

CORTEZA PREFRONTAL: SUSTRATO DE LAS FUNCIONES MENTALES SUPERIORES

¹Olga Lucía Gaitán Gómez

gaitanol2012@yahoo.com

²Gladis Patricia Aristizábal Hoyos

Recibido: 04/01/2016

Aprobado: 03/02/2016

1. Maestra en Ciencias Biomédicas. Énfasis en Neurociencias.

Universidad Manuela Beltrán, Sede Bogotá, Colombia.

2. Maestra en Enfermería. Enfoque en Educación.

Ayudante de Profesor de Asignatura B. FES Iztacala - UNAM.

Doctoranda en Ciencias en Sistemas de Salud. Instituto Nacional de Salud Pública.

Para citar este artículo:

Gaitán O, Aristizábal G. Corteza prefrontal: sustrato de las funciones mentales superiores. *Cuidarte*. 2016; 5(9): 45-66.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

ARTÍCULO DE ACTUALIZACIÓN

.....
REVISTA ELECTRÓNICA DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMERÍA FESI-UNAM.
Se autoriza la reproducción parcial o total de este contenido,
sólo citando la fuente y su dirección electrónica completas.

CORTEZA PREFRONTAL: SUSTRATO DE LAS FUNCIONES MENTALES SUPERIORES

RESUMEN

La corteza prefrontal humana (CPF), en especial el área 10, poseen tal vez una de las citoarquitecturas y conectividad más interesantes del encéfalo, las funciones adjudicadas por estudios de lesiones en humanos, ablaciones en animales (primates superiores) y estudios de neuroimagen, han permitido identificar su valiosa contribución al comportamiento humano, sin desmeritar la importancia de su aporte en la evolución del hombre como especie dominante de este planeta. Durante las últimas décadas diferentes grupos de investigación han volcado su interés en estas áreas, como consecuencia de su participación en múltiples patologías psiquiátricas (autismo, esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar etc.), pero también por su participación en la concepción de ser humano como persona e individuo que se relaciona y convive en sociedad. Esta zona cortical y en especial el área 10, se ve involucrada en múltiples funciones eminentemente humanas, entre ellas establecimiento de juicios, conceptos de moralidad y ética, ponerse en el lugar de los demás, planeación de metas a corto, mediano y largo plazo, habilidad de soñar despiertos y posicionamiento de la atención, varias de ellas vinculadas a la conciencia del hombre.

Palabras clave: Corteza Prefrontal Humana, Área 10, Funciones mentales superiores.

ABSTRACT

The human prefrontal cortex, especially the area 10, have perhaps one of the most interesting cytoarchitecture and connectivity of the brain, the functions allocated by lesion in humans, animal ablations (higher primates) and neuroimaging studies have identified his valuable contribution to human behavior; without demerit the importance of their contribution to the evolution of man as the dominant species on this planet. During the last decades different research groups have focused their interest in these areas, as a result of their participation in multiple psychiatric disorders (autism, schizophrenia, bipolar disorder, etc.), but also for his participation in the conception of the human being as a person and individual, who relates and lives in society. This cortical region, and especially the area 10, are involved in multiple eminently human functions, including establishment of judgments, concepts of morality and ethics, to take the place of others, planning of short-, medium and long term, ability to daydream and positioning of attention, many of them linked to the consciousness of man.

Keywords: Human Prefrontal Cortex, Area 10, superior cerebral functions.

INTRODUCCIÓN

Casos como el de Phineas Gage un capataz ferroviario que pierde su corteza prefrontal orbitomedial izquierda, como consecuencia de una explosión accidental en 1848, han atraído la atención de los neurocientíficos por décadas; Quienes conocían a Gage mencionan el cambio radical en su personalidad, el surgimiento de un Phineas caprichoso, con pobre planificación, rudo, grosero e impulsivo, fue una sorpresa para quienes lo conocían como un hombre, responsable, dedicado, precavido y empático, de ahí la responsabilidad tan grande que tenía en su trabajo (1-3). Posterior a Gage, han existido múltiples estudios de casos como consecuencias a lesiones de Guerra, tumores, focos epilépticos, enfermedades neurodegenerativas, procesos infecciosos e incluso medidas terapéuticas, como la famosa desfrontalizaciones (leucotomías prefrontales) en pacientes psiquiátricos que padecían patologías como: esquizofrenia, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad crónica, psicosis, etc.; que presentaban fracaso terapéutico previo. Esta psicocirugía se llevo a cabo durante los años 30 y 60 del siglo pasado; Practica que se discontinuó y hoy pertenece al "Hall de la vergüenza en Medicina", dado lo extremo de su intervención, el poco soporte científico para la fecha, las considerables consecuencias en la vida del paciente y el surgimiento de medicamentos antidepresivos y anti psicóticos (4).

El cuidado de estos pacientes representa un reto no sólo para los profesionales de salud sino también para las familias, como consecuencia de las múltiples alteraciones comportamentales, entre ellas: la apatía hacia los demás, depresión, cambios de humor que pueden ir desde la euforia, hasta la hipomanía, con periodos de compulsión, superficialidad y puerilidad. Además, se ha reportado, pobre atención, hiperactividad y déficit en la planeación de las actividades, entre otras. El impacto social, familiar y económico de las lesiones,

enfermedades y alteraciones de la corteza prefrontal es evidente.

Por eso la pregunta de investigación para el desarrollo de esta revisión fue: ¿Cuáles son los últimos hallazgos neuroanatómicos, neuroquímicos y de conectividad en la corteza prefrontal, que dan soporte estructural a las funciones mentales superiores?

El objetivo del trabajo fue el de describir y relacionar el conocimiento neurofisiológico existente sobre la corteza prefrontal y su desempeño en el comportamiento humano. En especial en aspectos como:

- a) La capacidad de los seres humanos de intercambiar la atención y representación mental a gusto, es decir, pasar de reflexionar sobre una idea, sentimiento o conocimiento a responder frente a una necesidad o estímulo externo, todo esto en cuestión de milisegundos.
- b) Ser consecuente con una meta, desarrollar un plan de acción y propósitos a corto y mediano plazo, al tiempo de desarrollar otras actividades con una clara motivación. La consciencia de los actos permite adelantarse a los hechos y visualizar las consecuencias.
- c) Por último, la capacidad de ponerse en el lugar de los demás, adjudicarles emociones, pensamientos, incluso compartirlos. Habilidades sociales que permiten la compasión y solidaridad.

Todas las anteriores, son características de las funciones mentales superiores (5).

Analizar el estado del arte para responder esta pregunta, ofrece una mayor comprensión de esta región cerebral, aporta elementos que permiten indagar en las bases neurobiológicas de los procesos mentales superiores y comportamientos propios del ser humano, además de que contribuyen a

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

formular hipótesis que sustenten las alteraciones y condiciones clínicas patológicas asociadas a los mismos.

Dominar estos aspectos le permiten al enfermero correlacionar y extrapolar sus conocimientos científicos a la práctica clínica, facilitando el desarrollo de un pensamiento crítico y constructivo.

Comprender los últimos hallazgos neuroanatómicos, neuroquímicos y de conectividad de la corteza prefrontal permitirían preparar cuidados acordes a las necesidades del paciente, además de un acompañamiento activo a la familia. Cuidados que resultan específicos al tipo de lesión (por trauma, tumor, neurodegeneración, patología neuropsiquiátrica: autismo, esquizofrenia etc).

METODOLOGÍA

La búsqueda de información se realizó en las bases de datos electrónicas para libros y revistas.

- Las revisiones se obtuvieron de: Annual Reviews & Nature Review Neuroscience.
- Los libros de: Books@Ovid, CRC Net base - Biomedical Science, E-Books Collection EBSCO, Libros de reserva - Editorial McGrawHill, OVID Libros & Access Medicine.
- Los Ensayos Clínicos Controlados de: EBM Reviews Cochrane.
- Los artículos originales y periódicos científicos de: EBSCO, Free Medical Journals, ISI - Web of Science, Journals@ovid, JSTOR, Nature Publishing, OVID, PubMed, REDALYC, SCIELO, Science Direct y SCOPUS.

Se utilizaron como palabra claves: Corteza Prefrontal, Funciones mentales superiores y Área 10 tanto en inglés como en español. El intervalo de publicación oscilo entre 1990 al 2015. Sin embargo,

se encontraron algunos autores cuya trayectoria investigativa y publicaciones en el área, merecían ser tomados en cuenta, a pesar de que excedían las fechas límites. Muchos de estos estudios son considerados "clásicos" y esenciales al hablar de la Corteza cerebral, lóbulo frontal y corteza prefrontal. Entre ellos encontramos a: Vogt (1919), Harlow (1868) (1964), Sanides (1964), Petrides & Pandya, Eslinger (1985), Bachevalier (1986) y Shallice & Morecraft (1991-1993). Fueron criterios de exclusión, primero: artículos cuyos hallazgos fueran redundantes posteriores a una publicación original o cuya metodología no fuera clara. La búsqueda de artículos finalizó en Octubre del 2015.

