



Artículo de Revisión:

Función práxica y ganglios basales: contribuciones de los núcleos grises al movimiento voluntario.

Praxic function and basal ganglia: contributions of the gray nuclei to the voluntary
movement.

Rev. chil. neuropsicol. 2010; 5(2): 69-81
Publicado online: 30 Julio 2010.

Jorge Emiro Restrepo^{1*}.

1 Master en Neuropsicología. Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca. España.

(Rec.: 13-03-2010. Acep.: 23-06-2010)

Resumen

El texto tiene como objetivo revisar y analizar la evidencia teórica y empírica disponible sobre las aportaciones subcorticales a la Función práxica, y explorar las posibles relaciones teóricas que se presenten entre la Función práxica, los Ganglios Basales y el caso particular de las apraxias. Para tal fin, se procederá de la siguiente manera: primero, se presentarán razonadamente las estructuras que componen los Ganglios basales y se plantearán específicamente los circuitos neuroanatómicos que se establecen entre sus núcleos y las demás regiones cerebrales. Segundo, se expondrá la evidencia empírica que demuestra la relevancia de los Ganglios basales en el sistema del movimiento voluntario y se presentarán las consecuencias funcionales que se presentan en caso de la alteración de estas estructuras. Y en tercera y última instancia se revelarán y analizarán los casos en los que la Función Motora Voluntaria se desorganiza como consecuencia de una alteración de los núcleos grises, esto es, se discutirá la aparición de apraxias como producto de una disfunción de los GB causada por una lesión o por una enfermedad neurodegenerativa. El texto finaliza con una somera discusión sobre los hallazgos más relevantes y se exponen algunas conclusiones.

Palabras Clave: praxia, función motora voluntaria, ganglios basales, apraxia.

Abstract.

The text aims to review and analyze the theoretical and empirical evidence available regarding subcortical contributions to the praxis, and explore possible theoretical relationships that occur between the praxis, Basal Ganglia and the particular case of apraxia. To achieve this, we will proceed as follows: first, present fairly the structures that compose the basal ganglia and plants specified neuroanatomical circuits that are established between the nuclei and other brain regions. Second, we will present empirical evidence demonstrating the relevance of the basal ganglia in the system of voluntary movement and present the functional consequences that arise in case of alteration of these structures. And on third and final analysis will reveal and analyze those cases where voluntary motor function is disrupted as a result of altered gray nuclei, ie, will discuss the occurrence of apraxia as a product of dysfunction caused by Basal ganglia injury or a neurodegenerative disease. The text ends with a brief discussion on the most relevant findings and presents some conclusions.

Keywords: praxis, voluntary motor function, basal ganglia, apraxia.

* Correspondencia: jemiror@gmail.com . Facultad de Psicología. Avda. de la Merced 109-131. 37005 Salamanca. Tel. 34 923 294 610.

Introducción.

La Función Práxica (Fp), o Praxia, se entiende como el proceso deliberado de ejecución de un acto motor. Es un proceso orientado hacia un objetivo y está determinado por un amplio conjunto de mecanismos. Cada uno de estos mecanismos contribuye de forma diferenciada, pero organizada, a la totalidad de la ejecución del acto (Latash, 2008). La intención, la motivación, la planificación, la programación, la secuenciación, la regulación y la ejecución son, sin agotarse la lista, los mecanismos que subyacen a la Fp. (Lane, Miller & Hanft, 2000; Ghez, 1991). En la actualidad, existe un relativo consenso acerca de las regiones corticales en las que anidan estos mecanismos. La Corteza Prefrontal, el Área Motora Suplementaria, la Corteza Premotora y la Corteza Motora Primaria son las regiones corticales a las que se les han imputado (Goldman-Rakic, 1987; Cheney, 1985; Roland, Larsen, Lassen & Skinhoj, 1980). Así, los lóbulos frontales y parietales parecen ser sobre los que descansa la responsabilidad de la correcta elaboración y realización de la Fp (Roland, Skinhoj, Lassen & Larsen, 1980).

Esta idea sobre la preponderancia de la corteza cerebral en la elaboración y la realización de la Fp ha encontrado múltiples fuentes de confirmación. Hay evidencia de que sus alteraciones, las apraxias, se suceden luego de que se presente una alteración cortical, lo que lleva a suponer que el fundamento estructural y funcional de las práxias radica en la corteza cerebral. Se afirma que la apraxia ideomotora bilateral se corresponde con una alteración del hemisferio izquierdo (Heilman & Rothi, 1985), que ciertas dispraxias aparecen como consecuencia de alteraciones en los circuitos que integran información entre los lóbulos parietales y la corteza premotora de los lóbulos frontales (Green, 2005), que la apraxia urobucal aparece cuando se perturban ciertas áreas del giro precentral de la ínsula (Nagao, Takeda, Komori, Isozaki & Hirai, 1999) o de regiones frontales operculares y de la ínsula (Dronkers, 1996), que la apraxia de la marcha se circunscribe a lesiones del área motora suplementaria y del córtex premotor (Nadeau, 2007) o que la apraxia del habla se correlaciona con lesiones

de la corteza temporoparietal y frontal izquierdas (McNeil, Doyle & Wambaugh, 2000).

Sin embargo, el estudio neuropsicológico de pacientes con lesiones focales o con enfermedades neurológicas que han sufrido alteraciones de determinadas estructuras subcorticales ha puesto en evidencia las enormes contribuciones funcionales que realizan estas estructuras para la adecuada elaboración y realización de la Fp. Höld et al. (2008) realizaron un estudio con un amplio grupo de pacientes con Enfermedad de Huntington y encontraron que un alto porcentaje (entre el 40 y el 70%) presentaban síntomas de apraxia. En investigaciones similares desarrolladas con pacientes con Enfermedad de Parkinson se ha encontrado, además de los déficits básicos en la ejecución motora (bradiquinesia, alteraciones de la motricidad fina, entre otros), déficits en la ejecución de movimientos más complejos, como los que se revelan en pacientes apráxicos (Quencer et al. 2007).

Actualmente se sabe que los Ganglios Basales (GB) no participan única ni exclusivamente del sistema extrapiramidal. Sus circuitos neurofuncionales los incluyen como parte esencial de la Fp (piramidal), al compartir rutas con la corteza cerebral y ciertos núcleos talámicos (Utter & Basso, 2008). Las investigaciones básicas entorno a la neuroanatomía funcional de los GB han revelado su estricta relación con la corteza frontal y parietal. Si estas mismas regiones se han postulado como sustratos de la Fp, ¿no habría que esperar que se manifestaran déficits en ésta cuando se produjesen alteraciones en los GB? La hipótesis que se pretende evaluar es que deben producirse déficit en la Fp como consecuencia de las alteraciones de los GB. Este trabajo pretende, entonces, revisar y analizar la evidencia teórica y empírica disponible sobre las aportaciones subcorticales a la Fp, y explorar las posibles relaciones teóricas que se presenten entre la Fp, los GB y el caso particular de las apraxias.

Para tal fin, se procederá de la siguiente manera: primero, se presentarán razonadamente las estructuras que componen los Ganglios basales y se plantearán específicamente los circuitos neuroanatómicos que se establecen entre sus núcleos y las demás regiones cerebrales. Segundo, se

expondrá la evidencia empírica que demuestra la relevancia de los Ganglios basales en el sistema del movimiento voluntario y se presentarán las consecuencias funcionales que se presentan en caso de la alteración de estas estructuras. Y en tercera y última instancia se revelarán y analizarán los casos en los que la Función Motora Voluntaria se desorganiza como consecuencia de una alteración de los núcleos grises, esto es, se discutirá la aparición de apraxias como producto de una disfunción de los GB causada por una lesión o por una enfermedad neurodegenerativa. El texto finaliza con una somera discusión sobre los hallazgos más relevantes y se exponen algunas conclusiones.

