

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

**EFECTOS DEL BLOQUEO COLINERGICO DEL NUCLEO
CAUDADO, DEPENDIENTES DEL TIEMPO,
SOBRE LA MEMORIA.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN PSICOBIOLOGIA**

P R E S E N T A :

MIGUEL ANGEL LEON DIAZ DEL GUANTE

MEXICO, D. F.

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

Página

I. INTRODUCCION	1
CAPITULO I. NEUROANATOMIA DEL NUCLEO CAUDADO . .	3
1.1 Localización	3
1.2 Citoarquitectura	4
1.2.1 Neurona tipo I	4
1.2.2 Neurona tipo II	4
1.2.3 Neurona tipo III	5
1.2.4 Neurona tipo IV	5
1.2.5 Neurona tipo V	6
1.2.6 Neurona tipo VI	6
1.3 Conexiones	7
1.3.1 Aferentes	7
1.3.2 Eferentes	12
1.4 Resumen	14
CAPITULO II. EL SISTEMA COLINERGICO DEL NUCLEO CAUDADO	16
2.1 Acetilcolina	16
2.2 Acetilcolintransferasa	17
2.3 Acetilcolinesterasa	18
2.4 Aspectos funcionales de las neuronas coliné- gicas en el NC	19
2.5 Resumen	21
CAPITULO III. CONSIDERACIONES ANATOMO-FUNCIONALES DE LOS SEIS TIPOS DE NEURONAS DES- CRITOS POR KAIYA.	22
3.1 Resumen	27

CAPITULO IV. INTERACCION DE LOS MECANISMOS COLINERGICOS DEL NC CON OTROS SISTEMAS NEUROQUIMICOS	28
4.1 Interacción con la Dopamina	28
4.2 Estudios Electrofisiológicos acerca de la interacción DA-ACh	29
4.3 Interacción con la Serotonina	30
4.4 Resumen	31
CAPITULO V. NUCLEO CAUDADO Y SU RELACION CON EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA	32
5.1 Introducción	32
5.2 Efectos de Lesiones Permanentes	33
5.2.1 Ablaciones	33
5.2.2 Lesiones físicas	33
5.2.3 Lesiones electrolíticas	33
5.2.4 Lesiones químicas	40
5.3 Efectos de interferencias reversibles	41
5.3.1 Estimulación eléctrica	41
5.3.2 Anestésicos locales	46
5.3.3 Aplicación de KCl	47
5.4 Agentes que Modifican la Actividad Colinérgica	47
5.4.1 Bloqueadores	47
5.4.2 Facilitadores	50
5.5 Resumen	51
CAPITULO VI. EXPERIMENTO I	53
6.1 Introducción	53
6.2 Hipótesis de Trabajo	55
6.3 Material y Métodos	56
6.3.1 Sujetos	56
6.3.2 Implantación	56

6.3.3	Aparatos	57
6.3.4	Entrenamiento	58
6.3.5	Grupos	59
6.3.6	Microinyección	59
6.3.7	Histología	61
6.3.8	Análisis de datos	61
6.4	Resultados	63
6.4.1	Histología	63
6.4.2	Primera sesión de adquisición	63
6.4.3	Primera sesión de retención	64
6.4.4	Segunda sesión de adquisición (2 SA).	68
6.4.5	Segunda sesión de retención	70
6.5	Discusión	72
6.6	Resumen	78
CAPITULO VII. EXPERIMENTO II		81
7.1	Introducción	81
7.2	Hipótesis de trabajo	82
7.3	Material y Métodos	82
7.3.1	Sujetos	82
7.3.2	Implantación	82
7.3.3	Procedimiento	82
7.3.4	Microinyección	84
7.3.5	Histología	84
7.3.6	Estadística	84
7.4	Resultados	84
7.4.1	Histología	84
7.4.2	Primera sesión de adquisición.	85
7.4.3	Primera sesión de retención	85
7.4.4	Segunda sesión de adquisición	85
7.4.5	Segunda sesión de retención	88
7.5	Discusión	88
7.6	Resumen	91

CAPITULO VIII.	EXPERIMENTO III	93
8.1	Introducción	93
8.2	Hipótesis de trabajo	94
8.3	Material y Métodos	95
	8.3.1 Sujetos	95
	8.3.2 Procedimiento	95
	8.3.3 Histología	96
	8.3.4 Análisis estadístico	96
8.4	Resultados	97
	8.4.1 Histología	97
	8.4.2 Estadística	97
8.5	Discusión	97
8.6	Resumen.	103
CAPITULO IX.	DISCUSION GENERAL	104
CAPITULO X.	APENDICE	114
10.1	Catecolaminas	114
	10.1.1 Tiramina	115
	10.1.2 Dopamina	116
	10.1.3 Acido homovanílico.	116
	10.1.4 Norepinefrina	117
10.2	5-Hidroxitriptamina	118
	10.2.1 Acido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	118
10.3	Acido Gamma-Aminobutírico (GABA)	119
10.4	Endorfinas	120
10.5	Substancia P	124
10.6	Resumen	126
BIBLIOGRAFIA	128

I N T R O D U C C I O N .

La naturaleza del aprendizaje y de la memoria es, -- tal vez, el problema más difícil que necesita solucionar la psicofisiología contemporánea. Para abordar esta problemática, se han utilizado una variedad de técnicas con el fin de determinar la relación existente entre la actividad de un determinado núcleo del cerebro y los diversos procesos de aprendizaje. Las alteraciones producidas van desde lesiones irreversibles (por ejemplo: la ablación total del núcleo, o su lesión-electrolítica) hasta de interferencias reversibles tales como la estimulación eléctrica y la inyección de anestésicos locales o de KCl en determinadas estructuras cerebrales. De la misma manera, mediante fármacos, los cuales actúan sobre neurotransmisores específicos, se puede facilitar o bloquear la actividad neuroquímica de alguna zona cerebral, y con esto se puede saber no sólo el tipo de actividad neuroquímica que se encuentra involucrada en el aprendizaje o en la memoria, sino cuáles etapas de estos procesos se están afectando.

El núcleo caudado (NC) es una estructura telencefálica que ha sido tradicionalmente asociada con funciones reguladoras de la actividad motora y así se ha visto que hay una organización topográfica del NC con respecto a las regiones musculares que son controladas por esta estructura.

Los primeros estudios reportados acerca de las alteraciones en la ejecución condicionada de una tarea de alternación espacial, como también en la evitación activa, producto de lesiones del NC, han permitido postular que el NC no sólo participa en los procesos reguladores del movimiento, sino también en funciones más complejas como son el aprendizaje y la memoria.

Aunque en los últimos años algunos investigadores se

han preocupado por observar los efectos que tiene el bloqueo colinérgico del NC sobre la ejecución de una variedad de tareas instrumentales, mediadas por reforzadores positivos o negativos, no se sabe aún el papel que desempeña la actividad colinérgica de esta estructura en los procesos de la memoria de corto y de largo plazo, pues sobre esta área no se llegan a más de tres o cuatro estudios reportados.

El presente trabajo tuvo como finalidad aportar un mayor conocimiento acerca de la relación de la actividad colinérgica del núcleo caudado con dichos procesos de memoria.

CAPITULO I

NEUROANATOMIA DEL NUCLEO CAUDADO

1.1) Localización

En la actualidad, el término cuerpo estriado se reserva para incluir al núcleo lenticular (con sus dos partes: el putamen y el pálido), al núcleo caudado y a la amígdala.

El núcleo amigdalino es la porción del cuerpo estriado que primeramente aparece en la escala filogenética y se le denomina arquiestriado. El núcleo caudado y la parte externa del núcleo lenticular, llamado putamen, constituyen el neoes-triado. A su vez, la parte interna del núcleo lenticular, -- formada por el globus medial y el globo pálido, se denomina -- paloestriado.

El núcleo caudado (NC) se halla en relación con el ventrículo lateral; forma parte del piso de la prolongación frontal y del cuerpo del mismo y llega hasta la prolongación temporal de la cavidad, en cuyo techo está situado. Su porción rostral voluminosa, la cabeza, se halla por delante del foramen interventricular y se continúa casi sin transición -- con la cola delgada, que desciende a la prolongación temporal del ventrículo. En su parte terminal, la cola está formada -- por pequeñas masas discontinuas de substancia gris que llegan hasta la región basolateral de la amígdala con la cual -- se continúa. En la parte basal y medial de la cabeza, que queda por arriba de la substancia perforada anterior, se encuentra el núcleo acumbens septi, que representa la extensión -- medial de esta parte del caudado. En la prolongación frontal y cuerpo del ventrículo, el NC está en relación medial con la estria terminal y la vena tálamoestriada que lo separan --

del tálamo. La estria terminal acompaña al núcleo caudado -- hasta la prolongación temporal del ventrículo. En su parte - rostralateral, la cabeza del caudado se une a la porción anterior del putamen, estando ambos núcleos separados en el -- resto de su extensión, por las fibras que pasan por el segmento anterior o lenticulo-caudado de la cápsula interna. En conjunto, el núcleo caudado presenta una concavidad anterior, en la cual se halla el tálamo (189)

1.2 Citoarquitectura

Las células nerviosas han sido clasificadas de acuerdo a su estructura fina en seis tipos (89).

1.2.1 Neurona tipo I

Esta neurona tiene un cuerpo celular ovoide o redondo; el karioplasma contiene numerosos gránulos de cromatina y bordean la membrana nuclear; en la mayoría de los casos no hay nucleolo. Los cuerpos celulares varían entre 8 y 12 μ de diámetro y el citoplasma es rico en ribosomas libres y en roseta. En este tipo de neurona se observan bastantes mitocondrias, principalmente en la base de las dendritas; en el retículo endoplásmico se encuentra una cisterna distribuida irregularmente pero sin formar corpúsculos de Nissl; principalmente en el perikarion se encuentra un aparato de Golgi muy desarrollado; y también hay algunos cuerpos densos que algunas veces contienen gotas y ocasionalmente dos neuronas mantienen contacto cercano sin algún proceso celular interventor.

1.2.2 Neurona tipo II

Este tipo de neurona de forma redonda varía de 10 a -

15 μ de diámetro y su núcleo redondo es grande en proporción al citoplasma; las indentaciones de la envoltura nuclear son leves y tan infrecuentes que esta neurona puede ser confundida con el tipo I. Algunas pestañas nucleares y agregados de cromatina son vistos en el karioplasma y no hay nucleolo. El citoplasma contiene un volumen moderado de ribosomas, especialmente formando rosetas; se observan cantidades relativamente grandes de mitocondrias y un retículo endoplásmico rugoso un poco desparramado, y se notan algunos aparatos de Golgi y cuerpos celulares densos de la misma naturaleza como en la neurona tipo I.

1.2.3. Neurona tipo III

Esta neurona de tamaño mediano parece ser elíptica o triangular y su diámetro es de 8 a 14 μ ; su núcleo se localiza centralmente y es de forma ovoide; en algunos lugares de la membrana nuclear hay indentaciones y a veces se observa un nucleolo notable en el karioplasma; el citoplasma contiene numerosos ribosomas, ante todo en las rosetas y en las mitocondrias; el retículo endoplásmico muestra una tendencia a enrollarse y agruparse en conjuntos y a veces se fija a la membrana nuclear; hay algunos aparatos de Golgi en la base de los procesos a través del citoplasma. De ordinario, este tipo de neurona está situada cerca de algún haz mielinizado de fibras.

1.2.4 Neurona tipo IV

Esta neurona muestra un cuerpo celular poligonal e irregular de alrededor de 10 x 6 μ de tamaño; el núcleo, poco más o menos redondo, sin un nucleolo aparente tiene varias indentaciones profundas y un borde claramente delineado debido a los numerosos agregados de cromatina fijados a su envoltura; muchos ribosomas en roseta están dispersos a través del cito

plasma. Las mitocondrias, los cuerpos densos con o sin gotitas y los aparatos de Golgi se localizan principalmente en la base de las dendritas; el retículo endoplásmico rugoso consiste de una cisterna larga y torcida que ocasionalmente se conecta con la cisterna perinuclear y el aparato de Golgi muestra una configuración curvada en capas.

1.2.5 Neurona tipo V

Este tipo es una neurona grande y fusiforme con un tamaño celular mayor de 40μ en el eje largo y 15μ en el eje corto; comunmente, es observada en la vecindad de un haz de axones mielinizados relativamente pequeño y se sitúa algunas veces al centro a lo largo del eje celular largo; el karioplasma es relativamente notable y en raras ocasiones contiene un nucleolo. La lobulación del núcleo es característico en esta célula grande y hay muchos organelos celulares en el citoplasma; bastantes retículos endoplásmicos rugosos forman grupos de acumulos "gigantes" en el cuerpo celular periférico. En el karioplasma se observa un aparato de Golgi, muy largo y bastante desarrollado; las mitocondrias relativamente delgadas están situadas longitudinalmente a lo largo del eje celular; en la base de las neuritas y en el perikarion se observa una pérdida de cuerpos densos que en su mayoría son homogéneos y también se observan innumerables ribosomas que están dispersos en todo el citoplasma.

1.2.6 Neurona tipo VI

El último tipo de neurona muestra un cuerpo celular pequeño de aproximadamente 10μ de diámetro; la base de una dendrita apical tiene un diámetro relativamente grande y contiene retículo endoplásmico rugoso formando amontonamientos. El citoplasma angosto está densamente empaquetado con riboso-

mas libres y en roseta, contiene bastantes mitocondrias que -- están dispersas a través del mismo y se pueden observar algunos cuerpos celulares con o sin núcleo. Por su parte, la cisterna perinuclear muestra un contorno irregular y tiene algunas indentaciones sobre la base de la dendrita apical. En el karioplasma los gránulos de cromatina están irregularmente dispersos, a veces contiene un nucleolo y no se encuentran -- espinas somáticas, aunque la superficie del cuerpo celular -- parece ser irregular.

1.3 Conexiones

1.3.1 Aferentes

El NC recibe numerosas proyecciones de la corteza cerebral, y proceden en su mayoría de la corteza frontal y -- del área 4 (9). La corteza prefrontal está conectada con la porción dorsal y lateral de la cabeza del NC, ipsilateral y contralateral, a través de fibras provenientes del sulcus -- principalis (81), así como también por fibras del área arbitraria lateral y de la circunvolución media orbitaria las cuales terminan en la porción ventrolateral de la cabeza del NC -- del mismo lado (81). Se describen conexiones de la corteza -- precruciata a la porción dorsal anterior de la cabeza del NC -- (177), de la circunvolución del cíngulo al NC (117) y el -- del lóbulo temporal a la cola del NC (179).

Se ha analizado la distribución de las fibras de la corteza motora precruciata lateral (representación de los -- miembros anteriores) y medial (representación del tronco) del gato hacia el núcleo caudado. Por ejemplo, las ablaciones -- unilaterales pequeñas de la corteza motora precruciata medial causan degeneración terminal difusa en toda la mitad lateral-

de la porción rostral de la cabeza del caudado de ambos lados; sin embargo, la ablación unilateral del área precruciata lateral produce degeneración terminal en el área dorsolateral de la cabeza del núcleo caudado: su distribución se limita a una área circunscrita, adyacente a la cápsula interna quedando dentro de la proyección del área medial de la corteza motora. De hecho,, las lesiones mediales producen más degeneración terminal que las lesiones laterales y ésta es más notable en el lado ipsilateral; también hay degeneración terminal en el núcleo acumbens (porción ventral del caudado) y en la comisura anterior (54)

Estas proyecciones de la corteza motora precruciata del gato a la cabeza del NC se han confirmado también por un estudio electrofisiológico, en el cual el 73% de las neuronas de la cabeza del NC muestran respuestas preferenciales a la estimulación de la corteza precruciata medial, mientras que sólo el 16%, exhiben respuestas preferenciales a la estimulación de la corteza precruciata lateral. La escasez de las proyecciones contralaterales a la cabeza del NC, se refleja por el hecho de que el 11% de las neuronas muestran respuestas preferenciales a la estimulación de la corteza precruciata medial contralateral y ninguna responde preferencialmente a la corteza precruciata lateral contralateral (54)

Asimismo, las áreas de representación del brazo en la corteza motora del perro, definidas como una área principal localizada en la división rostral de la circunvolución sigmoide posterior (MI), y otra área suplementaria localizada en los dos tercios laterales de la circunvolución sigmoide anterior (MII) difiere significativamente en sus proyecciones al NC: las partes más caudales de MI, que representan a la muñeca y al codo, se proyectan a la división dorsolateral homolateral de la cabeza y también al cuerpo del NC, mientras

que las áreas más rostrales de MI se proyectan sólo a la primera división dorsolateral del NC; por el contrario, MII resulta en una distribución más amplia sobre el NC y el putamen, y las fibras terminales se localizan principalmente en la cabeza extendiéndose a lo largo del borde medial de la cápsula interna. Ocasionalmente, MII se proyecta a las partes más centrales del NC y áreas homotópicas de los núcleos caudado y putamen contralaterales (165)

Una de las estructuras de conexión más extensa del NC es el tálamo. Se ha descrito que el núcleo dorsomedial envía fibras a los núcleos talámicos adyacentes y que la mayoría de estas fibras cursan en dirección rostral hacia el núcleo ventroanterior, al núcleo reticularis, y en menor proporción hacia la cabeza del NC. El núcleo centromediano, a su vez, contribuye con fibras a la cabeza del NC, y el núcleo ventrolateral distribuye fibras a los núcleos medios e intratalaminares, de los cuales surgen fibras que terminan en el NC (82, 103). Otras fibras van de los núcleos de la línea media a la porción ventral anterior del NC (93), del núcleo centralis al cuerpo del NC (62) y del núcleo paracentralis a la cabeza del NC (82)

Las neuronas de la sustancia negra (SN), región medial se proyectan sobre todo al NC ventromedial y al putamen ventral, en cambio, las células de la pars compacta envía sus axones al NC laterodorsal ocupando principalmente una posición intermedia. Asimismo, se sugiere una distribución mediolateral de eferentes del núcleo retrorubral de la SN al NC (162)

La cabeza del NC recibe casi todas las aferentes de los dos tercios rostrales de la SN y de algunas de sus regiones más caudales. La distribución anteroposterior de

las neuronas nigrales que se proyectan al cuerpo del NC no es muy diferente, pues ésta es mayor en las regiones anteriores que las posteriores (162)

Las proyecciones isotópicas de la pars reticulata-- marcan escasas fibras nigrocaudadas; en cambio, abundan las fibras procedentes de esta área al núcleo ventromedial del tálamo y en menor grado al núcleo parafascicular, y a la zona paraliminar de los núcleos mediodorsales (14)

En general, la pars compacta de la SN se proyecta a la cabeza del NC homolateral con distribución rostrocaudal, mientras que la pars reticulata se proyecta a la porción dorsal y lateral del NC ipsilateral (117).

De hecho, el área tegmental ventral (ATV) se proyecta sobre todo al NC en lugar de limitarse al núcleo acumbe y al tubérculo olfatorio como anteriormente se había creído (4, 168) y sus axones terminan en el área medioventral de la cabeza del NC (14, 162).

Por otra parte, estudios bioquímicos (20, 166), de transporte retrógrado (32) y de marcación anterógrada (46), confirman la existencia de una conexión ascendente de los cuerpos celulares de la pars lateral del ATV (A10) al NC anteromedial e igualmente se proyectan a estructuras límbicas como la corteza del cíngulo, corteza entorrinal y el complejo amigdalino; por el contrario, los cuerpos celulares de las porciones mediales del ATV se limitan a estructuras límbicas como el núcleo septal lateral (156) y también a la corteza prefrontal. En algunos casos, la inyección de leucina en el ATV lateral marca fibras en la parte lateral del NC.

La proyección nigroestriada está organizada ordena

damente pues las partes mediales y más laterales de la substancia negra se proyectan a las regiones mediales y más laterales del caudado (14), mandando a su vez colaterales axónicas al globo pálido (108).

Un punto adicional importante es la ausencia de un gradiente similar a lo largo del eje sagital; en efecto, cada punto de la pars compacta, sin importar de su localización anteroposterior, distribuye fibras a lo largo de todo el NC, con excepción de la cuarta parte más lateral de la SN la cual no parece proyectarse al polo anterior del mismo (14).