Para seleccionar los artículos que formarían parte de la revisión, se organizaron según el tipo de estudio (revisión, artículo original, ensayo clínico etc.), posteriormente, se examinó la coherencia de sus objetivos, con la metodología y resultados obtenidos, así como la calidad de sus métodos. Y finalmente se seleccionaron aquellos cuyo aporte al conocimiento respondieron a la pregunta de la investigación.

Se utilizaron fichas bibliográficas para la recolección de la información, en una primera fase se organizaron teniendo en cuenta las características de los hallazgos: neuroanatómicos, neuroquímicos, citoarquitectura, de conectividad y, funciones asociadas a la corteza prefrontal y área 10. Posteriormente se analizaron y relacionaron los datos más relevantes y actuales, para así generar un documento coherente que respondiera a los objetivos.

La estructura del artículo va de lo micro a lo macro, haciendo especial énfasis en los estudios que brindaron luz en las temáticas correspondientes. Se inició con las generalidades de la corteza prefrontal, se continua con la ubicación anatómica y aspectos citoarquitectónicos de importancia; ya que la función guarda estrecha relación con la forma, esto

facilitará al lector contextualizarse. Se enfatizará en la circuitería y neuroquímica cerebral, para finalizar con las funciones asociadas a la corteza prefrontal humana.

CONTENIDO TEMÁTICO

Generalidades

La corteza prefrontal humana se caracteriza por estar compuesta por una serie de áreas asociativas, localizadas en el lóbulo frontal, anterior al surco central, dada su ubicación es el resultado de dos patrones de organización cortical, que se unen en la cara dorsolateral. Esta es una zona cortical extensa a la cual se le han adjudicado muchas de las funciones mentales superiores que el ser humano ha desarrollado y que evolutivamente le ha otorgado ventaja.

Los neurocientíficos han logrado con cierta exactitud asociar funciones con una o más áreas, pero delimitarlas dadas las funciones asociativa de esta corteza no es prudente, ya que su éxito se basa en la interrelación constante de la información que procesan, no sólo entre ellas mismas, sino también con otras zonas cerebrales. De ahí que sus funciones llamen tanto la atención, pues son en su mayoría exclusivas para los seres humanos, como por ejemplo: memoria operativa, planeación, memoria declarativa, adjudicación de valor emocional a las situaciones, entre otras. Pero, tal vez una de las más intrigantes sea la conciencia humana; como verán en el artículo, la habilidad para experimentar y sentir subjetivamente, el auto reconocimiento de sí mismo, y del espacio, el autodomínio, el entendimiento y percepción de los demás, el reconocimiento de las causas y efectos del actuar sobre sí mismo y la comunidad, así como, el desarrollo de la empatía y la compasión, son funciones que van de la mano con la corteza prefrontal en especial con el área 10.

Corteza Prefrontal Humana: criterios definitorios y localización

La Corteza Prefrontal también denominada corteza frontal granular o corteza frontal asociativa, recibe estos nombres dadas sus características de citoarquitectura y conectividad. Incluye la corteza frontal excepto la corteza motora y pre motora (6). Varios autores entre ellos Vogt & Sanides (7,8), fueron los primeros en afirmar que la Corteza Prefrontal en el primate es el resultado del crecimiento y desarrollo de dos patrones de organización, uno de origen en el hipocampo y otro en la corteza olfatoria. El primero, con predominio de células piramidales y de desarrollo en sentido medial-dorsal-lateral; y el segundo de células granulares y desarrollo en sentido ventro-lateral. Por lo tanto, la CPF es un mosaico de regiones que entremezclan sectores con 4 a 6 láminas, entre disgranulares y granulares, y con grados diferentes de diferenciación laminar.

Se han establecido cuatro criterios definitorios para la corteza prefrontal, uno de ellos son las proyecciones talámicas del núcleo dorsomediano, el segundo criterio son las estructuras de las cuales recibe aferencias y eferencias, las primeras son directas del tegmento mesencefálico, el puente, el hipotálamo, la amígdala, el subtálamo y el cerebelo. Las segundas van hacia el hipotálamo, subtálamo, septum, mesencéfalo y puente; además de otras estructuras límbicas como la amígdala, el hipocampo, la corteza entorrinal y la región anterior del giro cíngulo. Al mismo tiempo recibe aferencias regulatorias del locus coeruleus, el área tegmental ventral y los núcleos del rafe ubicados en el tallo cerebral (9-19), (20-25), 45-54.

En el último siglo se han reportado varios mapas citoarquitectónicos en los que se ha hecho referencia a la Corteza prefrontal, uno de ellos fue propuesto por Brodmann entre 1909 – 1912 identificándose 52 áreas cerebrales, (26) él acuñó el término de "área prefrontalis" a una región situada ventromedialmente que incluye las áreas 8, 9, 10, 11,

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

12, 13, 44, 45 y 47, (27) región que en la actualidad salvo pequeñas diferencias es considerada corteza prefrontal y según sus cálculos correspondía al 29% del total de la corteza cerebral en el humano (27).

Posteriormente Ongur & Price en el 2000 realizaron una división arquitectónica de la corteza prefrontal Orbito – Medial utilizando cuatro sujetos postmortem y seis marcadores neuronales (NeuN, Gallyas, Acetilcolinesterasa, Parvalbumina, SMI-32 y Nissl) identificando 23 áreas corticales, las cuales incluían las 21 áreas del macaco y otras dos subdivisiones en las áreas 10 y 32, estas compartían patrones similares de marcación, además de encontrarse ubicadas en el mismo sector en varios cerebros (28).

Entre los hallazgos más relevantes se encuentran la alta similaridad estructural encontrada entre las áreas 12 r, m, l y o del mono y el área 47/12 en el ser humano la cual fue subdividida en cuatro sectores (47/12r, 47/12l, 47/12m, 47/12s), las áreas 11, 13 y 14 fueron subdivididas en 11m, 11l, 13a, 13b, 13m, 13l, 14r, y 14c. La corteza insular agranular que se extiende sobre la superficie orbital limitando con el ramo horizontal del del surco lateral previamente en el ser humano no había sido subdividida, los autores la dividieron en lam, Iapm, lai y Ial; otra característica que mencionan es la expansión de la corteza granular (áreas 25, 32pl, 24a, 24b 32ac) en el polo frontal, hacia la zona caudal, ventral y dorso-anterior al cuerpo calloso. Mientras que para el área 10, la subdivisión 10m en el macaco fue subdividida para el ser humano como 10m (medial) y 10r (rostral), mientras que la 10o (orbital) se renombró como 10p (polar) (29).

Citoarquitectura y flujo de la información

Dombrowski, Hilgetad & colegas, realizaron un estudio cuantitativo para determinar la citoarquitectura de la corteza prefrontal en el macaco Rhesus, y no sólo describirlas individualmente, sino también agruparlas por características similares. La

menor densidad neuronal fue registrada en las áreas mediales 24 y 32, áreas orbitofrontales caudales OPaII y OPro y las mayores fueron encontradas en la parte ventral del giro 8, observándose un aumento progresivo en el número celular desde la región más caudal - orbital a la región más rostro –ventral frontal. La cara medial presenta un aumento conforme se acerca áreas rostrales 10 y 14, a diferencia de lo observado en la cara lateral su aumento fue progresivo hacia la porción ventral del área 8. Dependiendo del número de laminas y su grado de definición, clasificaron las áreas en cuatro categorías: agranulares (tres laminas, eje: OPaII, 24a), disgranular (cuatro laminas, eje: Opro, M25, 13, 32), Eulaminado: corteza granular caracterizada por 6 laminas, se divide en Eulaminada tipo I: corteza granular medial/orbital con un grado moderado de definición laminar (M9, M10, 11, O12) y Eulaminada tipo II: corteza de tipo granular lateral que tiene la mejor definición laminar y diferenciación de lamina IV (8, 30). Esta descripción horizontal permite entender con mayor claridad no sólo el impacto de los patrones de organización cortical en la citoarquitectura de la corteza prefrontal, sino la evolución que presentan las áreas conforme se acercan al polo frontal y superficie lateral. No en vano, como se verá más adelante las áreas eulaminadas tipo I y II serán las que sustenten funciones más complejas, mientras que las granulares y disgranulares participaran en funciones emocionales e instintivas. Entre mayor diferenciación laminar tenga un área cortical, mayor poder de asociación de información tendrá, y las funciones en las que participará serán más complejas y elaboradas.