Ganglios basales: estructura y circuitos neuroanatómicos.

El concepto de "Ganglios Basales" (Gb) no está definido con total claridad (Herrero, Barcia & Navarro, 2002). Desde la primera formulación neuroanatómica hecha por Thomas Willis en 1664 (Parent, 1986), el concepto se ha modificado para incluir nuevas estructuras, para redefinir algunas otras y para modificar los términos empleados en cada momento. Incluso el Tálamo (Tm) formó parte de los GB hasta el trabajo de Vicq d'Azyr en 1786 (Herrero, Barcia & Navarro, 2002). Actualmente coexisten diversos modelos anatómicos y diversas taxonomías descriptivas (Sarikcioglu, Altun, Suzen & Oguz, 2008). Sin embargo, pese a esta pluralidad, puede encontrarse cierto consenso.

Los Gb están constituidos por dos grandes núcleos grises, el Striatum (St) y el Pallidum (Pd), y por dos núcleos menores, la Sustancia negra (Sn) y los Núcleos subtalámicos (Nst) (Jeffrey & Cardozo, 2004; Bruni & Montemurro, 2009). El Striatum (también denominado Corpus striatum o neostriatum) está subdividido, a su vez, en el Núcleo Caudado (Nc) y el Putamen (Pt). El Núcleo Caudado asume una forma de cometa que se curva a lo largo de la pared lateral del ventrículo lateral. En su parte frontal tiene una cabeza ensanchada que se va reduciendo en la parte media del recorrido por la pared lateral. Al final, luego de pasar el asta del ventrículo lateral, el St finaliza con su cola en el cuerpo amigdalino. La parte inferior de la

cola se conecta con el Pt en su parte ventral, al nivel del Núcleo acumbens (Na) (Herrero, Barcia & Navarro, 2002). El Putamen es una estructura con forma de concha unida a la cabeza del Nc. Estas dos estructuras están unidas a través de un grupo de puentes de fibras delgadas de sustancia gris. El Pt está situado en la parte medial de la corteza de la ínsula y está cubierto en su cara lateral por la cápsula externa (Bruni & Montemurro, 2009). En su parte medial, el Pt está en contacto con el Globus pallidus (Gp) y su cara superior, con la Corona radiata.

El Pallidum (también denominado Globus Pallidus (Gp) se subdivide en medial (Gpm) o Globus Pallidus interno, y lateral (Gpl) o Globus Pallidus externo. El Gpl está en contacto, por su cara externa, con el Pt. La lámina medular lateral separa el Gpl del Pt, y la lámina medular medial separa el Gpl del Gpm. El Gpm, el Gpl y el Pt conforman el Núcleo lentiforme. (Herrero, Barcia & Navarro, 2002). En su parte medial, el Gp colinda con la cara posterior de la cápsula interna. En su parte inferior, colinda con la sustancia innominata y con la comisura anterior en su área rostral. Los Núcleos subtalámicos (Nst) están ubicados en la parte inferior del Tm, entre la cápsula interna y el hipotálamo (Jeffrey & Cardozo, 2004). Los Nst tienen conexiones con el Gpm, el Gpl y la Sustancia negra (Sn) y con casi la totalidad de las demás regiones corticales y subcorticales (Marani, Heida, Lakke & Usunoff, 2008). La Sustancia negra es un grupo de neuronas compactamente ubicadas en el mesencéfalo, dorsalmente a los pedúnculos cerebrales. La Sn se subdivide, con base en la densidad neuronal, en Sustancia negra reticulada (Snr) y Sustancia negra compacta (Snc).

Los Gb son realmente un vasto e intrincado circuito formado, principalmente, por los bucles de interconexiones de sus propios núcleos. Los dos núcleos principales de salida (output) de los Gb son el Gpm (o Gp interno) y la Snr, y su principal núcleo de entrada (input) es el St (Utter & Basso, 2008). Algunos autores consideran que los Nst también deben ser considerados como un núcleo de entrada ya que, al igual que el St, los Nst reciben por igual aferencias de la Corteza cerebral (Cc) (Nambu, Tokuno & Takada, 2002). A través de

sus dos núcleos de salida, los Gb mantienen interconexiones con el Tm, el Colículo superior (Cs) y el Núcleo pedúnculo-pontino (Npp) (Utter & Basso, 2008). Aunque sus aferencias sólo alcanzan de manera directa estos tres núcleos subcorticales, la influencia de los Gb, mediada por el Tm, llega hasta los centros corticales del control motor, sensorial y cognitivo (Hoover & Strick, 1999; Middleton & Strick, 1994, 1996, 2000, 2002). Así también, a través del Cs, los Gb intervienen sobre el movimiento de los ojos y de la cabeza (Hikosaka, Takikawa & Kawagoe, 2000). Y por medio del Npp, los Gb tienen injerencia, en la espina dorsal, sobre el procesamiento de algunos aspectos de la locomoción (Takakusaki, Saitoh, Harada & Kashiwayangi, 2004). y el control de la postura (Takakusaki, Habaguchi, Ohtinata, Sugimoto, Saitoh, & Sakamoto, 2003).

A diferencia del número proyecciones de salida, los Gb reciben, casi virtualmente, aferencias de todas las regiones del Cc (Utter & Basso, 2008). Es por esta razón neuroanatómica que los Gb están involucrados en una amplia red de conexiones cerebrales y de sistemas de procesamiento de información.

El St es el principal núcleo de entrada de los Gb. El Nc y el Pt reciben aferencias desde toda la Cc (Kemp & Powell, 1970) y desde el Tm (Smith, Raju, Pare & Sidibe, 2004). Se han descrito cinco circuitos entre la Cc y el St: a) el circuito motor, b) el circuito oculomotor, c) el circuito frontal dorsolateral, d) el circuito lateral orbitofrontal, y e) el circuito cingulado anterior (Alexander, DeLong & Strick, 1986). En algunos casos, los circuitos están cerrados. Sin embargo, algunas de las estructuras corticales desde la que se originan ciertas aferencias son diana de otras inervaciones procedentes de los Gb, así que allí mismo se genera un bucle (Utter & Basso, 2008). El circuito motor es uno de los bucles principales actualmente identificado como tal.

Según lo describen Utter & Basso (2008), uno de los orígenes corticales de las aferencias a los Gb es el área motora suplementaria. Y ésta misma área es objeto de una de las aferencias que procede desde el Tm, con origen en los Gb. Según refieren los estos mismos autores, los Gb pueden ser divididos en tres regiones, en relación con la procedencia de

las entradas corticales: a) región sensoriomotora, b) región asociativa o cognitiva, y c) región límbica. La investigación actual no ha logrado determinar si los cinco circuitos operan de manera independiente o si, por el contrario, conforman un circuito particular de nivel superior. La evidencia empírica parece indicar en la primera dirección (Parthasarathy, Schall & Graybiel, 1992). El St también recibe input de las neuronas dopaminérgicas (Ndp). El origen de las Ndp son la Snc y el Núcleo tegmental ventral (Ntv). El St tiene dos tipos de receptores moleculares para la Dopamina: los receptores tipo D₁ y los receptores tipo D₂. La función de los receptores D₁ es intensificar la actividad de las conexiones cortico-estriadas, mientras que la función de los D₂ es reducir la actividad de las mismas conexiones (Sealfon & Olanow, 2000).

El Gp mantiene un complejo sistema neuronal de interconexiones entre sus dos núcleos mayores (el Gpm y el Gpl) y el St (Utter & Basso, 2008). Según parece, existen dos vías entre ambos núcleos y el Striatum: la vía directa, que se establece entre el Gpm y el St, y la vía indirecta, que se establece entre el Gpl, el St y los Nst. Cada una de las dos vías está compuesta por diferentes tipos de neuronas y de moléculas (Gerfen & Wilson, 1996). Los Nst conforman, entonces, la vía indirecta en el circuito de los Gb y, en consecuencia, reciben aferencias del Gpl. Sin embargo, sus eferencias van de regreso hasta el Gpm y la Snr. Hay estudios que demuestran que los Nst reciben aferencias directas de la Cc (Kitai & Deniau, 1981). La Sn contiene núcleos densos de neuronas productoras de Dopamina y establece el sistema nigro-estriado con el St, al proporcionarle los input dopaminérgicos (Utter & Basso, 2008).

