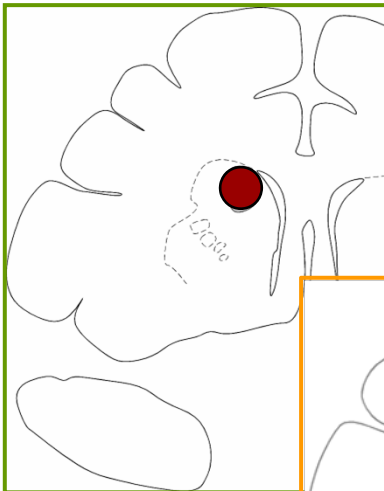


CABEZA DEL N. CAUDADO

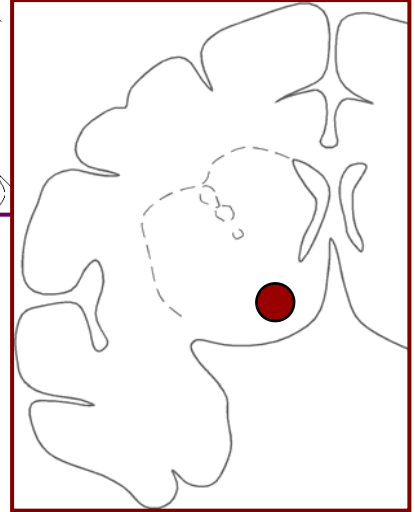
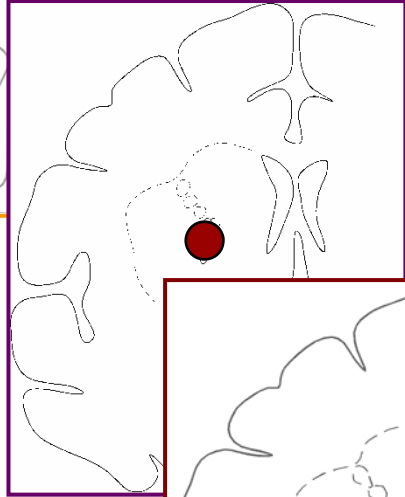
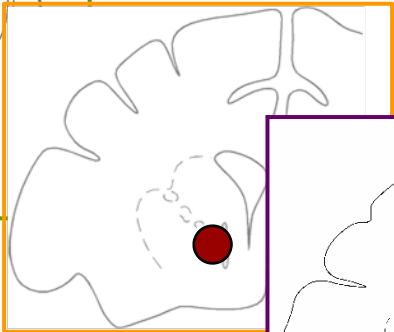
CAUDADO Y PUTAMEN MEDIAL

PUTAMEN

N. ACCUMBENS



Il parte estudio



TÁLAMO

	F. HIPOCAMPO	R. ParaH	C. UNIMODAL		C. POLIMODAL
			Visual	Auditiva	
P medial	++	++	-	-	+
P lateral	+++	+++	+	+	+
P oral	-	-	-	-	+
DL del tálamo	+++	+	+	+	+

Jones (1985)
Saunders y cols. (2005)

Aggleton (1986)
Saunders y cols. (2005)

ESTRIADO

	F. HIPOCAMPO	R. ParaH	C. UNIMODAL		C. POLIMODAL
			Visual	Auditiva	
Cabeza CD	+	+	-	+	+
CD + Put medial	++	++	-	+	+
Put	+	+	+	+	+
N. accumbens	+++	++	+	+	+

Yeterian, V. Hoesen (1978)

Selemon, G.-Rakic (1985)
Saint-Cyr (1990)

Van Hoesen y cols. (1981)

Cheng y cols. (1997)
Friedman y cols. (2002)



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

Sustratos anatómicos de la memoria

Estudio de la isquemia cerebral

OBJETIVOS

METODOLOGIA

CONCLUSIONES ALCANZADAS

Estudio de conexiones animal sano

Afectación por la isquemia



ANALISIS DAÑOS ESTRUCTURALES

IMÁGENES RM:

lesiones PRIMARIAS en Caudado / Putamen / Globo pálido / C. Surco lateral
lesiones SECUNDARIAS en SN

Hirouchi y cols. (2008)

ESTUDIO NEUROANATOMICO:

↓ NeuN ↑ GFAP:

lesiones en Caudado / Putamen / C. Surco lateral

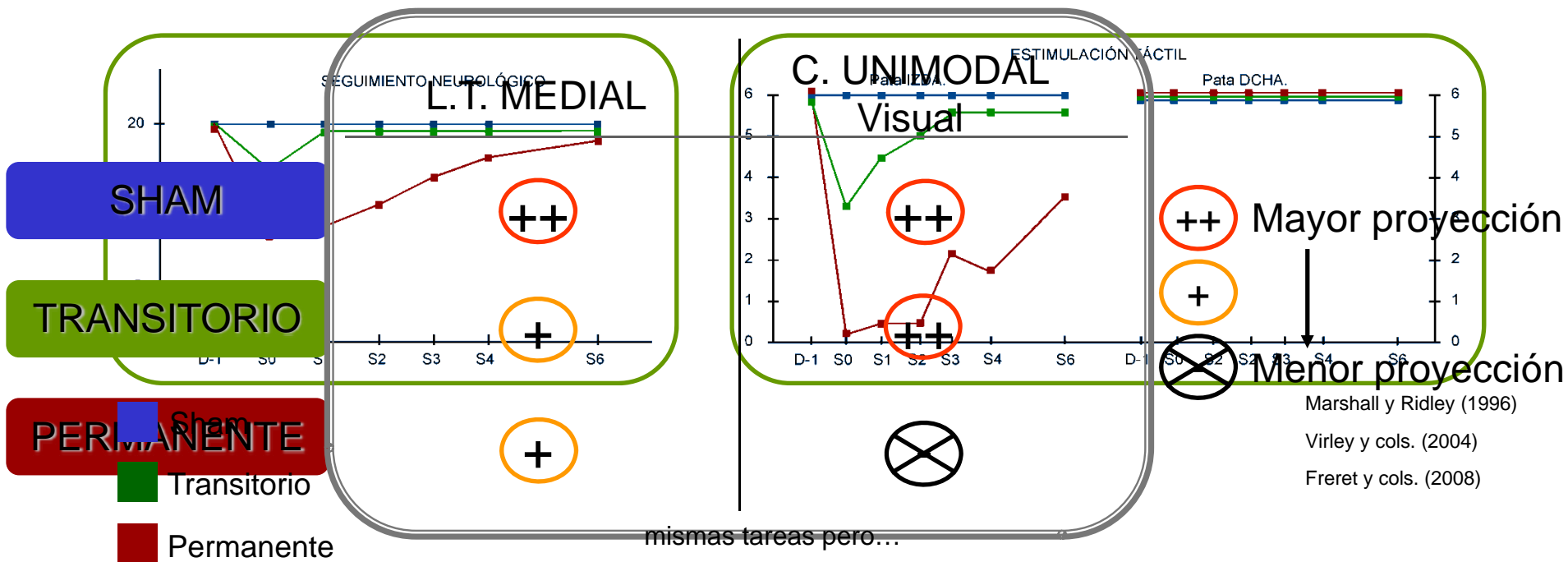
Freret y cols. (2008)

TÉCNICAS COMUNES, PERO ...

modelo menos invasivo
estudio a largo plazo

RESUMEN COMPORTAMIENTO Y PROYECCIONES

ANÁLISIS DE PROYECCIONES



mismas tareas pero...

DATOS A MAS LARGO PLAZO

ROBUSTEZ DE PROYECCIONES ...

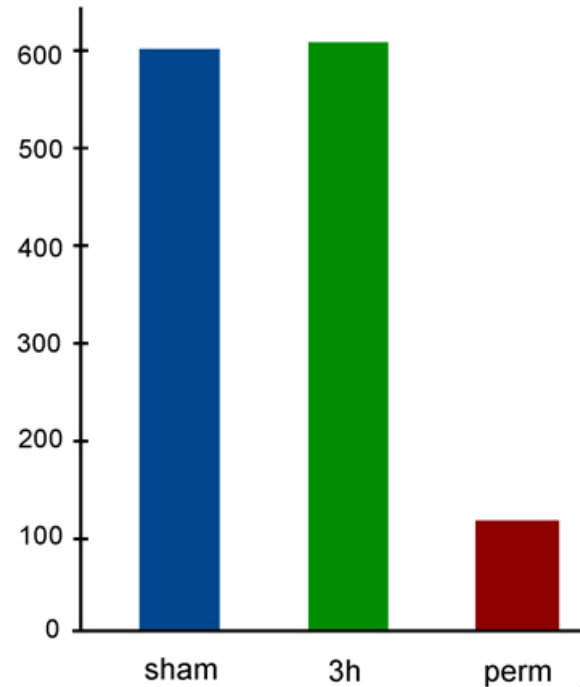
C. LÓBULO TEMPORAL



ESTRIADO

- Ejemplo Sham
- Ejemplo Transitorio
- Ejemplo Permanente

Céls. marcadas



**PROYECCIÓN LTM cabeza n. CAUDADO
se mantiene en isquemia cerebral focal**

CONCLUSIONES ...

resumen

ANIMAL SANO, condiciones normales

	+	P. Medial	+	CD	
LT uni/polimodal	→	+	P. Lateral	+	CD + Put Medial
LTM		-	P. Oral	+	Putamen
		+	DL Talamo	+	Accumbens

ANIMAL ISQUEMICO,

Conexiones

	+	SHAM		+		
LT unimodal	→	+	TRANSITORIO	LTM	→	+
		-	PERMANENTE			+

Lesiones tras oclusion arteria cerebral media

Primarias: Caudado / Putamen / C. Surco lateral

Secundarias: SN



PERSPECTIVAS futuras ...

ANALISIS DESCONEXION ESTRIADO a distancia: SN ...,

COMPLETAR funciones preservadas ST-LTM, profundizando así el estudio sobre las lesiones en la isquemia cerebral

PUBLICACIONES

- revisión sobre las conexiones de núcleos subcorticales relacionados con la memoria
- revisión sobre las de bases anatómicas memoria

Fundación Romanillos



Laboratorio de Neuroanatomía Humana
ALBACETE
Dr. Insausti

CERVOxy, CI-NAPS UMR-6232
CAEN
Dr. Touzani

¡Gracias!

Ministerio de Ciencia y Tecnología
Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha
Universidad de Castilla-La Mancha