Al hablar de citoarquitectura debemos tener en cuenta las características morfométricas de las células, existe una relación directa entre la morfología de una neurona y su función en un tejido, por eso es necesario conocer sobre el tamaño, las ramificaciones y el número de espinas dendríticas de las células piramidales. La influencia

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

de la neurona piramidal ubicada en lamina III es imperiosa en la manera como se procesa la información al interior intracolumnar; Por ejemplo en un estudio realizado en 6 tipos de primates vs el ser humano se encontró que la CPF granular del hombre posee un tamaño aproximado de 3,928 mm², un tamaño mayor al registrado para las otras especies, sugiriendo una expansión desproporcional durante la evolución, además posee once veces más espinas que la corteza visual, y 70% más espinas que las otras especies de monos. Esto permite concluir tres cosas: las células piramidales poseen árboles dendríticos complejos con un alto número de espinas dendríticas que reciben aferencias excitatorias (en la mayoría de los casos). Segundo, hay cierto grado de especialización regional y entre especies para las características fenotípicas de las neuronas piramidales; Características definidas por su regulación exigencia y genética. Y tercero, este incremento sugiere un aumento progresivo de la conectividad que a diferencia de las otras especies soportaría procesos cognitivos más elaborados necesarios para la comprensión, planeación y percepción del medio ambiente que nos rodea (31).

Se ha descrito que las áreas asociativas o multimodales como la Corteza Prefrontal presenta una organización cortical vertical denominada columna o módulo cortical, los primeros en describir este arreglo fueron Goldman & Nauta en 1977 (32) definiéndolo como una estructura de 200 a 500 um de 2,5 cm de longitud que se observa en todas las cortezas, posteriormente Bugdee & Goldman-Rakic en 1983 (33) sugirieron que su tamaño es similar entre especies de primates y que no existe un aumento del espesor cortical debido al tamaño cerebral sino un aumento del número de columnas; posteriormente Kritzer & Goldman-Rakic (34) comentan que los circuitos y módulos descritos en la corteza prefrontal dorso lateral del macaco rhesus comparte características similares en organización, pero sus diferencias con otros tipos de corteza (ejemplo: corteza sensorial) radica en la integración

de la información para su función.

Con respecto al flujo de la información interna en este tipo de cortezas, Lewis, Melchitzky & Burgos en el 2002, brindan una propuesta aceptada en la actualidad por el mundo científico.

Ellos sugieren un patrón en el flujo de la información desde la lamina III hacia otras zonas corticales y al interior de la misma, se cree que el sustrato anatómico son las neuronas piramidales de la misma lamina, las cuales mantienen su actividad en los periodos de "espera" en tareas de memoria operativa. Estas células generan tres proyecciones axonales: uno son los axones principales que atraviesan la sustancia blanca y terminan en otras regiones corticales siendo conexiones cortico-corticales o proyecciones de asociación llegando a todas las laminas corticales, los segundos son colaterales axonales de largo alcance cuya orientación es paralela a la superficie pial y atraviesan la sustancia gris siendo proyecciones intrínsecas de más o menos 3 a 4 mm, terminando en lamina I, II y III; en ambos casos finalizan en las espinas dendríticas. Y por último las colaterales axónicas locales que se ramifican a menos de 300 um del cuerpo celular denominadas proyecciones locales, las cuales finalizan en una amplia variedad de neuronas incluyendo las piramidales de lámina V y VI específicamente en el tallo dendrítico y espinas dendríticas. Estas conexiones pueden comunicar grupos de neuronas piramidales con características funcionales similares o integrar información de diferentes modalidades promoviendo una activación recurrente y reciproca necesarias para la memoria operativa, es decir que un grupo particular de neuronas ubicadas en columnas vecinas pueden procesar un mismo tipo de información y mantenerla el tiempo necesario mientras realizan la acción, el pensamiento o emoción requerida, claro, por ser memoria operativa, no dura mucho tiempo, máximo 30 segundos. Estos conjuntos neuronales interconectados pueden formar

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

módulos funcionales discontinuos que sirven para reclutar o coordinar más neuronas piramidales y así llevar a cabo una actividad más compleja (35). Este es el mejor ejemplo de cómo la citoarquitectura y conectividad de una región cerebral son el cimiento estructural del comportamiento humano.

Estas conexiones asociativas y de largo alcance se especializan en la propagación de estímulos excitatorios mientras que las conexiones locales procedentes de lamina III favorecen la propagación de estímulos inhibitorios, al establecer sinapsis sobre las interneuronas Parvalbumina positivas (células en candelabro y en cestas grandes) ubicadas en las láminas II, IIIa y IIIb. Estas consiguen un mayor efecto inhibitorio sobre las neuronas piramidales en comparación a los otros subtipos celulares, dado que sus objetivos postsinápticos son el segmento inicial del axón, el soma y dendritas proximales respectivamente, influenciando así, en la propagación de la excitación a nivel supra e infragranular (35-37).

Lo anterior permite decir que las interneuronas también juegan un rol en la actividad cortical al interior de los módulos corticales, por ejemplo, las células en cesta ejercen inhibición sobre las piramidales (a más de una a la vez y sobre varias columnas al tiempo), lo que significa, que al mismo tiempo un módulo se encuentra "activado", las neuronas ubicadas en las otras direcciones se encuentran inhibidas por la actividad de las interneuronas sobre ellas. En esencia esta interacción piramidales-interneuronas es crítico para la formación de campos de memoria, determinar la actividad neuronal, influenciar el flujo de información temporal y ser el soporte de algunas funciones como la memoria operativa.

Neuroquímica

Se ha reportado desde los años 80-90 la amplia innervación dopaminérgica que recibe la corteza prefrontal del área tegmental ventral, ejerciendo sobre la célula piramidal una acción moduladora,

esto se sugiere gracias a tres hallazgos: primero, la mayoría de los axones dopaminérgicos establecen sinapsis directa sobre los axones cortico-corticales, segundo: las dendritas y espinas distales de las células piramidales poseen una gran cantidad de receptores D1-D5 y tercero: de manera indirecta se influencia la actividad de las neuronas piramidales gracias a las sinapsis dopaminérgicas sobre las interneuronas las cuales poseen receptores D2 y D4 facilitando la inhibición. También se ha reportado que las neuronas piramidales e interneuronas reciben aferencias serotoninérgicas lo cual complementaria el efecto modulador, actuando estas monoaminas de manera sinérgica. Cualquier alteración en la síntesis, liberación, número de sinapsis o receptores pre y postsinápticos de los anteriores neurotransmisores, en los circuitos corticales prefrontales pueden provocar un inadecuada representación mental de una imagen, pensamiento o recuerdo, o la representación del mismo sin un estímulo aferente, desencadenando una pobre integración de la información. Múltiples patologías neuropsiquiátricas se han asociado a una alteración en la tetrada de neurotransmisores (glutamato - gaba - serotonina - dopamina) al interior de la corteza prefrontal, incluso existen hipótesis que argumentan que su alteración se originó en el neurodesarrollo y/o en el periodo de maduración cortical (en las primeras tres décadas de vida), por lo que aun no sabemos con claridad, si lo que vemos en un paciente (signos/síntomas) son la causa o la consecuencia de un daño progresivo y degenerativo tanto neuronal como glial (38-40).

Corteza Prefrontal Humana: conectividad

Para entender la conectividad de las áreas prefrontales, abordaremos este tema desde lo más sencillo a lo más complejo. Primero, Barbas y Rempel-Clower en 1997, comentan por primera vez la reciprocidad existente entre áreas con el mismo origen cortical, este hallazgo complementa uno previo en el cual se sugiere que el patrón de conexiones de un área se encuentra relacionado

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

a su estructura laminar. Es decir, que las cortezas con mayor diferenciación laminar envían sus proyecciones desde laminas superiores (II-III) y terminan predominantemente en laminas profundas (IV-VI) de cortezas menos definidas, al contrario de las proyecciones de áreas menos diferenciadas cuyas proyecciones se originan en laminas profundas y sus axones terminan predominantemente en laminas superficiales de áreas mejor diferenciadas (41). Esto permite concluir dos cosas: la corteza prefrontal se va a comunicar predominantemente con otras áreas que se encuentran igualmente desarrolladas, es decir otras cortezas asociativas multimodales, y segundo, a pesar de existir esta regla, las áreas dejarán algún tipo de información en áreas menos desarrolladas (agranulares, disgranulares) para complementar el proceso mental en curso, por ejemplo: se realiza para adjudicarle algún tinte emocional o motivo a la planeación de una actividad o asociar una emoción particular a un proceso de aprendizaje.

Segundo, la corteza prefrontal se encuentra estrechamente conectada con otras zonas cerebrales, descubrimiento realizado por Catani & col 2012 (42) & Thiebaut de Schotten & col 2012 (43), quienes utilizaron tractografía para construir un atlas de las conexiones del lóbulo frontal en el ser humano y lo compararon con el atlas desarrollado en el macaco. Usaron un programa llamado Deconvolucion esférica de imágenes (Spherical Deconvolution imaging) que tiene la capacidad de identificar y cuantificar la orientación de las diferentes poblaciones de fibras en un voxel. Se identificó en el cerebro del ser humano todas las fibras asociativas grandes (conexiones inter-lóbulos) previamente descritas en el macaco como: el haz del cíngulo, el fascículo longitudinal superior, el fascículo arcuado, el fascículo fronto occipital inferior y el fascículo uncinado. Además, de conexiones de corto alcance al interior del lóbulo frontal, que poseen forma de U y unen giros adyacentes. También se han descrito fibras largas en este lóbulo que conectan giros separados, por ejemplo: el tracto oblicuo frontal y el

tracto polar-orbita frontal (44-46).

