

## El núcleo tegmental pedunculopontino. Anatomía, consideraciones funcionales e implicaciones fisiopatológicas

### *Pedunculopontine tegmental nucleus. Anatomy, functional considerations and physiopathological implications*

E. Erro, J.M. Giménez-Amaya

#### RESUMEN

El núcleo tegmental pedunculopontino está constituido por un conjunto de neuronas colinérgicas y no colinérgicas, localizadas en el tegmento pontomesencefálico caudal, rodeando al pedúnculo cerebeloso superior. Es un núcleo considerado parte integral de la formación reticular del tronco del encéfalo, con extensas conexiones anatómicas y funciones muy variadas. Mediante las proyecciones ascendentes que envía al tálamo, interviene en la regulación del ciclo vigilia-sueño. Además, constituye el núcleo más caudal del neuroeje que recibe conexiones de los ganglios basales, por lo que ha atraído el interés de aquellos investigadores que se ocupan del estudio de estas estructuras. Gracias a sus conexiones recíprocas con los ganglios basales, así como a sus proyecciones descendentes a diversas estructuras de la protuberancia, bulbo y médula espinal, se ha relacionado al núcleo tegmental pedunculopontino con el control de la locomoción. Recientemente, se le ha considerado un posible centro de integración de la información motora que le aporta el estriado dorsal con la información motivacional o límbica proveniente del estriado ventral, para permitir su acceso directo a centros motores bulbares o medulares. En este trabajo vamos a revisar sus características anatómicas y funcionales así como su implicación en algunas enfermedades del sistema nervioso como la narcolepsia, la parálisis supranuclear progresiva, la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson.

**Palabras clave:** Núcleo tegmental pedunculopontino. Ganglios basales. Vigilia-sueño. Locomoción. Enfermedades del sistema nervioso.

#### ABSTRACT

Pedunculopontine tegmental nucleus is formed by an ensemble of cholinergic and non-cholinergic neurons located in the caudal pontomesencephalic tegmentum, surrounding the superior cerebellar peduncle. It is an integral part of the reticulate formation of the brain stem, with extensive anatomical connections and highly varied functions. By means of ascendant projections that it sends to the thalamus, it intervenes in the waking-sleep cycle. Besides, it constitutes the most caudal nucleus of the neuroaxis, receiving connections from the basal ganglia, for which reason it has attracted the interest of those researchers concerned with the study of these structures. Thanks to its reciprocal connections with the basal ganglia, as well as to its descending projections to different structures of the pons, medulla and spinal cord; it has been related to the control of locomotion. Recently, it has also been considered as a possible centre for the integration of the motor information provided by the dorsal striatum with the motivational or limbic information proceeding from the ventral striatum, to permit its direct access to bulbar or spinal motor centres. In this work we will review its anatomical and functional characteristics, as well as its implication in some diseases of the nervous system such as narcolepsy, progressive supranuclear paralysis, schizophrenia and Parkinson's disease.

**Key words:** Tegmental pedunculopontine nucleus. Basal ganglia. Waking-sleep. Locomotion. Diseases of the nervous system.

ANALES Sis San Navarra 1999; 22 (2): 189-201.

Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Este trabajo se realizó gracias a las ayudas del FIS 96/0488, Fundación "Marcelino Botín" y Universidad de Navarra

Aceptado para su publicación el 1 de febrero de 1999.

#### Correspondencia

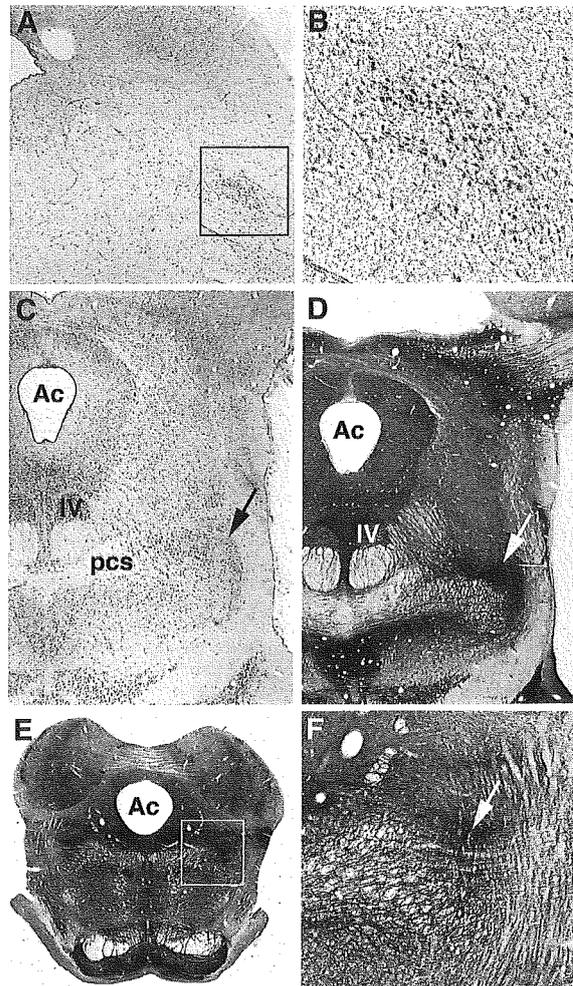
Elena Erro Aguirre  
Departamento de Anatomía  
Facultad de Medicina  
Universidad de Navarra  
C/ Irunlarrea, 1  
31080 Pamplona, Navarra  
Tfno. 948 425600 (Ext. 6503)  
Fax: 948 425649  
E-mail: eerro@unav.es

## ORGANIZACIÓN ANATÓMICA

### Características citoquímicas y fisiológicas

El núcleo tegmental pedúnculo pontino (PPTg) fue descrito por primera vez por

Jacobson<sup>1</sup> a principios de siglo. En términos citoarquitectónicos se describió en material humano como un conjunto de neuronas grandes que se tiñen intensamente con técnicas de tinción de Nissl y que se extienden desde el límite caudal del