Si se considera a los grupos celulares A8 y A10 como una continuación de la SN es evidente que estos grupos celulares dorsales se proyectan en mayor volumen al caudado-putamen ventral y las neuronas nigrales situadas más ventralmente se proyectan a las regiones más dorsales del caudado y el putamen (14, 46). Estos estudios con ratas al parecer están de acuerdo con aquellos en monos (163) en el sentido de una proyección nigroestriada dorsoventral invertida.

Se han demostrado aferencias al NC provenientes del núcleo dorsal del rafé (117, 169). La mayoría de las neuronas que se proyectan a la substancia negra se proyectan también al NC y al putamen; sin embargo, una gran población de neuronas del rafé dorsal que inervan al NC y al putamen eluden a la SN. Más bien las células que se proyectan a la SN se sitúan en la división dorsal del núcleo dorsal del rafé mientras que aquellas que van a dar al NC se localizan a todo lo largo del rafé dorsal (169). En todo caso, la mayoría de las células del rafé dorsal, las cuales se proyectan a la SN, resultan de colaterales axónicas de una numerosa población de células del rafé dorsal las cuales se proyectan-

al núcleo caudado y al putamen (169). De hecho, los núcleos de raqué localizados más posteriormente -incluyendo los núcleos del raqué dorsal y el central superior-también se proyectan al núcleo caudado. Pero las células que se proyectan al caudado parecen ser más numerosas en los núcleos del raqué dorsal que en el núcleo central superior.

En síntesis, la principal región terminal de las proyecciones del raqué es la región ventral del caudado, sin descartar aferentes al caudado central y al putamen ventral procedentes de las células del raqué dorsal (162)

Por otra parte, los núcleos del raqué rostral (por ejemplo: el interfascicular y el linear rostral) se proyectan casi exclusivamente al núcleo acumbens y a la porción más ventral de la cabeza del NC (162).

Se han podido demostrar conexiones al NC procedentes del tegmento mesencefálico (92), las cuales se limitan a la cabeza del NC (93, 162). Igualmente los pedúnculos cerebelosos envían sus axones a la cabeza del NC (162) y Diez-Martínez y col. (42) demostraron fibras que conectan al núcleo pontis oralis con el NC.

Finalmente, O'Donohue y col. (123) han demostrado conexiones aferentes al NC procedentes de los grupos celulares A1 y A2 del tallo cerebral a través de su haz ventral y, recientemente, Speciale y col. (158) encontraron fibras que conectan al locus ceruleus a través del haz dorsal y del grupo celular A5 con el NC.

1.3.2 Eferentes

Ergova (44) y Ermolenko (45) describieron proyec

ciones directas, aunque escasas, del NC a la corteza cerebral homolateral, existiendo proyecciones del tercio posterior de la cabeza del NC principalmente al área 6 y en menor cuantía al área 4, mientras que las porciones caudales del NC envían fibras a las áreas límbico-frontral y paraorbital de la corteza cerebral.

Nieto (120) por su parte describió proyecciones bilaterales del NC al putamen, globo pálido, núcleo acumbens (particularmente en el ángulo que forma la comisura anterior y la cápsula interna), comisura anterior, membrana pelúcida y al trígono cerebral.

El NC envía fibras a los siguientes núcleos talámicos: cuerpo geniculado interno, núcleo medial central, centromedial y ventrolateral (120), intralaminares y anteriores (41), medio dorsal (61) y al parafascicular centromediano (105).

A nivel mesencefálico las proyecciones son abundantes en la sustancia negra, la formación reticular, el colículo superior y el núcleo rojo (120). Sin embargo, en la sustancia negra la mayor parte de las fibras procedentes del núcleo caudado terminan en la pars reticulata y en menor proporción en la pars compacta (68).

De gran interés son los estudios de Koikegami (104), que implicaron la lesión del núcleo acumbens (porción ventral del núcleo caudado), al que considera como parte del sistema paralímbico. Este núcleo, según el autor, tiene conexiones con los núcleos de la membrana pelúcida y de la banda diagonal de Broca, con el hipocampo, tubérculo olfatorio, los núcleos talámicos mediales, los de la región reticular mesencefálica, el subtálamo, la comisura anterior y con el mesencéfalo.

lo (principalmente con la formación reticular, el núcleo rojo y la sustancia negra). Asimismo, también Koikegami informó que el haz olfato-tegmentario de Johnston comunica al núcleo acumbens con el mesencéfalo.

Algunos animales estudiados por Koikegami presentaron fibras degeneradas en el fascículo medial del cerebro anterior y en el pedúnculo talámico inferior, algunas de las cuales continuaban en el hipotálamo y otras, hacia la región entre el núcleo rojo y la sustancia negra y hacia los núcleos talámicos de la línea media y el medial, el dorsal y el anterior del tálamo.

Otras esctructuras hacia donde se proyecta el núcleo caudado son el ansa lenticular, varias porciones del tegmento mesencefálico, el núcleo entopenduncular (127) y la oliva inferior (153).

1.4 Resumen

El NC, a lo largo de toda su extensión, se encuentra formando la pared lateral y el piso del ventrículo lateral. La cabeza se dirige hacia el cuerno anterior del ventrículo lateral, adelgazándose en el piso central del ventrículo en dirección rostrocaudal, dirigiéndose luego hacia adelante para terminar en el cuerpo amigdaloido.

El NC es una estructura histológicamente uniforme y homogénea, encontrándose sus neuronas esparcidas sin presentar agrupaciones especiales. La mayoría de las neuronas son pequeñas y de axón corto, siendo la mayor parte de sus sinapsis axodendríticas.

En relación con la corteza, el NC recibe proyec

nes de la corteza prefrontal, del área 4, de la corteza precruciata lateral y medial, de la circunvolución del cíngulo, del lóbulo temporal y de la circunvolución sigmoide anterior y posterior.

Una de las estructuras de conexión más extensa del NC es el tálamo, entre los cuales se encuentran los intralaminares, el dorsomediotalámico, el centromediano, el ventro lateral, el núcleo centralis y el núcleo paracentralis.

De igual modo, el NC recibe fibras procedentes de la sustancia negra, del área tegmental ventral, de los núcleos de rafé dorsal y rostral, de los pedúnculos cerebelosos, del núcleo pontis oralis, de los grupos celulares A1, A2, A8 y A10, y del locus ceruleus.

A nivel de la corteza, el NC se proyecta a las áreas 4, 6, límbico frontal y paraorbital. Sin embargo, los sitios a los que con mayor cuantía se proyecta el NC son los núcleos talámicos, principalmente los ventrales anteriores y el centro mediano. También se describen importantes proyecciones del NC hacia el putamen, globo pálido, núcleo acumbens, comisura anterior, membrana pelúcida y trigono cerebral.

A nivel mesencefálico, las proyecciones son abundantes en la sustancia negra, la formación reticular, el colículo superior y el núcleo rojo. Otras estructuras adonde se proyecta el núcleo caudado son el ansa lenticular, varias porciones del tegmento mesencefálico, el núcleo entopeduncular y la oliva inferior.

C A P I T U L O I I

EL SISTEMA COLINERGICO DEL NUCLEO CAUDADO.

El conocimiento que se dispone acerca de la localización de las vías colinérgicas procede de una cantidad importante de estudios histoquímicos de la acetilcolinesterasa --- (AChE), pero dado que la enzima no se limita a las neuronas colinérgicas (29) , la acetilcolina (ACh) y la acetilcolintransferasa (CAT) han sido consideradas como excelentes marcadoras para la localización de neuronas colinérgicas (161).

En preparaciones sinaptosomales del caudado-putamen de ratas, las neuronas colinérgicas muestran un desarrollo -- tardío con respecto a otros sistemas neuroquímicos, pues la recaptura para la colina es inexistente antes de los doce --- días de edad, mientras que ya se notan sitios para la recaptura de DA a los cuatro días post-natales, y en el mismo período los valores para la recaptura del GABA se asemejan -- a los valores observados en adultos (143)

2.1 Acetilcolina

Se ha observado que la tasa de síntesis de ACh, -- en tajadas de NC de la rata es de 1.3 a 10 veces más altas que las estimaciones en vivo del recambio de ACh, duran te los primeros cinco minutos de incubación, y que los niveles de ACh en tajadas de NC son 10 veces mayores que los observados en vivo bajo condiciones óptimas de sacrificio - - (178).

Durante los primeros cinco minutos de incubación -- de tajadas de NC la concentración de ACh se eleva de 0.83

nmol/mg de proteína hasta 2.21 nmol/mg de proteína, un incremento que refleja una tasa de síntesis de 0.277 nmol/mg de proteína/min. Las estimaciones del recambio de ACh, in vivo, en el tejido estriado varía de 2.97 nmol/g/min a 21.7 nmol/g/min. Cuando está presente el hemicolinium-3 (HC-3; 5 μ m) en el medio durante la preparación de la tajada y durante la incubación, la tasa de síntesis en relación a los controles es del 24.4% o 0.068 nmol/mg de proteína/min. Esto indica que el incremento de la ACh en las tajadas del NC depende fundamentalmente del sistema de transporte de alta afinidad de la colina, la cual se inhibe específicamente por el HC-3 (66)

In vitro, las concentraciones de ACh dadas en nmol/mg de proteínas son de 7.54, 1.37 y 1.03 correspondientes al NC, hipocampo y corteza frontal (178). De igual manera, las mayores concentraciones de ACh reportadas para el NC, se han confirmado en estudios in vivo donde se utiliza el método de fijación del cerebro por microondas. Por ejemplo, Butcher y col. (30), reportan concentraciones de 88.3 nmol/g de cerebro para el NC; 28.4 nmol/g para el hipocampo y 21.8 para la corteza frontal.

2.2 Acetilcolintransferasa

Los niveles de la CAT expresados en mol/hr/g de tejido seco en el cerebro anterior basal y regiones afines se distribuye de la siguiente manera:

	mol/hr/g.
Núcleo acumbens	150.0
Núcleo caudado	84.3
Sustancia inanonimada lateral	79.7
Sustancia inanonimada medial	34.8

	mol/hr/g
Area preóptica lateral	32.2
Núcleo del lecho de la estria termi nal, parte ventral	27.8
Globo pálido rostroventral	29.9

Walas y Fonnum (174)

La cápsula interna presenta en su rama anterior, -- la misma actividad de la CAT que el NC y el putamen; como ésta posee una gran cantidad de fibras procedentes del NC, se cree que la actividad se lleva a cabo en aquellas fibras (77) lo que nos indicaría que las neuronas colinérgicas del NC no son simplemente interneuronas.

2.3 Acetilcolinesterasa

Son el putamen y el NC los que presentan la mayor actividad de AChE (112); sin embargo Hoover y col., (76) - demostraron que en el tubérculo olfatorio se observa la mayor actividad de dicha enzima, seguidos por el NC y el núcleo - - acumbens, los cuales muestran concentraciones parecidas.

En los seis tipos neuronales descritos en el NC se ha podido demostrar la presencia de AChE, notándose una --- actividad relativamente mayor en las neuronas eferentes tipo III y IV (89). Esta distribución uniforme de neuronas, las - cuales contienen AChE en el NC, no pudo encontrarse en el - estudio de Lynch y col. (111), pues éstas tendían a acumu- - larse en la vecindad inmediata de la cápsula interna.

2.4. Aspectos funcionales de las neuronas colinérgicas en el NC

En el cerebro de insectos, se ha podido demostrar que la ACh interactúa sobre todo con receptores nicotínicos; -- cuando la interacción se realiza con receptores muscarínicos, ésta es reducida dado el bajo número de estos receptores en relación con el mayor número de sitios receptores nicotínicos (67).

Como único caso, el grillo "acheta domesticus" presenta receptores de alta afinidad muscarínica (114), en concentraciones comparables a las encontradas en el cerebro de los mamíferos (100)

Las neuronas de los cerebros de mamíferos muestran escasas respuestas nicotínicas, y éstas sólo se han identificado en el núcleo geniculado lateral, tálamo, núcleo supraóptico y excepcionalmente en la circunvolución del cíngulo --- (91), lo que sugiere que por lo menos en estructuras donde se encuentra la ACh, ésta interactúa con receptores de predominancia muscarínica.

Son el NC y el putamen los que presentan mayor cantidad de receptores muscarínicos, seguidos por la corteza y el tálamo quienes también presentan niveles importantes. En estudios de homogeneizados, con los cuales se ensayó la unión del ³H-benzilato de quinoclidinilo mediante el método de -- filtración (55), los niveles de unión expresados en pmol por mg de proteína de este antagonista muscarínico es el siguiente:

pmol/mg. de proteína

Núcleo caudado	1.39
Putamen	1.11
Corteza	1.07
Hipocampo	0.70
Tálamo	0.63
Hipotálamo	0.35
Tallo cerebral	0.19

Probablemente, los niveles bajos obtenidos en el tallo cerebral no sean tan ínfimos, pues la unión de este ligando, de acuerdo a Ellis y Hoss (43), en tal región es de 1.2 pmol por mg de proteína en relación al caudado putamen, hipocampo y corteza en los cuales los niveles fueron de 3.4 - 3.0 y 2.2 pmol por mg de proteína, respectivamente.

A pesar de las densidades más bajas de receptores muscarínicos reportados para el tallo cerebral en relación a los del núcleo caudado y estructuras del cerebro anterior, es en aquella región donde se notan receptores con una afinidad más elevada hacia los agonistas muscarínicos, ya que se necesitan menores concentraciones de éstos (en el tallo cerebral) para alcanzar el 50% de inhibición para la unión del benzilato de quinclidinilo (DI 50) que en las estructuras del cerebro anterior. Por ejemplo la DI 50 para el carbacol en el tallo cerebral fue de $7.9 \times 10^{-7} \text{mol}$ mientras que en el cerebro anterior fue necesaria una DI 50 de 6.9×10^{-6} y en el caudado putamen de 5.4×10^{-6} . En resumen, en el tallo cerebral el 44% de los receptores muscarínicos poseen una alta afinidad hacia los agonistas muscarínicos en comparación a los del cerebro anterior, que fue del 41% (43).

2.5 Resumen

Hay un número creciente de resultados experimentales que muestran la existencia de un sistema colinérgico -- dentro del núcleo caudado. Este núcleo tiene altas concentraciones de colina, de acetilcolina y de las enzimas que intervienen en su metabolismo.

Las neuronas colinérgicas de los cerebros de mamíferos muestran escasas respuestas nicotínicas, pues tales sólo se han identificado en el núcleo geniculado lateral, tálamo, núcleo supraóptico y excepcionalmente en la circunvolución del cíngulo, lo que quiere decir que en el NC, la ACh interactúa con receptores de predominancia muscarínica.

C A P I T U L O I I I

CONSIDERACIONES ANATOMO-FUNCIONALES DE LOS
SEIS TIPOS DE NEURONAS DESCRITOS POR KAIYA

Se ha reportado que la distribución de las neuronas que contienen AChE en el núcleo caudado muestran una tendencia pronunciada a agruparse en la vecindad inmediata de las fibras de la cápsula interna (111); por el contrario Kaiya y col. (89) han informado de una dispersión uniforme de neuronas que contienen AChE regeneradas a través del núcleo caudado después de la aplicación de un inhibidor irreversible de la acetilcolinesterasa, el disopropilfluorofosfato. Asimismo, las características de las neuronas del tipo VI se correlacionan con aquellos reportados por otros autores (Tabla III-1).

Las neuronas tipo I (89) abarcan el 95% de todas las neuronas del núcleo caudado y se piensa que tienen un axón corto y muchas dendritas (93). Igualmente, Pasik y col. (128) estimaron que esta neurona (espinosa Tipo I) tiene un axón largo de más de 48μ a partir de su soma. Un estudio morfométrico con el método de Golgi demostró que las fibras de la corteza cerebral y del tálamo terminan sobre las espinas dendríticas de estas neuronas (93). De la misma forma, un estudio electrofisiológico (103), combinado con una técnica de peroxidasa del rábano confirmó que las neuronas espinosas de tamaño mediano reciben aferencias excitatorias monosinápticas de la corteza cerebral, del tálamo intralaminar y de la sustancia negra. Al parecer la neurona tipo I establece sinápsis axosomáticas con terminales nerviosas degeneradas, siguiendo a la coagulación de la sustancia negra (85). Un análisis bioquímico de la acetilcolintransferasa, AChE, después de haber producido lesiones cerebrales selecti

CORRELACION DE LOS TIPOS NEURONALES EN EL CAUDADO-PUTAMEN CON LA NOMENCLATURA DE OTROS AUTORES

Kaiya, Kreutzberg y Namba (89)	Intensidad de AChE	Mori (116)	Kemp y Powell (93)	Fox y col. (49)	Adinolfi (2)	Pasik y col. (128)
Tipo I (mediana)	+	Célula nerviosa pequeña	Espinosa, mediana, axón corto	Neurona espino <u>sa</u> .	Neurona <u>pe</u> ña.	Neurona de ta <u>ma</u> ño mediano, espino <u>sa</u> , Ti <u>po</u> I.
Tipo II (mediana)	+		Lisa, mediana, den <u>dr</u> ita larga, axón corto			Neurona de ta <u>ma</u> ño mediano, sin espinas, - Tipo III.
Tipo III (mediana)	+++	Mediana, axón largo.				Neurona de ta <u>ma</u> ño mediano, espino <u>sa</u> , Tipo II
Tipo IV (submediana)	+++	Célula nerviosa grande, Tipo II.	Mediana, dendrita - varicosa, axón corto.	Neurona "arác <u>ni</u> da" sin esp <u>ina</u> s.		Neurona de ta <u>ma</u> ño, sin esp <u>ina</u> s, Tipo I
Tipo V (grande)	++++	Célula nerviosa grande, Tipo I	Gigante, axón largo.	Neurona grande sin espinas.	Neurona --- grande.	Neurona grande espino <u>sa</u> , Tipo II
Tipo VI (pequeña)	++		Pequeña	Neurona sin es <u>pi</u> nas, con es <u>pi</u> nas somáti <u>ca</u> .		Neurona peque <u>ña</u> , neurogli <u>fo</u> rme.

vas , sugiere que las interneuronas caudadas son colinérgicas, ya que la actividad de la acetilcolintransferasa detectada -- tanto histoquímicamente (70), como ultrahistoquímicamente(87), es encontrada en las neuronas tipo I; además estas neuronas - hacen sinapsis axosomáticas con un botón que contiene vescícu las sinápticas positivas a la acetilcolintransferasa. Todas - estas evidencias hacen suponer que la neurona tipo I es colinérgica y al mismo tiempo colinoceptiva.

A través del método de Golgi (93) se ha demostrado actividad colinérgica en la neurona tipo II, y lo mismo se dice con respecto de su conducta hacia la histoquímica colinérgica: en su citoplasma se observa actividad de acetilcolintransferasa (CAT) e igualmente sobre su soma recibe botones que reaccionan positivamente a la CAT (86); también recibe terminales nerviosas nigro-estriadas (85). Esto nos hace pensar que las neuronas tipo I y II se conectan recíprocamente con la -- transmisión colinérgica (Fig. III-A).

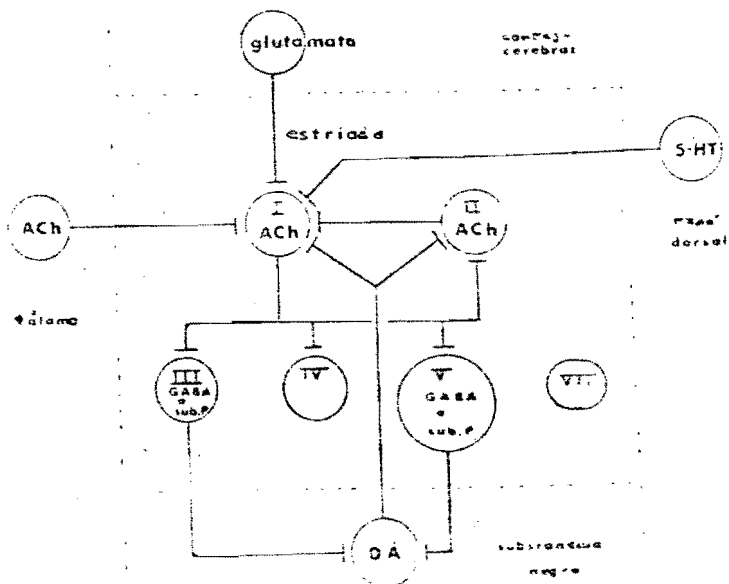


Fig III-A. Modelo esquemático tentativo de los circuitos neurales en el núcleo caudado tomado de Kaiya y col. (89)

La neurona tipo III parece tener una fibra eferente larga, según vista con el método de Golgi (93); la ultra citoquímica de la CAT de la neurona no muestra actividad enzimática y recibe botones que contiene vesículas sinápticas a la CAT (86). Por tanto, la neurona tipo III parece ser colinoceptiva ya que además es capaz de sintetizar AChE (89) Probablemente la neurona tipo III se proyecta a la sustancia negra, y Grofová (64) la ha descrito como una célula -- nerviosa de tamaño mediano, de forma redonda o triangular -- con 4 a 6 dendritas delgadas. Bak y col. (10) reportan la existencia de una célula eferente similar a este tipo en la vía estriado nigral; más aún, después de la inyección de la -

peroxidasa del rábano en la substancia negra, se ha observado la actividad enzimática por microscopia electrónica en el perikarion de este tipo de neurona (88) y no podemos estar -- seguros si contengan GABA (94) o sustancia P (90).