Movimiento Voluntario: aportaciones de los Ganglios basales.

La idea de que los Gb aportan única y exclusivamente al sistema extrapiramidal del movimiento puede rastrearse hasta comienzos del siglo XX. En un publicación de 1912, S. A. Kinnier Wilson, presentó la hipótesis, respaldada empíricamente, de que los Gb funcionaban de manera paralela al sistema piramidal. Según Wilson (1928) existían dos sistemas para el

control del movimiento: el involuntario, automático o extrapiramidal, filogenéticamente antiguo; y el voluntario o piramidal, más reciente. En 1966, Nauta y Mehler aventuraron la idea de que los Gb, en vez de ser un sistema paralelo y extrapiramidal, deberían ser considerados como un sistema prepiramidal, porque de su funcionamiento dependía la correcta iniciación del movimiento. En años posteriores comenzaron a aparecer evidencias empíricas sobre las relaciones del Gb con los lóbulos frontales (Alexander, De Long & Strick, 1986) y, así, la hipótesis de Nauta y Mahler comenzó a desarrollarse con más ímpetu y consistencia. Actualmente hay suficiente evidencia teórica y empírica para demostrar que los Gb son un componente estructural fundamental del sistema del movimiento voluntario y que sus aportaciones son múltiples y complejas. (Mink, 1996).

Como bien lo reseñan Gunilla, Öberg & Divac (1981), ya no es posible conservar las clásicas taxonomías sobre lo "cognitivo", lo "sensorial" y lo "motor". Sencillamente, afirman, las estructuras cerebrales se solapan en funciones y procesos. Además, la idea que el St es una estructura funcionalmente homogénea tampoco tiene mucho sentido en la actualidad. Por el contrario, y como se mostró en la sección anterior, está dividido en subregiones con funciones especiales y particulares. Así, concluyen, debería aceptarse una noción más amplia y compleja del funcionamiento de los Gb, ya que resulta difícil, sino anticuado, simplemente decir que aportan esto o aquello al programa motor. Y el mismo Mardem afirma que el St podría estar relacionado con *todos los procesos* llevados a cabo por la Cc (citado en Gunilla, Öberg & Divac, 1981), dejando a un lado la noción de que sus funciones son limitadas o exclusivas.

La coordinación bimanual es una función motora sumamente compleja que está en interdependencia de ciertos procesos cognitivos. Su objetivo, permitir la coordinación motriz necesaria para la ejecución de programas, aprendidos o no, orientados a metas; o la simple ejecución de rutinas motoras que varían en complejidad. Debido a la complejidad del acto, se ha descargado la responsabilidad de su organización y ejecución sobre la Cc, en particular, sobre el Área Motora Suplementaria (Ams) de la corteza premotora (Cpm) (Stephan

et al. 1999). A pesar de que la intuición pudiese corroborar esta idea, otros estudios experimentales demostraron que la participación de estas regiones corticales no era tan decisiva como se creía (Swinnen, 2002; Swinnen & Wenderoth, 2004) y que eran otras estructuras subcorticales quienes estaban detrás orquestando el proceso. Gracias a la actual evidencia neurofisiológica se han logrado conocer los mecanismo neurales de la coordinación bimanual y se ha precisado la fundamental aportación de los Gb (Cardoso de Oliveira, 2002).

Tal y como lo demuestra la evidencia, los Gb son esenciales para la iniciación, la secuenciación y sincronización del movimiento (Jueptner & Weiller, 1998; Wichmann & DeLong, 1996), para la asignación de los músculos que intervienen en el acto y para la ejecución de los programas automáticos de movimiento (Marsden, 1982). Brown & Marsden (1998) proponen que la función central de los Gb es permitir la sincronización de la actividad cortical que subyace a la programación motora. Según esta idea, los Gb, al tener conexiones directas con la Cc, regulan su actividad a través de los circuitos subcorticales en los que están específicamente involucrados los Nst y la Sn. En el caso particular de la coordinación bimanual, Kraft et al. (2007) proponen que el rol de los Gb sería el de sincronizar adecuadamente el funcionamiento de las regiones corticales que también participan activamente en la programación y ejecución del programa motor, tales como la corteza sensoriomotora primaria (Csp), el Ams y la corteza premotora lateral.

La actuación de los Gb en la iniciación voluntaria del movimiento pare estar cada vez más precisada y soportada empíricamente. Nuevamente, y como ha sido tradicional, las investigaciones se han interesado por la Cc, en especial la corteza premotora y el giro cingulado (Cunnington, Windischberger, Deecke & Moser, 2003; Cunnington, Windischberger & Moser, 2005). Pese a esta natural inclinación, Elsinger, Harrington & Rao (2006) concluyeron, luego de desarrollar un estudio neuroimagenológico tipo BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), que la actuación de los Gb es determinante para la iniciación de los movimientos automotivados. Según sus resultados, la activación de los Gb también es dependiente de la planeación del programa, y no únicamente

de la ejecución. Uno de los resultados más sugerentes de su investigación fue que la activación de los Gb era mucho mayor cuando la condición de automotivación era generada internamente y no dependiente de un estímulo. Debaere, Wenderoth, Sunaert, Van Hecke & Swinnen, (2003) llegaron a las mismas conclusiones. También hay un fuerte caudal de evidencia que relaciona la Sn con el procesamiento temporal de los programas motores (Jahanshahi, Jones, Dirmberger & Frith, 2006; Meyer-Luehmann, Thompson, Berridge & Aldridge, 2002).

Siguiendo esta misma línea de investigación, Boecker, Jankowski, Ditter & Scheef (2008) diseñaron un paradigma experimental para poner a prueba una hipótesis similar sobre el compromiso de los Gb en la iniciación del movimiento. La evaluación de la activación cerebral fue medida por medio ER-fMRI (Event Related functional Magnetic Resonance Image) y sus resultados evidenciaron una marcada activación de la cara anterior del Pt. Esta activación no sólo se presentaba muy temprano en la escala temporal de los picos de activación sino que era acentuadamente mayor cuando el proceso había sido generado internamente y no como reacción a un estímulo externo. A diferencia de la activación del Pt, la Sn se activaba de manera invariante en ambas situaciones. También observaron una intensa activación de la cara contralateral anterior del Pt, la que bordea el Nc. Esta activación era dependiente de la planeación. Es decir, esta región del Pt se activaba durante las fases de planeación del programa motor. Neuroanatómicamente, esta parte del Pt está dentro de la región cognitiva que corresponde al circuito dorsal frontolateral. Así, esta región mantiene conexiones con el Ams y la Corteza motora primaria (Cmp).

Pero los Gb no sólo participan en la iniciación del programa motor, sino que también están seriamente implicados en la iniciación de los programas de corrección de los movimientos que componen el programa general (Tunik, Houk & Grafton, 2009). Aunque la intervención de la corteza parietal, la corteza frontal y el cerebelo son indispensables (Diedrichsen, Hashambhoy, Rane & Shadmehr, 2005), la aportación de los Gb es esencial, en la medida en que proporciona un seguimiento on-line de los movimientos y establece rápidamente los

ajustes necesarios para que la ejecución sea precisa y conserve la orientación inicial (Tunik, Roy, Hou & Grafton, 2008; Turner & Anderson, 2005). Así, los Gb, en particular el St, funcionan como un mecanismo de corrección de acciones que toma en consideración el objetivo, el estado actual y las posibles consecuencias en la ejecución del movimiento (Fishbach, Roy, Bastianen, Miller & Houk, 2007). Esta función de reajuste ha de estar estrechamente relacionada con el proceso de sincronización de las áreas corticales. Es posible que los Gb proporcionen los ritmos de funcionamiento apropiados a las interconexiones entre las áreas frontales y las parietales para que el plan motor funcione como debe hacerlo.