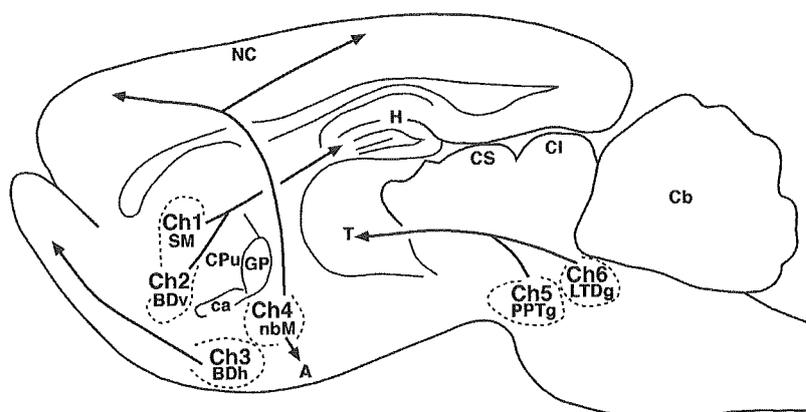
**Figura 1.** Microfotografías que muestran la anatomía y características citoarquitectónicas del PPTg en diferentes especies. 1A, microfotografía a bajo aumento de un corte coronal de un tronco del encéfalo humano a nivel pontomesencefálico procesado con técnica de Nissl, donde se aprecia la localización del PPTg en el tegmento lateral; 1B, detalle tomado de la microfotografía 1A; 1C, microfotografía a bajo aumento de un corte coronal de mesencéfalo de primate con técnica de Nissl, rodeando al pedúnculo cerebeloso superior se aprecia la localización del PPTg (flecha); 1D, microfotografía a bajo aumento de un corte coronal de mesencéfalo de primate con la técnica histoquímica para la enzima acetilcolinesterasa, se aprecia cómo las neuronas del PPTg se tiñen intensamente con esta técnica (flecha); 1E, microfotografía a bajo aumento de un corte coronal de mesencéfalo de rata procesado con la técnica histoquímica para la enzima acetilcolinesterasa donde se observan las neuronas del PPTg; 1F, detalle a mayor aumento tomado de la microfotografía 1E. Abreviaturas: Ac, acueducto de Silvio; pcs, pedúnculo cerebeloso superior; IV, núcleo del IV par craneal.

núcleo rojo al núcleo parabraquial, en estrecha asociación con el pedúnculo cerebeloso superior<sup>2</sup> (Figs. 1A, B y C). Se distinguieron entonces dos subnúcleos atendiendo a su densidad celular: el subnúcleo *compacto* y el subnúcleo *dissipatus*. La delimitación anatómica de este núcleo en especies no primates ha sido controvertida, entre otras razones porque la anatomía del tegmento pontomesencefálico sigue siendo vaga, y esto es así, debido a que no existen cambios claros en la morfología celular de esta región del encéfalo para delinear estructuras basándose en la citoarquitectura<sup>3</sup>. Rye y col<sup>4</sup> describieron los límites anatómicos del PPTg en la rata, que son los siguientes: rostralmente se encuentra la sustancia negra (SN) y el área retrorubral; medialmente, el pedúnculo cerebeloso superior; lateralmente, el lemnisco lateral y sus núcleos asociados; dorsalmente, el núcleo cuneiforme; ventralmente, el área tegmental pontina; y caudalmente, el núcleo parabraquial.

El PPTg está constituido por un conjunto heterogéneo de neuronas desde el punto de vista citoquímico y morfológico, en consonancia con la heterogeneidad química que caracteriza al tegmento mesopontino. Actualmente, está aceptado que

el PPTg está integrado por neuronas colinérgicas y no colinérgicas<sup>5,6</sup>. Las primeras se tiñen con la técnica histoquímica de la acetilcolinesterasa, enzima de degradación de la acetilcolina (Fig. 1D, E y F). Atendiendo a la densidad de tinción con esta técnica algunos autores han delineado los límites de este núcleo<sup>7,8</sup>. Las neuronas colinérgicas del PPTg también se marcan con la técnica de la NADPH-diaforasa<sup>9</sup> y con técnicas de inmunohistoquímica para la enzima de síntesis de la acetilcolina, la colinaacetiltransferasa (ChAT). Mediante esta última técnica se han estudiado extensamente los sistemas colinérgicos del sistema nervioso en varias especies animales: en la rata<sup>4,5,10-12</sup> (Fig. 2), en el gato<sup>13,14</sup>, en el primate<sup>9,15</sup> y en el hombre<sup>16</sup>. Las neuronas colinérgicas del PPTg se corresponden con el grupo Ch5 de Mesulam<sup>10</sup> (Fig. 2).

Los neurotransmisores utilizados por las neuronas no colinérgicas del PPTg no están del todo definidos. Se han detectado somas neuronales con inmunorreactividad para glutamato en la rata<sup>17</sup> y en el primate<sup>9</sup>. En este último estudio se ha comprobado que tanto las neuronas colinérgicas como las no colinérgicas muestran inmunorreactividad para glutamato. En ambos tipos de



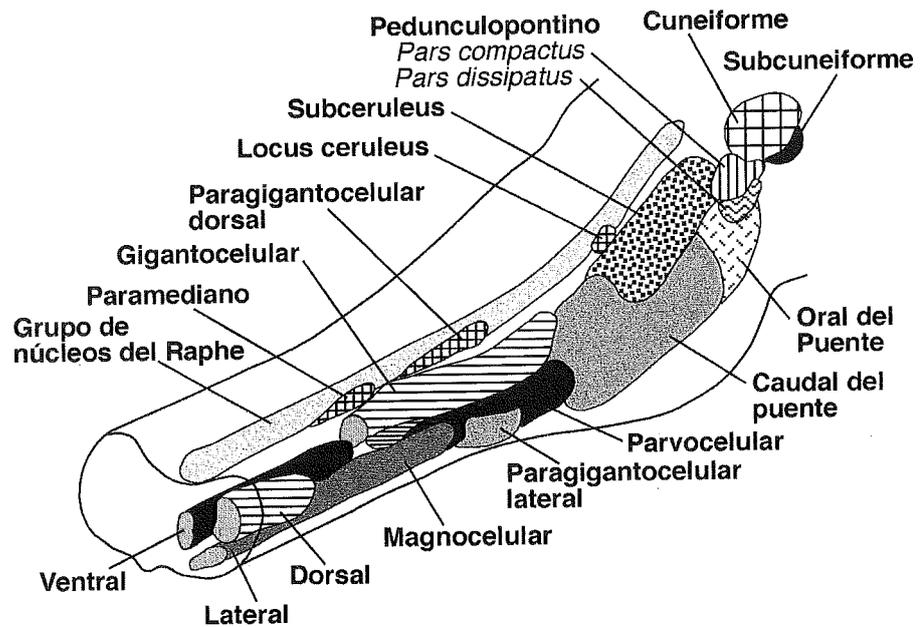
**Figura 2.** Dibujo esquemático que ilustra algunas de las vías colinérgicas ascendentes en la rata y los principales núcleos colinérgicos, con su nomenclatura tradicional y con la nomenclatura de Mesulam y col. Basado en Mesulam y col 1983. Abreviaturas: A, amígdala; BDh, núcleo del brazo horizontal de la banda diagonal de Broca; BDv, núcleo del brazo vertical de la banda diagonal de Broca; ca, comisura anterior; cb, cerebelo; CI, colículo inferior; CPU, complejo caudado putamen; CS, colículo superior; GP, globo pálido; H, hipocampo; LTDg, núcleo tegmental laterodorsal; NC, neocórtex; nbM, núcleo basal de Meynert; PPTg, núcleo tegmental pedúnculopontino; SM, septo medial; T, tálamo.

neuronas, se han encontrado una gran variedad de péptidos, entre otros, la sustancia P<sup>18</sup>. Por otro lado, existe alguna discrepancia sobre la posibilidad de que algunas neuronas del PPTg utilicen GABA como neurotransmisor<sup>9,19</sup>.