La neurona tipo IV vista con el método de Gólgí - tiene un axón corto y dendritas varicosas (93), y la actividad de AChE está localizada en el orgastoplasma, aparato de Golgi y en algunas partes de la membrana posináptica de una - sinápsis axosomática (89) . Sin embargo, el hecho de que la actividad de la CAT no esté localizada en esta neurona y que un botón positivo a la CAT forme una sinapsis axosomática - (86) nos hace suponer que la neurona tipo IV también es colinoceptiva.

Aún cuando algunos autores (116,128), definen dos tipos de células nerviosa grande en el neocortico, Kaiya y col (89) solamente pudieron identificar uno de ellos (tipo-V); este tipo de célula tiene un axón largo que sale del - - neocortico (93), no tiene actividad de CAT dentro de su citoplasma, pero establece sinápsis con un botón que contiene vesículas sinápticas y forma una sinapsis axosomática (86). - Esta evidencia podría dar cuenta del por qué la neurona tipo-V sintetiza una gran cantidad de AChE y por qué, además, -- permite suponer que es colinoceptiva. Las acumulaciones relativamente grandes de actividad AChE en las neuronas eferentes del neocortico (tipos III y V) podrían explicar la - existencia de AChE observada en las vías cortico-nigral y cortico-palidal, pero la significación funcional de la actividad AChE en la neurona tipo VI (89) merece de otras investigaciones.

En síntesis, los seis tipos de neuronas caudadas --

exhiben actividad AChE y por lo menos cinco de ellas son colinoceptivas (86); fuera de eso, los dos tipos de neuronas eferentes (tipos III y V) contienen cantidades relativamente grandes de AChE y resintetizan la enzima en una etapa más temprana después de la aplicación de diisopropilfluorofosfato (89).

3.1. Resumen

Se ha estudiado la ultracitoquímica de la AChE en el caudado de la rata con el método de la tiocolina y a su vez las neuronas que sintetizan AChE han sido identificadas mediante la observación de la reaparición de la enzima después de la aplicación de un inhibidor de la AChE, el diisopropilfluorofosfato. Aunque todos los tipos de neuronas descritos por Kaiya sintetizan AChE, dos tipos de neuronas eferentes muestran cantidades relativamente grandes de la enzima e incluso la resintetizan durante la etapa inicial después de la aplicación de diisopropilfluorofosfato.

En este capítulo se esquematiza un modelo tentativo de los circuitos neuronales que operan en el caudado (Figura 111-A).

C A P I T U L O I V
INTERACCION DE LOS MECANISMOS COLINERGICOS
DEL NC CON OTROS SISTEMAS NEUROQUIMICOS.

4.1 Interacción con la Dopamina

Las primeras evidencias respecto de la interacción de la ACh con otros sistemas neuroquímicos proceden del estudio de Stadler y col. (160), quienes observaron que los bloqueadores del receptor dopaminérgico aumentan la liberación y recambio (167) de ACh en el caudado-putamen. A esto se suma el estudio de Burguess y col. (28) en el cual se encontró que la administración de reserpina, que depleta los niveles de DA cerebral, aumenta la recaptura de la CAT y de colina y este efecto se correlaciona con la actividad de las neuronas del caudado-putamen. Además, al disminuir la dopamina a más del 90% en el caudado putamen mediante la lesión bioquímica de la vía nigroestriada, el nivel de ACh en aquella estructura sufre un incremento del 25% a los nueve días posteriores a la lesión y esta cantidad se triplica por la administración i.p. de un agonista dopaminérgico, la apomorfina (37). Lo anterior apoya la hipótesis de que la dopamina nigroestriada inhibe a las neuronas colinérgicas del NC.

Por otra parte, la aplicación de pequeñas cantidades de ACh o de agonistas muscarínico y nicotínicos inducen incrementos en la liberación de dopamina en el NC del gato (57) y dichos colinominéticos ejercen su acción sobre receptores muscarínicos o nicotínicos localizados sobre las terminales dopaminérgicas nigro-caudadas (73).

El descubrimiento Hattori y col. (69), de sitios en los que se sintetizan, almacenan y liberan neurotransmisores en la dendritas de las neuronas colinérgicas del NC,

ha originado la hipótesis de que la ACh liberada a través de ellas, al interactuar con los receptores muscarínicos o nicotínicos localizados sobre las terminales dopaminérgicas procedentes de la sustancia negra, éstas liberan dopamina.

Efectivamente, el grupo de Hattori observó que las espinas dendríticas contenían vesículas donde se almacenaba la enzima sintetizadora de la acetilcolina (la CAT), las cuales permanecían muy cerca del engrosamiento postináptico.

4.2 Estudios Electrofisiológicos Acerca de la Interacción DA-Ach.

En los primeros estudios electrofisiológicos, caracterizados por utilizar técnicas de registro extracelular, se reportaron sobre todo efectos inhibitorios pero también excitatorios cuando se aplica DA en las neuronas del NC (19, 35, 47). Reportes más recientes, con la misma técnica, relatan principalmente efectos excitatorios (59, 121, 122).

Los datos anteriores no nos permiten unificar un criterio, por lo que nos llevan a plantear la necesidad de hacer estudios con técnicas de registro más finas. En la literatura existen tres reportes acerca de los efectos de la DA sobre la actividad electrofisiológica de la membrana de las neuronas del NC en los que se han utilizado técnicas intracelulares. En el primero de ellos (99), al ser aplicada esta amina en forma de pulsos microiontoforéticos sobre las neuronas caudadas produce despolarizaciones muy semejantes a los potenciales posinápticos excitatorios (PPE) provocados por la estimulación de la SN; en el segundo reporte (16) se describe que la aplicación iontoforética de DA en forma continua produce una despolarización lenta que se hace acompañar de un decremento en la frecuencia de disparo y de una inhibición --

de la secuencia potencial postsináptico excitatorio-potencial - postsináptico inhibitorio; en el tercero de los reportes (72) se estableció que cuando la DA se inyecta a 100μ de distancia del soma, se causan despolarizaciones lentas de la membrana de las neuronas caudadas acompañadas de decrementos en el disparo, de aumentos en las latencias de los potenciales de acción y las secuencias potencial postsináptico excitatorio-potencial postsináptico inhibitorio provocadas por la estimulación de la corteza se inhiben durante las despolarizaciones.

Si la DA se aplica a 50μ del soma, entonces el 70% de las neuronas del NC sigue mostrando las despolarizaciones lentas y el 30% restante reacciona con hiperpolarizaciones acompañadas por decrementos en el disparo; si la DA se aplicaba sobre las células caudadas, la hiperpolarización inicial es seguida por despolarizaciones lentas (72)

4.3 Interacción con la Serotonina

El grupo de Samanin (150) investigó los efectos de la quipazina, un activador del receptor para la 5-HT (147) sobre las concentraciones de ACh en el caudado-putamen y de otras áreas cerebrales de la rata. La quipazina, a una dosis de 10 mg/kg i.p., incrementó los niveles de ACh en el caudado-putamen, en el hipocampo y no produjo cambios en el telencéfalo ni en el tallo cerebral. Por otra parte, el pretratamiento con antagonistas de la 5-HT, tales como la metergolina y cinanserina evitan los incrementos en los niveles de ACh inducidos por la quipazina. Al mismo tiempo, el tratamiento con d-fenfluramina (liberador de la 5-HT) incrementa significativamente los niveles de ACh y dicho efecto desaparece por el pretratamiento con paraclorofenilalanina (substancia que bloquea la síntesis de 5-HT).

4.4 Resumen

Hay evidencias que apoyan la hipótesis de que la dopamina nigroestriada inhibe a las neuronas colinérgicas del NC. A su vez el descubrimiento de sitios para la síntesis, almacenamiento y liberación de neurotransmisores en las dendritas colinérgicas del NC ha originado la hipótesis de que la ACh liberada a través de ellas, puede interactuar con los receptores muscarínicos o nicotínicos localizados sobre las terminales dopaminérgicas procedentes de la sustancia negra, produciendo así la liberación de dopamina (69)

Asimismo, se ha estudiado el efecto de drogas que guardan una relación con la serotonina sobre las concentraciones de ACh en el NC. Estos estudios sugieren que la serotonina activa a las neuronas colinérgicas del NC.

C A P I T U L O V

NUCLEO CAUDADO Y SU RELACION CON EL
APRENDIZAJE Y LA MEMORIA.5.1 Introducción

En el estudio experimental de la memoria ha tenido amplia aceptación el uso de las tareas de prevención pasiva, en las que se incluyen los paradigmas de un ensayo y la de la inhibición condicionada de una respuesta de aproximación.

En relación con la prevención pasiva, ésta ha ocupado un lugar predilecto en este campo de investigación y de este procedimiento se ha dicho que mide una tendencia al "congelamiento", una respuesta emocional condicionada, o la memoria de un evento aversivo (159).

Por otra parte, las tareas de inhibición condicionada de una respuesta de aproximación, no quedan exentas de -- las influencias de otras variables como el grado de privación, la complejidad de la tarea, el tipo de reforzador y el número de ensayos recibidos durante el entrenamiento inicial ante -- el estímulo condicionado.

A continuación, analizaremos los efectos producidos por las lesiones permanentes, las interferencias reversibles con la actividad neuronal y de los agentes que modifican la actividad colinérgica del NC sobre los procesos de memoria, -- mismos que han sido inferidos utilizando los paradigmas mencionados.

5.2 Efectos de Lesiones Permanentes

5.2.1 Ablaciones.

En relación con las ablaciones producidas en el caudado, Olsmed y su grupo (125) examinaron sus efectos en --- tres situaciones de aprendizaje: en el laberinto T, en la caja de Skinner donde había dos palancas y en la caja de preven ción pasiva. Aunque las lesiones produjeron alteraciones en la respuesta de alternación (dar respuestas sucesivas en las dos palancas o bien cambiar la dirección en el laberinto no afectaron la respuesta de preven ción pasiva de un ensayo, -- excepto en un animal cuya ablación abarcaba el 70% del cauda do.

Estos resultados no están en consonancia con aquellos de Fox y col. (50), porque sus animales con ablación en la cabeza del NC mostraban interferencias en la inhibición de una respuesta de aproximación al comedero.

5.2.2 Lesiones físicas

Mediante el uso de otras metodologías, Goodard - - (60) observó en ratas alteraciones en la habilidad para inhibir una respuesta de presión de la palanca cuando introducía agujas pequeñas a través de estructuras subcorticales del cerebro anterior y en particular, las penetraciones en el cauda do, o en la amígdala, producían las mayores interferencias.

5.2.3 Lesiones electrolíticas

Por lo que toca a los experimentos de lesión electrolítica del cuerpo estriado, Kirby y Kimble (98) compara-

ron las ejecuciones de ratas sobre dos tareas de evitación pasiva: en una, los animales privados de agua durante veinticuatro horas recibieron un choque de 1 ó 2 mA en el hocico cuando hicieron contacto por segunda vez en un disco que contenía 3 ml de agua; veinticuatro horas después, fueron colocados en la caja experimental y se registró el número de contactos con el bebedero. En la segunda tarea fue usado un laberinto y los animales tenían que desplazarse desde el pasillo de partida hasta el final del brazo izquierdo, y beber agua de una botella durante 15 segundos; después de haber recibido 10 sesiones de 10 ensayos cada una, los animales recibieron en el quinto ensayo de la siguiente sesión, un choque de 2 mA cuando se aproximaron a la botella; se midió la latencia en los 5 ensayos restantes de la sesión onceava y durante los 10 ensayos de la doceava. Aunque no fue afectada la inhibición -- de la respuesta más sencilla y menos entrenada, la respuesta -- más compleja y bien entrenada si lo fue, o sea que los animales seguían mostrando buena memoria para el caso de la respuesta de prevención pasiva menos difícil: sólo era necesario dar dos o tres pasos y agachar la cabeza para ponerse en contacto con el bebedero. En cambio, en la tarea más compleja (en el laberinto Y) donde era necesario recorrer una distancia desde el compartimiento de partida, distinguir el brazo correcto e ir hasta el bebedero, el daño al caudado si produjo amnesia, pues los animales siguieron emitiendo la respuesta castigada.

En el caso de tareas de prevención pasiva más sencillas, las cuales necesitan menos entrenamiento, como la tarea utilizada en la presente serie de experimentos, puede decirse que si bien el NC no es importante para la adquisición de este tipo de tareas de prevención pasiva, la corteza quizá si lo sea, ya que Kirby y Kimble (98) pudieron mostrar en ra--

tas con lesiones en la corteza ligeras alteraciones, aunque - no significativas en la tarea de prevención pasiva menos diffi- cil (evitar el contacto con el bebedero).

La versión opuesta resulta para la ejecución de las tareas de evitación pasiva más complejas (por ejemplo, inhi- bir el recorrido en el laberinto Y), pues ahora el NC si re- sulta importante, mientras que la participación de la corteza parece no ser indispensable.

En otro estudio, Winocur y Mills (181) compararon, en ratas, los efectos de las lesiones del caudado anterodor- sal y de la corteza sobre la adquisición de una respuesta de- prevención pasiva una vez que habían aprendido una respuesta- de evitación activa. Encontraron que los animales con lesión cortical o caudada fueron incapaces de inhibir la respuesta - previamente aprendida; esto es, aprendieron perfectamente la- respuesta de evitación activa pero no aquella de prevención - pasiva y no importó si el daño electrolítico se hizo al NC o a la corteza.

Para determinar si la integridad anatómica del nú- cleo caudado es imprescindible para la adquisición de tareas- de inhibición motora, Glick y Greenstein (58) probaron, en- ratones, los efectos de lesiones del núcleo caudado anterior, o del hipocampo dorsal efectuadas una hora antes o inmediata- mente después del entrenamiento de una tarea de prevención -- pasiva de un ensayo. Encontraron decrementos marcados en - el aprendizaje de evitación pasiva independientemente de la - estructura dañada y del momento en que la lesión fue produci- da. En otras palabras, los resultados son compatibles con la- tesis de que el núcleo caudado y el hipocampo participan en - forma importante en la adquisición y en la retención de res- puestas de prevención pasiva.

Quizá este estudio sea uno de los primeros en distinguir que una vez que la huella de memoria ha sido consolidada, el daño del núcleo caudado anterior o del hipocampo dorsal no impide que los animales puedan aprender a evitar pasiva o activamente una tarea. Esta conjetura se respalda por el hecho de que las lesiones electrolíticas producidas una hora después del entrenamiento en prevención pasiva o activa no causaron amnesia retrógrada en los animales (58).

Habiendo determinado que el núcleo caudado anterior y el hipocampo dorsal juegan un papel importante en los procesos de adquisición y consolidación de una tarea de prevención pasiva, Glick y Greenstein (58) se plantearon interrogantes acerca de cuanto dura la amnesia y qué pasa con la memoria de corto plazo cuando se interfiere con la integridad anatómica de aquellas estructuras. Para responder estas preguntas, produjeron lesiones electrolíticas en ratones inmediatamente después del entrenamiento en el paradigma de prevención pasiva de un ensayo y después de una hora, veinticuatro horas o de una semana probaron la retención de los animales.

Descubrieron que las lesiones hipocámpicas afectaron en forma parecida a la retención medida una hora, veinticuatro horas o una semana después del ensayo; sin embargo, después del período más largo entre la sesión de adquisición y la de prueba, había una ligera tendencia de aumentar el efecto amnésico. Por otra parte, las lesiones del NC produjeron olvido veinticuatro horas y una semana después, excepto para los animales probados a la primera hora quienes aprendieron la tarea.

Si aceptamos que la retención medida una hora después pertenece todavía a la memoria de corto plazo y la que se mide un día o una semana después corresponde a la memoria de-

largo plazo, entonces el hallazgo anterior nos lleva a considerar que, entre otras estructuras, el hipocampo esté involucrado en el establecimiento de la memoria de corto plazo y -- que posteriormente tanto el hipocampo como el NC compartan la función de mantener la información aprendida en un almacén de memoria de largo plazo..

Vale la pena mencionar que los déficits en el aprendizaje de prevención pasiva encontrados en el intervalo de retención de una semana fueron mayores en el grupo con lesión combinada, caudado-hipocámpica que para los grupos que tenían una lesión aislada, es decir en el NC o en el hipocampo.

Para probar la hipótesis de que la asimetría intrínseca del núcleo caudado es esencial para las expresiones conductuales de la preferencia motora lateralizada y para la ejecución de la tarea de prevención pasiva, Rothman y Glick - - (149) realizaron el siguiente experimento: en el primer día, las ratas recibieron 10 ensayos de entrenamiento en un laberinto T, consistentes en el escape de un choque aplicado en las patas, al entrar el brazo izquierdo o al derecho del laberinto; en el segundo día, un grupo de animales recibió lesiones ipsilaterales, y otro contralaterales con respecto a la preferencia de lado vista inicialmente y en el tercer día se instituyó el entrenamiento de evitación pasiva. Veinticuatro horas después, se condujo la prueba de retención y otra sesión de entrenamiento en el laberinto T; pasados cuatro días de descanso, se estableció una sesión de reentrenamiento de evitación pasiva y 24 horas más tarde se probó la retención. Las lesiones ipsilaterales al lado preferido observado antes de la operación, incrementaron la preferencia en la misma dirección y hubo una facilitación en la ejecución de prevención pasiva durante las pruebas 1 y 2 de retención; por el contrario, el daño caudado contralateralmente al lugar preferido --

preoperativamente revirtieron la preferencia y bloquearon la retención de evitación pasiva.

Estos resultados están de acuerdo con los de Zimmerberg y col. (188) en el sentido de que hay una diferencia - del 10 al 15% en el contenido de dopamina entre los dos caudados, es decir hay una asimetría nigroestriada intrínseca. Ahora bien, los niveles de dopamina de ratas normales previamente probadas en el laberinto T, se encuentran disminuídos en el estriado ipsilateral a la preferencia motora lateralizada (187).

Por tanto era de esperarse que al aumentar la asimetría intrínseca caudada mediante la lesión ipsilateral al lado preferido visto preoperativamente, aumentará la preferencia en la misma dirección y facilitará el aprendizaje de prevención pasiva, y que al disminuir la asimetría intrínseca a través del daño contralateral al lado preferido preoperativamente, revertiría la preferencia y produciría amnesia anterograda.

Dentro de los estudios más recientes, Prado-Alcalá y col. (140), valoraron el efecto de las lesiones electrolíticas localizadas a lo largo del núcleo caudado sobre un condicionamiento de prevención pasiva y observaron una menor -- capacidad para retener la tarea de aprendizaje conforme fue -- mayor el volumen de tejido perdido. Asimismo, las lesiones -- localizadas en la parte anterior del caudado afectaron la -- ejecución en menor grado que aquellas localizadas en la re-- gión posterior.

El hecho de que el grupo con lesiones limitadas al caudado anterior produjeran decrementos en la retención sugiere que esta región también está involucrada en los procesos -

de la memoria de prevención pasiva, empero no tan críticamente como las regiones posteriores y en cierta forma apoyan los datos mostrados por Winocur (180).