Si los Gb están tan vinculados con la corrección del movimiento, entonces, de alguna forma, deben estar participando en su secuenciación. Porque no pueden saber que se debe corregir algo si no conocen previamente la secuencia general del programa motor. Y esto parece ser así. Se ha establecido experimentalmente que el Nc y el Pt contribuyen solícitamente en los procesos de organización temporal del movimiento, su secuenciación (Menon, Anagnoson, Glover & Pfeferbaum, 2000; Harrington, Haaland & Hermanowicz, 1998). Se han estudiado las contribuciones cognitivas de los Gb a la secuenciación del movimiento y se ha encontrado que su activación es determinante en el programa de ejecución temporal de la activación motora todo ello gracias a la vía Gp-Tm-Cc (Brotchie, Iansek & Horne, 1991). Boecker et al. (1998) realizaron un estudio para determinar qué regiones cerebrales están encargadas de la secuenciación de movimientos complejos y sus resultados sugieren que el Gp focaliza y filtra los movimientos pertinentes durante el movimiento global, en orden de mantener el plan original del programa motor. Taniwaki et al. (2003) reportaron una marcada activación de la cara posterior del Pt durante la realización de tareas diseñadas para evaluar la participación de los Gb en la secuenciación del movimiento. Los hallazgos del grupo de Taniwaki coinciden con los demás resultados que indican que la activación es mayor cuando la actividad motora es autogenerada. La investigación de Taniwaki et al. (2003) ofreció evidencia empírica, con imagenología

fMRI, del circuito motor que se establece entre la Ams, el Pt, el Tm y la Corteza somatosensorial (Css).

Aldridge, Berridge & Rosen (2004) llevaron a cabo una investigación experimental para estudiar las estructuras cerebrales que participan en la secuenciación de comportamientos motores complejos en roedores. Utilizando el aseo (*grooming*) como modelo de estudio, encontraron que la sintaxis del comportamiento, es decir, la forma específica como se organizaban las acciones, estaban codificadas por neuronas particulares del St y de la Snr. La idea de que la Snr es fundamental en la codificación de los programas motores que involucran patrones seriados ya había sido investigada previamente con resultados similares (Meyer-Luehmann et al. 2002). Además, en caso de lesión de las vías principales de la Sn, se alteran seriamente los patrones seriales de comportamiento (Berridge, 1989). Como se había comentado en el apartado sobre los circuitos neuroanatómicos de los Gb, la Sn contiene los núcleos dopaminérgicos y regula, por medio de los dos tipos de receptores de Dopamina (D₁ y D₂) la activación en inactivación de un amplio grupo de estructuras corticales y sobcorticales. Ya con anterioridad, Aldridge & Berridge (1998) habían demostrado la participación de la cara dorsolateral del St en el control de la organización secuencial de los movimientos en roedores. Boyd et al. (2009) demostraron que la secuenciación de grupos de movimientos se altera sustancialmente cuando se produce una lesión de los Gb.

Jankowski, Scheef, Hüppe & Boecker, (2009) lograron identificar ciertas regiones muy específicas en los Gb que, según su estudio, están involucradas en los procesos de planificación y ejecución de movimientos no rutinarios y en los aprendidos. Con su análisis por medio de fMRI, los autores detectaron que la planeación de secuencias de movimientos no rutinarios estaba asociada con una marcada activación bilateral de la cabeza del Nc y con las regiones anteriores del Pt. A diferencia de estas regiones, durante la planificación de movimientos aprendidos se activaron preferentemente ciertas regiones posteriores del Pt. Además de estas regiones específicas para cada tipo de movimiento, Jankowski et al. (2009) visualizaron un cambio en el nivel de activación que iba desde

el St (fase de planificación) hasta el Pt (fase de ejecución). Anteriormente se había descrito que ciertas regiones del St se correspondían con funciones de asociación (o cognitivas) (Utter & Basso, 2008; Potuma & Dagher, 2006; Nakano, Kayahara, Tsutsumi & Ushiro, 2000), así que los resultados del grupo de Jankowski son consistentes. Más aún, otras investigaciones anteriores ya habían presentado evidencia sobre la activación del Pt en tareas de planificación motora estratégica (Dagher, Owen, Boecker & Brooks, 1999, 2001; van den Heuvel et al. 2003).

Monchi, Petrides, Strafella, Worsley & Doyon, (2006) ya habían demostrado la participación del Nc, el Pt y los Nst en los procesos de planificación de la actividad motora. En su investigación con ER-fMRI, registraron una significativa activación de estos núcleos en sujetos que realizaban tareas que involucraban la planificación motora y el cambio de estrategias de ejecución. Los hallazgos del grupo de Monchi fueron consistentes con los resultados de una investigación previa llevada a cabo por Lewis et al. (2004). El estudio del grupo de Lewis, con un inteligente y elegante diseño experimental, puso en evidencia la fundamental aportación del Nc en los procesos de manipulación cognitiva de información motora y su relevancia en la organización y planificación de la actividad motora.

Todos estos casos de investigación empírica con neuroimagenología y de experimentación animal se ven reforzados y corroborados por los resultados de los estudios clínicos con pacientes que presentan alteraciones en los Gb. El estudio de Cools, Van den Bercken, Horstink, Van Spaendonck, & Berger, (1984) revela el serio déficit en la capacidad de cambio (*shifting aptitude*) en tareas de programación y ejecución motora en personas con Enfermedad de Parkinson (EP). Harrington & Haaland (1991) reportaron anomalías significativas en la secuenciación, la programación y el control del movimiento en pacientes con EP. El estudio de Beatty & Monson (1990) ya había presentado resultados similares sobre las alteraciones en la secuenciación del movimiento en pacientes con EP. Roy, Saint-Cyr, Taylor & Lang, (1993) encontraron resultados similares en la evaluación de la secuenciación de movimientos en estos pacientes. Este mismo estudio demostró

la existencia de déficits en el control de los tiempos de los movimientos (*timing*).

También se han presentado una copiosa evidencia sobre alteraciones que ocurren en los procesos de programación antes de que se produzca la ejecución motriz y el control mientras se produce la acción (Weiss, Stelmach & Hefter, 1997; Jahanshahi, Brown & Marsden, 1992; Benecke, Rothwell, Dick, Day & Marsden, 1987).

Alteraciones en el programa motor voluntario: apraxias subcorticales.

La apraxia es una entidad neuropsicológica caracterizada por la alteración de la Función Motora Voluntaria (FMV), Función Práxica (Fp) o Práxia (Petreska, Adriani, Blanke & Billard, 2007). La FMV, la Fp, o la Praxia, se entienden como el proceso deliberado de ejecución de un acto motor. Es un proceso orientado hacia un objetivo y está determinado por un amplio conjunto de mecanismos. Cada uno de estos mecanismos contribuye de forma diferenciada, pero organizada, a la totalidad de la ejecución del acto (Latash, 2008). La intención, la motivación, la planificación, la programación, la secuenciación, la regulación y la ejecución son, sin agotarse la lista, los mecanismos que subyacen a la Fp. (Lane, Miller & Hanft, 2000; Ghez, 1991). Así, cuando alguno(s) de los componentes de la FMV se alteran sobreviene una apraxia (Wheaton & Hallett, 2007; Zadikoff & Lang, 2005; Denes, Mantovan, Gallana & Cappelletti, 1998). Una forma de demostrar, entonces, la relación entre los GB y la Fp es estudiando los casos de apraxia que surgen como consecuencia de alteraciones de los Ganglios Basales. De esta forma, se ponen en evidencia las contribuciones de los GB a la programación del movimiento voluntario.