El término "área mesencefálica extrapiramidal" fue introducido<sup>4</sup> para designar al grupo de células no colinérgicas mediales al grupo Ch5 de Mesulam que recibían proyecciones de los ganglios basales y se diferenciaba así del PPTg, que se consideraba integrado únicamente por las neuronas colinérgicas del grupo Ch5. Esta división no se ha mantenido, puesto que neuronas colinérgicas y no colinérgicas se encuentran mezcladas en esta zona del tegmento<sup>5</sup> y además tienen las mismas conexiones<sup>20,21</sup>.

Se ha descrito la variada morfología de las neuronas del PPTg al microscopio óptico y al electrónico. Las neuronas colinérgicas aparecen al microscopio óptico como

células grandes o medianas, fusiformes o triangulares cuyo citoplasma se tiñe muy intensamente con la técnica de Nissl (Fig. 1B). Los árboles dendríticos de las neuronas colinérgicas del PPTg son comparables en morfología a los de la mayoría de las células reticulares y se le considera uno de los núcleos que integran la formación reticular (Fig. 3). Son árboles dendríticos extensos que se solapan con otros núcleos y tractos y se extienden hasta 300µm fuera del PPTg, recogiendo información tal y como lo hacen las neuronas reticulares<sup>4</sup>. Ultraestructuralmente se ha comprobado que las neuronas colinérgicas del PPTg tienen un gran citoplasma con abundantes orgánulos, un núcleo claro excéntrico y escasas espinas dendríticas. La alta densidad de retículo endoplásmico rugoso coincide con su apariencia oscura en la tinción de Nissl. Los somas no colinérgicos son más pequeños y redondeados con menos orgánulos y un gran núcleo



**Figura 3.** Dibujo que ilustra los principales grupos celulares de la formación reticular de la rata, en el que puede apreciarse la localización del PPTg con sus dos partes, la *compacta* y la *dissipata*. Basado en Butler y Hodos, 1996.

central con nucleolo. Se han descrito también algunas neuronas no colinérgicas de tamaño mayor<sup>5,6,22,23</sup>.

Las propiedades fisiológicas de las neuronas del PPTg se han estudiado *in vitro* mediante técnicas de registro intracelular<sup>6,24,25</sup>. Las propiedades de membrana de estas células permiten su clasificación en dos grupos: neuronas tipo I, más apropiadas para un tipo de descarga fásica y neuronas tipo II, más apropiadas para un tipo de descarga tónica. Las neuronas tipo II son colinérgicas en un 50% y son más grandes que las de tipo I, ninguna de las cuales es colinérgica. Se desconoce en qué condiciones se activan las neuronas del PPTg, aunque dado que la mayoría de impulsos que reciben las neuronas pedunculopontinas

son inhibitorios, es posible que la desinhibición sea la clave de su activación<sup>26</sup>.

### CONEXIONES

El núcleo tegmental pedunculopontino tiene una gran variedad de proyecciones. Algunas de éstas están colateralizadas, aunque se desconoce qué grado de colateralización existe<sup>6,27-30</sup>. Tampoco se conocen en detalle todas las posibles combinaciones de colaterales ni cuáles son los núcleos privilegiados que reciben proyecciones sin colateralizarse o qué subnúcleos podrían delimitarse en el PPTg según sus conexiones. Dentro de las proyecciones del PPTg distinguiremos entre conexiones aferentes y conexiones eferentes. Como se verá, la mayor parte de las conexiones del PPTg son recíprocas (Fig. 4).

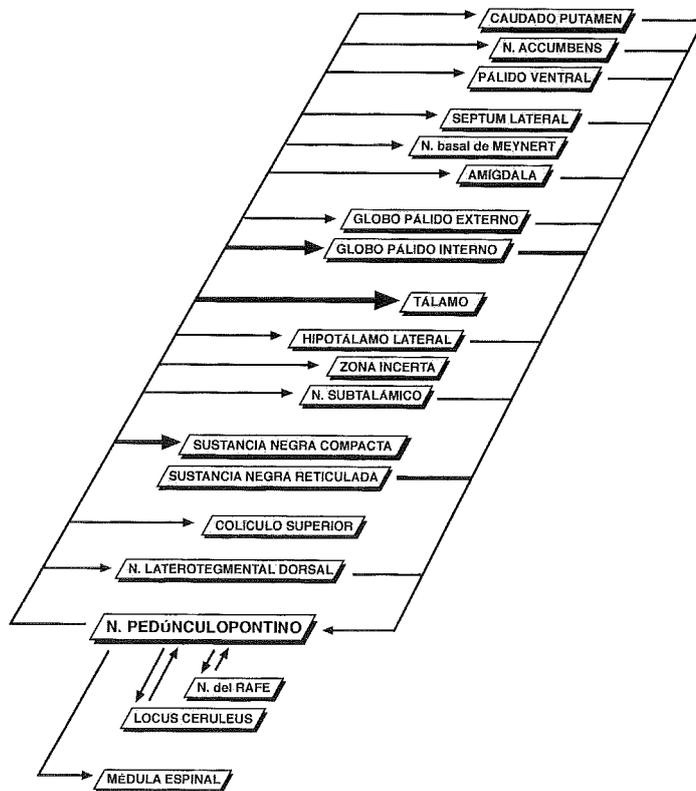


Figura 4. Esquema que representa las principales conexiones aferentes y eferentes del PPTg.

### Conexiones aferentes del PPTg

Las proyecciones aferentes más densas llegan al PPTg desde distintas estructuras de los ganglios basales. La porción reticulada de la SN proyecta a las neuronas colinérgicas y a las no colinérgicas del PPTg<sup>17,21</sup>. Esta proyección es probablemente gabaérgica ya que en las neuronas del PPTg se registran potenciales inhibitorios postsinápticos después de estimular la SN<sup>24,31</sup>. El globo pálido (GP) medial también envía una proyección gabaérgica al PPTg<sup>32</sup>. El PPTg fue de hecho inicialmente caracterizado en roedores como la región del tegmento mesencefálico que recibe proyecciones aferentes del GP medial<sup>33</sup>. En el primate, se ha podido comprobar recientemente que diversas zonas del GP medial convergen en la *pars dissipata* del PPTg<sup>34</sup>. La proyección del núcleo subtalámico al PPTg no está tan claramente demostrada<sup>35</sup>. Se han encontrado también proyecciones del caudado putamen ventrolateral y del núcleo *accumbens* al PPTg<sup>36</sup>, así como del pálido ventral-sustancia innominada<sup>37</sup>.

Las estructuras de la formación reticular que integran el sistema reticular activador ascendente proyectan al PPTg. Así, el PPTg recibe innervación serotoninérgica de los núcleos del rafe<sup>23</sup>, innervación catecolaminérgica del *locus ceruleus* e innervación colinérgica del PPTg contralateral y del LDTg ipsilateral<sup>38</sup>.