Brust-Carmona y Zarco-Coronado (26) fueron los primeros en estudiar cómo las lesiones caudadas en gatos alteraban su ejecución de una tarea de inhibición condicionada de una respuesta motora. El entrenamiento de este tipo de tarea consistía en lo siguiente: mientras el animal permanecía en una jaula colocada en un extremo de una mesa, se le presentaban cuatro destellos, uno por segundo, e inmediatamente después del último aparecía un trozo de carne en un comedero, -- situado en el otro extremo de la mesa; el animal podía ingerir la carne si salía de la jaula y caminaba 100 cm. Después de haber sido condicionada dicha respuesta de aproximación, los destellos eran apareados con una serie de cuatro -- "clicks", 1 por segundo, el primero de los cuales aparecía -- conjuntamente con el segundo destello y en esta situación, se presentaba la comida; después de un cierto número de ensayos, el animal aprendió a no salir de la jaula, o sea, inhibió -- la respuesta motora. Si bien la lesión caudada no afectó -- la respuesta condicionada de aproximación al comedero, la adquisición y el mantenimiento de la respuesta de inhibición -- condicionada se alteraron en forma importante.

Según el grupo de Brust-Carmona (23) , la participación del NC en los procesos de aprendizaje es más compleja de lo que se cree, debido a que no sólo interviene como una estructura inhibitoria específica sino también lo hace como "facilitadora" de las respuestas condicionadas, pues éstas no se presentaron a las 24 y 48 horas después de la implantación de las cánulas, quizá debido a la lesión producida por las mismas; sin embargo, su participación fundamental parecía ser en los procesos de inhibición, ya que los animales --

no recuperaron completamente la inhibición condicionada.

5.2.4 Lesiones químicas.

El ácido kaínico (KA), un análogo rígido del transmisor excitatorio glutamato, posee efectos neurodegenerativos potentes y a pesar del escaso conocimiento que se tiene acerca de su mecanismo de acción, se ha propuesto que sus efectos neurotóxicos se deben a un cambio iónico irreversible resultante de la despolarización crónica de la membrana (126).

La degeneración de las neuronas intrínsecas locales resultante de la inyección intracaudada de KA, dejando intactos tanto los axones y terminales de las neuronas extrínsecas, así como las fibras de paso, ha inducido planteamientos como: ¿La extinción conductual y la inhibición de una respuesta castigada se ven alteradas por la pérdida selectiva de las neuronas caudadas?. Al respecto existen dos experimentos: en el primero de ellos (151), se encontraron interferencias en la adquisición y retención de evitación pasiva cuando se inyectó 1 μ l de 6 nmoles en el caudado dorsal. Este tratamiento produjo que las actividades de la descarboxilasa del ácido glutámico y de la acetilcolintransferasa se vieran notablemente reducidas, y quizá esto refleja pérdidas de las interneuronas gabaérgicas y colinérgicas. En el segundo estudio (152), se encontró un aumento en la resistencia a la extinción de una respuesta operante reforzada con comida, y un déficit en la adquisición y retención de una tarea de prevención pasiva por la inyección de 3 nmoles de KA en el caudado dorsal. Aunque el análisis histológico reveló una pérdida de las neuronas locales en el neocórtex dorsal, sin daño apreciable en las terminales dopaminérgicas, o en los axones extrínsecos mielinizados el análisis bioquímico demostró dé-

ficits en las regiones dorsales del caudado de las actividades enzimáticas de CAT y GAD, pero no de la tirosina hidroxilasa; en las regiones ventrales del caudado, sólo se encontró un decremento de la actividad CAT, debido tal vez a la degeneración de las interneuronas colinérgicas de la región dorsal que posiblemente se proyectan al caudado ventral.

¿Por qué se incrementa la resistencia a la extinción y se decrementa la memoria de prevención pasiva? La respuesta podría ser que las lesiones electrolíticas interfieren con el control inhibitorio de los movimientos voluntarios. En apoyo a este punto de vista, hay evidencias de que las lesiones electrolíticas del caudado en ratas resultan en hiperactividad locomotora ante situaciones que involucran altos niveles de vigilancia, como son la privación de comida, la obscuridad o los ambientes intensamente iluminados (97, 119). Por lo tanto, una reacción exagerada de vigilancia ante la falta del reforzamiento esperado o la ocurrencia de estímulos aversivos podrían dar cuenta, en parte, de los niveles exagerados de respuesta de las ratas experimentales durante la extinción y el castigo de una respuesta.

5.3 Efectos de Interferencias Reversibles

5.3.1 Estimulación eléctrica.

Peeke y Herz (129) utilizando una tarea de laberinto estudiaron los efectos de la estimulación única o masiva de la cabeza del caudado sobre la adquisición y retención de respuestas a los que se impusieron criterios fáciles de aprendizaje sucesivos o criterios más difíciles, como dar tres o más respuestas correctas sucesivas. Si bien, la estimulación única del caudado no afectó la retención cuando el

criterio de aprendizaje fué fácil, la estimulación múltiple - si la alteró. Conforme el criterio de aprendizaje fue más -- difícil tanto la estimulación única como la masiva produje- ron amnesia, pero la segunda fue de efectos más notables.

Sin embargo, una de las primeras contribuciones - - acerca de cómo la estimulación eléctrica de baja intensidad - de lugares específicos del cerebro afectan el aprendizaje de - prevención pasiva, lo representa el estudio de Wyers y col. - (184). En este experimento se aplicaron pulsos eléctricos -- únicos en el caudado, hipocampo ventral, corteza, cuerpo ca- lloso y en la cápsula interna, posteriormente al entrenamien- to de una tarea de prevención pasiva. En esta tarea, ratas - altamente entrenadas recibieron un choque eléctrico breve e - intenso a través de una palanca que estaban presionando para - obtener una recompensa líquida. Únicamente la estimulación - caudada o del hipocampo ventral causaron amnesia retrógrada! - los animales continuaron emitiendo la respuesta, no obstante - de haber sido castigada.

Tres años después, Wyers y Deadwyler (182) estu- diaron, en ratas, los efectos de la aplicación de pulsos úni- cos en el caudado con diferentes intervalos de demora sobre - una respuesta de evitación pasiva (recibían un choque breve e - intenso en las patas mientras se paraban y bebían de un tubo). La estimulación aplicada 5 minutos después del ensayo hizo -- que los animales fueran rápidos para retornar y bebieran del - tubo, pero al darse el estímulo 15 minutos después no se ob- servó amnesia retrógrada.

Sobre la base de estos resultados es posible con- - cluir que hay un período crítico de consolidación, el cual -- ocurre entre los 5 y 15 minutos y que después de este último-

intervalo la interferencia funcional del NC ya no afecta -- la ejecución de la tarea estudiada, en otras palabras, una vez establecido el engrama, formado antes de ese período, ya no es posible afectar la ejecución aprendida.

En el mismo estudio, Wyers y Deadwyler observaron una interacción entre el número de ensayos de entrenamiento y la demora de la estimulación. Cuando grupos de ratas recibieron cuatro ensayos de entrenamiento, un grupo con estimulación demorada de 300 seg en el NC tendió a disminuir la amnesia conforme aumentaron los ensayos; en cambio en un grupo con menos demora en la estimulación (120 seg) la recuperación fue apenas perceptible. En realidad la magnitud del déficit reflejó una función conjunta de la demora de la estimulación caudada y del grado de entrenamiento y ambas variaron inversamente: ante demoras más cortas y menor repetición de los ensayos, mayor fue la amnesia producida y conforme la demora y repetición de los ensayos eran mayores, mejor fue la ejecución de la tarea de prevención pasiva.

Los resultados de este estudio coinciden con los hallazgos de Wyers y col. (184), por el hecho de encontrar una atenuación gradual del déficit de prevención pasiva conforme aumenta la demora entre el choque recibido en las patas y la estimulación caudada.

En 1973, Wyers y col. (183) realizaron un estudio donde ratas fueron entrenadas a beber de un tubo de agua hasta que ocurrió la estabilización (4-7 días) de la latencia de aproximación y de la tasa de lamido (tiempo para emitir 100 lamidos); sobre el segundo día de ejecución-criterio todos los animales recibieron un choque breve e intenso en las patas después de haber hecho 150 lamidos y 30 segundos o-

10 minutos después fueron estimulados bilateralmente en el caudado y 24 horas más tarde los animales recibieron una prueba de retención. En otros experimentos, grupos de ratas fueron probadas en intervalos de retención de 2 minutos, 16 minutos, 2 horas, 6 horas, 1 día, 4 días y 20 días después de haber sido estimuladas uni o bilateralmente en el caudado. En otro experimento del mismo estudio observaron los efectos de la estimulación aplicada antes y después del entrenamiento en prevención pasiva.

Los resultados apoyaron los datos de experimentos previos (182, 184), porque la estimulación caudada bilateral de pulsos únicos también produjo interferencia retrógrada temporalmente graduada. Esto fue interpretado por los autores como una interferencia con los procesos dependientes del tiempo críticos para el almacenamiento y recuperación de la información. Si la estimulación caudada hubiera interferido con la consolidación (por ejemplo: los cambios en el funcionamiento neural responsable para la formación de la memoria) entonces el déficit de la evitación pasiva debería ser permanente. Los resultados confirmaron tal suposición porque el decremento de la ejecución de evitación pasiva permaneció en todos los intervalos de retención: desde los 2 minutos hasta los treinta días.

Los resultados mostraron de igual modo que a mayor grado de entrenamiento recibido menor era la efectividad de la estimulación pre y postensayo para producir amnesia; a su vez, comparativamente a la estimulación suministrada antes del ensayo, la estimulación proporcionada en seguida del ensayo indujo un estado mayor de amnesia.

Los resultados igualmente apoyan la hipótesis de que la estimulación caudada bilateral impide la consolidación

ción mediante la interferencia con los procesos de la memoria de corto plazo, mientras que la estimulación unilateral tiene el efecto de debilitar simplemente los procesos de la memoria de corto plazo; con el transcurso del tiempo la memoria de corto plazo se fortalece (requiriendo aproximadamente de 15 minutos) y después la consolidación se reanuda o acelera, llevando a la formación de la memoria de largo plazo.

Podría argumentarse que la estimulación caudada borra completamente la memoria del choque aplicado en las pataas. Esta hipótesis no fue apoyada porque tan sólo con un segundo ensayo de entrenamiento y aplicando la misma demora, el déficit era más pequeño. Un resultado parecido fue reportado previamente (182).

En 1973, Zornetzer y Chronister (186) valoraron en ratones los efectos de la estimulación eléctrica con un pulso único, post-ensayo, aplicado en el caudado y en el hipocampo ventral sobre la retención, evaluada en dos tareas de aprendizaje de un ensayo; en la primera, si el animal pasaba a un compartimiento grande y oscuro a través de una abertura pequeña, recibía un choque en el pie (300 uA), que se interrumpía cuando el animal escapaba al compartimiento pequeño de seguridad y la retención era medida 24 horas después. En la segunda tarea fue utilizado un laberinto cuadrado donde las cajas de partida y de meta estaban localizadas en esquinas opuestas, y los ratones previamente privados de alimento recibieron únicamente un reforzador alimenticio al llegar a la caja meta y 24 horas más tarde fueron probados en su retención. Los autores hicieron notar dos hechos de importancia: 1) Los procesos de adquisición y retención derivada del entrenamiento en una tarea de evitación pasiva fue alterada por la estimulación bilateral del núcleo caudado pero no por aquella del hipocampo ventral: si acaso pudo

observarse un bloqueo parcial de la retención, éste no fue -- significativo debido a las latencias largas observadas en el grupo control (ver p. 1, Zornetzer y Chronister, 186); y -- 2) en el caso de la tarea de aprendizaje apetitiva la estimulación del hipocampo ventral y del caudado si provocaron -- amnesia.

Estos resultados plantean dos posibles interpretaciones: 1) el núcleo caudado, pero no el hipocampo ventral, es esencial para la manifestación de la memoria de la tarea de prevención pasiva, aunque pudiera existir una diferenciación de susceptibilidad regional: los umbrales de estimulación eléctrica en el núcleo caudado, en comparación a los del hipocampo ventral, probablemente sean más bajos y 2) para el caso de tareas mediadas por reforzadores positivos, tanto el núcleo caudado como el hipocampo ventral intervienen en forma importante en el establecimiento de los procesos de la memoria.

5.3.2 Anestésicos locales.

Brust-Carmona y col. (24) aplicaron tópicamente en la cabeza del caudado novocaina, o pilocarpina a gatos, -- que previamente habían aprendido una respuesta condicionada motora de aproximación a un comedero, así como la inhibición condicionada de esta respuesta. No obstante la dificultad -- observada durante los primeros 5-10 minutos para efectuarse la respuesta de aproximación, esta respuesta podía ser ejecutada después de 15 o 20 minutos a partir de la primera microinyección o en un menor tiempo (5-10 min) si se trataba de microinyecciones sucesivas; por el contrario, la incapacidad para inhibir la respuesta motora fue claramente manifiesta.

5.3.3 Aplicación de KCl

En un experimento con ratas, la alteración reversible de la actividad normal del cuerpo estriado producida por microinyecciones de cloruro de potasio produjo una deficiencia marcada en la adquisición de una tarea de prevención pasiva de un ensayo. Otros dos experimentos mostraron los mismos déficits en la ejecución sobre la adquisición como también sobre la retención de la tarea cuando fue lesionado electrolíticamente el cuerpo estriado (138).

Dado que se usaron dos métodos diferentes de alteración de la integridad funcional del estriado se concluye que los resultados no se deben a las peculiaridades del método usado. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el cuerpo estriado está involucrado en la integración y el almacenamiento de la información aprendida.

5.4 Agentes que Modifican la Actividad Colinérgica.

5.4.1 Bloqueadores.

Haycock y colaboradores (71) entrenaron ratas a tomar agua de un tubo; luego fueron sometidas a un choque en las patas mientras bebían y 24 horas después fueron probadas en la retención de esta experiencia. Si se les inyectaba escopolamina inmediatamente después de esta experiencia en el complejo caudado-putamen se producía un déficit en la retención de la tarea estudiada.

Estos resultados ya indicaban una importante participación de los mecanismos colinérgicos del NC sobre el aprendizaje de prevención pasiva de un ensayo.

Con la finalidad de precisar si el núcleo caudado - ejerce influencias reguladoras, a través de sus mecanismos -- colinérgicos, sobre la inhibición conductual mediada por un - reforzador negativo, Fernández y col. (48) estudiaron los -- efectos, en grupos de ratas, de dosis de 20, 40 y 60 μg de atropina suministradas en el núcleo caudado antero-dorsal dos minutos después del ensayo de una tarea de prevención pasiva, y 24 horas más tarde los animales fueron probados en su reten ción de la tarea. Las dosis de 20 y 40 μg produjeron blo-- queos parciales en la retención y éstos eran insignificantes; por el contrario, la dosis de 60 μg causó amnesia total.

Fernández y col. (48) igualmente trataron de deter_u minar si la atropina era capaz de interferir con los procesos de mantenimiento de la misma respuesta de prevención pasiva.- Para esto, probaron dosis de 20, 60 y 80 μg , aplicados al NC 6 minutos antes de la sesión de retención, la cual fue condu- cida 24 horas después de la sesión de entrenamiento. Pese la carencia de diferencias significativas de los grupos caudados de 20 y 60 μg respecto de los grupos de control, el segundo- grupo (60 μg) mostró más decrementos en la retención; por -- otro lado, en el grupo inyectado con 80 μg del bloqueador, se produjo un deterioro total de la retención. Estos resultados- reflejan la participación activa del núcleo caudado en los -

procesos de mantenimiento de una respuesta aprendida mediada por reforzadores negativos.

Partiendo de la hipótesis de que cada región del NC está involucrada en diferentes funciones, Prado-Alcalá y col. (136) suministraron 60 μg de atropina en las regiones anterior, media y posterior del caudado de ratas un minuto después del entrenamiento de prevención pasiva de un ensayo, y tanto 24 como 48 horas después se probó la retención. Únicamente los grupos anterior y medio mostraron un decremento marcado en la retención de prevención pasiva mientras que el bloqueo colinérgico de la parte posterior del caudado no indujo cambios significativos sobre la memoria.

En definitiva, este experimento apoya fuertemente la hipótesis de que la actividad colinérgica del núcleo caudado y (específicamente la región antero-medial) juega un papel decisivo en los procesos de consolidación de una conducta de prevención pasiva. De esta manera, los déficits encontrados en los procesos de retención corroboran los reportados en otros estudios en los que la atropina (48), y la escopolamina (71), también indujeron amnesia de una tarea de prevención pasiva.

En un intento por definir los límites temporales de los efectos del bloqueo colinérgico del núcleo caudado sobre los procesos de la memoria, Prado-Alcalá y col. (141), aplicaron 60 μg de atropina sobre la región dorsal de la cabeza del caudado a diferentes tiempos con respecto del entrenamiento en prevención pasiva. Las inyecciones de atropina suministradas 2 minutos después del entrenamiento indujeron un estado total de amnesia; cuando el tratamiento fue administrado a los 3 minutos con 45 segundos posteriores de la experiencia de aprendizaje fue observado un grado intermedio de amnesia;

una ligera interferencia en la retención fue aún notada al -- ser estudiado un intervalo de 7 minutos con 30 segundos y ningún déficit fue observado en los grupos de animales tratados con el agente anticolinérgico 15 o 30 minutos después del entrenamiento.

5.4.2 Facilitadores

En 1977 Fernández y col. (48) reportaron el primer estudio en donde se aplicó un facilitador colinérgico, la colina en la cabeza del NC de ratas 6 minutos antes de la sesión de retención, la cual fue llevada a cabo 48 horas después del entrenamiento en prevención pasiva. Al ser medida la retención de un grupo íntegro, 48 horas después del entrenamiento mostraron no retener la respuesta, o sea, cruzaban de un compartimiento al otro, lo que no sucedió con los grupos de animales que fueron tratados con colina (6 o 12 μ g), pues incrementaron significativamente sus latencias de retención.

En este mismo estudio, un grupo íntegro fue tratado con inyecciones intraperitoneales de colina, 48 horas después de la sesión de adquisición y se observó igualmente una mejor retención.

En otro estudio no reportado (155), grupos de ratas que habían recibido inyecciones de atropina en el NCA, a diferentes tiempos después del entrenamiento en prevención pasiva y probadas para retención 24 horas después, recibieron inyecciones de colina 6 minutos antes de una segunda sesión de retención la cual fue llevada a cabo a los 5 días después de la sesión de adquisición.

Todos los grupos de animales inyectados previamente

con atropina después de la sesión de adquisición, exceptuando un grupo tratado 2 minutos después, mostraron una facilitación de la respuesta al ser microinyectados con colina.

Con estos datos se apoya la hipótesis de que el sistema colinérgico del NCA se encuentra involucrado en el mantenimiento de una respuesta condicionada de prevención pasiva.

La explicación que se puede dar al hecho de que no hubo facilitación en el grupo de atropina de 2 minutos es que al bloquear la actividad colinérgica, desde el inicio del procesamiento de la información, no hubo un mínimo de aprendizaje, por lo que la aplicación de colina no pudo ejercer su acción facilitadora sobre los mecanismos de memoria. En otras palabras, sería igual que inyectar colina a ratas no entrenadas antes de someterlas a la sesión de adquisición y estos sujetos tendrían una latencia comparable a la de un animal -- íntegro.

5.5 Resumen

La hipótesis de que la integridad funcional del --- NC es esencial para la ejecución de conductas que implican -- inhibición conductual es apoyada por numerosos experimentos -- los cuales se han basado en ablaciones y lesiones físicas, -- electrolíticas y químicas.

Sin embargo, para sostener la hipótesis de la involucración crítica del NC en los procesos de aprendizaje y memoria, las aproximaciones anteriores (lesión) deben ser complementadas con a) métodos los cuales produzcan menos interferencia inespecífica con la actividad del NC y b) con para

digmas conductuales en donde los efectos de los diferentes -- tratamientos sobre los procesos de la memoria puedan ser sepa rados de las alteraciones con procesos no asociativos.