Pramstaller & Marsdem (1996) realizaron una revisión sobre 82 casos de apraxia como consecuencia de alteraciones subcorticales. Revisaron la literatura disponible entre 1914 y 1994 en busca de publicaciones en las que se incluyeran sujetos con manifestaciones apráxicas como consecuencia de lesiones en los GB (Nc, Pt, Gp), el Tm o la sustancia blanca

periventricular. Su revisión tuvo en consideración el tipo de investigación anatómica ejecutada para el diagnóstico (neuroimagenología, neuropatología) y la extensión de la lesión. Pramstaller & Marsdem (1996) refieren un paciente de Forster (1913, citado originalmente en Kleist, 1922) que presentaba apraxia ideomotora como consecuencia de un tumor que afectaba el Pt, el Gp y Nc izquierdos. Noethe, también en 1913 (citado originalmente en Kleist, 1922), refiere el caso de un paciente aquejado de apraxia como consecuencia de lesiones en el Pt y el Gp izquierdos. von Stauffenberg, en 1918, y Kleis, en 1922, reportaron otros casos de manifestaciones apráxicas como consecuencia de lesiones de los GB. No obstante, en estos últimos casos también se habían comprometido ciertas regiones corticales (Pramstaller & Marsdem, 1996).

En el estudio de Pramstaller & Marsdem (1996) se reseñan también los casos referidos por Alexander & LóVerme (1980), quienes evaluaron un grupo de 15 pacientes con hemorragias confinadas al Pt o al Tm. En seis de los pacientes se hallaron serias manifestaciones apráxicas ideomotoras o bucofaciales a la orden verbal. En el estudio de Naeser et al. (1982, citado en Pramstaller & Marsdem, 1996) se evaluaron nueve pacientes, ocho de ellos con infartos y uno con hemorragia en el Pt y la cápsula interna izquierda. En algunos casos también había compromiso del Gp y el Nc. La mayoría de los pacientes presentaba apraxias bucofacial e ideomotora izquierdas. En la investigación de Agostini et al. (1983), revisada por Pramstaller & Marsdem (1996), se evaluaron siete pacientes con lesiones cerebrovasculares isquémicas y hemorrágicas confinadas al los GB, sin compromiso cortical, y en todos los casos se presentaron apraxias bucofaciales e ideomotoras. El estudio de Kertesz & Ferro (1984, citado en Pramstaller & Marsdem, 1996) encontró 7 casos de apraxia ideomotora como consecuencia de isquemia vascular en los GB izquierdos (Pt, Gp, Nc). En la investigación de Basso & Della Sala (1986, citado en Pramstaller & Marsdem, 1996) se presentó un caso único de una severa apraxia ideomotora que apareció luego de que el sujeto sufriera una hemorragia restringida a la cabeza del Nc izquierdo. Sanguineti et al. (1989, citado en Pramstaller & Marsdem, 1996) reportaron un caso de apraxia

ideomotora como producto de una lesión isquémica en la sustancia blanca periventricular del Pt izquierdo.

En síntesis, el estudio meta-analítico de Pramstaller & Marsdem (1996) presenta la revisión de 82 casos de apraxia como consecuencia de lesiones en estructuras cerebrales subcorticales. Según los autores, en 72 de los pacientes (el 88% de los casos) las lesiones estaban confinadas a regiones específicas de los GB izquierdos, 5 casos a regiones de los GB derechas y los 5 restantes presentaban lesiones bilaterales. En la mayoría de los casos los pacientes presentaron apraxia ideomotora. También hubo un amplio grupo de casos en los que se evidenció apraxia ideomotora concomitante con apraxia bucofacial. Pramstaller & Marsdem (1996) ofrecen las siguientes conclusiones sobre su análisis: i) la vasta mayoría de casos descritos sobre apraxia asociada a lesiones subcorticales fue debida a lesiones en el hemisferio izquierdo dominante, ii) la apraxia ideomotora fue la más frecuente (72 de 82 casos), iii) las manifestaciones apráxicas eran bilaterales, iv) las lesiones particulares de los GB o el Tm, por sí mismas, parecen no ser suficientes para generar una apraxia. Parecen necesarias las lesiones de la sustancia blanca periventricular o periestriadas, v) por el contrario, las lesiones de la sustancia blanca periventricular o periestriada, por sí solas, sí pueden conllevar a manifestaciones apráxicas, vi) el núcleo lentiforme y el Pt son las regiones de los GB que, en caso de lesión, generan con mayor probabilidad déficits apráxicos, vii) las lesiones del Gp o del Nc raramente causan, por sí mismas, alteraciones apráxicas y viii) las lesiones del Tm algunas veces pueden producir apraxia.

Roy (2000), en *Apraxia in Diseases of Basal Ganglia*, editorial para la revista *Movement Disorders*, discute la publicación de Leiguarda et al. (2000) en la que éstos concluyen que las alteraciones de la Función Práxica, las apraxias, pueden aparecer como consecuencia de la pérdida de integridad de los circuitos neuroanatómicos que se establecen entre los GB y las regiones corticales frontales y parietales; y que las alteraciones más frecuentes son los déficits en la precisión espacial de la trayectoria y los ajustes de los acoplamientos temporales en la coordinación de los movimientos. De acuerdo con la opinión de Roy, el estudio de Leiguarda et al. (2000)

resulta interesante en la medida en que demuestra que los Ganglios basales “podrían estar directamente involucrados en la praxis” (Leiguarda et al. 2000). Sin embargo, acentúa su crítica sobre la consideración de que sea la alteración misma de los núcleos grises la que genere la apraxia y no la afectación directa o indirecta sobre el andamiaje funcional que se establece con el Tm y las regiones corticales frontales y parietales. De su análisis, Roy (2000) concluye que se deben tener más precauciones y se debe ser más cauto al momento de atribuirle a las lesiones de los GB el origen de las apraxias. Para él, el efecto de las alteraciones básicas del movimiento (en la velocidad, fuerza, control, etc.) pueden llevar a confusiones en los diagnósticos clínicos de apraxia con origen en los GB.

Hödl et al. (2008) realizaron un estudio de casos y controles con pacientes con Enfermedad de Huntington (EH) para determinar la presencia de apraxia ideomotora (*limb ideomotor apraxia*). Evaluaron un grupo de 41 pacientes con EH y lo compararon con un grupo de 33 controles sanos. Todos los pacientes enfermos obtuvieron puntuaciones inferiores a los controles en las pruebas de apraxia. Del grupo con EH, casi un 40% de los pacientes cumplía con los requisitos formales para apraxia para los gestos a la orden verbal, y casi un 70% de ellos satisfacía los criterios para apraxia para la imitación de movimientos. Además, los pacientes que fueron diagnosticados con apraxia presentaban un estado más severo en su enfermedad, o lo que es lo mismo, presentaban mayores deterioros de sus GB y de los circuitos cortico-subcorticales. Los pacientes diagnosticados con apraxia no resultaron más afectados en los rendimientos de las pruebas neuropsicológicas complementarias que les fueron aplicadas.

Las manifestaciones apráxicas como consecuencia del deterioro neuronal subcortical en la Enfermedad de Huntington ya habían sido descritas previamente (Hamilton, Haaland, Adair & Brandt, 2003; Shelton & Knopman, 1991). En el estudio de Hamilton et al. (2003) tampoco se encontraron diferencias cognitivas tras la valoración neuropsicológica entre los pacientes apráxicos y el grupo control. Según los autores, los pacientes con EH presentaban suficientes errores en la

organización espacio-temporal de sus movimientos en la imitación gestual como para ser considerados como apráxicos, y estos errores no estaba directamente relacionados con los movimientos coreicos característicos de la patología. Sin embargo, el grado de apraxia sí estaba relacionado con la severidad y el grado de afectación del cuadro patológico de la EH. Hanna-Pladdy, Heilman & Foundas (2001) habían demostrado con anterioridad las contribuciones corticales y subcorticales en la génesis de la apraxia ideomotora.