Se ha estudiado con detalle qué neuronas de entre la variada población celular del PPTg son las de la que reciben las diferentes proyecciones aferentes. Ultraestructuralmente se ha comprobado que las terminales sinápticas en los somas colinérgicos son escasas y de tipo asimétricas (excitadoras), mientras que las neuronas no colinérgicas de tamaño grande<sup>5,6</sup> reciben una rica innervación mediante sinapsis simétricas. Las neuronas pequeñas no colinérgicas suelen estar adyacentes a un soma colinérgico y reciben pocas sinapsis simétricas. La mayoría de las proyecciones llegan a las dos partes del PPTg, *compacta* y *dissipata*, aunque preferentemente a neuronas no colinérgicas grandes de la *pars dissipata*.

### Conexiones eferentes del PPTg

Las proyecciones eferentes del PPTg pueden dividirse en ascendentes y descen-

descentes. Las proyecciones ascendentes salen del PPTg por un fascículo que atraviesa la porción central del tegmento mesencefálico y se divide posteriormente en dos, uno ventromedial y otro dorsolateral, y se dirigen a estructuras mesencefálicas y diencefálicas así como en menor medida a la corteza prefrontal medial. Muchas de las proyecciones ascendentes pasan al hemisferio contralateral a través de haces comisurales<sup>39</sup>. Las proyecciones descendentes son las que se dirigen a la protuberancia, bulbo y médula espinal.

#### *Proyecciones ascendentes talámicas*

La proyección ascendente al tálamo ha sido extensamente estudiada con trazadores anterógrados y retrógrados, y los distintos trabajos coinciden en afirmar que los núcleos intralaminares y de la línea media son los que reciben una innervación más densa del PPTg, aunque también proyecta al núcleo reticular del tálamo y a los núcleos de relevo, sobre todo a los núcleos motores y sensoriales, a diferencia del núcleo latero tegmental dorsal (LDTg) o grupo Ch6 de Mesulam<sup>10</sup> que proyecta sobre todo a los núcleos talámicos límbicos o de asociación<sup>11,27,39-41</sup>. Las proyecciones del PPTg al tálamo son predominantemente colinérgicas<sup>11,40</sup>, y parten por lo tanto fundamentalmente de la *pars compacta* del PPTg que es donde se encuentra la mayor población de células colinérgicas<sup>5</sup>. La proyección colinérgica del PPTg y del LDTg a los núcleos intralaminares y de la línea media del tálamo se ha considerado el sustrato anatómico del sistema reticular activador ascendente que despolariza las neuronas talamocorticales y produce desincronización del electroencefalograma<sup>42</sup>.

#### *Proyecciones ascendentes a los ganglios basales*

Las proyecciones del PPTg a los ganglios basales han sido muy estudiada en los últimos años en distintas especies y por distintos métodos. Esta proyección surge sobre todo, pero no exclusivamente, de la *pars dissipata* del PPTg<sup>29,43</sup>. Existen proyecciones del PPTg al GP<sup>27,30,43-46</sup> y al pálido ventral<sup>41</sup>. En estos trabajos se comprueba que la innervación del GP medial es más intensa que la del GP lateral. Las fibras del

PPTg establecen contactos pericelulares alrededor del soma y las dendritas de las neuronas palidales; se piensa que el neurotransmisor de esta vía es la acetilcolina y que su influencia es excitadora<sup>43</sup>. El PPTg proyecta también al núcleo subtalámico, al parecer mediante fibras colinérgicas de influencia excitadora<sup>5,39,44,45,47</sup>. La proyección desde el PPTg al estriado es escasa y se ha descrito en rata<sup>44</sup> y primate<sup>43,48</sup>. De las proyecciones a los distintos núcleos que integran los ganglios basales, la proyección a la SN es la que ha sido estudiada con más detalle, por ser la proyección más abundante<sup>39,44,45,49,50</sup>. La proyección pedunculónigrica es en parte colinérgica<sup>12,20,51,52</sup> y en parte glutamatérgica<sup>53,54</sup>. Lavoie y Parent<sup>43</sup> comprobaron que la mayoría de las neuronas pedunculónigras se localizaban en la *pars dissipata* del PPTg, lo que coincide con estudios en la rata<sup>6</sup>. Estudios neurofisiológicos confirman la influencia excitadora del PPTg sobre la SN<sup>31</sup> y se ha podido demostrar que se ejerce sobre las neuronas nigroestriadas<sup>55-57</sup>.

Gracias a la reciprocidad de sus conexiones con los ganglios basales, las neuronas del PPTg podrían afectar a su procesamiento de tres maneras: en el tálamo, influyendo sobre aquellos núcleos talámicos que reciben la salida del GP y de la SN<sup>39</sup>; en la SN, sobre las neuronas dopaminérgicas que influyen directamente sobre el procesamiento del estriado<sup>55-57</sup> y mediante sus conexiones recíprocas con las estructuras de las que recibe proyecciones proporcionando una retroalimentación directa a los ganglios basales<sup>45</sup>.

#### **Otras proyecciones ascendentes**

Varias estructuras del prosencéfalo basal reciben proyecciones del PPTg: el núcleo basal de Meynert, el septum lateral, el brazo vertical de la banda diagonal de Broca, la amígdala y el hipotálamo lateral<sup>41</sup>. También se han observado proyecciones al colículo superior<sup>58</sup> y a la zona incerta<sup>41</sup>.

#### **Proyecciones descendentes**

Las proyecciones descendentes a estructuras de la protuberancia, bulbo y médula espinal parecen ser más escasas que las ascendentes<sup>29</sup>. Existen proyecciones a la región inductora del sueño REM en la formación reticular de la protuberancia

caudal<sup>42</sup> que en ocasiones son colaterales de las proyecciones colinérgicas ascendentes al tálamo<sup>30</sup>. El PPTg también proyecta al bulbo mediolateral, a la zona neurofisiológicamente caracterizada como inductora de la locomoción<sup>5,29,39,59</sup>. Se han encontrado proyecciones colinérgicas al bulbo rostral ventrolateral que es la zona donde se controla la presión arterial<sup>60</sup> y a la médula espinal<sup>29,61</sup>.

### **CONSIDERACIONES FUNCIONALES**

La función del PPTg se ha deducido a la luz de sus variadas conexiones y de los trastornos que provoca su destrucción en animales de experimentación<sup>62,63</sup>. Se le ha relacionado con funciones tan variadas como el control del ciclo sueño-vigilia<sup>42</sup>, la actividad motriz<sup>64</sup> y el comportamiento motivacional<sup>65</sup>.