A la fecha, los estudios publicados pertinentes a - las relaciones entre la actividad colinérgica y los procesos de la memoria involucran: 1) conductas instrumentales media- das por reforzadores positivos (como recorrer un laberinto)-- y negativos (como inhibir la respuesta de acercarse a un tubo de agua electrificado) y 2) métodos para alterar la activi- dad colinérgica del NC. Estos métodos consisten en la aplica- ción de cantidades en microgramos de drogas anticolinérgicas- (atropina o escopolamina) o de agentes colinomiméticos (ACh, colina o carbacol). Todos estos estudios han sido realiza- dos en ratas.

El interés actual es tratar de entender como el --- bloqueo colinérgico del núcleo caudado anterior afecta los -- procesos de la memoria de corto y de largo plazo inferidos a- través de las latencias de retención de animales entrenados - sobre una tarea de prevención pasiva.

CAPITULO VI

EXPERIMENTO I

6.1 Introducción

Numerosos estudios apoyan la hipótesis de que la integridad anatómica (50, 58, 60, 98, 125, 140, 143, 149, 151, 152) y funcional (48, 71, 136, 138, 141, 155, 182, 184, 186) del núcleo caudado es esencial para la adquisición de respuestas condicionadas de prevención pasiva.

Cuando el daño electrofítico del NC se realiza antes o inmediatamente después del entrenamiento de una tarea de prevención pasiva de un ensayo, se inducen deficiencias en la retención medida veinticuatro horas después; empero si el daño es hecho a los treinta minutos posteriores del ensayo de entrenamiento, entonces los decrementos en la ejecución condicionada, no son aparentes (58).

Zornetzer y Chronister (186) han valorado los efectos de la estimulación eléctrica del NC o del hipocampo, sobre una tarea de prevención pasiva de un ensayo y han hecho notar que los umbrales de estimulación en la primera estructura son más bajos para producir amnesia retrógrada. Es más, entre mayor es el intervalo de aplicación del estímulo eléctrico respecto del ensayo menor es el déficit de evitación pasiva; por lo tanto el efecto obtenido es temporalmente graduado (182, 183, 184).

Mediante otras metodologías, Sanberg, Pisa y Fibi--ger (152) estudiaron el efecto de la microinyección de ácido kafnico en el núcleo caudado dorsal sobre el aprendizaje de

una tarea de prevención pasiva y de la inhibición de una respuesta instrumental durante un proceso de extinción. No obstante, la actividad del GAD únicamente se encontró disminuída en la región dorsal, la actividad de la acetilcolintransferasa fue la más afectada, pues la pérdida de interneuronas colinérgicas abarcó no sólo a la región dorsal, sino también a la región ventral del caudado; más aún, el daño irreversible de los mecanismos colinérgicos del NC parecieron asociarse con la incapacidad para inhibir la respuesta instrumental durante la extinción y con la ineficacia de los animales para permanecer en el compartimiento de seguridad mientras eran probados para retención.

Dentro de los estudios más recientes, Prado y col. (136), utilizando un paradigma de prevención pasiva de un ensayo reportaron efectos diferenciales del bloqueo de la actividad colinérgica: cuando la aplicación del bloqueador (atropina) se realizó enseguida del ensayo, en la porción anterior del núcleo caudado, se produjeron decrementos en la retención, pero, el mismo tratamiento aplicado en la región posterior de esa estructura, no indujo signos de amnesia retrógrada. A su vez, dicho efecto parece guardar una relación con la dosis del bloqueador administrado (48).

Siguiendo la misma línea, Prado-Alcalá, Signoret y Figueroa (141) reportan un estudio en el que se encontró una atenuación gradual del déficit de prevención pasiva conforme mayor fue el intervalo entre la administración de atropina (60 μ g) y la experiencia de aprendizaje: su aplicación en el núcleo caudado anterior 2 minutos después de la sesión de adquisición indujo amnesia total y su administración a los 3 min 45 segundos produjo signos medianos de amnesia (310 segundos), y al aplicarse 7 minutos 30 segundos --

después, la retención era casi perfecta (486.17 segundos), -- hasta que su aplicación a los 15 o 30 minutos fue incapaz de afectar la retención de los animales.

Los estudios anteriores aparte de señalar la importante participación del NC en los procesos de adquisición -- y retención en tareas de prevención pasiva, indican la existencia de un proceso de consolidación de la memoria de corto a largo plazo, que se lleva a cabo dentro de los 15 minutos siguientes a la experiencia de aprendizaje y que podría depender de la actividad colinérgica del NC.

Sin embargo, para poder generalizar la hipótesis anterior se requieren de más estudios, en los cuales se utilizan diferentes especies de animales, otros bloqueadores colinérgicos, diferentes parámetros utilizados para el entrenamiento en prevención pasiva y otras tareas de aprendizaje las cuales midan tanto la memoria de corto como la de largo plazo.

Basándonos en las consideraciones anteriores se decidió explorar los efectos de la aplicación de otro agente -- anticolinérgico, la escopolamina, en la región dorsal del caudado anterior, en intervalos progresivamente mayores a partir del momento en que los sujetos fueron sometidos al entrenamiento de una tarea de prevención pasiva.

6.2 Hipótesis de trabajo

La aplicación de escopolamina (30 μ g) en el núcleo caudado producirá un decremento en la retención de una tarea de prevención pasiva, que estará inversamente relacionado con la magnitud del intervalo entre la sesión de adquisición y la aplicación del agente anticolinérgico.

6.3 Material y Métodos

6.3.1 Sujetos

Se utilizaron 84 ratas machos de la cepa Wistar -- con un peso comprendido entre 250 y 350 g al iniciarse el -- experimento; se mantuvieron en cajas de alambre con acceso libre de agua y comida (Purina Laboratory Rat Chow) durante todo el período de observaciones, bajo condiciones de ilumina--ción natural.

6.3.2 Implantación.

Con la técnica estereotáxica convencional, 76 ratas fueron implantadas con cánulas de acero inoxidable de doble - pared; la pared interna está formada por una aguja dental -- # 27 y la externa por una hipodérmica #21.

Las cánulas se introdujeron de manera que en 68 su--jetos las puntas quedaran en la porción dorsal de la cabeza - del NC, y en la corteza parietal en los 8 sujetos restantes.- Las coordenadas se tomaron de acuerdo al Atlas de Konig y -- Klippel (105) siendo respectivamente:

Núcleo caudado anterior.

Anterior (A) = -9.2

Latéral (L) = 3.0 mm

Profundidad (P) = 3.5 mm

Corteza Parietal.

A = -9.2

L = 3.0 mm

P = 0.5 mm a partir de la duramadre.

Para los fines quirúrgicos se anestesiaron los sujetos inyectando intraperitonealmente (IP), pentobarbital sódico (40 mg/kg) disuelto en solución salina isotónica que contenía Atropigen (0.2 mg/ml). Al terminar la implantación se inyectó i.p. 0.5 ml de Benzetacil combinado (150 000 u).

Después de la implantación se permitió a los sujetos una semana de recuperación, antes de realizarse el entrenamiento de prevención pasiva.

Los 8 sujetos restantes sirvieron como sujetos controles no operados.

6.3.3 Aparatos.

El entrenamiento se llevó a cabo en una caja de prevención que consta de dos compartimientos: uno de seguridad (CS) separado por una puerta deslizante del otro compartimiento, el de choque eléctrico (CC). Las paredes de ambos compartimientos están contruidos de material plástico transparente. Cada compartimiento tiene las siguientes dimensiones: 24.5 cm de ancho, 30 cm de largo y 22.5 cm de altura. Se diferencian ambos compartimientos en que en uno, el piso es de una superficie lisa de material plástico transparente (CS), y el otro está formado para barras de aluminio de 0.5 cm de diámetro con una distancia de 2 cm entre cada una (CC). Estas rejillas están conectadas a un estimulador de corriente directa constante. Con la ayuda de un sistema de programación electromecánica se permitió la aplicación sistemática del choque eléctrico, así como la medición de latencias.

6.3.4 Entrenamiento.

El entrenamiento consistió de 4 sesiones. La primera sesión, llamada de adquisición (1SA), consistió en lo siguiente: se introdujo al sujeto al compartimiento de seguridad (CS) y 10 segundos más tarde se abrió la puerta que divide a ambos compartimientos, permitiendo al sujeto pasar al compartimiento de choque o de castigo (CC). Una vez que las cuatro patas se encontraban en el CC, se cerró la puerta y se aplicó un choque de 2 mA. A los 5 segundos y manteniendo el choque, se abrió nuevamente la puerta, permitiendo el escape del sujeto al CS. Entonces se cerró la puerta, se desconectó el choque y 30 segundos después se regresó al animal a su jaula individual, dando por terminada la sesión. Se midió la latencia entre el momento que se abrió la puerta por primera vez y en el momento en que el sujeto entraba al CC.

Veinticuatro horas después de la 1SA se realizó una prueba de retención (1SR): se introdujo al sujeto en el CS, a los 10 segundos se abrió la puerta y se tomó el tiempo que tardó en pasar al CC, y sin aplicar el choque nociceptivo se le regresó a su jaula. Si transcurrían 10 minutos sin que el sujeto pasara al CC se daba por terminada la sesión, se le regresaba a su jaula y le era asignado un puntaje de 600 segundos.

Veinticuatro horas después de la sesión de retención, el sujeto pasaba a una sesión de reentrenamiento (2SA) idéntica a la 1SA, excepto que se esperaban 600 segundos para terminar la sesión si el sujeto no cruzaba al compartimiento de castigo. Veinticuatro horas más tarde, el sujeto recibía una segunda sesión de retención (2SR).

6.3.5 Grupos

59

Cada sujeto fue asignado azarosamente a uno de los siguientes grupos (Tabla VI.I) quedando el diseño experimental como sigue:

TIEMPO	0 Min	2 Min	5 Min	8 Min	11 Min	15 Min	24 Hrs	48 Hrs	72 Hrs
TRATAMIENTO	1SA	MI	MI	MI	MI	MI	1SR	2SA	2SR

MI = Microinyección de escopolamina; 1SA = primera sesión de adquisición; 1SR = primera sesión de retención, 2SA = segunda sesión de adquisición; 2SR = segunda sesión de retención, Min = minutos ; Hrs = horas.

6.3.6 Microinyección.

La escopolamina utilizada (bromuro de escopolamina) y la atropina (sulfato de atropina) se diluyeron en solución salina isotónica y todas las microinyecciones fueron realizadas en un volumen constante de 3 μ l, a razón de 1 μ l por cada 20 seg. Al terminar la microinyección, se mantuvo durante otro minuto el inyector en la cánula para permitir una mejor difusión de las soluciones en el tejido cerebral y en un máximo de 30 segundos se cambió el inyector a la otra cánula repitiendo el procedimiento de microinyección.

En todos los grupos se alteró el orden de inyección, de tal forma que la mitad de los sujetos de cada grupo fueron inyectados primero en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo.

La microinyección con escopolamina (30 μ g) a través de cada cánula se realizó según los grupos formados e implantados en el núcleo caudado anterior a diferentes tiempos después de dar terminada la primera sesión de adquisición: 2 min, 5 min, 11 min y 15 min. Para determinar el efecto de la dosis, un grupo recibió inyección de 15 μ g de escopolamina a los 2 min a tra

vés de cada cánula en el NCA con el objeto de comprobar la especificidad del efecto.

TABLA VI.1

GRUPO	N	SITIO DE APLICACION	TIEMPO DE MI DESPUES DE ISA	SUSTANCIA APLICADA
1	9	NCA	2 MIN.	ESC - 30 µg
2	9	NCA	5 "	ESC - 30 µg
3	8	NCA	8 "	ESC - 30 µg
4	10	NCA	11 "	ESC - 30 µg
5	9	NCA	15 "	ESC - 30 µg
6	8	NCA	2 "	ESC - 15 µg
7	7	NCA	2 "	ATROP- 60 µg
8	8	NCA	2 "	NaCl
9	8	CTX	2 "	ESC - 30 µg
10	8	NI	-	--

En esta tabla se muestran los grupos formados para este experimento. Los símbolos significan: NCA = núcleo caudal anterior; CTX = corteza; MI = microinyección, NI = no implantados; ESC = escopolamina; ATROP = atropina; NaCl = solución salina; N = número de sujetos de cada grupo. Todas las microinyecciones se hicieron bilateralmente en un volumen de 3 µl a cada hemisferio cerebral.

Se establecieron tres grupos de control: el primero recibió una microinyección bilateral de solución isotónica (NaCl), dos minutos después del ensayo (ISA) en la NCA.- Para comprobar que los efectos de la sustancia anticolinérgica eran específicas al NC, un grupo fue tratado bilateralmente con escopolamina (30 µg) dos minutos después de la ISA en la corteza parietal, y el tercer grupo estuvo constituido por sujetos íntegros.

6.3.7 Histología

Una vez terminado el experimento, los sujetos implantados fueron sacrificados con una sobredosis de nembu-
tal y se perfundieron primero con solución salina isotónica, vía intraventricular y posteriormente se inyectó por la misma vía, formol al 10%. Una vez fijado el cerebro se hicieron cortes seriados de 50 micras de grosor y luego fueron teñidos con violeta de creysil para determinar la localización de las cánulas

6.3.8. Análisis de datos.

Para ver si había diferencias significativas en las latencias como resultado de los tratamientos aplicados, se procedió a comparar las latencias entre todos los grupos mediante la prueba F de Fisher. En los casos donde pudie

ron demostrarse diferencias se procedió a comparar pares de grupos mediante la prueba t, siempre y cuando existiera homogeneidad de varianzas entre ambos grupos independientes; para esto se aplicó una prueba de homogeneidad de varianzas (Prueba de Barlett).

Ahora bien, si la varianza de un grupo y la varianza de otro fueron diferentes entonces se aplicó la aproximación de Welch a la distribución t, en la cual la varianza de la diferencia entre las medias de los dos grupos está dada por:

$$S_D^2 = \frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}$$

donde S_1^2 y S_2^2 son la varianza del primero y segundo grupo respectivamente y n_1 y n_2 es el tamaño de las muestras correspondientes.

Todos los análisis se efectuaron con la ayuda de una computadora Digital PDP/11-40.

6.4 Resultados

6.4.1 Histología

El análisis histológico reveló que en todos los sujetos implantados, las puntas de las cánulas se encontraron en el lugar deseado; es decir en la región dorsal de la cabeza del núcleo caudado o en la corteza parietal. Se usó como referencia el atlas de Koning y Klippel (105).

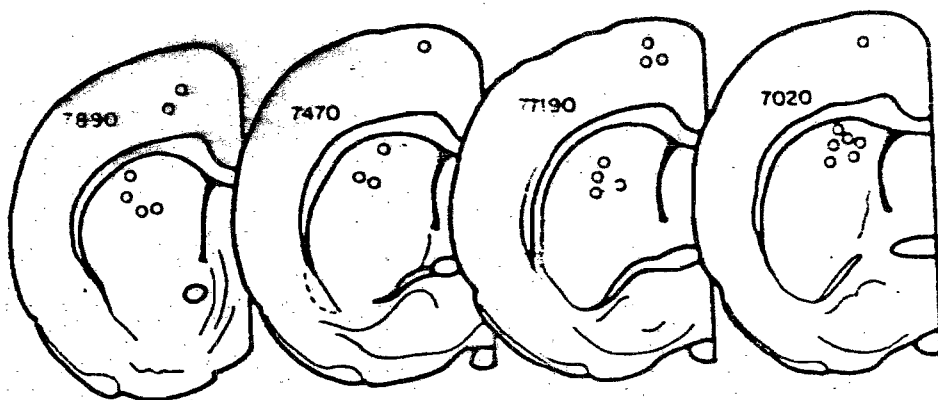


Fig VI.1 Localizaciones representativas en donde se muestran las implantaciones en el núcleo caudado anterior y en la corteza parietal. Los diagramas están representando el hemisferio derecho.

6.4.2 Primera sesión de adquisición.

Al comparar entre sí las latencias de todos los grupos no se encontraron diferencias significativas ($F = 9, 74$; 1.48 ; $p > 0.05$). De hecho, todos los grupos mostraron latencias cortas durante esta sesión de entrenamiento (ISA), de alrededor de 17 segundos.

6.4.3. Primera sesión de retención.

El análisis estadístico demostró que los tratamientos aplicados produjeron una diferencia significativa entre los grupos ($F = 9,74; 5.06; p < 0.005$).

Al comparar cada par de grupos (prueba t) no se observaron diferencias significativas entre los grupos íntegro y microinyectado con NaCl en el NC; estos dos grupos, al igual que el grupo tratado con 15 μg de escopolamina en el NCA mostraron las latencias más elevadas (tabla VI.2 y figura VI.2).

Tomando como referencia al grupo íntegro, todos los grupos microinyectados con una dosis de 30 μg de escopolamina, a diferentes tiempos después del ensayo, con excepción del grupo tratado a los 15 minutos, mostraron diferencias estadísticamente significativas. Al mismo tiempo, el grupo tratado con 60 μg de atropina en el NCA difirió del grupo íntegro ($t^* = 2.80; p < 0.05$) pero no con respecto del grupo microinyectado con NaCl en el NCA. De la misma forma, el grupo tratado con escopolamina aplicada en la corteza difirió del grupo íntegro ($t^* = 2.17; p < 0.05$) y del grupo NaCl ($t = 2.06; p < 0.05$).

En virtud de que entre los grupos inyectados con escopolamina en el NC a los 2 y a los 5 minutos, así como entre aquellos que fueron inyectados a los 8 y a los 11 minutos no se encontraron diferencias significativas y a su vez la comparación entre los grupos de 5 y 8 minutos acusaron diferencias significativas ($t = 1.91; p < 0.05$), se procedió a unir los grupos de 2 y 5 minutos en uno solo y también aquellos de 8 y 11 minutos en otro grupo. Una nueva comparación

t^* Casos en los que se aplicó la aproximación de Welch a la distribución t.

GRUPOS	INTEGRD	NaCl-NC + 2 MIN.	ESC-NC + 2 MIN.	ESC-NC + 5 MIN.	ESC-NC + 8 MIN.	ESC-NC + 11 MIN.	ESC-NC + 15 MIN.	ESC-NC 15 JG + 2 MIN.	ESC-CTX + 2 MIN.	ATROP-NC + 2 MIN.
N	8	8	9	9	8	10	9	8	8	7
\bar{X}	558.4	472.4	137.4	102.7	303.5	200.0	460.9	514.3	225.3	285.6
SR	40.8	70.4	65.9	63.1	80.5	81.9	69.5	66.1	96.4	86.1
NaCl-NC + 2 MIN.	t = 1.05 NS									
ESC-NC + 2 MIN.	t = 5.26 p < 0.001	t = 3.47 p < 0.005								
ESC-NC + 5 MIN.	t = 5.88 p < 0.001	t = 3.91 p < 0.001	t = 0.38 NS							
ESC-NC + 8 MIN.	t* = 2.69 p < 0.05	t = 1.52 NS	t = 1.55 NS	t = 1.91 p < 0.05						
ESC-NC + 11 MIN.	t* = 4.40 p < 0.005	t = 3.74 p < 0.001	t = 0.51 NS	t = 0.87 NS	t = 1.02 NS					
ESC-NC + 15 MIN.	t = 1.12 NS	t = 0.10 NS	t = 3.19 p < 0.005	t = 3.60 p < 0.005	t = 1.37 NS	t = 2.5 p < 0.05				
ESC-NC 15 JG + 2 MIN.	t = 0.54 NS	t = 0.42 NS	t = 3.91 p < 0.001	t = 4.37 p < 0.001	t = 1.90 p < 0.05	t = 3.15 p < 0.005	t = 0.50 NS			
ESC-CTX + 2 MIN.	t* = 2.17 p < 0.05	t = 2.06 p < 0.05	t = 0.76 NS	t = 1.08 NS	t = 0.60 NS	t = 0.30 NS	t = 1.93 p < 0.05	t = 2.42 p < 0.05		
ATROP-NC + 2 MIN.	t* = 2.80 p < 0.05	t = 1.67 NS	t = 1.37 NS	t = 1.73 NS	t = 0.14 NS	t = 0.84 NS	t = 1.50 NS	t = 2.05 p < 0.05	t = 0.45 NS	

TABLA VI-2 Sujetos tratados a diferentes tiempos después de la primera sesión de adquisición. ESC = escopolamina; ATROP = atropina; NaCl = solución salina; NC = núcleo caudado; CTX = corteza; t* = casos en los que se aplicó la aproximación de Welch a la distribución t. Las comparaciones de las latencias corresponden a la primera sesión de retención.