Se han sugerido dos tipos de circuitos generales en los cuales la Corteza Prefrontal participa, uno incluye estructuras motoras y otro estructuras límbicas, el primero ubica a la corteza prefrontal junto a la corteza pre-motora y motora primaria en orden jerárquico respectivo, los cuales reciben información relevada por el tálamo de estructuras subcorticales como el puente, la médula, la sustancia negra, el globo pálido y el cerebelo, aportando información motora que se integra al circuito para generar o no una acción y al mismo tiempo ser retroalimentada con el objetivo de ser corregida en el proceso; siendo la corteza prefrontal parte del control motor voluntario. Estas tres cortezas con sus respectivas conexiones subcorticales son la base para la organización de la acción, en un nivel superior la corteza prefrontal organiza de manera global la acción, mientras que a un nivel mas intermedio y bajo la corteza motora se encarga de llevarlo a cabo de manera inmediata o en cuestión de minutos. El otro circuito trabaja en paralelo con el anterior y se encuentra dominado por la corteza prefrontal orbito-medial, conformado por estructuras límbicas (amígdala, hipocampo, hipotálamo, corteza gustatoria, olfatoria y del cíngulo) circuito que participa en el comportamiento emocional, regulación de instintos e interacción social (6).

Aparte de los dos anteriores circuitos, se han establecido dos conexiones mas especificas, un circuito Orbital que incluye la mayoría de áreas ubicadas en la cara basal de lóbulo frontal, relacionando información sensorial (olfato, gusto, visión, somática y límbica) y un circuito medial que incluye en su mayoría áreas ubicadas en la cara medial y algunas orbitales (11m, 13o, 1ai, 12o) que relaciona información visceromotoria, con cierto grado de comunicación entre ambos circuitos. Se ha descrito gracias a marcadores anterogrados y retrógrados, conexiones desde el circuito medial

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

hacia la porción medial del estriado (núcleo caudado medial, núcleo acumbens y putamen ventral) desde ahí salen eferencias hacia el núcleo dorsomediano medial que retroalimentan la actividad de las áreas que conforman el circuito medial. A diferencia del circuito orbital que se proyecta hacia la región central-ventral del estriado que se interconecta con la porción más ventro-medial del dorsomediano terminando en las mismas áreas orbitales donde inicio el circuito (28).

Para terminar el componente estructural vale la pena mencionar una de las preguntas que más ha llamado la atención en los últimos años, que es ¿Por qué el aumento de tamaño del cerebro en el ser humano?, incluso 3 veces más de lo esperado para un primate de su talla. En un estudio realizado por Schoenemann, Sheehan y otros en el 2005 dan respuesta a esta pregunta (47), y se plantean como hipótesis, si ese incremento desproporcional corresponde a la corteza prefrontal. Usando imágenes de resonancia magnética en once primates evaluaron el volumen de la sustancia blanca y gris; encontraron un mayor grado de plegamiento y giros en el ser humano, incluso mayor que el predicho para la corteza en general, además de un aumento alométrico de la sustancia blanca predicha para el ser humano en la corteza prefrontal (48).

Se ha sugerido que el aumento del volumen en una región cortical puede traer implicaciones comportamentales, por lo que, los autores deducen que el aumento del tamaño en la corteza prefrontal traería consecuencias en las habilidades del ser humano; una de ellas sería el lenguaje y la interconectividad del área de Broca's con otras zonas que permitirían explicar la gramática, la sintaxis y el contexto de la información, otra posible habilidad sería la compleja vida social que desarrollaron los homínidos durante su evolución y su capacidad para resolver problemas.

Función asociadas a la Corteza Prefrontal

Se ha relacionado a las áreas de la Corteza Prefrontal Dorsolateral con algunas funciones, como por ejemplo el área 46 y 9/46 participa en el monitoreo y manipulación de las actividades que realiza la memoria operativa, permitiendo que las acciones que se han planeado y se llevan a cabo durante el presente sean constantemente actualizadas al contexto y al objetivo ideado, además de involucrarse en la planeación secuencial de dichas actividades y en la toma de decisiones. Se ha relacionado con la implementación de estrategias para facilitar la memoria, como la organización de la información antes de codificarla y procesarla, al tiempo que verifica y evalúa la información que se trae de la memoria a largo plazo (26, 49, 50).

Se ha observado que lesiones en la corteza prefrontal dorso lateral, medial y ventral de monos ocasiona déficits en el aprendizaje y respuestas condicionadas, memoria operativa y control de funciones ejecutivas respectivamente (51-55).

Las áreas ubicadas en la región orbital y medial participan en la memoria declarativa, en la evaluación de información nueva con el objetivo de regular las respuestas del organismo a la misma, además de involucrarse en el control emocional. Esta región en compañía de otras estructuras límbicas (corteza entorrinal, perirrinal, hipocampo y amígdala) participan en el procesamiento de la memoria declarativa que se ve afectada al lesionarse de manera bilateral esta zona, también se ha reportado una amnesia anterograda pero manteniendo la habilidad de aprendizaje intacta. Se ha evidenciado un detrimento en las actividades que requieren un reconocimiento visual y el recuerdo del mismo, además participa en la regulación de aspectos motivacionales y emocionales relacionados a un nuevo estímulo y asociado a la regulación del comportamiento y respuesta autonómica (visceral y endocrina) (56, 57). Adicionalmente, se ha implicado en procesos motivacionales o en la

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

adjudicación de valor emocional a la información que ingresa, como en el reforzamiento de procesos asociados al tacto, el sabor y el olor, además de involucrarse en la representación asociada actividades de castigo – recompensa (58).

El área 10: fundamental para el desarrollo de habilidades únicas en el ser humano

El área 10 pertenece a la CPF humana, posee un volumen de aproximadamente 14 cm³, siendo la más grande de todos los homínidos y corresponde a 1.2% del total del volumen cerebral. Sus láminas supragranulares poseen la mayor amplitud relativa con un 53% vs las infragranulares con un 40%. Esto último permite sugerir que el área presenta mayores conexiones asociativas intra e interhemisféricas que conexiones cortico-subcorticales. Se ha estimado que esta área presenta un estimado de 254.4 millones de neuronas para el hombre, un número mucho mayor para los registrados en otros homínidos que varía entre 8 y 64 millones. Estas características permiten deducir que el área 10 presenta un incremento del tamaño (desproporcionado) durante la evolución de los homínidos acompañado de un aumento de las conexiones con otras áreas supramodales (59).

Citoarquitectura

Las neuronas piramidales localizadas en la lamina III del área 10 poseen una mayor cantidad de ramificaciones y espinas dendríticas, lo cual soportaría la habilidad de la corteza prefrontal para mantener la información relevante aún en presencia de distractores. Esta actividad no sería posible sin la regulación que ejercen las Interneuronas Gabaérgicas en estos sectores (60, 61).

Conectividad

Hablemos un poco más sobre el área 10, esta se encuentra conectada de manera recíproca, predominantemente con su área homóloga contralateral y con sus áreas vecinas (áreas 9, 46, 47/12, 11 y 32). También se han reportado conexiones abundantes con otras áreas más caudales

del frontal de las tres superficies cerebrales (áreas 8 y 44-45 lateralmente, áreas 24 y 25 medialmente, y áreas 13 y 14 orbitalmente).

El área 10 establece conexiones con diversas estructuras subcorticales, como algunos de los núcleos del tálamo, entre ellos el dorsomediano, el núcleo anterior y ventral anterior que se conecta con la porción dorsolateral y ventral del área 10, mientras que del núcleo pulvinar recibe proyecciones de la porción dorsal y medial; estas conexiones con el tálamo son recíprocas. Estas mismas regiones frontopolares reciben proyecciones del hipotálamo, de la sustancia gris periacueductal y de los núcleos Basales de Meynert y en menor medida de la Banda Diagonal de Broca. El área 10 sólo recibe algunas aferencias de las estructuras límbicas mencionadas, pero no envía proyecciones directas a ellas, a diferencias de otras áreas prefrontales mediales y orbitales más caudales (62-68).

Como se puede observar en esta revisión de las conexiones del área 10, ésta es un área que establece conexiones recíprocas con otras áreas multimodales y supramodales, en particular del lóbulo frontal, y recibe o genera poca o ninguna influencia de estructuras sensoriales, motoras y límbicas (64, 67, 69-71).

Funciones asociada al área 10 de la CPF:

La capacidad que tenemos los seres humanos de intercambiar nuestra atención y representación mental a gusto, es decir, pasar de reflexionar una idea, sentimiento o conocimiento a responder frente a una necesidad o estímulo externo, todo esto en cuestión de milisegundo.