En un intento de relacionar las diversas funciones que se le atribuyen, se ha planteado la hipótesis de que el PPTg, junto con grupos de células catecolaminérgicas y serotoninérgicas del tronco del encéfalo con los que está extensamente conectado en paralelo y con los que se superpone anatómicamente, formaría parte de un complejo ritmogénico, una especie de marcapasos del tronco del encéfalo, que participaría en una serie de funciones que tendrían la ritmicidad en común<sup>66,67</sup>. Dentro de estas funciones, la más conocida es quizás es la regulación del ciclo sueño-vigilia. Otras funciones de carácter rítmico en las que puede estar implicado el PPTg son aquellas relacionadas con el sistema nervioso vegetativo, tales como el ritmo respiratorio y la presión arterial, por sus conexiones con los centros de la formación reticular que regulan estas funciones<sup>60,61</sup>.

#### **Regulación del ciclo sueño-vigilia**

Las neuronas colinérgicas del PPTg intervienen en la regulación del ciclo sueño-vigilia. La base anatómica de esta función es la importante proyección que el PPTg envía al tálamo y que ha sido descrita previamente, mediante la que puede ejercer una regulación de la actividad cortical. La liberación talámica de acetilcolina, durante la vigilia y el sueño REM, pro-

voca despolarización de las neuronas talamocorticales y cambia su modo de descarga de tónica a fásica, interrumpiendo la sincronización entre el tálamo y la corteza<sup>68</sup>. La descarga tónica del tálamo, asociada con el sueño lento, se produce cuando cesa la liberación de acetilcolina y las neuronas talámicas retornan a un estado de hiperpolarización, permitiendo a las células marcapasos del núcleo reticular del tálamo descargar de forma tónica y producir la sincronización del electroencefalograma. En esta fase, la respuesta talámica o cortical está bloqueada a estímulos generados interna o externamente. La supresión de las oscilaciones del sueño lento y el comienzo del sueño REM ocurre por una desinhibición en el tronco de circuitos locales inhibitorios que hacen cambiar la descarga talámica. Se ha sugerido que las neuronas colinérgicas del tronco son fundamentales en este cambio de descarga. Aunque se ha demostrado que se produce descarga talámica de acetilcolina durante la vigilia y el sueño REM, el modo de descarga en cada caso no está claro<sup>42</sup>. Recientemente se ha demostrado que el óxido nítrico sintetizado por neuronas colinérgicas puede modular la función de estas mismas células<sup>69</sup>.

### Locomoción

El PPTg se ha considerado como el componente anatómico principal de la llamada "región locomotora mesencefálica", un área definida en términos fisiológicos, como aquella desde la cual es posible inducir movimientos de locomoción coordinados en el animal con sección precolicular-postmamilar<sup>70</sup>. Se ha encontrado una correspondencia entre los puntos desde donde se inducen movimientos de locomoción en la rata y en el gato, con la localización anatómica del PPTg. La implicación del PPTg en la actividad locomotora está además en relación con sus conexiones con los ganglios basales, que intervienen en la regulación del movimiento. Los ganglios basales carecen de conexiones directas con centros motores del tronco o de la médula espinal y dado que el PPTg es el punto más caudal del neuroeje que recibe extensas conexiones de estas estructuras, como se ha descrito previamente<sup>45</sup>, se le ha

considerado como la puerta de salida de información de los ganglios basales hacia centros motores y autonómicos de la protuberancia, bulbo y médula espinal. Por lo tanto, el PPTg o "región locomotora mesencefálica", recibe información relacionada con el control postural desde los ganglios basales y puede modular centros bulbares o medulares implicados en la locomoción.

### Integración límbico-motora

El PPTg no sólo está implicado en la esfera motora, sino que por su relación con el estriado ventral también interviene en respuestas motivacionales<sup>65</sup>. Así, recientemente se ha avanzado en la consideración del papel que desempeña el PPTg en relación con los ganglios basales, y, más que una puerta de salida de información motora o motivacional, se le ha considerado un centro integrador (probablemente no el único) de impulsos motores y motivacionales<sup>26</sup>.

Esto significa que el PPTg puede representar uno de los sustratos neurales donde tiene lugar la transformación de motivación en acción o comportamiento<sup>26</sup>. El PPTg está muy bien situado anatómicamente para ser un integrador límbico-motor. Tiene conexiones con centros de control motor y autonómico en protuberancia y en bulbo<sup>29,30</sup> y recibe información del estriado dorsal y ventral<sup>20,37,44</sup>. Si se considera que el estriado dorsal está implicado en memorias de hábitos y el estriado ventral en memorias asociativas<sup>71</sup>, en el PPTg nuevas asociaciones podrían interactuar con respuestas habituales. Así, se ha comprobado que las lesiones del PPTg producen alteraciones en el aprendizaje asociativo, y afectan a la potenciación en la respuesta condicionada que se produce por inyección de anfetamina en el núcleo *accumbens*<sup>65</sup>. La inyección de anfetamina en este núcleo potencia la selectividad de la respuesta en controles mientras que en animales con lesiones del PPTg se potencia la respuesta de forma no selectiva, la condicionada y la no condicionada. Por lo tanto la lesión del PPTg no afecta a la motivación *per se* sino a la habilidad de responder selectivamente para buscar recom-

pensas<sup>65,72</sup>. Los animales con lesiones del PPTg son deficientes en algunos aspectos de su habilidad para relacionar nuevos estímulos de aviso con su significado motivacional y utilizar esta asociación para impedir una respuesta de evitación adecuada. Los animales entrenados a hacerlo adecuadamente antes de la lesión no tienen un comportamiento tan erróneo después de la lesión del PPTg. Se piensa que la estrategia de respuesta se integra o procesa a niveles por encima del tronco del encéfalo y en el PPTg se seleccionarían determinados aspectos de esta estrategia, probablemente mediante la integración de componentes compatibles de diversas vías de salida. Alguno de estos canales deben contener información relacionada con la locomoción o el tono muscular, mientras que otros canales contendrían información de orientación o motivación<sup>26</sup>.

### IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS

El PPTg se ha implicado en diversos procesos patológicos en los que existe alteración de alguna de las funciones en las que interviene este núcleo y que han sido analizadas en el apartado anterior. Por lo tanto, se ha estudiado su relación con enfermedades que se caracterizan por alteraciones del ciclo vigilia-sueño o del movimiento, o de ambas funciones.

La patología del sueño incluye numerosos procesos. El paradigma de los síndromes que cursan con excesiva somnolencia diurna es la narcolepsia, enfermedad caracterizada además por alucinaciones hipnagógicas y catapleja o pérdidas bruscas del tono muscular<sup>73</sup>. Los ataques de somnolencia consisten en bruscas instauraciones de sueño REM. Se piensa que en la narcolepsia debe existir un desequilibrio entre las proyecciones catecolaminérgicas del *locus ceruleus* y las colinérgicas del PPTg<sup>74</sup>.

Se ha estudiado la implicación del PPTg en aquellas enfermedades degenerativas del sistema nervioso caracterizadas por trastornos motores. Así, se ha encontrado pérdida neuronal en el PPTg en cerebros de pacientes con parálisis supranuclear progresiva<sup>75,76</sup>, que es una

enfermedad caracterizada por alteraciones motoras tales como rigidez axial, bradicinesia y marcha inestable así como alteraciones de los movimientos oculares y demencia<sup>77</sup>.