También se han reportado casos de apraxia en la Enfermedad de Parkinson (EP). Quencer et al. (2007) evaluaron un grupo de 9 sujetos con EP y los compararon con un grupo control para determinar la existencia de déficits apráxicos. Según los resultados y análisis de las evaluaciones, los sujetos con EP cumplían con los criterios necesarios para ser diagnosticados con apraxia mielo-cinética. El mismo estudio de Leiguarda et al. (2000), revisado por Roy (2000), presenta lo que podría considerarse como apraxia en la EP. En una investigación ya clásica, desarrollada por Goldenberg, Wimmer, Auff, & Schnaberth, (1986) también se puso en evidencia la existencia de apraxias en pacientes con EP. El resultado de esta investigación sugiere que los déficits en la organización del movimiento en los pacientes con EP son suficientes para considerarlos como casos de apraxia ideomotora. El grupo liderado por Goldenberg reconoce haber prestado fina atención para considerar únicamente las fallas que no estuvieran relacionadas con la akinesia o el temblor característicos de la enfermedad. Los autores sugieren que los déficits apráxicos ponen en evidencia los efectos deletéreos que pueden tener las alteraciones de los GB sobre los procesos de planificación y control intencional del movimiento.

¿Qué queda claro y qué queda por aclarar?

Queda claro que la estructura de los GB y sus circuitos neuroanatómicos constituyen una red funcional sumamente compleja y que la tradicional dicotomía "Cortical-Subcortical" debería dejarse sólo para propósitos taxonómicos y no para establecer lugares de origen o regiones para asignar el *locus*

de una enfermedad. Esto porque la alteración de una estructura cerebral no afecta únicamente la función de aquella estructura sino que desorganiza y desestabiliza otras funciones que incluyesen como componente la función de la estructura primaria alterada. Así, los profusos y complejos circuitos que establecen los GB con el Tm y con la Cc, en especial los lóbulos frontales y parietales, han de desestabilizarse y conllevar a una alteración funcional cuando alguno de los núcleos grises está disfuncional.

Queda claro que los GB, en sí mismos, participan directamente en la generación de funciones indispensables para la elaboración y la ejecución del complejo programa de la Función Motora Voluntaria. Así, puede atribuírseles a los núcleos grises las funciones de iniciación, planificación, secuenciación y regulación de los movimientos voluntarios. Queda por aclarar si estas funciones son propiamente el producto directo de su funcionamiento o si, por el contrario, los núcleos grises aportan un componente indispensable para que dichas funciones operen correctamente, quedando la función como tal por fuera de los núcleos, o siendo el producto del trabajo conjunto de una red distribuida de estructuras. Sin embargo, esta es una cuestión que difícilmente podría resolverse a partir de la investigación empírica. No sólo se necesitan diseños experimentales perspicaces sino también una buena dosis de discusión y reflexión acerca del concepto de "función" cerebral.

En estos términos, defender la tesis de que la Fp es el producto de ciertas regiones corticales no tiene mucho sentido. Defender la tesis contraria tampoco lo tendría, es decir, afirmar que la Fp es el producto de la actividad de los GB. La evidencia de los modelos experimentales, la evidencia de la neuroimagenología y la evidencia clínica demuestran que es indispensable que los GB operen adecuadamente para que la Fp esté organizada y sea funcional. Pero no puede deducirse de aquí que los GB son los que generan la Función Práxica. Es evidente que la alteración de algunos de los núcleos, en particular el Putamen, conlleva a la desorganización de la Función Motora Voluntaria. Los casos de apraxia revisados son una evidencia determinante.

Sin embargo, no debe confundirse “contribución” con “función”. Que los GB realizan contribuciones al complejo sistema de la Fp no debería ponerse en duda. Y esta es una de las más importantes conclusiones de este trabajo. Ahora bien, lo que sí resulta complicado es determinar si los GB participan como contribuyentes a un sistema mayor, o si sus funciones son esas en sí mismas y toman contribuciones de otras estructuras cerebrales. Según parece, esta duda no va a resolverse mientras no se tenga claridad conceptual o teórica respecto a la forma como se entienden las funciones neuropsicológicas en general. Es decir, saber que tras la lesión de una estructura hay pérdida o deterioro de una función no es condición suficiente para atribuirle a dicha estructura la función en cuestión. Es indispensable tener claridad sobre los conceptos, porque las inferencias se hacen desde las teorías, no desde los datos.

Si a una rana se le cortan las patas y se le ordena verbalmente que salte, no lo hará. Pero no porque la rana escuche por las patas. O porque la función de las patas sea “saltar”. No salta porque necesita de sus patas para hacerlo. Pero esto no implica que sólo utilice sus patas para saltar y que, efectivamente, ésta sea su función. Porque hay otras estructuras que participan en la acción, y no por ello son menos relevantes. De la misma forma, amputar, lesionar o inhabilitar un núcleo gris de los GB y constatar un déficit en la secuenciación de los movimientos, por ejemplo, no es una evidencia suficiente, aunque sí necesaria, para inferir que dicho núcleo tiene por función la “secuenciación” de los movimientos. Bajo el paradigma de la función como proceso distribuido y realizado por una organización reticulada de estructuras, lo máximo que podría afirmarse es que ese núcleo contribuye a la función de la secuenciación de los movimientos.

El texto demuestra, entonces, que efectivamente los núcleos grises de los GB, en especial al Putamen y el Núcleo Caudado, realizan contribuciones esenciales para la correcta organización y ejecución de la Función Motora Voluntaria. Esta demostración se realizó siguiendo un esquema simple, pero convincente: primero, se mostró que los circuitos neuroanatómicos de los GB están lo suficientemente imbricados y relacio-

nados con las regiones frontales y parietales como para pensar que la alteración de alguno de los núcleos o de alguna de las vías tendría que devenir en una desorganización de la Fp. Segundo, se demostró que efectivamente los núcleos grises participan activamente de las funciones a partir de las cuales se constituye lo que se denomina como FMV. Es decir, se mostró que las diferentes subfunciones que determinan la FMV subyacen a la actividad de ciertos núcleos grises. Y tercero, se puso en evidencia que la alteración de la Fp, las apraxias, pueden generarse como consecuencia de la lesión o alteración de ciertos núcleos de los GB. En conjunto, se presente un único argumento, bien documentado y reseñando, que demuestra la fundamental aportación de los Ganglios Basales a la Función Práxica.

Referencias.

- Aldridge, J., Berridge, K., Rosen, A. (2004). Basal ganglia neural mechanisms of natural movement sequences. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 82, 732–739.
- Aldridge, J.W., and Berridge, K.C. 1998. Coding of serial order by neostriatal neurons: a “natural action” approach to movement sequence. *J. Neurosci.* 18, 2777–2787.
- Alexander, G., De Long, M. Strick, P. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.* 9, 357–381.
- Beatty, W., Monson, N. (1990). Picture and Motor Sequencing in Parkinson's Disease, *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 3, 192-197.
- Benecke, R., Rothwell, J., Dick, J., Day, B., Marsden, C. (1987). Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 110, 361–79.
- Berridge, K. (1989). Substantia nigra 6-OHDA lesions mimic striatopallidal disruption of syntactic grooming chains: A neural systems analysis of sequence control. *Psychobiol.* 17, 377–385.
- Boecker, H., Dagher, A., Ceballos-Baumann, A., Passingham, R., Samuel, M., Friston, K., Poline, J., Dettmers, C., Conrad, B., Brooks, J. (1998). Role of the human rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H2 15O PET. *J Neurophysiol.* 79, 1070–1080.
- Boecker, H., Jankowski, J., Ditter, P. Scheef, L. (2008). A role of the basal ganglia and midbrain nuclei for initiation of motor sequences. *Neuroimage* 39(3), 1356-69.
- Boyd, L., Edwards, J., Siengsukon, C., Vidoni, E., Wessel, B., Lindsell, M. (2009). Motor sequence chunking is impaired by basal ganglia stroke. *Neurobiol Learn Mem.* 92(1), 35-44.
- Brotchie, P., Lanser, R., Horne, M. (1991) Motor function of the monkey globus pallidus. 2. Cognitive aspects of movement and phasic neuronal activity. *Brain*, 114, 1685–1702.
- Brown, P., Marsden, C. (1998). What do the basal ganglia do? *Lancet*, 351, 1801–1804.
- Bruni, E., Montemuro, D. (2009). *Human neuroanatomy: a text, brain atlas, and laboratory dissection guide*. Oxford: Oxford University Press, 2009.