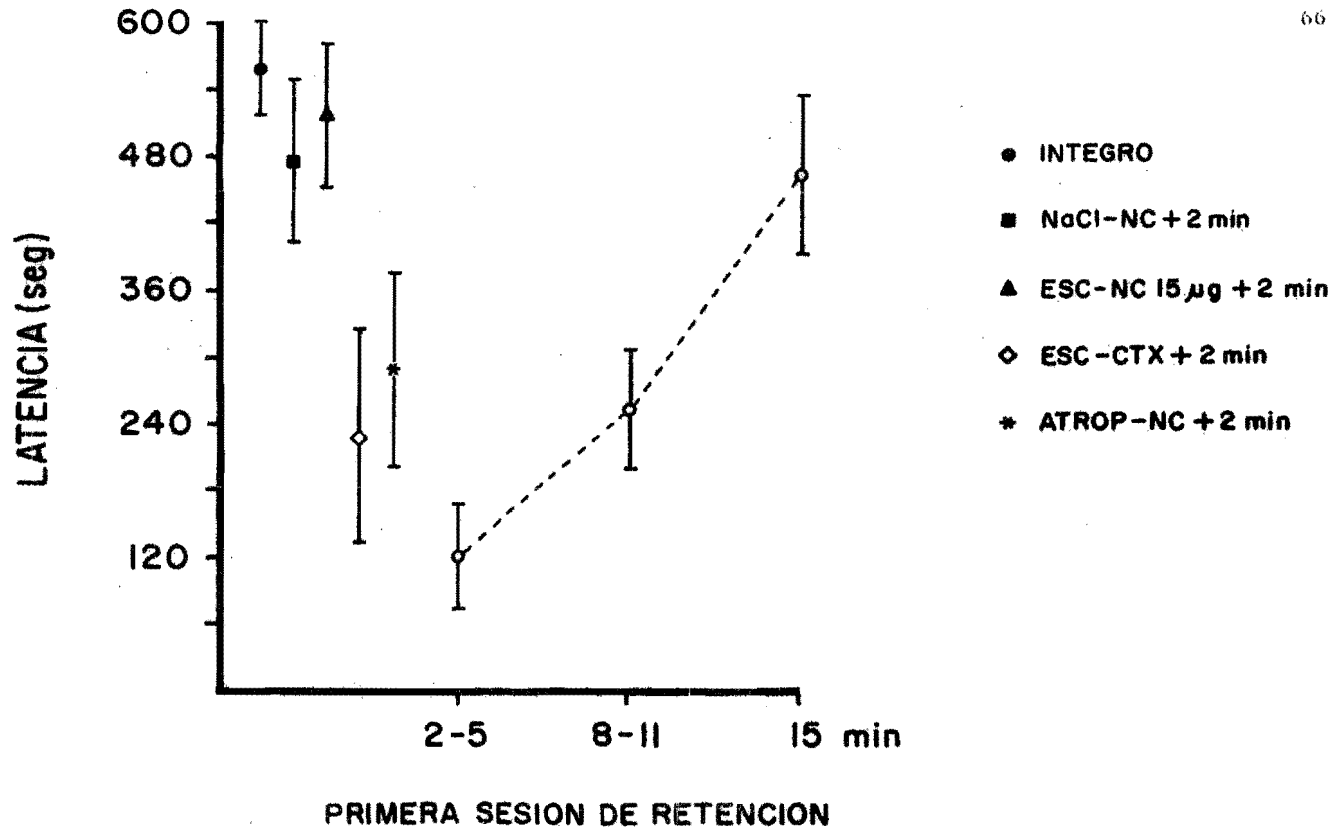


Fig VI-2 Medias de las latencias obtenidas en la primera sesión de retención para los grupos tratados con escopolamina a los 2-5 min, 8-11 min y 15 min después de la primera sesión de adquisición.

entre los grupos 2-5 y 8-11 minutos (prueba t) demostró que sí hubo diferencias significativas entre ambos ($t = 1.74$; $p < 0.05$).

Como puede observarse en la figura VI.2 conforme aumentó el intervalo entre la administración de escopolamina y la experiencia al choque en el pie, el déficit en la retención fue atenuándose gradualmente hasta que su aplicación a los 15 minutos la ejecución de los animales de este grupo no difirió de aquella de los grupos de control.

Ahora bien, la amnesia producida por la administración inmediata post-ensayo de escopolamina pudo ser confirmado al administrar otro bloqueador colinérgico, la atropina (60 μg), 2 min después del ensayo, aunque dicho deterioro en el aprendizaje fue parcial (285.6 seg, fig VI.2) pero significativo, en relación con el grupo íntegro ($t^* = 2.80$; $p < 0.05$) más no con respecto del grupo microinyectado con solución salina.

Por otra parte, la administración de 15 μg de escopolamina a los dos minutos posteriores del entrenamiento (1SA) no produjo alteraciones en el aprendizaje de prevención pasiva (tabla VI.2).

Por último, el suministro de escopolamina en la corteza parietal afectó parcialmente el aprendizaje, pero lo suficiente para producir diferencias significativas en relación con el grupo íntegro ($t^* = 2.17$; $p < 0.05$) y del tratado con NaCl ($t = 2.06$ $p < 0.05$). Sin embargo, pese a que no se encontraron diferencias con los subgrupos inyectados a los dos o cinco minutos, las latencias observadas en el grupo inyectado en la corteza (225.3 seg.) fueron muy parecidas a

las del grupo de 8-11 minutos (246.02 seg). Cualitativamente, esto podría significar que la amnesia inducida no era total, sino intermedia.

6.4.4 Segunda sesión de adquisición (2SA)

El análisis de varianza demostró diferencias significativas entre las latencias de todos los grupos ($F = 9, -- 74; 5.29; p < 0.005$). Como resultado de esto, se procedió -- a comparar cada par de grupos (prueba t) y se encontraron -- resultados equivalentes a los de la primera sesión de retención.

En efecto, los grupos íntegros y microinyectados -- con NaCl en el NC mostraron niveles de retención elevados- (506.3 y 395.2 seg , respectivamente) y no difirieron esta dísticamente entre sí.

Al igual que en la primera sesión de retención no - hubieron diferencias significativas entre los grupos caudados de 2 y 5 minutos, así como tampoco en aquellos de 8 y 11 minutos, inyectados con escopolamina, y nuevamente, el grupo -- caudado de 5 minutos mostró una latencia baja (125.5 seg.; - tabla VI.3), aunque significativa en relación con aquella -- observada en el grupo caudado de 8 minutos ($t = 1.76 p < 0.05$), donde la amnesia fue parcial. Por esto se procedió a unir -- los grupos de 2 con 5 minutos en uno- sólo y los grupos de 8 y 11 en otro y una nueva comparación entre ambos reveló diferen cias significativas ($t = 2.29; p < 0.005$).

Conforme el suministro de escopolamina se alejó tem poralmente de la experiencia de aprendizaje, las alteraciones en la ejecución de prevención pasiva fueron menores, empero, --

GRUPOS	INTEGRO	NaCl-NC + 2 MIN.	ESC-NC + 2 MIN.	ESC-NC + 5 MIN.	ESC-NC + 8 MIN.	ESC-NC + 11 MIN.	ESC-NC + 15 MIN.	ESC-NC 15 JUG + 2 MIN.	ESC-CTX + 2 MIN.	ATROP-NC + 2 MIN.
N	8	8	9	9	8	10	9	8	8	7
\bar{X}	506.3	395.2	176.8	125.5	335.3	352.3	590.9	595.1	219.2	291.9
S \bar{X}	63.6	70.3	80.5	64.0	103.8	83.9	9.0	48	89.1	84.8
NaCl-NC + 2 MIN.	t = 1.16 NS									
ESC-NC + 2 MIN.	t = 3.15 p < 0.005	t = 2.01 p < 0.05								
ESC-NC + 5 MIN.	t = 4.19 p < 0.001	t = 2.83 p < 0.01	t = 0.49 NS							
ESC-NC + 8 MIN.	t = 1.44 NS	t = 0.51 NS	t = 1.18 NS	t = 1.76 p < 0.05						
ESC-NC + 11 MIN.	t = 1.39 NS	t = 0.37 NS	t = 1.50 NS	t = 2.11 p < 0.05	t = 0.16 NS					
ESC-NC + 15 MIN.	t* = 1.31 NS	t* = 2.75 p < 0.05	t* = 5.10 p < 0.001	t* = 7.19 p < 0.001	t* = 2.49 p < 0.05	t* = 2.82 p < 0.05				
ESC-NC 15 JUG + 2 MIN.	t* = 1.38 NS	t* = 2.83 p < 0.05	t* = 5.18 p < 0.001	t* = 7.30 p < 0.001	t* = 2.54 p < 0.05	t* = 2.88 p < 0.01	t* = 0.40 NS			
ESC-CTX + 2 MIN.	t = 2.62 p < 0.05	t = 1.54 NS	t = 0.35 NS	t = 0.86 NS	t = 0.81 NS	t = 1.08 NS	t* = 4.14 p < 0.005	t* = 4.20 p < 0.005		
ATROP-NC + 2 MIN.	t = 2.05 p < 0.05	t = 0.94 NS	t = 0.97 NS	t = 1.59 NS	t = 0.28 NS	t = 0.49 NS	t* = 3.50 p < 0.01	t* = 3.56 p < 0.005	t = 0.58 NS	

TABLA VI-3 Sujetos tratados a diferentes tiempos después de la primera sesión de adquisición. ESC = escopolamina; ATROP = atropina; NaCl = solución salina; NC = núcleo caudado; CTX = corteza; t* = casos en los que se aplicó la aproximación de Welch a la distribución t. Las comparaciones de las latencias corresponden a la segunda sesión de adquisición.

la atenuación gradual del déficit fue, comparativamente a la de la 1SR, más clara, pues la pendiente obtenida resultó -- mayor (Fig VI.3). Esto se debió a que los grupos experimentales, aunque no en forma significativa incrementaron ligeramente sus latencias en la 2SA e incluso un subgrupo de animales que recibieron el tratamiento a los 11 min acusaron diferencias significativas respecto de las latencias de la 1SR- ($t = 1.89$; $p < 0.05$).

Tomando como referencia al grupo íntegro, la amnesia producida por la aplicación intracaudada de atropina - - (60 μ g), dos minutos después del ensayo, fue observada también 48 horas más tarde ($t = 2.05$; $p < 0.05$).

Semejante a lo que ocurrió en la 1SR, el grupo -- caudado tratado con con 15 μ g de escopolamina, tampoco mostró deterioros en la retención de prevención pasiva cuando ésta se midió durante la 2SA.

Finalmente, se encontró un decremento parcial en la ejecución condicionada de prevención pasiva en el grupo -- cortical microinyectado con escopolamina (219.2 seg, tabla VI.3) que fue significativo con respecto del grupo íntegro - ($t = 2.62$; $p < 0.05$), pero no con respecto al grupo caudado -- microinyectado con solución salina.

6.4.5 Segunda sesión de retención.

No se encontraron diferencias significativas al --- comparar las latencias entre todos los grupos ($F = 9, 74$; -- 1.72 ; $p > 0.05$). Específicamente, aquellos grupos los cuales previamente habían mostrado decrementos en la retención (en la 1SR y 2 SA), ahora mostraron niveles óptimos de retención como consecuencia del choque recibido 24 horas antes; -

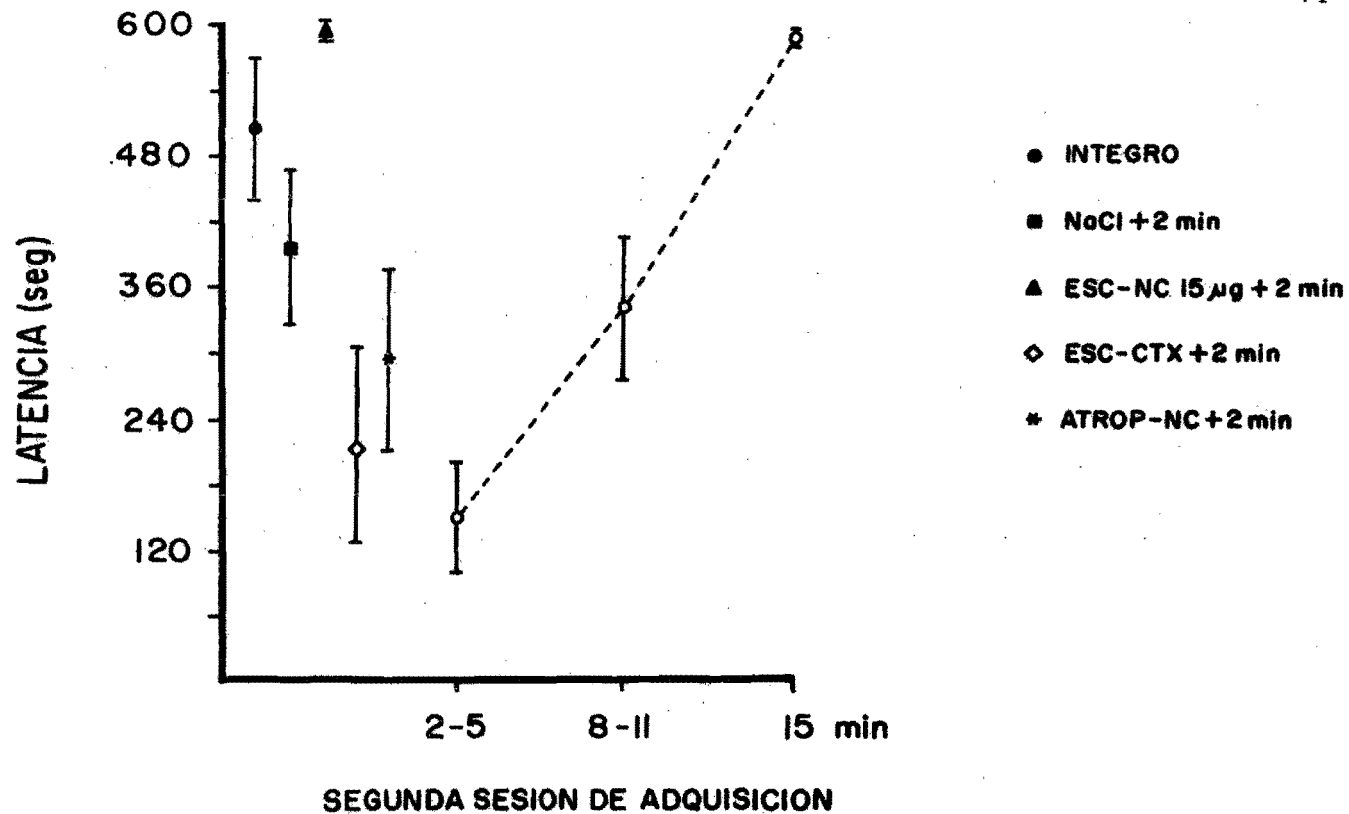


Fig VI-3 Medias de las latencias obtenidas en la segunda sesión de adquisición o de reentrenamiento de los grupos tratados a los 2-5 min, 8-11 min y 15 minutos después de la primera sesión de adquisición.

en promedio las latencias de todos los grupos fueron de alrededor de 519 seg.

6.5 Discusión

Pudo observarse una atenuación gradual del déficit en la ejecución condicionada de prevención pasiva conforme mayor fue el intervalo entre la aplicación del agente anti colinérgico en el NC y la primera sesión de entrenamiento;-- en otras palabras, el bloqueo colinérgico del NC entre -- los 2 y 5 min después de la ISA produjo un estado de -- amnesia mayor que el producido por la aplicación del trata- -- miento entre los 8 y los 11 min , en tanto que la administra- -- ción del tratamiento 15 min más tarde fue incapaz de alte- -- rar la retención de los animales.

Resultados equivalentes fueron obtenidos durante la sesión de reentrenamiento (2SA) realizada veinticuatro horas después de la primera sesión de retención, pero ahora el efecto de la atenuación gradual del déficit pareció ser más claro. Esto se debió a que los grupos experimentales, aunque no en forma significativa, incrementaron ligeramente sus latencias en la 2SA e incluso un subgrupo de animales microinyectados a los 11 min mostró (en relación a la ISR) diferencias significativas; esta facilitación pareció guardar una relación proporcional con el intervalo de demora. Así por ejemplo, en el grupo caudado de 2-5 min el aumento de la latencia observada 24 horas después de la ISR resultó ser de 31 seg; para el grupo caudado de 8-11 min, la mejoría de la latencia fue de 103 seg y para el grupo microinyectado 15 min , después de la ISA, el incremento fue de 130 seg.

Los resultados anteriores sugieren que conforme ---

más se consolidará la memoria, las probabilidades para inducir incrementos en la ejecución condicionada son mayores. Es como si el haber tenido otra oportunidad para reconocer las señales propias del aparato de prueba hubiera facilitado más los procesos de consolidación de la memoria.

Sin embargo, de los resultados anteriores vale la pena hacer dos consideraciones; 1) apoyan la existencia de un proceso de consolidación de memoria de corto a largo plazo, el cual se lleva a cabo dentro de los 15 minutos siguientes a la experiencia de aprendizaje y que depende de alguna forma de la actividad colinérgica del núcleo caudado anterior (141); 2) al menos, hasta donde nuestro conocimiento lo permite, este experimento constituye una segunda evidencia para tratar de definir los límites temporales de los efectos del bloqueo colinérgico del NCA sobre los procesos de la memoria.

Otros investigadores han encontrado un gradiente temporal muy parecido al descrito en el presente experimento. En particular, Wyers y Deadwyler (182) estudiaron en ratas los efectos de la estimulación eléctrica del NCA sobre una tarea de evitación pasiva y encontraron que la estimulación administrada a los 0.5, 2.0 o 5 min posteriores del entrenamiento indujeron un déficit marcado en la retención y ningún decremento cuando la corriente fue aplicada a los 15 minutos.

El hecho de que el grupo tratado con atropina haya mostrado un estado de amnesia, es consistente con reportes previos en los cuales la misma dosis también produjo decrementos de la retención de evitación pasiva. En el primero de estos reportes (48) fue encontrado un déficit directamente ---

relacionado con la dosis; en el segundo de ellos fue únicamente obtenido el efecto cuando la atropina fue inyectada en el caudado anterior pero no cuando fue aplicada a la región posterior de esta estructura (136).

Pudo observarse que el suministro de 15 μ g escopolamina en el NCA, 2 min después del entrenamiento fue inefectivo para afectar la retención de los animales. En otro estudio (1) se utilizó el mismo aparato de prevención pasiva e igual intensidad del choque para el entrenamiento (2mA), y se encontró que la aplicación de 15 μ g de escopolamina en el NCA en ese período, también fue inefectiva para alterar la retención de los animales. Estos hechos nos indican que esta dosis empleada fue insuficiente para obtener los efectos sobre la conducta, o sea, quedaron suficientes elementos activos como para que se llevaran a cabo los procesos de adquisición o consolidación del aprendizaje.

Un hallazgo interesante es que el grupo de animales que fué inyectado con escopolamina en la corteza parietal 2 min después del entrenamiento, mostró un decremento en la ISR y en la 2SA equivalente al encontrado en el grupo tratado con ese agente anticolinérgico en el NC a los 2 o 5 min después del entrenamiento. Este resultado está en desacuerdo con el reportado por Fernández y col. (48). En este estudio se encontró que el bloqueo colinérgico de la corteza parietal no produjo decrementos en la ejecución de la tarea de prevención pasiva, mientras que el bloqueo del caudado produjo un severo estado amnésico. Sin embargo en un experimento posterior (141), el mismo grupo de investigadores encontró una pérdida en la retención de la tarea cuando se aplicó un agente anticolinérgico en la corteza parietal, o en el NC, aunque dicha alteración fue significativamente mayor --

cuando el tratamiento fué aplicado en el NC. Estudios que se están llevando a cabo en nuestros laboratorios indican que el bloqueo de la actividad colinérgica cortical puede producir un marcado estado de amnesia retrógrada, en una tarea de pre ven ción pas iva, que es dependiente de la dificultad relativa de la misma (Chayo, comunicación personal). Los resultados de estos estudios indican que conforme se incrementa el número de estímulos discriminativos en la caja de condicionamiento (haciendo así la tarea más fácil) mayor es la interferencia en la re ten ción cuando se bloquea la corteza. Estos resultados pre li mi na re s pueden explicar la falta de efecto de este tratamiento en el caso de los resultados de Fernández y col. (48), y el decremento en la capacidad de retención en el caso del reporte de Prado-Alacalá y col. (141), ya que en el primer caso, la cantidad de estímulos discriminativos en la situación experimental fue menor que en el segundo caso.