También se ha relacionado al PPTg con la enfermedad Parkinson por varios motivos. La enfermedad de Parkinson se caracteriza por una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SN compacta que proyectan al estriado. Su etiopatogenia es desconocida y sus manifestaciones clínicas son fundamentalmente motoras, tales como bradicinesia, rigidez, temblor y alteraciones de la marcha<sup>78</sup>. El PPTg es, como ya se ha mencionado, un núcleo con amplias conexiones con los ganglios basales y que interviene en el control motor y de la locomoción<sup>64</sup>. Se ha encontrado pérdida de neuronas y cuerpos de Lewy en el PPTg de cerebros de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática o secundaria a tóxicos como los hidrocarburos<sup>76,79</sup>. Las neuronas del PPTg podrían morir por un mecanismo de muerte retrógrada o por los mismos mecanismos que provocan la muerte de las neuronas de la SN. El deterioro de la inervación colinérgica del tálamo, que proviene fundamentalmente del PPTg, es importante en determinados aspectos de la enfermedad de Parkinson como es el temblor<sup>80</sup>. En relación con el posible papel de la excitotoxicidad como patogenia de las enfermedades neurodegenerativas, se ha postulado que el PPTg podría participar en la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SN ya que ejerce sobre ellas una acción excitadora mediante sus proyecciones glutamatérgicas<sup>19</sup>. En relación con la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson, se ha sugerido que los trastornos locomotores y posturales pueden ser consecuencia no sólo de la inhibición talámica secundaria a la excesiva actividad gabaérgica del globo pálido medial, secundaria a su vez a la disminución de la inervación gabaérgica proveniente de un estriado deficitario en dopamina, sino también a la inhibición excesiva del PPTg, que interviene en el control locomotor y también recibe proyecciones aferentes del globo pálido<sup>81</sup>. Finalmente, lesiones excitotóxicas del PPTg en primates producen hemiparkinsonismo y se postula

que este cuadro es consecuencia de la disminución de la actividad de las neuronas nigroestriadas provocada a su vez por la deficiente innervación del PPTg a la SN<sup>63</sup>.

En la esquizofrenia, trastorno caracterizado por síntomas psicóticos así como por alteraciones de atención y cognitivas, apatía y déficit emocional<sup>82</sup>, se ha estudiado también la posible participación del PPTg. En cerebros de pacientes con esta enfermedad se ha encontrado un aumento en el número de neuronas en este núcleo<sup>83</sup> lo que indica que una de las posibles causas de la esquizofrenia podría ser una alteración del desarrollo prenatal. Estos hallazgos sugieren además una participación de la formación reticular del tronco del encéfalo en la patofisiología de la esquizofrenia y pueden explicar algunos de los síntomas que aparecen en ocasiones, como son las alteraciones de la marcha y del ciclo vigilia-sueño y, quizás, las alucinaciones.

En resumen, el PPTg es un pequeño núcleo que, por su situación anatómica y por sus numerosas conexiones, participa en funciones muy diversas. Para integrar su papel en funciones tan variadas, se ha considerado como un centro ritmogénico de la formación reticular del tronco del encéfalo y, por otro lado, teniendo en cuenta sus conexiones con los ganglios basales y las alteraciones del comportamiento que provoca su lesión, como un centro de integración límbico-motora. Su disfunción se ha puesto en relación con enfermedades caracterizadas fundamentalmente por alteraciones del ciclo vigilia-sueño o del movimiento, o de ambas funciones.

## BIBLIOGRAFÍA

- JACOBSON L. Über die Kerne des menschlichen Hirnstamms. Verlag der Königl. Akademie der Wissenschaften. Berlin 1909.
- OLSZEWSKI J, BAXTER D. Lippincott de. En: Cytoarchitecture of the human brain stem. Philadelphia. 1954 JB
- BUTLER AB, HODOS W. The reticular formation. En: Wiley-Liss ed. Comparative vertebrate neuroanatomy. Evolution and adaptation. New York 1996; 13: 165.
- RYE DB, SAPER CB, LEE HJ, WAINER BH. Pedunculopontine tegmental nucleus of the rat: cytoarchitecture, cytochemistry, and some extrapyramidal connections of the mesopontine tegmentum. *J Comp Neurol* 1987; 259: 483-528.
- SPANN BM, GROFOVA I. Cholinergic and non cholinergic neurons in the rat pedunculopontine nucleus. *Anat Embryol* 1992; 186: 215-227.
- TAKAKUSAKI K, SHIROYAMA T, YAMAMOTO T, KITAI ST. Cholinergic and non cholinergic tegmental pedunculopontine projection neurons in rats revealed by intracellular labeling. *J Comp Neurol* 1996; 371: 345-361.
- PAXINOS G, WATSON C. Ed: The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd Ed. Academic Press, Sydney. 1986.
- INGLIS WL, WINN P. The pedunculopontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Prog Neurobiol* 1995; 47: 1-29.
- LAVOIE B, PARENT A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: distribution of cholinergic and monoaminergic neurons in the mesopontine tegmentum with evidence for the presence of glutamate in cholinergic neurons. *J Comp Neurol* 1994; 344: 190-209.
- MESULAM MM, MUFSON EJ, WAINER BH, LEVEY AI. Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience* 1983; 10: 1185-1201.
- SOFRONIEW MV, PRIESTLEY JV, CONSOLAZIONE A, ECKENSTEIN F, CUELLO AC. Cholinergic projections from the midbrain and pons to the thalamus in the rat, identified by combined retrograde tracing and choline acetyltransferase immunohistochemistry. *Brain Res* 1985; 329: 213-223.
- GOULD E, WOOLF NJ, BUTCHER LL. Cholinergic projections to substantia nigra from the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei. *Neuroscience* 1989; 28: 611-623.
- KIMURA H, MC GEER JH, PENG JH, MC GEER EJ. The central cholinergic system studied by choline acetyltransferase immunohistochemistry in the cat. *J Comp Neurol* 1981; 200: 151-201.
- MITANI A, KEIHACHIRO Y, HALLANGER AE, WAINER BH, KATAOKA K, MC CARLEY RW. Cholinergic projections from the laterodorsal and pedunculopontine tegmental nuclei to the pontine gigantocellular tegmental field in the cat. *Brain Res* 1988; 451: 397-402.
- MESULAM MM, MUFSON EJ, LEVEY AI, WAINER BH. Atlas of cholinergic neurons in the forebrain and upper brainstem of the macaque based