Ser consecuente con una meta, desarrollar un plan de acción y propósitos a corto y mediano plazo, al tiempo que desarrollamos otras actividades con una clara motivación. La consciencia de nuestros propios actos nos permite adelantarnos a los hechos y visualizar las consecuencias.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

Por último, la capacidad de ponernos en el lugar de los demás, adjudicarles emociones, pensamientos, incluso compartirlos. Habilidades sociales que permiten la compasión y solidaridad.

Se le han adjudicado al área 10 diversas funciones, entre ellas ser el sustrato que permite la organización del contenido mental, la creatividad, el lenguaje, la expresión artística y la planeación de acciones a futuro, por supuesto a través de sus conexiones con otras áreas prefrontales. Se ha asociado con el interés y la motivación al realizar una actividad y ser responsable de algunas habilidades cognitivas superiores como la coordinación del pensamiento orientado e independiente de los estímulos, la extracción del significado a las experiencias vividas, la introspección, la divagación mental, la Teoría de la Mente y la evaluación de estados mentales propios y ajenos (8, 58, 72-76). También se le ha vinculado con la memoria operativa, principalmente con el control de la información interferente y el mantenimiento de las metas durante la ejecución de tareas alternas.

De las funciones adjudicadas a la corteza rostral prefrontal (Área 10 de Brodman), una de ellas es explicada en la teoría de la compuerta, hipótesis conformada por dos ideas básicas: una de ellas refiere que diferentes formas de cognición son generadas por experiencias percibidas por medio de los sentidos, mientras que la otra idea argumenta que un proceso cognitivo puede ser independiente de aferencias (por ejemplo: pensamientos, soñar, mente pensante o errante, mentalización e introspección). Ambos tipos de conocimientos generan representaciones mentales a nivel central y hacen parte de lo que algunos autores han denominado un "sistema" supervisor de la atención, que alterna el flujo de la información, funcionando como una "compuerta" entre el contenido mental interno y el contenido que surge de la interacción con el mundo exterior. Siendo la región más antero-medial-rostral de la corteza prefrontal la más activa cuando se

realizan actividades orientada por estímulos (por ejemplo: observar algo) y la región latero-rostral de la corteza prefrontal la más crucial en actividades independientes de estímulos (por ejemplo: planear una acción). Además se ha reportado la participación de esta área en la transición entre el procesamiento cognitivo independiente del estímulo y el proceso cognitivo orientado por estímulos. Esta habilidad de intercambiar el foco de la atención permite la exploración de situaciones complejas, la organización de las acciones para metas futuras y la elección de un comportamiento cuando el estímulo es nuevo o cuando se han generado varias opciones a un mismo estímulo (58), (77).

En otras tareas en la que se ha visto activación de la corteza prefrontal rostral en estudios de neuroimagen es en la recuperación de la memoria episódica (memoria relacionada con procesos autobiográficos) y en la memoria prospectiva (aquella que mantiene las intenciones y planes de acción a futuro). Varios autores han sugerido que la principal función de esta zona es la integración de diversos tipos de información con el objetivo de alcanzar una meta, permitiendo al mismo tiempo diversificar la atención para mantener en mente propósitos a corto y largo plazo, mientras se realiza una actividad (78, 79).

Estudios de pacientes con lesiones en la corteza prefrontal rostral han mostrado que éstas no causan un deterioro cognitivo pero sí genera un impedimento en la iniciación y desarrollo de las actividades, especialmente si son varias al mismo tiempo, ya que requieren cierta concentración para mantener una idea y reflexionar en ella mientras se interacciona con el mundo exterior. De esta manera, se ha observado deterioro en dos clases de situaciones: a) en aquellas que requieren organización de las acciones con antelación, para así, optar por el curso de acción más adecuado para cumplir un objetivo; y b) en situaciones en las que se requiere autodeterminación para mantener la

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

atención constante en una meta (78, 80-82). Sin embargo, estos pacientes conservan gran parte de sus habilidades de lenguaje, cognitivas, sociales, de percepción, funciones ejecutivas y de memoria retrospectiva (83-86).

Esta dificultad en el desarrollo de varias tareas al tiempo parece estar relacionada con el deterioro para ejecutar acciones planeadas previamente, por lo que se asocian las lesiones del área 10 con un detrimento en la memoria prospectiva. Gracias a estudios de neuroimagen (87, 88), se han sugerido que el área 10 (porción lateral) puede estar más involucrada en el mantenimiento de la "intención" que en la ejecución de la acción. Mientras que la porción medial se encuentra más activa en condiciones en las cuales aun se está realizando la acción, es decir, cuando el sujeto debe responder de manera oportuna al cambio. Esto permite decir que la CPF rostral lateral y medial soporta un sistema de atención que responde a los cambios del medio en tiempo real y a las tareas que se tienen en mente para realizar en el futuro (77, 80, 82).

Otra función atribuida al área 10 es el proceso de la meta cognición, el cual consiste en la reflexión sobre los propios pensamientos de manera consciente y controlada. Esta autorregulación explicaría la capacidad de aprendizaje del ser humano, además de la habilidad en comprender y atribuir pensamientos e intenciones a otro individuo (81, 83, 89, 90).

Ramnani & Owen (58), también estudiaron las funciones de la corteza prefrontal y sugirieron tres funciones. La primera, explica un modelo de recuperación de la información, el cual requiere de un estado cognitivo apropiado, además de un estímulo externo "clave" que facilite recordar la información, haciendo de este un pensamiento consciente que se mantiene durante el desarrollo de una tarea, y así llevarla a cabo con éxito. Esta interrelación y recuperación de datos mientras se

mantiene la atención en una actividad requiere la participación de varios sectores corticales entre ellos la región anterior del cíngulo, la corteza frontal ventro-lateral y dorsolateral. Lesiones en el área 10 o en alguna de estas otras zonas han mostrado un deterioro en los mecanismos de recuperación y reconocimiento de los recuerdos (91).

La segunda función sugerida es la "diversificación y reubicación de la atención", actividad llevada a cabo por la corteza frontopolar medial. Esta habilidad permite mantener en mente las metas mientras se explora y se consiguen metas secundarias, lo que hace necesario la vinculación de la memoria operativa y la prospectiva. Por lo tanto, la diversificación de la atención entre tareas permite mantener la información presente mientras se obtienen subtareas y se retorna a la tarea principal. Esto constituye una actividad cognitiva compleja e involucra adicionalmente planeación, resolución de problemas, toma de decisiones e intercambio del foco de atención (92, 93).

La tercera función adjudicada al área 10 por Ramnani & Owen [(58)], es la integración y relación del conocimiento, es decir, el considerar de manera simultánea las múltiples relaciones entre los objetos y pensamientos, permitiendo un razonamiento más complejo para generar una conclusión (94, 95).

DISCUSIÓN

Las funciones correspondientes a las funciones mentales superiores encuentran soporte anatómico en las neuronas e interneuronas de la CPF humana, las cuales se originan, migran y maduran en circuitos especializados según el área a la que pertenecen; su compleja estructura dendrítica y axonal determinara sus propiedades biofísicas, impactando en su funcionalidad y plasticidad.

Melchirzky, Gonzalez-Burgos, Barrionuevo &

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

Lewis en el 2001 propusieron un modelo funcional que describe la conectividad de las laminas supragranulares de la CPF del mono, válido también para el ser humano, en él resaltan las conexiones asociativas excitatorias de las células piramidales al interior, y entre módulos funcionales. A esta conectividad se debe la actividad recurrente de las células piramidales, entre módulos adyacentes que relacionan el mismo tipo de información, permitiendo así, la codificación de los datos necesarios para llevar a cabo tareas en un futuro inmediato, ejemplo: la memoria operativa, planificación, autoreflexión etc. También sugieren que existe un reclutamiento de las interneuronas, específicamente las células en candelabro reduciendo la activación de los módulos que codifican información irrelevante para la tarea en desarrollo. Esto permite concluir que el árbol axónico de las células en candelabro (250-300 um - intracolumnares) favorece la regulación de las aferencias de las células piramidales al interior de un módulo funcional. Otra estrategia para controlar la actividad de las neuronas piramidales de la lamina III, es por medio de las interneuronas (doble bouquet, bipenachadas etc.) las cuales ejercen un control inhibitorio intralaminar, favoreciendo la retroalimentación negativa sobre el propio módulo que inició la actividad (36, 37). Esto significa desde el punto de vista funcional que las neuronas y conexiones de esta zona cerebral están creadas para procesar y mantener en vivo información relevante para un proceso cognitivo específico, es decir, mantener activa en la memoria, una información que ingresa del ambiente externo o que es evocada internamente (recuerdo). También es posible, una mezcla de ambos tipos de información para crearse una representación de ello.