- Cardoso de Oliveira, S. (2002). The neuronal basis of bimanual coordination: recent neurophysiological evidence and functional models. *Acta Psychol.* 110, 139–159.
- Cheney, P. (1985). Role of cerebral cortex in voluntary movements. A review. *Phys Ther* 65, 624–635.
- Cools, A., Van den Bercken, J., Horstink, W., Van Spaendonck, K., Berger, H. (1984) Cognitive and motor shifting aptitude disorder in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47, 443-453.
- Cunnington, R., Windischberger, C., Deecke, L., Moser, E. (2003). The preparation and readiness for voluntary movement: a high-field event-related fMRI study of the Bereitschafts-BOLD response. *NeuroImage*, 20, 404–412.
- Cunnington, R., Windischberger, C., Moser, E. (2005). Premovement activity of the pre-supplementary motor area and the readiness for action: studies of time-resolved event-related functional MRI. *Hum. Mov. Sci.* 24, 644–656.
- Dagher, A., Owen, A., Boecker, H., Brooks, D. (1999). Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain*, 122 (Pt 10), 1973–1987.
- Dagher, A., Owen, A., Boecker, H., Brooks, D. (2001). The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. *Brain*, 124, 1020–1032.
- Debaere, F., Wenderoth, N., Snaert, S., Van Hecke, P., Swinnen, S. (2003). Internal vs external generation of movements: differential neural pathways involved in bimanual coordination performed in the presence or absence of augmented visual feedback. *NeuroImage*, 19, 764–776.
- Denes, G., Mantovan, M., Gallana, A., Cappelletti, J. (1998). Limb-kinetic apraxia. *Movement Disorders*, 13(3), 468-476.
- Diedrichsen, J., Hashambhoy, Y., Rane, T., Shadmehr, R. (2005). Neural correlates of reach errors. *J. Neurosci.* 25, 9919–9931.
- Dronkers, N. (1996). A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature*, 384, 159-161.
- Elsinger, C., Harrington, D., Rao, S. (2006). From preparation to online control: reappraisal of neural circuitry mediating internally generated and externally guided actions. *NeuroImage*, 31, 1177–1187.
- Fishbach, A., Roy, S., Bastianen, C., Miller, L., Houk, J., (2007). Deciding when and how to correct a movement: discrete sub-movements as a decision making process. *Exp. Brain Res.* 177, 45–63.
- Gerfen, C., Wilson, C. (1996). The Basal Ganglia. En: Swanson, L., Bjorklund, A., Hokfelt, T. (Eds.), *The Handbook of Chemical Neuroanatomy, Integrated Systems of the CNS*, Part III, vol. 12. Elsevier, Amsterdam, 371–468.
- Ghez, C. (1991). Voluntary movement, 3rd ed. En: Kandel, E., Schwartz, J. & Jessell T. (Ed). *Principles of Neural Science*, Norwalk: Conn, Appleton & Lange, 626–646
- Goldenberg, G., Wimmer, A., Auff, E., Schnaberth, G. (1986). Impairment of motor planning in patients with Parkinson's disease: evidence for ideomotor apraxia testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49, 1266–72.
- Goldman-Rakic, P. (1987). Motor control function of the prefrontal cortex, *Ciba Found Symp*, 132, 187-200.
- Green, J. (2005). Apraxia, agnosia, and higher visual function abnormalities. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(Suppl V), v25–v34.
- Hamilton, J., Haaland, K., Adair, J., Brandt, J. (2003). Ideomotor limb apraxia in Huntington's disease: implications for corticostriate involvement. *Neuropsychologia*, 41, 614–621.
- Hanna-Pladdy, B., Heilman, K., Foundas, A. (2001). Cortical and subcortical contributions to ideomotor apraxia: analysis of task demands and error types. *Brain* 124, 2513–2527.
- Harrington, D., Haaland, K. (1991). Sequencing in Parkinson's disease. *Brain*, 114, 99–115.
- Harrington, D., Haaland, K., Hermanowicz, N., (1998). Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology*, 12, 3–12.
- Heilman, K. & Rothi, L. (1985). Apraxia. In Heilman, K. M., Valenstein, E. (Eds.), *Clinical Neuropsychology*. New York: Oxford Univ. Press. Second ed., pp. 131–150.
- Herrero, M., Barcia, C., Navarro, J. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst.* 18 (8), 386-404.
- Hikosaka, O., Takikawa, Y., Kawagoe, R. (2000). Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiological Reviews*, 80, 953–978.
- Hödl, A., Hödl, E., Otti, D., Herranhof, B., Ille, E. & Bonelli, R. (2008). Ideomotor limb apraxia in Huntington's disease. A case-control study. *J. Neurol.* 255, 331–339.
- Hödl, A., Hödl, E., Otti, D., Herranhof, B., Ille, R., Bonelli, R. (2008). Ideomotor limb apraxia in Huntington's disease: a case-control study. *J. Neurol.* 255(3), 331-9.
- Hoover, J.E., Strick, P.L. (1999). The organization of cerebellar and basal ganglia outputs to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus type 1. *Journal of Neuroscience*, 19, 1446–1463.
- Jahanshahi, M., Brown, R., Marsden, C. (1992). Simple and choice reaction time and the use of advance information for motor preparation in Parkinson's disease. *Brain*, 115, 539–64.
- Jahanshahi, M., Jones, C., Dirnberger, G., Frith, C. (2006). The substantia nigra pars compacta and temporal processing. *J. Neurosci.* 26, 12266–12273.
- Jankowski, J., Scheef, L., Hüppe, C. & Boecker, H. (2009). Distinct striatal regions for planning and execution novel and automated movement sequences. *NeuroImage*, 44, 1369-1379.
- Jeffrey, J., Cardozo, D. (2004). *Functional neuroanatomy: an interactive text and manual*. New Jersey: Wiley-Liss, cop.
- Jueptner, M., Weiller, C. (1998). A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. *Brain*, 121, 1437–1449.
- Kemp, J., Powell, T. (1970). The cortico-striate projection in the monkey. *Brain*, 93, 525–546.
- Kitai, S., Deniau, J. (1981). Cortical input to the subthalamus: intracellular analysis. *Brain Research*. 214, 411–415.
- Kraft, E., Chen, A., Flaherty, A., Blood, A., Kwong, K., Jenkins, B. (2007). The role of the basal ganglia in bimanual coordination. *Brain Research*, 1151, 62-73.
- Lane, S., Miller, L., Hanft, B. (2000). Toward a consensus in terminology in sensory integration theory and practice: Part 2: Sensory integration patterns of function. *Sensory Integration Special Interest Section Quarterly*, 23.
- Latash M. (2008). *Neurophysiological Basis of Movement*. Second Edition. Human Kinetics: Urbana, IL.
- Leiguarda, R., Merello, M., Balej, J., Starkstein, S., Noguez, M., Marsden, C. (2000). Disruptions of spatial organization and interjoint coordination in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord*, 15, 627–640.
- Lewis, S., Dove, A., Robbins, T. et al. (2004). Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur J Neurosci*, 19, 755–760.
- Marani, E., Heida, T., Lakke, E., Usunoff, K. (2008). *The subthalamic nucleus. Part I: development, cytology, topography and connections*. Berlin: Springer.
- Marsden, C. (1982). The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*, 32, 514–539.
- McNeil, M., Doyle, P. & Wambaugh, J. (2000). Apraxia of speech: A treatable disorder of motor planning and programming. En: Nadeau, S., Rothi, L. & Crosson, B. (Ed). *Aphasia and language: Theory to practice*. New York: Guilford, 221–266.