- on monoclonal choline acetyltransferase immunohistochemistry and acetylcholinesterase histochemistry. *Neuroscience* 1984; 12: 669-686.
16. MESULAM MM, GEULA C, BOTHWELL MA, HERSH LB. Human reticular formation: cholinergic neurons of the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei and some cytochemical comparisons to forebrain cholinergic neurons. *J Comp Neurol* 1989; 283: 611-633.
  17. GROFOVA I, ZHOU M. Nigral innervation of cholinergic and glutamatergic cells in the rat mesopontine tegmentum: light and electron microscopic anterograde tracing and immunohistochemical studies. *J Comp Neurol* 1998; 395: 359-379.
  18. VINCENT SR, SATOH K, ARMSTRONG DM, FIBIGER HC. Substance P in the ascending cholinergic reticular system. *Nature* 1983; 306: 688-691.
  19. CHARARA A, SMITH Y, PARENT A. Glutamatergic inputs from the pedunculopontine nucleus to midbrain dopaminergic neurons in primates: *Phaseolus vulgaris*-Leucoagglutinin anterograde labeling combined with postembedding glutamate and GABA immunohistochemistry. *J Comp Neurol* 1996; 364: 254-266.
  20. CLARKE PBS, HOMMER DW, PERT A, SKIRBOLL LR. Innervation of the substantia nigra neurons by cholinergic afferents from pedunculopontine nucleus in the rat: neuroanatomical and electrophysiological evidence. *Neuroscience* 1987; 23: 1011-1019.
  21. SPANN BM, GROFOVA I. Nigropedunculopontine projection in the rat: an anterograde tracing study with *Phaseolus Vulgaris*-Leucoagglutinin (PHA-L). *J Comp Neurol* 1991; 311: 375-388.
  22. SUGIMOTO T, MIZUKAWA K, HATTORI T, KONOSHI A, KANAKO T, MIZUNO N. Cholinergic neurons in the nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta and the caudoputamen of the rat: a light and electron microscopic immunohistochemical study using a monoclonal antibody to choline acetyltransferase. *Neurosci Lett* 1984; 51: 113-117.
  23. STEININGER TL, WAINER BH, RYE DB. Ultrastructural study of cholinergic and non cholinergic neurons in the pars compacta of the rat pedunculopontine tegmental nucleus. *J Comp Neurol* 1997; 382: 285-301.
  24. KANG Y, KITAI ST. Electrophysiological properties of pedunculopontine neurons and their postsynaptic responses following stimulation of substantia nigra reticulata. *Brain Res* 1990; 535: 79-95.
  25. TAKAKUSAKI K, KITAI T. Ionic mechanisms involved in the spontaneous firing of tegmental pedunculopontine nucleus neurons of the rat. *Neuroscience* 1997; 78: 771-794.
  26. WINN P, BROWN VJ, INGLIS WL. On the relationships between the striatum and the pedunculopontine tegmental nucleus. *Crit Rev Neurobiol* 1997; 11: 241-261.
  27. SCARNATI E, GASBARRI A, CAMPANA E, PACITTI C. The organization of nucleus tegmenti pedunculopontinus neurons projecting to basal ganglia and thalamus: a retrograde fluorescent double labeling study in the rat. *Neurosci Lett* 1987; 79: 11-16.
  28. GOLDSMITH M, VAN DER KOY D. Separate non-cholinergic descending projections and cholinergic ascending projections from the nucleus tegmenti pedunculopontinus. *Brain Res* 1988; 445: 386-391.
  29. SPANN BM, GROFOVA Y. Origin of ascending and spinal pathways from the nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat. *J Comp Neurol* 1989; 283: 13-27.
  30. SEMBA K, REINER PB, FIBIGER HC. Single cholinergic mesopontine tegmental neurons project to both the pontine reticular formation and the thalamus in the rat. *Neuroscience* 1990; 38: 643-654.
  31. SCARNATI E, PROIA A, DI LORETO S, PACITTI C. The reciprocal electrophysiological influence between the nucleus tegmenti pedunculopontinus and the substantia nigra in normal and decorticated rats. *Brain Res* 1987; 423: 116-124.
  32. MORIZUMI T, HATTORI T. Separate neuronal populations of the rat globus pallidus projecting to the subthalamic nucleus, auditory cortex and pedunculopontine tegmental area. *Neuroscience* 1992; 46: 701-710.
  33. NAUTA WJH, MEHLER WR. Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Res* 1966; 1: 3-42.
  34. SHINK E, SUDIBÉ M, SMITH Y. Efferent connections of the internal globus pallidus in the squirrel monkey: II. Topography and synaptic organization of pallidal efferents to the pedunculopontine nucleus. *J Comp Neurol* 1997; 382: 348-363.
  35. HAMMOND C, ROUZAIRE-DUBOIS B, FEGER J, JACKSON A, CROSSMAN AR. Anatomical and electrophysiological studies on the reciprocal projections between the subthalamic nucleus and the nucleus

- tegmenti pedunculopontinus in the rat. *Neuroscience* 1983; 9: 41-52.
36. SWANSON L, MOGENSEN G, GERFEN C, ROBINSON P. Evidence for a projection from the lateral preoptic area and substantia innominata to the "mesencephalic locomotor region" in the rat. *Brain Res* 1984; 295: 161-178.
  37. GROENEWEGEN HJ, BERENDSE HW, HABER SN. Organization of the output of the ventral striatopallidal system in the rat: ventral pallidal efferents. *Neuroscience* 1993; 57: 113-142.
  38. SEMBA K, FIBIGER HC. Afferent connections of the laterodorsal and pedunculopontine tegmental nuclei in the rat: a retro- and antero-grade transport and immunohistochemical study. *J Comp Neurol* 1992; 323: 387-410.
  39. SUGIMOTO T, HATTORI T. Organization and efferent projections of nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta with special reference to its cholinergic aspects. *Neuroscience* 1984; 4: 931-946.
  40. HALLANGER AE, LEVEY AI, LEE HJ, RYE DB, WAINER BH. The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *J Comp Neurol* 1987; 262: 105-124.
  41. HALLANGER AE, WAINER BH. Ascending projections from the pedunculopontine tegmental nucleus and the adjacent mesopontine tegmentum in the rat. *J Comp Neurol* 1988; 274: 483-515.
  42. JONES BE. Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience* 1991; 40: 637-656.
  43. LAVOIE B, PARENT A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *J Comp Neurol* 1994b; 344: 210-231.
  44. SAPER CB, LOEWY AD. Projections of the pedunculopontine tegmental nucleus in the rat: evidence for additional extrapyramidal circuitry. *Brain Res* 1982; 252: 367-372.
  45. JACKSON A, CROSSMAN AR. Nucleus tegmenti pedunculopontinus: efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience* 1983; 10: 725-765.
  46. LAVOIE B, DESJARDINS, PARENT A. Projections from pedunculopontine nucleus (PPN) to basal ganglia in primate. *Society for Neuroscience Abstracts* 1990; 16: 236.
  47. LEE HJ, RYE DB, HALLANGER HE, LEVEY AI, WAINER BH. Cholinergic vs. noncholinergic efferents from the mesopontine tegmentum to the extrapyramidal motor system nuclei. *J Comp Neurol* 1988; 275: 469-49248.
  48. NAKANO K, HASEGAWA Y, TOKUSHIGE A, NAKAGAWA S, KAYAHARA T, MIZUNO N. Topographical projections from the thalamus, subthalamic nucleus and pedunculopontine tegmental nucleus to the striatum in the Japanese monkey, *Macaca fuscata*. *Brain Res* 1990; 537: 54-68.
  49. MOON-EDLEY S, GRAYBIEL AM. The afferent and efferent connections of the feline nucleus tegmenti pedunculopontinus, pars compacta. *J Comp Neurol* 1983; 217: 187-215.
  50. SCARNATI E, CAMPANA E, PACITTI C. Pedunculopontine evoked excitation of the substantia nigra neurons in the rat. *Brain Res* 1984; 304: 351-361.
  51. BENINATO M, SPENCER RF. A cholinergic projection to the rat substantia nigra from the pedunculopontine tegmental nucleus. *Brain Res* 1987; 412: 169-174.
  52. BENINATO M, SPENCER RF. The cholinergic innervation of the rat substantia nigra: a light an electron microscopic study. *Exp Brain Res* 1988; 72: 178-184.
  53. SCARNATI E, PROIA A, CAMPANA E, PACITTI C. A microiontophoretic study on the nature of the putative synaptic neurotransmitter involved in the pedunculopontine-substantia nigra pars compacta excitatory pathway of the rat. *Exp Brain Res* 1986; 62: 470-478.
  54. LAVOIE B, PARENT A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: cholinergic and glutamatergic projections to the substantia nigra. *J Comp Neurol* 1994; 344: 232-241.
  55. TOKUNO H, MORIIZUMI T, KUDO M, NAKAMURA Y. A morphological evidence for monosynaptic projections from the nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta (TPC) to nigrostriatal projection neurons. *Neurosci Lett* 1988; 85: 1-4.
  56. BOLAM JP, FRANCIS CM, HENDERSON Z. Cholinergic input to dopaminergic neurons in the substantia nigra: a double immunocytochemical study. *Neuroscience* 1991; 41: 483-494.
  57. HERNÁNDEZ-LÓPEZ S, GÓNGORA-ALFARO JL, MARTÍNEZ-FONG D, ACEVES J. A cholinergic input to the substantia nigra pars compacta increases striatal dopamine metabolism measured by in vivo voltammetry. *Brain Res* 1992; 598: 114-120.
  58. KRAUTHAMER GM, GRUNWERT BS, KREIN H. Putative cholinergic neurons of the pedunculopontine tegmental nucleus