En el presente estudio, la pérdida en la capacidad de retención encontrada tanto al bloquear el NC como al blo que ar la corteza, puede explicarse en base a lo encontrado en los experimentos referidos en el párrafo anterior. En éste experimento además de emplearse una cámara con dos com par ti men tos altamente discriminables entre sí, también se utilizó una intensidad de choque relativamente alta. La conjunción de estos dos factores hicieron, muy probablemente, que la dificultad de la tarea fuera menor que la impuesta en aquellos estudios en los que no se perdió la respuesta condicionada -- después de aplicar bloqueadores de los receptores colinérgicos en la corteza cerebral.

Por lo anterior, se puede sugerir que, en las condiciones experimentales en los que se realizó este experimento, la actividad colinérgica del núcleo caudado y de la corte za par iet al, juegan un papel importante en los procesos involu

crados en el establecimiento de la memoria de largo plazo. Es necesario, sin embargo, dejar establecido que aparentemente - la actividad colinérgica cortical solamente participa en el - establecimiento de la memoria de largo plazo, en el caso de - la prevención pasiva, cuando la dificultad relativa de la -- tarea no es grande. Por otra parte, parece ser que la actividad colinérgica del NC interviene en los procesos de memoria cuando el grado de dificultad de las tareas por aprender es - relativamente grande o "mediana", mientras que dicha actividad colinérgica parece tener menos importancia cuando las ta-reas son relativamente fáciles o cuando han sido sobre-entrea-nadas (1, 133, 134, 139).

Los presentes resultados pudieran haberse debido, - no a una interferencia (producida por los tratamientos) con - los mecanismos involucrados en el establecimiento de la memo-ria, sino debidos a una interferencia con procesos motivacio-nales, perceptuales, motores o de otra índole inespecífica. Seguramente éste no es el caso porque:

- 1.- Los decrementos en la retención se obtuvieron tanto con la aplicación de atropina como de escopolamina; además - el efecto fue dependiente de la dosis. Estos resultados apoyan la idea de especificidad del efecto anticolinérgi-co.
- 2.- Los tratamientos fueron aplicados después de que los ani-males fueron entrenados, y las pruebas de retención se hi-cieron 24 y 48 horas después del entrenamiento (ISR y 2-SA), cuando tal vez los efectos directos sobre los recep-tores colinérgicos de los agentes anticolinérgicos hubie-ron desaparecido. En otras palabras, todos los animales- fueron entrenados y probados en su capacidad de retención en un estado libre de drogas, con todas sus capacidades - motivacionales, perceptuales y motoras intactas.

- 3.- Los grupos de animales tratados con escopolamina, que -- mostraron deficiencias en la retención de la tarea, mostraron una retención óptima (2SR) después de haber sido reentrenados (2SA). Esto demuestra que estos grupos tenían una capacidad retentiva potencial equivalente a -- los del grupo de sujetos íntegros.

- 4.- La posibilidad de que la simple manipulación durante el procedimiento de microinyección de las drogas anticolinérgicas, haya producido alteraciones en la retención - se descarta por el hecho de que el grupo control microinyectado con solución salina, no mostró deficiencias - significativas en la ejecución de la tarea.

6.6 Resumen

Grupos independientes de ratas fueron microinyectadas con escopolamina a diferentes tiempos después del entrenamiento en prevención pasiva y 24 horas más tarde se les midió la retención. Aparte de la 1SR, los animales recibieron una sesión de reentrenamiento y otra de retención, 48 y 7 horas después de la primera sesión de adquisición, respectivamente. La aplicación de escopolamina a los 2 o los 5 min después del entrenamiento indujo un decremento en la retención, aunque no fue total como se hubiera esperado según otros experimentos lo han reportado y en donde se ha usado un choque eléctrico de menor intensidad para el entrenamiento de la tarea. Un grado intermedio de alteración fue visto cuando el tratamiento fue dado entre los 8 y los 11 min posteriores de la experiencia de aprendizaje y no se observó una interferencia en la retención en el grupo de animales inyectados con escopolamina 15 min después del entrenamiento.

Efectos equivalentes fueron obtenidos durante la sesión de reentrenamiento (en esta sesión, los animales no recibieron el choque sino hasta que cruzaban al compartimento de castigo), sólo que ahora el déficit en la retención de prevención pasiva fue ligeramente menos pronunciado, e incluso un subgrupo tratado a los 11 min, mostró en relación a la 1SR incrementos significativos en sus latencias y dicha facilitación en la ejecución pareció guardar una relación directa con el intervalo de demora. Esto hizo que el efecto fuera más pronunciado, obteniéndose así una pendiente más clara.

La falta de interferencia total en la retención observada por el grupo caudado de 2-5 min. pudo ser replicada por el grupo caudado de 2 min tratado con 60 μ g de atropina. Estos hechos nos llevan a plantear la hipótesis de

que dada la elevada intensidad del choque eléctrico utilizado para el entrenamiento, hizo que la información además de procesarse en el caudado, se empezara a transferir desde ese momento (2 min) a otro sistema neuroquímico dentro o fuera del caudado. Sin embargo, el hecho de que la inyección de escopolamina en la corteza parietal, 2 min después del aprendizaje, también afectara la capacidad de retención sugiere que esta estructura también participa en el establecimiento de la memoria de largo plazo cuando la dificultad de la tarea es relativamente baja.

Un grupo caudado tratado con 15 µg de escopolamina no mostró signos de amnesia retrógrada. Estos resultados coinciden con otros reportes en donde la misma dosis ha sido incapaz de alterar la ejecución condicionada de prevención pasiva.

Para concluir, es necesario hacer hincapié en el hecho de que el núcleo caudado, o la corteza parietal no son estructuras aisladas, anatómica o funcionalmente. Por consiguiente, a pesar de que aquí se sugiere que estas regiones cerebrales intervienen en forma crítica en el establecimiento de la memoria derivada del entrenamiento de prevención pasiva, ello no implica que otras estructuras o sistemas neuroquímicos no participen en dicho proceso. En el caso del NC, del que se conocen sus conexiones aferentes y eferentes y sus mediadores químicos (intrínsecos y los que se encuentran en la mayoría de sus terminaciones aferentes y eferentes), resulta tentador proponer " circuitos neuronales " en el aprendizaje de prevención pasiva, en particular, y en el aprendizaje operante, en general. Como ejemplo, tomaremos el conocido circuito nigroestriado. En su forma más simple, de acuerdo al modelo de Kaiya y col. (89), podemos considerarlo compuesto por elementos dopaminérgicos que se originan en la substancia

negra y que hacen contacto sináptico con las interneuronas colinérgicas tipos I y II (inhibiéndolas), las que a su vez pueden activar a neuronas gabaérgicas, tipos III y V, cuyos axones terminan sobre los árboles dendríticos de la SN, a las -- cuales pueden inhibir. De acuerdo con este modelo, la ejecución de la respuesta de prevención pasiva se vería interrumpida cuando la actividad dopaminérgica fuera aumentada (pues inhibiría la liberación de ACh en el NC), produciendo así un efecto equivalente a la aplicación de atropina o escopolamina en este núcleo. Este efecto ha sido reportado por Kim y Rounttemberg en 1976(95). En consecuencia la misma deficiencia-- debería observarse por la aplicación local en la substancia -- negra de bloqueadores del GABA, ya que éstos incrementarían -- la liberación dopamina en el NC; nuevamente, este efecto se -- ha encontrado (149). Por último, como era de esperarse, la -- aplicación directa, en el NC, de un precursor de la acetilcolina produjo un incremento en la capacidad de retención de la tarea de prevención pasiva (48, 155)

CAPITULO VII

EXPERIMENTO II

7.1 Introducción

Los resultados del experimento anterior sugieren que existe un proceso de consolidación de la memoria de corto a largo plazo, el cual se lleva a cabo entre los 2 y los 15 min posteriores a la experiencia de aprendizaje y que depende de la actividad colinérgica tanto del NC como de la corteza parietal.

Por otra parte, estudios previos han demostrado -- déficits tanto en la adquisición (48, 136, 141) como en el mantenimiento (48) de evitación pasiva al inyectar atropina en el NC. Igualmente, la microinyección de la colina en esa estructura 6 min antes de la sesión de prueba facilitó la -- ejecución de una respuesta condicionada de prevención pasiva (48, 155). Estos estudios apoyan la tesis de que la actividad colinérgica del NC está involucrada en los procesos subyacentes de la ejecución de tareas de prevención pasiva.

Empero, se requiere de más estudios para aumentar la validez de esta hipótesis. Para lograr tal objetivo se valoraron los efectos de la aplicación de escopolamina o atropina en el NC, seis minutos antes de la primera sesión de -- retención.

La lógica de este diseño es la siguiente: si bien, los mecanismos colinérgicos del NC son importantes para los procesos de los que depende la memoria lábil, también lo son para aquellos de la memoria permanente. Por tanto, se espera que la aplicación de los agentes anticolinérgicos minutos an-

tes de probar la retención de prevención pasiva, disminuya la capacidad de dicha retención.

7.2 Hipótesis de Trabajo

La microinyección de escopolamina o atropina en el NC de ratas seis minutos antes de una sesión de prueba producirá un decremento en la capacidad de retención de una tarea de prevención pasiva.

7.3 Material y Métodos

7.3.1 Sujetos

Se utilizaron 41 ratas machos, sin experiencia controlada previa, de la cepa Wistar con un peso aproximado entre 250 y 350 g al inicio de las observaciones. Estos animales se mantuvieron en jaulas individuales y con acceso libre a la comida (Purina Laboratory Rat Chow) y con agua durante el experimento.

7.3.2 Implantación

De los 41 animales, 16 fueron implantados bilateralmente con cánulas en la porción dorsal de la cabeza del núcleo caudado y 17 en la corteza parietal, mediante la técnica descrita en el experimento I.

7.3.3 Procedimiento

Todos los sujetos fueron entrenados en el condicionamiento de prevención pasiva bajo el procedimiento descrito-

en el experimento I.

Los 41 animales fueron divididos en 5 grupos: el primer grupo estaba formado por sujetos íntegros (N = 8); el segundo (N = 9) y tercer grupos (N = 8) fueron implantados en la corteza parietal y recibieron inyecciones de 30 μ g de escopolamina y 60 μ g de atropina respectivamente; el cuarto grupo (N = 9) fue implantado en la región dorsal de la cabeza del caudado y recibió inyecciones de 30 μ g de escopolamina y el quinto grupo (N = 7), también implantado en el núcleo caudado anterior, fue tratado con 60 μ g de atropina.

Para estos sujetos, en los que se probó el efecto del bloqueo colinérgico del NC sobre el mantenimiento de la respuesta condicionada de prevención pasiva, se utilizó el siguiente diseño:

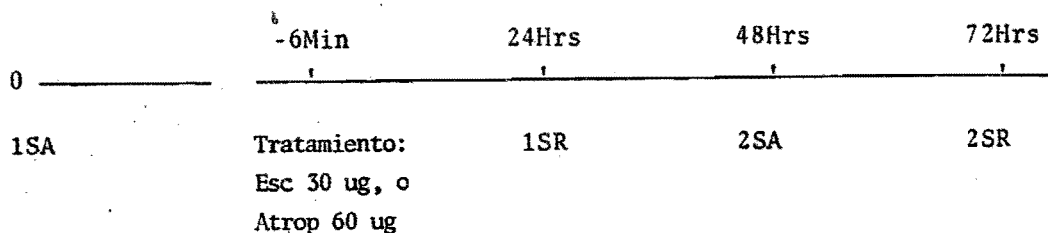


Fig VII-1 Ilustra un diagrama del diseño experimental utilizado. 1SA= primera sesión de adquisición; 1SR= primera sesión de retención; 2SA = segunda sesión de adquisición 2 SR - segunda sesión de retención.

7.3.4 Microinyección

Once minutos antes de cumplirse las 24 horas de la sesión de adquisición los tapones de las cánulas fueron desatornillados, permitiéndole al animal durante cinco minutos, - el libre movimiento en su jaula, con el objeto de disminuirle un posible estado de "stress" inducido por la manipulación, - antes de aplicarle la inyección. Transcurrido ese lapso se le aplicó a cada sujeto uno de los tratamientos, mediante el procedimiento descrito en el experimento I.

7.3.5 Histología

El procedimiento para realizar el análisis histológico de los sujetos implantados ya está descrito en el experimento I.

7.3.6 Estadística.

Se utilizaron las pruebas ya descritas en el experimento I.

7.4 Resultados

7.4.1 Histología

En todos los sujetos implantados las puntas de las cánulas se encontraron en el núcleo caudado anterior, porción dorsal o en la corteza parietal, tal como ocurrió en el experimento I.

7.4.2. Primera Sesión de Adquisición.

La comparación de las medias de las latencias entre todos los grupos no reveló diferencias significativas -- (F = 4,36; 0.66; $p \geq 0.05$) y todos los grupos mostraron latencias cortas de alrededor de 13 segundos.

7.4.3 Primera sesión de retención.

El análisis de varianza demostró que los tratamientos aplicados produjeron diferencias significativas entre -- los grupos (F = 4,36; 5.31; $p < 0.05$).

Al comparar las latencias de cada par de grupos se encontró que los únicos grupos que difirieron (respecto del grupo íntegro) fueron los microinyectados con atropina en el NC ($t^* = 3.25$; $p < 0.01$) y en la corteza ($t = 6.93$; $p < 0.005$).

En la tabla VII.1 y la figura VII-2 pueden apreciarse mejor las diferencias: únicamente los grupos tratados con atropina en el NC o en la corteza mostraron latencias reducidas (187.4 y 123.7 seg , respectivamente).

7.4.4 Segunda sesión de adquisición.

El análisis estadístico de la comparación de las medias de todos los grupos no demostró diferencias significativas (F = 4,36; 1.45; $p > 0.05$). Esto se debe a que los -- grupos tratados con atropina mejoraron su retención durante esta sesión y por eso ya no se observaron diferencias significativas con los demás grupos. Las latencias para los grupos Atrop- Ctx, Atrop-NC, Esc- Ctx, Esc-NC e íntegro fueron: 320.8, 319.2, 300.1, 480.3 y 506.3 segundos, respectivamente.

GRUPOS	ATROP-CTX 60 µg	ATROP-NC 60 µg	ESC-CTX 30 µg	ESC-NC 30 µg	INTEGRO
n	8	7	9	9	8
X	123.7	187.4	390.0	436.3	558.4
SX	47.5	86.1	92.5	76.1	40.8
ATROP-NC 60 µg	t* = 0.54 NS				
ESC-CTX 30 µg	t* = 2.55 P < 0.05	t = 1.43 NS			
ESC-NC 30 µg	t = 2.37 P < 0.05	t = 1.95 P < 0.05	t = 0.38 NS		
INTEGRO	t = 6.93 P < 0.005	t* = 3.25 P < 0.01	t* = 1.66 NS	t* = 1.41 NS	

TABLA VII.1, Sujetos tratados seis minutos antes de la primera sesión de retención. ATROP = atropina; ESC = escopolamina; NC = núcleo caudado; CTX = corteza; t* = casos en los que se aplicó la aproximación de Welch a la distribución t).

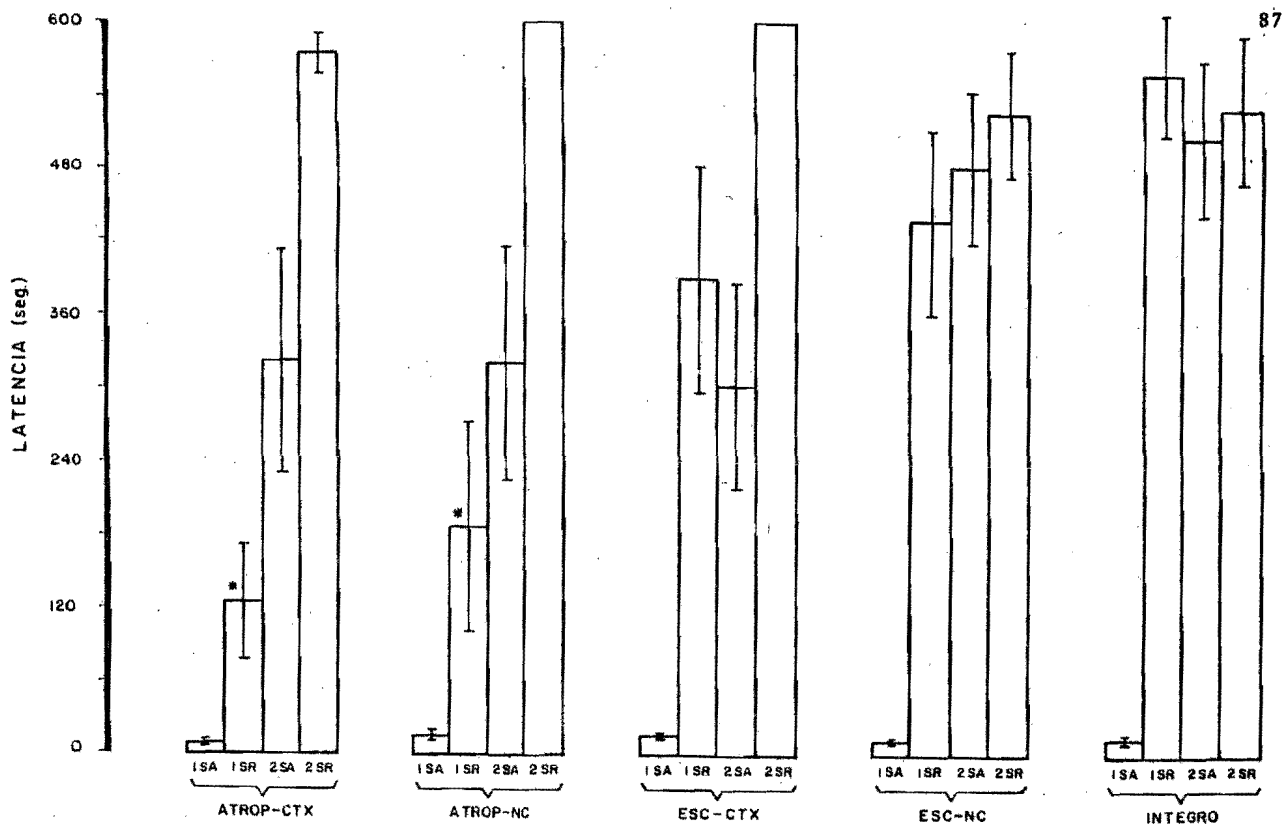


Fig VII-2 Tratamientos aplicados 6 min antes de la primera sesión de retención. 1SA = primera sesión de adquisición; 1SR = primera sesión de retención; 2SA = segunda sesión de adquisición. 2SR = segunda sesión de retención. *Respecto del grupo íntegro (en la 1SR) hubo diferencias significativas.

7.4.5 Segunda sesión de retención.

Otra vez no se encontraron diferencias significativas entre todos los grupos. ($F = 4,36$; 0.82 ; $p > 0.05$). En promedio las latencias para todos los grupos estudiados cayeron en el orden de los 566 segundos,

7.5 Discusión

Semejante al experimento anterior, todos los sujetos cubrieron el criterio de mostrar capacidades motoras similares durante el entrenamiento inicial (1SA); de esta manera los cambios observados en la retención durante las sesiones de prueba (1SR) y reentrenamiento (2SA) pueden atribuirse a los tratamientos aplicados.