- Menon, V., Anagnoson, R., Glover, G., Pfefferbaum, A. (2000). Basal ganglia involvement in memory guided movement sequencing. *Neuroreport*, 11(16), 3641-3645.
- Meyer-Luehmann, M., Thompson, J., Berridge, K., Aldridge, J. (2002). Substantia nigra pars reticulata neurons code initiation of a serial pattern: implications for natural action sequences and sequential disorders. *Eur. J. Neurosci.* 16, 1599-1608.
- Middleton, F.A., Strick, P.L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*, 266, 458-461.
- Middleton, F.A., Strick, P.L. (1996). The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 8683-8687.
- Middleton, F.A., Strick, P.L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, 31, 236-25.
- Middleton, F.A., Strick, P.L. (2002). Basal-ganglia 'projections' to the prefrontal cortex of the primate. *Cerebral Cortex*, 12, 926-935.
- Mink, J. (1996). The basal ganglia: focuses selection and inhibition of competing motor programs, *Progress in Neurobiology*, 50, 381-425.
- Monchi, O., Petrides, M., Strafella, A., Worsley, K., Doyon, J. (2006) Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Ann Neurol.* 59, 257-264.
- Nadeau, S. (2007). Gait Apraxia: Further Clues to Localization, *European Neurology*, 58, 142-145.
- Nagao, M., Takeda, K., Komori, T., Isozaki, E. & Hirai, S. (1999). Apraxia of speech associated with an infarct in the precentral gyrus of the insula, *Neuroradiology*, 41, 356-357.
- Nakano, K., Kayahara, T., Tsutsumi, T., Ushiro, H. (2000). Neural circuits and functional organization of the striatum. *J. Neurol*, 247 (Suppl. 5), V1-V15.
- Nambu, A., Tokuno, H., Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience Research*, 43, 111.
- Nauta, W. Mehler, W. (1966). Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain, Res.* 1, 3-42.
- Parent (1986). *Comparative Neurobiology of the Basal Ganglia*. John Wiley & Sons: New York
- Parthasarathy, H., Schall, J., Graybiel, A. (1992). Distributed but convergent ordering of corticostriatal projections: analysis of frontal eye field and supplementary eye field in the macaque monkey. *Journal of Neuroscience*, 12, 4468-4488.
- Petreska, B., Adriani, M., Blanke, O., Billard, A.G. (2007). Apraxia: A review. *Prog. Brain Res.* 164, 61-83.
- Postuma, R., Dagher, A. (2006). Basal ganglia functional connectivity based on a metaanalysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cereb. Cortex*, 16, 1508-1521.
- Pramstaller, P., Marsden, C. (1996) The basal ganglia and apraxia. *Brain*, 119, 319-40.
- Quencer, K., Okun, M., Crucian, G., Fernandez, H., Skidmore, F., Heilman, K. (2007). Limb-kinetic apraxia in Parkinson disease. *Neurology*, 68, 150-1.
- Quencer, K., Okun, M., Crucian, G., Fernandez, H., Skidmore, F. & Heilman, K. (2007). Limb-kinetic apraxia in Parkinson disease, *Neurology*, 68, 150-151.
- Roland, P., Larsen, B., Lassen, N. & Skinhoj, E. (1980a). Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man, *Journal of Neurophysiology*, 43(1), 118-136.
- Roland, P., Skinhoj, E., Lassen, N. & Larsen, B. (1980b). Different cortical areas in man in organization of voluntary movements in extrapersonal space, *Journal of Neurophysiology*, 43(1), 137-150.
- Roy, E. (2000). Apraxia in Diseases of Basal Ganglia, *Movement Disorders*, 15(4), 598-600.
- Roy, E., Saint-Cyr, J., Taylor, A., Lang, A. (1993). Movement sequencing disorders in Parkinson's disease. *Int J Neurosci*, 73, 183-94
- Sarikcioglu, L., Altun, U., Suzen, B., Oguz, N. (2008) The Evolution of the Terminology of the Basal Ganglia, or are they Nuclei? *Journal of the History of the Neurosciences: Basic and Clinical Perspectives*, 17(2), 226-229.
- Sealfon, S., Olanow, C. (2000). Dopamine receptors: from structure to behavior. *Trends in Neurosciences*, 23, s33-s34.
- Shelton, P., Knopman, D. (1991). Ideomotor apraxia in Huntington's disease. *Arch Neurol*, 48, 35-41.
- Smith, Y., Raju, D., Pare, J., Sidibe, M. (2004). The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends in Neurosciences*, 27, 520.
- Stephan, K., Binkofski, F., Halsband, U., Dohle, C., Wunderlich, G., Schnitzler, A., Tass, P., Posse, S., Herzog, H., Sturm, V., Zilles, K., Seitz, R.J., Freund, H. (1999). The role of ventral medial wall motor areas in bimanual co-ordination. A combined lesion and activation study. *Brain*, 122, 351-368.
- Swinnen, S. (2002). Intermanual coordination: from behavioral principles to neural-network interactions. *Nat. Rev., Neurosci.* 3, 348-359.
- Swinnen, S., Wenderoth, N. (2004). Two hands, one brain: cognitive neuroscience of bimanual skill. *Trends Cogn. Sci.* 8, 18-25.
- Takakusaki, K., Habaguchi, T., Ohtinata-Sugimoto, J., Saitoh, K., Sakamoto, T. (2003). Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience*, 119, 293.
- Takakusaki, Saitoh, Harada, Kashiwayangi. (2004). Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors, *Neuroscience Research* 50, 137-151.
- Taniwaki, T., Okayama, A., Yoshiura, T., et al. (2003). Reappraisal of the motor role of basal ganglia: a functional magnetic resonance image study. *J Neurosci.* 23, 3432-3438.
- Tunik, E., Roy, S., Hou, J.C., Grafton, S. (2008). *Basal Ganglia Contribution to the Initiation of Corrective Submovements*. Society for Neuroscience, Washington D.C.
- Turner, R., Anderson, M. (2005). Context-dependent modulation of movement related discharge in the primate globus pallidus. *J. Neurosci.* 25, 2965-2976.
- Utter, A. & Basso, M. (2008). The basal ganglia: An overview of circuits and function, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 333-342.
- van den Heuvel, O., Groenewegen, H., Barkhof, F., Lazeron, R., van Dyck, R., Veltman, D., (2003). Frontostriatal system in planning complexity: a parametric functional magnetic resonance version of Tower of London task. *Neuroimage*, 18, 367-374.
- Weiss, P., Stelmach, G., Hefter, H. (1997). Programming of a movement sequence in Parkinson's disease. *Brain*, 120, 91-102.
- Wheaton, L. Hallet, M. (2007). Ideomotor apraxia: a review. *Journal of the Neurological Sciences*, 260, 1-10.
- Wichmann, T., DeLong, M. (1996). Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 6, 751-758.
- Wilson, S. A. K. (1912). Progressive lenticular degeneration: A familiar nervous system disease associated with cirrosis of the liver. *Brain*, 34, 295-507.
- Wilson, S. A. K. (1928) *Modern Problems in Neurology*. Arnold: London.
- Zadikoff, C., Lang, A. (2005). Apraxia in movement disorders, *Brain*, 128, 1480-1497.