- projecting to the superior colliculus consist of sensory responsive and unresponsive populations which are functionally distinct from other mesopontine neurons. *Neuroscience* 1995; 69: 507-517.
59. GARCÍA-RILL E, SKINNER RD. The mesencephalic locomotor region. II. Projection to reticulospinal neurons. *Brain Res* 1987; 411: 13-20.
60. YASUI Y, CECHETTO DF, SAPER CB. Evidence for a cholinergic projection from the pedunculopontine tegmental nucleus to the rostral ventrolateral medulla in the rat. *Brain Res* 1990; 517: 19-24.
61. RYE DB, LEE HL, SAPER CB, WAINER BH. Medullary and spinal efferents to the pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent mesopontine tegmentum. *J Comp Neurol* 1988; 269: 315-341.
62. RUGG E, DUNBAR JS, LATIMER M, WINN P. Excitotoxic lesions of the pedunculopontine nucleus of the rat. I. Comparison of the effects of various excitotoxins, with particular reference to the loss of immunohistochemically identified cholinergic neurons. *Brain Res* 1992; 589: 181-193.
63. KOJIMA J, YAMAJI Y, MATSUMURA M, NAMBU A, INASE M, TOKUNO H. et al. Excitotoxic Lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus produce contralateral parkinsonism in the monkey. *Neurosci Lett* 1997; 226: 111-114.
64. GARCÍA-RILL E. The basal ganglia and the locomotor regions. *Brain Res Rev* 1986; 11: 47-63.
65. INGLIS WL, DUNBAR JS, WINN P. Outflow from the nucleus accumbens to the pedunculopontine tegmental nucleus: a dissociation between locomotor activity and the acquisition of responding for conditioned reinforcement stimulated by *d*-amphetamine. *Neuroscience* 1994; 62: 51-64.
66. GARCÍA-RILL E, SKINNER RD. Modulation of rhythmic function in the posterior midbrain. *Neuroscience* 1988; 27: 639-654.
67. GARCÍA-RILL E. The pedunculopontine nucleus. *Prog Neurobiol* 1991; 36: 363-389.
68. DATTA S, SIWEK DF. Excitation of the brain stem pedunculopontine tegmentum cholinergic cells induces wakefulness and REM sleep. *J Neurophysiol* 1997; 77: 2975-2988.
69. DATTA S, PATTERSON EH, SIWEK DF. Endogenous and exogenous nitric oxide in the pedunculopontine tegmentum induces sleep. *Synapse* 1997; 27: 69-78.
70. GARCÍA-RILL E, SKINNER RD. The mesencephalic locomotor region. Activation of a medullary projection site. *Brain Res* 1987; 411: 1-12.
71. Mc DONALD RJ, WHITE NM. A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behav Neurosci* 1993; 107: 3-22.
72. DORMONT JF, CONDÉ H, FARIN D. The role of the pedunculopontine tegmental nucleus in relation to conditioned motor performance in the cat. *Exp Brain Res* 1998; 121: 401-410.
73. ALDRICH MS. The neurobiology of narcolepsy. *Trends Neurosci* 1991; 14: 235-239.
74. RYE DB. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 1997; 20: 757-788.
75. ZWEIG RM, WHITEHOUSE PJ, CASANOVA MF, WALKER LC, JANKEL WR, PRICE DL. Loss of pedunculopontine neurons in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1987; 22: 18-25.
76. HIRSCH EC, GRAYBIEL AM, DUYCKAERTS C, JAVOY-AGID F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5976-5980.
77. STEELE JC, RICHARDSON JC, OLSZEWSKI J. Progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1964; 10: 333-359.
78. GELB DJ, OLIVER E, GILMAN S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33-39.
79. PEZZOLI G, STRADA O, SILANI V, ZECCHINELLI A, PERBELLINI L, JAVOY-AGID F et al. Clinical and pathological features in hydrocarbon-induced parkinsonism. *Ann Neurol* 1996; 40: 922-925.
80. BUZSÁKI G, SMITH A, BERGER S, FISHER LJ, GAGE FH. Petit mal epilepsy and parkinsonian tremor: hypothesis of a common pacemaker. *Neuroscience* 1990; 36: 1-14.
81. SHIMA F, ISHIDO K, SUN SJ, MACHI T, KAMIKASEDA K, FUKUI M, KATO M. Surgical control of akinesia in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1996; 36: 55-61.
82. ANDREASEN NC, FLAUM M. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schiz Bull* 1991; 17: 27-49.
83. GARCÍA-RILL E, BIEDERMANN JA, CHAMBERS T, SKINNER RD, MRAK RE, HUSAIN M, et al. Mesopontine neurons in schizophrenia. *Neuroscience* 1995; 66: 321-335.