Las neuronas de la corteza prefrontal especialmente las de la porción dorsolateral se caracterizan por presentar una actividad tónica y mantenerla durante periodos denominados de "espera o retardo" entre los estímulos y la acción, esto permitiría mantener en memoria la información

relevante para la acción que se lleva a cabo; tal vez las características fenotípicas de las neuronas piramidales (mayor ramificaciones y número de espinas dendríticas) ubicadas en las laminas III soportarían la habilidad de la corteza prefrontal para mantener la información relevante aun en presencia de distractores. Habilidad necesaria para mantener en memoria un número, dirección y/o acción requerida a corto plazo (memoria operativa).

Las áreas prefrontales incluida el 10 recibe aferencias de varios tipos de fibras cortico-corticales tanto largas como cortas, entre ellas las primeras encontramos: el fascículo uncinado, el fronto-occipital, el longitudinal superior y el arcuado, y entre las conexiones de corto alcance se han identificado el tracto oblicuo frontal y el tracto polar-orbita frontal. Todas las anteriores facilitando la unificación de diversas modalidades de información en un mismo tiempo y espacio, permitiendo así, que se lleven a cabo funciones de integración, esenciales para la planificación motora y/o cognitiva, el procesamiento de información tanto interna como externa y la racionalización.

Esta dificultad en el desarrollo de varias tareas al tiempo parece estar relacionada con el deterioro para ejecutar acciones planeadas previamente, por lo cual es asociado con un detrimento en la memoria prospectiva; gracias a estudios de neuroimagen (87, 88) que han sugerido que el área 10 (porción lateral) puede estar más involucrada en el mantenimiento de la "intención" que en la ejecución de la acción. Mientras que la porción medial se encuentra más activa en condiciones en las cuales aun se está realizando la acción, es decir, cuando el sujeto debe responder de manera oportuna al cambio. Esto permite decir que la CPF rostral lateral y medial soporta un sistema de atención que responde a los cambios del medio en tiempo real y a las tareas que se tienen en mente para realizar en el futuro (77, 80, 82).

Existen varios reportes en la literatura de

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

lesiones en el área 10 en seres humanos (84-86), además de estudios experimentales para evaluar en ellos el desempeño de varias funciones, estas pruebas son el Test de Múltiples Recados en el cual los participantes debían realizar una serie de compras en un lugar no conocido siguiendo un grupo de reglas (ejemplo: gastar la menos cantidad de dinero posible), la prueba de los seis elementos permite imitar ciertas características de la prueba anterior pero al interior del laboratorio siguiendo un conjunto de reglas (ejemplo: no iniciar la subtarea A antes que la B), con un tiempo límite de 15 minutos, el cual es insuficiente para llevar a cabo la actividad (85, 96). La prueba de Greenwich está conformada por tres tareas que deben ser llevadas a cabo en menos de 10 minutos siguiendo una serie de instrucciones que son evaluadas previamente al inicio del test, además se interroga cuál será el plan de desarrollo revisándose que tan apropiado es (86). Encontrando que un sujeto con remoción completa de la corteza prefrontal rostral (Área 10) presenta deterioro en el desarrollo de las actividades, especialmente cuando no hay un curso de acción claro y la persona debe decidir según la situación el más óptimo, además de llevar a cabo varias tareas al mismo tiempo, terminando en un desorden que impacta en el desempeño laboral del individuo; sin embargo la persona conserva gran parte de sus habilidades de lenguaje, cognitivas, sociales, de percepción, funciones ejecutivas y de memoria (retrospectiva) (83).

Otra función atribuida al área 10 es el proceso de meta cognición, el cual consiste en la reflexión sobre los propios pensamientos de manera consciente y controlada, esta autorregulación explicaría la capacidad de aprendizaje del ser humano, además de la habilidad en comprender y atribuir pensamientos e intenciones a otro individuo. El denominado "modo por defecto" también es otra de las funciones asignadas a esta área, consiste en la actividad cerebral existente a los pocos segundos de haber despertado, en el cual no se ha iniciado

ningún tipo de tarea que requiera atención, siendo esa "evaluación" rápida del estado general externo e interno del individuo a lo que se define como un estado basal de actividad (81, 83, 89, 90).

El Razonamiento hace parte del "comportamiento ejecutivo" y es considerado esencial en la adaptabilidad del ser humano frente a las situaciones, se ha descrito que es soportado por los circuitos en región parietal - frontal y conforme aumenta la dificultad se reclutan más. En los últimos años, varios autores han adicionado que el control de las funciones ejecutivas en especial las que incluyen funciones mentales superiores son apoyadas por conexiones en el lóbulo frontal porción dorsal y anterior (51, 58, 97-101).

En un estudio publicado por Hampshire, Thompson, John Duncan and Adrian M. Owen 2010 (102) usaron Resonancia Magnética Funcional para examinar las relaciones entre razonamiento, control ejecutivo y función fronto-parietal cuando se realizan dos tareas nuevas de razonamiento no verbal, encontrando que el lóbulo frontal es funcionalmente heterogéneo, pero con una organización jerárquica y sus diferentes porciones soportan los aspectos ejecutivos. Finalmente sugieren que el giro frontal inferior y su extremo posterior controlan la atención y el comportamiento en un nivel más concreto mientras la porción más antero-dorsal, el giro frontal medio y la corteza parietal posterior soporta los procesos de alto nivel de complejidad, abstracción y relación. Otra región reportada fue la corteza prefrontal rostro-lateral inferior izquierda localizada anterior al giro frontal inferior, la cual se recluta cuando se incrementa actividades de razonamiento análogo, sugiriendo esta región como un sistema especializado al interior del lóbulo frontal, la activación de esta región se incrementa conforme se aumenta las relaciones simultáneas entre los datos evaluados y se ha asociado con soportar estados mentales abstractos, otra zona reportada es el giro frontal superior

izquierdo el cual también es sensible a demandas de razonamiento análogo (103-105).

Existen algunos vacíos en el conocimiento que vale la pena mencionar, a nuestro parecer tres, se roban la atención. El primero, es la respuesta al, ¿por qué no se han encontrado asimetrías en otras áreas prefrontales?, como sí sucede con el área motora de Broca. Nuestra investigación nos permite sugerir, que el llevar a cabo habilidades tan complejas del comportamiento humano, requiere una gran cantidad de masa cortical que trabaje en conjunto, además de ser cortezas con una tendencia eulaminada y un proceso de maduración largo en el desarrollo del ser humano. De ahí, que pensemos que la búsqueda de asimetrías deba realizarse en características más citomorfológicas y microestructurales (subtipos de receptores, ramificaciones dendríticas, distribución de las espinas y sinapsis).

Segundo, la siguiente observación, no corresponde a un vacío en el conocimiento, sino a unas de las principales limitaciones metodológicas a la hora de estudiar la corteza prefrontal, que consideramos influye en estos vacíos.

Es necesario seguir intentando conseguir y ampliar los bancos de cerebros de sujetos con patologías neuropsiquiátricas, en diferentes estadios de la enfermedad. Ésta es tal vez, uno de los factores externos que más influencia el proceso de investigación a la hora de estudiar cerebros post mortem. Debido a que en algunos países se encuentran bajo custodia los cuerpos y no es posible su abordaje; la situación se complica cuando analizamos otras variables como, encontrar sujetos puros, cuyas patologías mentales no finalicen o se confundan con otras, además, de tener en cuenta la causa de muerte, el tiempo post mortem, la adherencia al tratamiento farmacológico y psicoterapéutico, el consumo de sustancias psicoactivas y la influencia del ambiente en el individuo.

Lo anterior nos lleva a otra observación, en la

actualidad se han dado a conocer casos de patologías asociadas a la corteza prefrontal, que antes sólo se evidenciaban en la adolescencia y/o adultez, como es la esquizofrenia y trastornos bipolar en edades tempranas. Aclaramos, en niños no se utilizan estos diagnósticos psiquiátricos, porque gran parte de las zonas cerebrales que constituyen la personalidad no se encuentran aun desarrolladas, por lo que sólo se "sugieren" los criterios diagnósticos y de manera muy discreta se insinúan. Sin embargo, la existencia de estos casos, y lo ya reportado en la literatura sobre la sospecha de alteraciones en el neurodesarrollo en estas patologías, nos hace preguntarnos ¿en qué fase del desarrollo pre y postnatal ocurrió algo malo? Estudiar cerebros de fetos o infantes sanos o no, es aun más difícil que en un adulto. Pero es necesario, si queremos saber que es lo normal, para compararlo con lo anormal.

Estamos observando un cerebro que es la consecuencia de muchos intentos de él, por sobrellevar la noxa o etiología endógena que desencadenó la enfermedad, y es la responsable de las manifestaciones psico-físicas en la persona, o esa es la causa. La pregunta qué le sigue, es, ¿hace cuánto ese cerebro lleva intentando remediar la situación? Y si estos mecanismos de plasticidad y regeneración fueron suficientes y hasta que punto.

El paciente con compromiso en CPF por trauma severo, tumor avanzado o herida por arma de fuego, suele ser un reto para el profesional de enfermería, desde su ingreso a urgencias requiere un manejo en unidades cuidado intensivo o intermedio, monitorización hemodinámica y neurológica continua y valoración e intervención por múltiples especialidades (neurocirugía, maxilofacial, plástica etc). Posterior a la estabilización del paciente y recuperación de la consciencia en aquellos en los que es posible una intervención quirúrgica, viene la fase de rehabilitación y educación familiar, y personal, pues la persona que solían conocer, ya no existe.

Esto es verdaderamente difícil de afrontar

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

para la mayoría de los familiares y amigos, debido a que deben conciliar una imagen y recuerdo ya conocido, con una completa y nueva personalidad. El enfermero debe encontrarse actualizado para saber qué consecuencias físicas y psíquicas afrontará en el proceso de recuperación del paciente, y entenderá el por qué de sus comportamientos y, qué puede esperar de él en su autocuidado, adherencia al tratamiento y vinculación familiar y laboral.

CONCLUSIONES

La corteza prefrontal es un mosaico de cortezas conformada por áreas con diferentes grados de diferenciación laminar y origen cortical. Con una amplia conectividad soportada por láminas supragranulares de mayor espesor, cuyas fibras se unen a fascículos y tractos que cruzan los hemisferios comunicando esta zona con otras áreas asociativas multimodales.

Sus características citoarquitectónicas y neuroquímicas particulares le permiten soportar funciones como la memoria declarativa, operativa, adjudicarle valor emocional a la información aferente, organización y planificación de metas futuras y la elección de la mejor secuencia de acción cuando se deba llevar a cabo una acción nueva o escoger una cuando se generan varias opciones. La motivación y la integración de diversos tipos de información con el objetivo de alcanzar una meta es tal vez la principal función del área 10, perteneciente a la corteza prefrontal, acciones que hacen parte de las funciones mentales superiores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harlow JM. Recovery from the passage of an iron bar through the head. *Publ. Mass. Med. Soc.* 1868.
2. Blumer DaB, D. F. Personality changes with frontal and temporal lobe lesions. *Psychiatric Aspects of Neurological Disease*. New York; 1975.
3. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*. 1994;264(5162):1102-5.
4. Asenjo A, Horvitz, Isaac, Vergara, Adriana, & Contreras, Mario. La lobotomía prefrontal como tratamiento de algunas psicosis. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 49(3), 225-240.2011.
5. P. OD. Conciencia y metacognición. *Avances en Psicología Latinoamericana* 23: 77-89; 2005.
6. Joaquín M F. Chapter 2 - Anatomy of the Prefrontal Cortex. *The Prefrontal Cortex (Fourth Edition)*. San Diego: Academic Press; 2008. p. 7-58.
7. Vogt CaV, O. Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J. Psychol. Neurol*; 1919. p. 279-462.
8. Sanides F. The cyto-myeloarchitecture of the human frontal lobe and its relation to phylogenetic differentiation of the cerebral cortex. *J. Hirnforsch.*; 1964. p. 269 - 82.
9. Freeman W, Watts JW. The thalamic projection to the frontal lobe. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1948;27 (1 vol.):200-9.
10. Mclardy T. Thalamic projection to frontal cortex in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1950;13(3):198-202.
11. Pribram KH, Chow KL, Semes J. Limit and organization of the cortical projection from the medial thalamic nucleus in monkey. *J Comp Neurol*. 1953;98(3):433-48.
12. Tanaka D. Thalamic projections of the dorsomedial prefrontal cortex in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Brain Res*. 1976;110(1):21-38.
13. Tanaka D. Projections from orbitofrontal cortex to mediodorsal thalamic nucleus in the dog. *Brain Res*. 1977;131(2):356-61.
14. Kievit J, Kuypers HG. Organization of the thalamo-cortical connexions to the frontal lobe in the rhesus monkey. *Exp Brain Res*. 1977;29(3-4):299-322.
15. Goldman-Rakic PS, Porrino LJ. The primate mediodorsal (MD) nucleus and its projection to the frontal lobe. *J Comp*

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

- Neurol. 1985;242(4):535-60.
16. Walker AE. An experimental study of the thalamocortical projection of the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*; June 1936. p. 1-39.
 17. Walker AE. An experimental study of the thalamocortical projection of the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*; 1936. p. 1-39.
 18. Walker AE. The medial thalamic nucleus: A comparative anatomical, physiological and clinical study. *The Journal of Comparative Neurology*; 1940. p. 87-115
 19. Akert K. Comparative anatomy of frontal cortex and thalamofrontal connections. McGraw-Hill, ed. New York, NY: In: J. M. Warren and K. Akert (eds), *The Frontal Granular Cortex and Behavior*; 1964. p. 372 - 96.
 20. Nauta WJ. Neural associations of the frontal cortex. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1972;32(2):125-40.
 21. Jacobson S, Trojanowski JQ. Prefrontal granular cortex of the rhesus monkey. I. Intrahemispheric cortical afferents. *Brain Res*. 1977;132(2):209-33.
 22. Jacobson S, Trojanowski JQ. Prefrontal granular cortex of the rhesus monkey. II. Interhemispheric cortical afferents. *Brain Res*. 1977;132(2):235-46.
 23. Barbas H, Mesulam MM. Cortical afferent input to the principalis region of the rhesus monkey. *Neuroscience*. 1985;15(3):619-37.
 24. Barbas H, Pandya DN. Architecture and intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1989;286(3):353-75.
 25. Jay TM, Witter MP. Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J Comp Neurol*. 1991;313(4):574-86.
 26. Brodmann K. Resumen del libro de "teoría de la localización comparativa de la corteza cerebral" expuesta en sus principios en base a la estructura celular. Buenos Aires: Revista Argentina de Neurocirugía; 2010.
 27. Joaquín M F. Chapter 1 - Introduction. *The Prefrontal Cortex (Fourth Edition)*. San Diego: Academic Press; 2008. p. 1-6.
 28. Öngür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex*. 2000;10(3):206-19.
 29. Öngür D, Ferry AT, Price JL. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *The Journal of Comparative Neurology*. 2003;460(3):425-49.
 30. Dombrowski SM, Hilgetag CC, Barbas H. Quantitative architecture distinguishes prefrontal cortical systems in the rhesus monkey. *Cereb Cortex*. 2001;11(10):975-88.
 31. Elston GN, Benavides-Piccione R, Elston A, Zietsch B, Defelipe J, Manger P, et al. Specializations of the granular prefrontal cortex of primates: implications for cognitive processing. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2006;288(1):26-35.
 32. Goldman PS, Nauta WJ. Columnar distribution of cortico-cortical fibers in the frontal association, limbic, and motor cortex of the developing rhesus monkey. *Brain Res*. 1977;122(3):393-413.
 33. Bugbee NM, Goldman-Rakic PS. Columnar organization of corticocortical projections in squirrel and rhesus monkeys: similarity of column width in species differing in cortical volume. *J Comp Neurol*. 1983;220(3):355-64.
 34. Kritzer MF, Goldman-Rakic PS. Intrinsic circuit organization of the major layers and sublayers of the dorsolateral prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1995;359(1):131-43.
 35. Lewis DA, Melchitzky DS, Burgos GG. Specificity in the functional architecture of primate prefrontal cortex. *J Neurocytol*. 2002;31(3-5):265-76.
 36. Lewis DA, Melchitzky DS, Burgos GG. Specificity in the functional architecture of primate prefrontal cortex. *J Neurocytol*. 2002;31(3-5):265-76.
 37. Melchitzky DS, Lewis DA. Pyramidal neuron local axon terminals in monkey prefrontal cortex: differential targeting of subclasses of GABA neurons. *Cereb Cortex*. 2003;13(5):452-60.
 38. Goldman-Rakic PS. Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;769:71-83.
 39. Fuster JnM. Network memory Trends in neurosciences 1997. p. 451-9.
 40. Gonzalez-Burgos G, Kroener S, Seamans JK, Lewis DA, Barrionuevo G. Dopaminergic Modulation of Short-Term Synaptic Plasticity in Fast-Spiking Interneurons of Primate Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Journal of Neurophysiology*. 2005;94(6):4168-77.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

41. Barbas H, Rempel-Clower N. Cortical structure predicts the pattern of corticocortical connections. *Cereb Cortex*. 1997;7(7):635-46.
42. Catani M, Dell'acqua F, Vergani F, Malik F, Hodge H, Roy P, et al. Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*. 2012;48(2):273-91.
43. Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Valabregue R, Catani M. Monkey to human comparative anatomy of the frontal lobe association tracts. *Cortex*. 2012;48(1):82-96.
44. Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(18):10422-7.
45. Oishi K, Zilles K, Amunts K, Faria A, Jiang H, Li X, et al. Human brain white matter atlas: identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter. *Neuroimage*. 2008;43(3):447-57.
46. Lawes IN, Barrick TR, Murugam V, Spierings N, Evans DR, Song M, et al. Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *Neuroimage*. 2008;39(1):62-79.
47. Schoenemann PT, Sheehan MJ, Glotzer LD. Prefrontal white matter volume is disproportionately larger in humans than in other primates. *Nat Neurosci*. 2005;8(2):242-52.
48. Rilling JK, Insel TR. The primate neocortex in comparative perspective using magnetic resonance imaging. *J Hum Evol*. 1999;37(2):191-223.
49. Campbell AW. *Histological Studies on the Localization of Cerebral Function*. Cambridge: Cambridge University Press; 1905.
50. Vogt O. Über strukturelle Hirnzentra, mit besonderer Berücksichtigung der strukturellen Felder des Cortex pallii. *Anat. Anz Journal*; 1906. p. 74 – 114.
51. Petrides M. Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2005;360(1456):781-95.
52. Petrides M, Pandya DN. Association fiber pathways to the frontal cortex from the superior temporal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1988;273(1):52-66.
53. Petrides M. Nonspatial conditional learning impaired in patients with unilateral frontal but not unilateral temporal lobe excisions. *Neuropsychologia*. 1990;28(2):137-49.
54. Petrides M. Frontal lobes and behaviour. *Curr Opin Neurobiol*. 1994;4(2):207-11.
55. Petrides M. Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing. Evidence from neuroimaging studies. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;769:85-96.
56. Bachevalier J, Mishkin M. Visual recognition impairment follows ventromedial but not dorsolateral prefrontal lesions in monkeys. *Behav Brain Res*. 1986;20(3):249-61.
57. Petrides M. The orbitofrontal cortex: novelty, deviation from expectation, and memory. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1121:33-53.
58. Ramnani N, Owen AM. Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(3):184-94.
59. Semendeferi K, Armstrong E, Schleicher A, Zilles K, Van Hoesen GW. Prefrontal cortex in humans and apes: a comparative study of area 10. *Am J Phys Anthropol*. 2001;114(3):224-41.
60. Jelinek HF, Elston GN. Pyramidal neurones in macaque visual cortex: Interareal phenotypic variation of dendritic branching patterns. *Fractals*. 2001;09(03):287-95.
61. Elston GN, Jelinek HF. Dendritic branching patterns of pyramidal cells in the visual cortex of the new world marmoset monkey, with comparative notes on the old world macaque monkey. *Fractals*. 2001;09(03):297-303.
62. Petrides M, Pandya DN. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci*. 1999;11(3):1011-36.
63. Morecraft RJ, Van Hoesen GW. Frontal granular cortex input to the cingulate (M3), supplementary (M2) and primary (M1) motor cortices in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1993;337(4):669-89.
64. Bachevalier J, Meunier M, Lu MX, Ungerleider LG. Thalamic and temporal cortex input to medial prefrontal cortex in rhesus monkeys. *Exp Brain Res*. 1997;115(3):430-44.
65. Kondo H, Saleem KS, Price JL. Differential connections of the temporal pole with the orbital and medial prefrontal networks in macaque monkeys. *J Comp Neurol*. 2003;465(4):499-523.
66. Hackett TA, Stepniewska I, Kaas JH. Prefrontal connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

- Brain Res. 1999;817(1-2):45-58.
67. Ghashghaei HT, Barbas H. Neural interaction between the basal forebrain and functionally distinct prefrontal cortices in the rhesus monkey. *Neuroscience*. 2001;103(3):593-614.
 68. Barbas H, De Olmos J. Projections from the amygdala to basoventral and mediodorsal prefrontal regions in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1990;300(4):549-71.
 69. Ferry AT, Ongür D, An X, Price JL. Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys: evidence for an organization related to prefrontal networks. *J Comp Neurol*. 2000;425(3):447-70.
 70. Erickson SL, Melchitzky DS, Lewis DA. Subcortical afferents to the lateral mediodorsal thalamus in cynomolgus monkeys. *Neuroscience*. 2004;129(3):675-90.
 71. Rempel-Clower NL, Barbas H. Topographic organization of connections between the hypothalamus and prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1998;398(3):393-419.
 72. Buritica-Ramírez E, Pimienta-Jiménez HJ. Corteza Frontopolar Humana: Area 10. *Revista Latinoamericana de Psicología*. 2007;39(1):127-42.
 73. Fuster JM. Executive frontal functions. *Exp Brain Res*. 2000;133(1):66-70.
 74. Fuster JM. Memory networks in the prefrontal cortex. *Prog Brain Res*. 2000;122:309-16.
 75. Fuster JM. Prefrontal neurons in networks of executive memory. *Brain Res Bull*. 2000;52(5):331-6.
 76. Harlow HF, Seay B. Affectional systems in rhesus monkeys. *J Ark Med Soc*. 1964;61:107-10.
 77. Burgess PW, Gilbert SJ, Dumontheil I. Function and localization within rostral prefrontal cortex (area 10). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007;362(1481):887-99.
 78. Gilbert SJ, Spengler S, Simons JS, Steele JD, Lawrie SM, Frith CD, et al. Functional specialization within rostral prefrontal cortex (area 10): a meta-analysis. *J Cogn Neurosci*. 2006;18(6):932-48.
 79. Pollmann S. Anterior prefrontal cortex contributions to attention control. *Exp Psychol*. 2004;51(4):270-8.
 80. Burgess PW, Scott SK, Frith CD. The role of the rostral frontal cortex (area 10) in prospective memory: a lateral versus medial dissociation. *Neuropsychologia*. 2003;41(8):906-18.
 81. Simons JS, Schölvink ML, Gilbert SJ, Frith CD, Burgess PW. Differential components of prospective memory? Evidence from fMRI. *Neuropsychologia*. 2006;44(8):1388-97.
 82. Burgess PW, Dumontheil I, Gilbert SJ. The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends Cogn Sci*. 2007;11(7):290-8.
 83. Bird CM, Castelli F, Malik O, Frith U, Husain M. The impact of extensive medial frontal lobe damage on 'Theory of Mind' and cognition. *Brain*. 2004;127(Pt 4):914-28.
 84. Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology*. 1985;35(12):1731-41.
 85. Shallice T, Burgess PW. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*. 1991;114 (Pt 2):727-41.
 86. Burgess PW. Strategy application disorder: the role of the frontal lobes in human multitasking. *Psychol Res*. 2000;63(3-4):279-88.
 87. Okuda J, Fujii T, Yamadori A, Kawashima R, Tsukiura T, Fukatsu R, et al. Participation of the prefrontal cortices in prospective memory: evidence from a PET study in humans. *Neurosci Lett*. 1998;253(2):127-30.
 88. Burgess PW, Quayle A, Frith CD. Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography. *Neuropsychologia*. 2001;39(6):545-55.
 89. Frith U, Frith CD. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003;358(1431):459-73.
 90. Frith CD, Frith U. The neural basis of mentalizing. *Neuron*. 2006;50(4):531-4.
 91. Tulving E. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol*. 2002;53:1-25.
 92. Koechlin E, Corrado G, Pietrini P, Grafman J. Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(13):7651-6.
 93. Braver TS, Bongiolatti SR. The role of frontopolar cortex in subgoal processing during working memory. *Neuroimage*. 2002;15(3):523-36.
 94. Kroger JK, Sabb FW, Fales CL, Bookheimer SY, Cohen

DOI: <http://dx.doi.org/10.22201/fesi.23958979e.2016.5.9.69123>

- MS, Holyoak KJ. Recruitment of anterior dorsolateral prefrontal cortex in human reasoning: a parametric study of relational complexity. *Cereb Cortex*. 2002;12(5):477-85.
95. Waltz JA, Lau A, Grewal SK, Holyoak KJ. The role of working memory in analogical mapping. *Mem Cognit*. 2000;28(7):1205-12.
96. Shallice TIM, Burgess PW. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*. 1991;114(2):727-41.
97. Koechlin E, Basso G, Pietrini P, Panzer S, Grafman J. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*. 1999;399(6732):148-51.
98. Koechlin E, Ody C, Kouneiher F. The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science*. 2003;302(5648):1181-5.
99. Owen AM. The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. *Exp Brain Res*. 2000;133(1):33-43.
100. Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*. 2001;124(Pt 5):849-81.
101. Hampshire A, Owen AM. Fractionating attentional control using event-related fMRI. *Cereb Cortex*. 2006;16(12):1679-89.
102. Hampshire A, Chamberlain SR, Monti MM, Duncan J, Owen AM. The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control. *Neuroimage*. 2010;50(3):1313-9.
103. Green AE, Fugelsang JA, Kraemer DJ, Shamosh NA, Dunbar KN. Frontopolar cortex mediates abstract integration in analogy. *Brain Res*. 2006;1096(1):125-37.
104. Richland LE, Morrison RG. Is Analogical Reasoning just Another Measure of Executive Functioning? *Front Hum Neurosci*. 2010;4.
105. Cho S, Moody TD, Fernandino L, Mumford JA, Poldrack RA, Cannon TD, et al. Common and dissociable prefrontal loci associated with component mechanisms of analogical reasoning. *Cereb Cortex*. 2010;20(3):524-33.