Particularmente, la administración de escopolamina en el NC anterior 24 horas después no afectó la ejecución de prevención pasiva. Otros estudios, por el contrario, en los cuales se ha utilizado un choque eléctrico de menor intensidad para el entrenamiento de la tarea, han demostrado que cuando se administra atropina (48) o colina (48, 155) en el NC anterior, 6 minutos antes de la sesión de retención, se bloquea y facilita respectivamente el aprendizaje de prevención pasiva. Por lo tanto, los resultados del presente estudio, tal vez, podrían ser equivalentes a otros en donde se ha demostrado una protección de los déficits conductuales cuando se administra atropina (134) o escopolamina (135, 139) en el NC anterior, en condiciones de sobreentrenamiento.

En tales casos puede decirse que cuando la tarea de aprendizaje es menos aversiva, la actividad colinérgica del NC es imprescindible tanto para la adquisición (48, --

136, 141) como para el mantenimiento de respuestas condicionadas de prevención pasiva (48, 155), pero cuando la tarea de aprendizaje es más aversiva, los mecanismos colinérgicos del NC son más importantes para los procesos de adquisición que para los de mantenimiento de la respuesta condicionada.

En efecto, la aplicación de escopolamina en la corteza parietal a las 24 horas no afectó la retención de prevención pasiva y tales resultados apoyan aquellos de otro estudio (155) en el sentido de que la aplicación de colina en esa misma región cortical fué incapaz de mejorar la ejecución.

Pudo observarse que la administración de atropina en el NC a las 24 horas posteriores de la experiencia de aprendizaje indujo en los animales un estado de amnesia en ese momento (1SR) pero una excelente retención cuando ellos fueron nuevamente probados 48 horas más tarde (2SA). ¿Por qué los sujetos no mostraron amnesia durante ambos períodos de prueba?

Al respecto podríamos decir que para el caso de tareas de prevención pasiva más aversivas, la actividad colinérgica del NC no es importante para el mantenimiento de la memoria de largo plazo, pero que si lo es en los procesos de salida o recuperación de la información almacenada. Por esta razón, al bloquear dicha actividad 6 min antes de la 1SR los sujetos fueron incapaces de evocar la información. Así mismo, la buena ejecución mostrada durante la 2SA y 2SR se debió a que durante estas sesiones no hubo interferencia alguna con la actividad colinérgica, y por consiguiente, los mecanismos de salida de información se encontraban intactos, de tal forma que, los animales fueron capaces de mostrar la ejecución condicionada.

Por otra parte, la microinyección de atropina en la corteza parietal, 6 min antes de la 1SR, también afectó la ejecución condicionada de prevención pasiva y dicha alteración desapareció durante la 2SA y 2SR. Sin embargo, en la explicación de estos resultados pueden aplicarse los mismos argumentos dados para el grupo caudado tratado con atropina, unos cuantos minutos antes de la 1SR.

7.6 Resumen

Grupos independientes de ratas recibieron microinyecciones de 30 µg de escopolamina, o 60 µg de atropina en el núcleo caudado anterior (NCA), o en la corteza parietal, 24 horas después de haber sido entrenadas sobre una tarea de prevención pasiva de un ensayo. También estos grupos de animales recibieron una sesión de reentrenamiento (2 SA) y otra sesión de retención (2SR) las cuales fueron conducidas 48 y 72 horas después del entrenamiento, respectivamente. Es importante hacer notar que el choque eléctrico utilizado por nosotros para el entrenamiento de la tarea (2mA) fue de una intensidad más elevada que el utilizado en otros estudios en donde se ha evaluado el efecto del bloqueo colinérgico del NCA sobre el mantenimiento de la ejecución condicionada de prevención pasiva.

La administración de escopolamina en el NCA horas después del entrenamiento fue incapaz de alterar la retención durante la primera sesión de retención y segunda sesión de adquisición; empero las inyecciones de atropina en el NCA decrementaron la retención durante la 1SR más no durante la 2SA. Estos hallazgos sugieren que para tareas de aprendizaje más aversivas, la actividad colinérgica del NCA y de la corteza parietal dejan de ser importante para el mantenimiento de la respuesta y que el control neural es transferido a otro sistema neuroquímico ya sea cortical o estriatal, o bien a otras estructuras cerebrales. Para el caso de la aplicación de atropina en el NCA, o en la corteza parietal, ésta afectó los mecanismos de recuperación, pero no los procesos de mantenimiento de este tipo de aprendizaje instrumental.

Una posible explicación acerca de la diferencia de los efectos de la aplicación de escopolamina o de atropina,

en el NC o en la corteza parietal podría ser que la dosis empleada de escopolamina (30 μ g) fue insuficiente para alterar los mecanismos de salida de la información, en tanto que la dosis de atropina utilizada (60 μ g) fue lo suficiente como para alterar dichos mecanismos. Sin embargo, es necesario realizar nuevos experimentos en donde se prueben diferentes dosis, con diferentes bloqueadores colinérgicos, para dilucidar estos efectos aparentemente incongruentes.

C A P I T U L O V I I I

EXPERIMENTO III

8.1 Introducción.

En conjunto, los experimentos I y II nos permiten suponer que la actividad colinérgica del NCA y de la corteza parietal son críticas para los procesos de adquisición y no para los procesos de mantenimiento de una tarea de prevención pasiva cuando es usado un estímulo incondicionado de -- elevada intensidad para el entrenamiento.

Sin embargo, surge la interrogante de si los tratamientos aplicados (Experimento I) impidieron el establecimiento de la memoria de corto plazo, los procesos de transferencia de la memoria de corto a largo plazo, o bien, los mecanismos de salida de la información relevante a la tarea de aprendizaje.

Al menos, el experimento II nos sugirió que dependiendo de la dosis del bloqueador utilizado, se alteraron -- los mecanismos de recuperación, cuando el agente anticolinérgico se administró 6 minutos antes de la sesión de prueba.

En 1973, Glick y Greenstein (58) reportaron que -- las lesiones electrofíticas post-ensayo del NC bloquearon -- la memoria de largo plazo (medida a las 24 horas, o una semana después del entrenamiento en prevención pasiva) pero no -- aquella de corto plazo (medida una hora más tarde).

Asimismo, en otro estudio (155), se observó que --

el bloqueo colinérgico del NC, inducido poco tiempo después (2 min) de la sesión de adquisición interfirió con el establecimiento de la memoria de largo plazo (consolidación), pero no con los procesos de la memoria de corto plazo, pues el suministro de atropina en el núcleo caudado anterior de ratas no afectó la retención medida a los 30 min del entrenamiento, pero si fue alterada al medirla 24 horas más tarde.

Si en el experimento de Signoret se hubiese implementado 48 horas posteriores al entrenamiento, una segunda sesión de retención y si la ejecución se hubiese mejorado, entonces estaríamos en condiciones de decir que el bloqueo colinérgico del NC interfirió con los mecanismos de recuperación de la información relevante a la ejecución de la respuesta condicionada y no con los procesos de los que depende la memoria de largo plazo como inicialmente se había postulado (155).

Basándonos en la consideración anterior, el presente experimento fue diseñado con el propósito de determinar -- cuál es el mecanismo de producción de los déficits conductuales encontrados en el experimento I.

8.2 Hipótesis de Trabajo

La aplicación de escopolamina en el NC, 2 minutos después de la sesión de adquisición no producirá un decremento significativo en la ejecución de una tarea de prevención pasiva al probarla 30 minutos después, pero si lo producirá cuando se pruebe la retención 24 y 48 horas después de la experiencia de aprendizaje.

8.3 Material y Métodos

8.3.1 Sujetos

Se utilizaron 24 ratas machos sin experiencia controlada previa, de las mismas características del experimento I.

La implantación, microinyección, entrenamiento, reentrenamiento y sesiones de retención se llevaron a cabo en la forma expuesta en el experimento I. Del mismo modo, la forma de realizar el análisis histológico está descrito en el experimento I.

8.3.2 Procedimiento.

15 ratas fueron implantadas en la cabeza del NC -- con las coordenadas dadas en el experimento I y los 9 restantes sirvieron de controles íntegros.

Para poder evaluar si existía o no memoria de corto plazo en ratas microinyectadas con escopotamina 2 min después de la ISA, el grupo implantado recibió la microinyección en dicho tiempo y ambos grupos fueron probados 30 min después de la ISA y nuevamente a las 24 horas más tarde; 48 horas más tarde fueron reentrenadas y 72 horas después se les midió otra vez la retención.

El diseño experimental quedó de la siguiente manera:

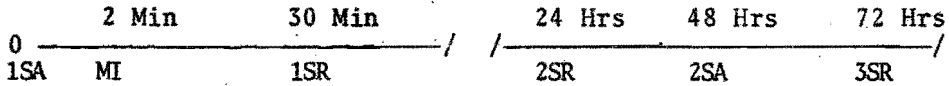


Fig. VIII.1 Diagrama del diseño experimental. 1SA = primera sesión de adquisición; MI = microinyección; 1SR = primera sesión de retención; 2SR = segunda sesión de retención; 2SA = segunda sesión de adquisición; 3SR = tercera sesión de retención; Esc 30 μ g = 30 microgramos de escopolamina en cada cápsula.

8.3.3 Histología.

El análisis histológico se llevó a cabo según está descrito en el experimento I.

8.3.4 Análisis estadístico.

Se utilizó la prueba F para determinar si había diferencia entre las medias de los dos grupos estudiados durante la primera sesión de adquisición. Una vez que se demostró que las medias eran equivalentes, se procedió en la 1SR, 2SR, 2SA y 3SR a analizar las diferencias mediante el uso de la prueba t.

8.4 Resultados

8.4.1 Histología.

Los resultados histológicos mostraron que en todos los casos al igual que en los sujetos de los experimentos anteriores, las puntas de las cánulas quedaron en la cabeza del NC.

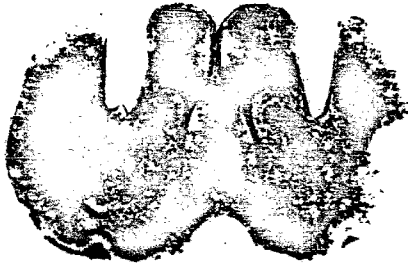


Fig. VIII.2. Negativo de un corte histológico que ilustra la colocación de las puntas de las cánulas en la cabeza del NC. Esta lámina es representativa para todo los sujetos implantados en esa región del caudado.

8.4.2 Estadística

La comparación de las latencias entre los grupos íntegro e inyectados con escopolamina 2 minutos después del ensayo mostró diferencias significativas solamente cuando la prueba de retención fue llevada a cabo 30 min a partir de la 1 SA ($t = 2.59$; $p < 0.01$); o sea en la prueba de retención -- llevada a cabo 24 horas después (2SR), en la segunda sesión -- de adquisición y tercera sesión de retención realizadas 48 y 72 horas -- después de la 1SA, el análisis t no mostró diferencias significativas entre las medias de las latencias de los dos grupos estudiados (Ver tabla VIII.1 y fig VIII-3).

8.5 Discusión

Los resultados de este experimento indican que a pesar de haber un bloqueo inducido por la escopolamina en la retención medida a los 30 min después del entrenamiento, no lo hay en la memoria de largo plazo, medida a las 24 y 48 -- horas. En un experimento similar (155), se encontró que la -- aplicación de atropina en el NC 2 min después del entrena-- miento, no produjo decrementos en la ejecución probada a los

TABLA VIII.1

GRUPOS

	I N T E G R A S N = 9		30 µg ESCOPOLAMINA NC + 2 MINUTOS. N = 15		
	\bar{X}	$S\bar{x}$	\bar{X}	$S\bar{x}$	
1a. Sesión Adquisición	13.3	2.16	11.9	2.37	t = 0.38 NS
Prueba 30 - min después de ISA	600	0	370.5	67.9	t = 2.59 p 0.01
1a. Sesión retención	535	64.6	482.3	54.01	t = 0.61 NS
2a. Sesión adquisición	538.8	61.1	485.3	54.66	t = 0.62 NS
2a. Sesión retención	527.7	65.0	544.9	37.46	t = 0.24 NS

$S\bar{x}$ = error estándar de la \bar{X}

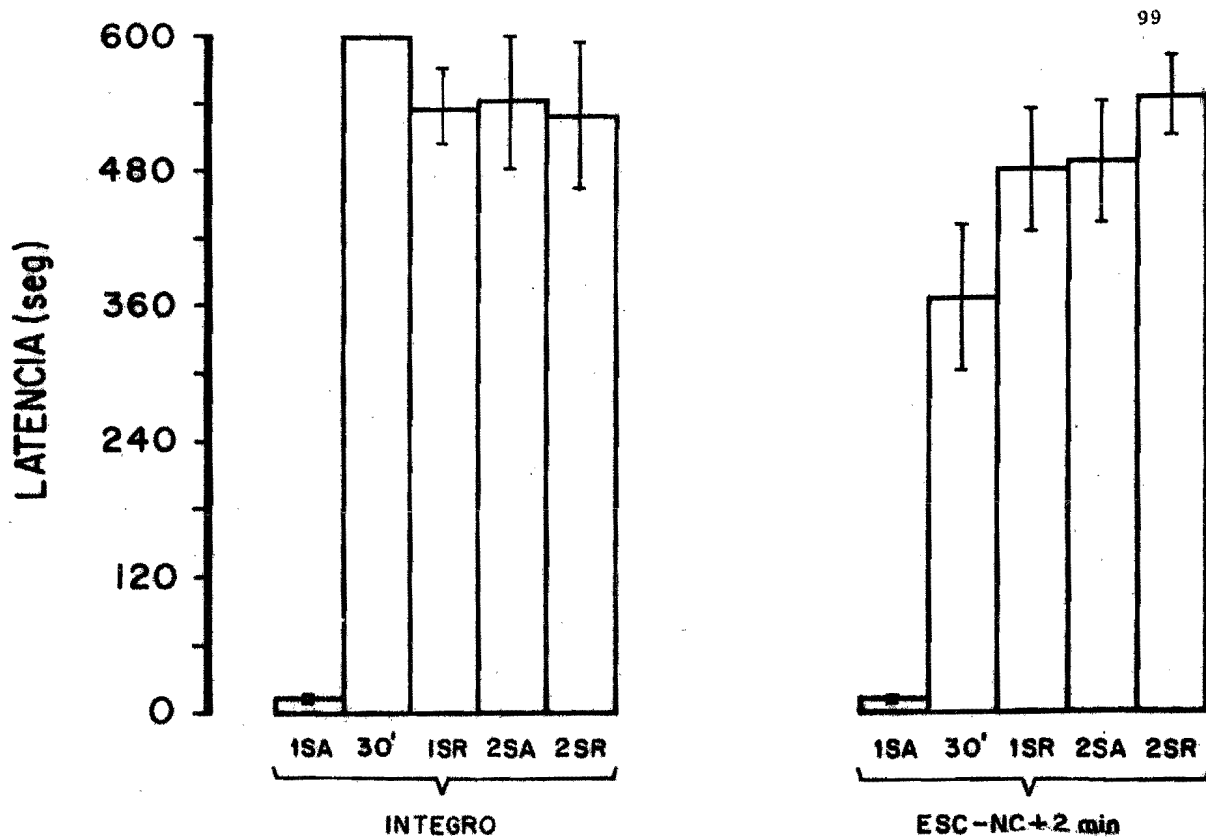


Fig VIII-3 Representación gráfica del grado de retención en los grupos: íntegro e inyectados en el núcleo caudado con 30-ug de escopolamina, 2 min después de la 1SR. Las pruebas de retención se realizaron a los 30 min y 24 horas después de la 1SA. También se implementó una sesión de reentrenamiento y otra de retención a las 48 y 72 horas, respectivamente.

30 min, pero si una pérdida de la respuesta de prevención -- 24 horas más tarde. En éste caso se planteó que el bloqueo colinérgico interrumpió el establecimiento de la memoria de largo plazo, sin haber afectado el establecimiento de la me moria de corto plazo (medida a los 30 min). En otras palabras, en el presente estudio se obtuvieron efectos diametralmente opuestos a los de Signoret (155).

Ya se ha discutido que la actividad colinérgica del NC parece no jugar un papel importante en la mediación de la ejecución de respuestas estudiadas en condiciones de sobrentrenamiento, mediados por reforzadores positivos --- (133, 134, 139). También se ha visto que la aplicación de escopolamina o de atropina en el NC no produce interferencias con el establecimiento de la memoria de largo plazo, -- cuando se prueba la retención de una tarea de prevención pasiva, que ha sido entrenada utilizando estímulos aversivos de intensidad relativamente alta (experimento II de esta -- tésis).

En estas dos últimas instancias se ha postulado -- que la actividad colinérgica del NC ya no juega un papel -- importante en la manifestación conductual de las tareas -- aprendidas, y que tal vez dicha manifestación ahora depende de otros sistemas neuroquímicos encontrados en el NC -- ó en otras estructuras cerebrales. Puede suponerse, además, que en el caso de la tarea de prevención pasiva estudiada, -- la alta intensidad del estímulo aversivo aplicado induce -- una aceleración en el proceso de consolidación de largo pla zo. Si éstas inferencias fueran correctas, entonces ten--- dríamos una explicación razonable de los resultados obteni dos en el presente experimento. Dicha explicación se presen ta a continuación:

En la condición de entrenamiento que aquí se utilizó, se puede postular que la intensidad del choque (relativamente alta) y la presencia de estímulos fácilmente discriminables en la cámara de condicionamiento, indujeron una rápida transferencia del almacén de memoria de corto plazo al de -- largo plazo. De esta manera al ser probada la retención de los sujetos a los 30 min después del entrenamiento, el proceso de consolidación de largo plazo ya había sido completado, y la prueba conductual fue equivalente a la realizada en el experimento II de ésta tesis. En otras palabras, en el presente caso, el bloqueo colinérgico del NC quizá interfirió con los mecanismos de salida de la información guardada en el almacén de largo plazo.

Esta interpretación se basa, además, en la similitud de los resultados obtenidos en este experimento con los obtenidos en el experimento II. Al comparar las latencias -- obtenidas a los 30 min (experimento III) con las obtenidas en el Experimento II por el grupo tratado con escopolamina 6 min antes de la 1SR encontramos que no hubo diferencias significativas ($t = 0.0010$; $p > 0.05$).

Una posibilidad alternativa pudiera ser que la disminución en la capacidad de retención del grupo tratado con escopolamina y probado a los 30 min después del ensayo, fuera debida a que dentro de ese período de tiempo, el proceso de consolidación de la memoria de largo plazo aún no hubiera terminado y, que al encontrarse en una etapa relativamente -- lábil, el anticolinérgico haya podido bloquear parcialmente dicho proceso. La buena retención mostrada por este grupo -- durante la 1SR, 2SA y 2 SR pudiera deberse a una reactivación del almacén de memoria al ser expuestos los sujetos, -- de nuevo, a la situación experimental. Estas exposiciones -- pudieron haber actuado como estímulos recordatorios ("remin--

ders"), tal como se han descrito en experimentos en los que se ha administrado un inhibidor de la síntesis protéica, la anisomisina, enseguida del entrenamiento de una tarea de prevención pasiva (85), o bien cuando se han utilizado choques electroconvulsivos como tratamientos para inducir estados --amnésicos (107).

8.6 Resumen

Un grupo de ratas recibieron microinyecciones de es copolamina, 2 minutos después del entrenamiento de una tarea de prevención pasiva de un ensayo, y 30 min y 24 horas más -- tarse se les midió la retención. Igualmente, este grupo de -- animales, recibió una sesión de reentrenamiento (2S A) y -- otra sesión de retención (3S K), las cuales fueron conducidas a las 48 y 72 horas posteriores del entrenamiento. Otro grupo de ratas íntegros no recibieron ningún tratamiento y pasaron por un entrenamiento similar. Pudo observarse un bloqueo en la retención medida a los 30 min , pero no en la memoria de largo plazo, medida a las 24 y 48 horas. Se propone que la in tensidad del choque relativamente alta utilizada para el en trenamiento de la tarea y la presencia de estímulos fácilmente discriminables en la cámara de condicionamiento indujeron una rápida transferencia del almacén de la memoria de corto plazo a la de largo plazo, de manera que a los 30 min ésta ya había sido completada y entonces el bloqueo colinérgico del NC tal vez interfirió con los mecanismos de salida de la in formación al momento de que los animales fueron probados a -- los 30 min. Otra explicación posible es que la disminución en la capacidad de retención, manifiesta a los 30 min, se debiera a que dentro de ese período, el proceso de consolidación de la memoria se encontrase en una etapa relativamente hábil y el anticolinérgico haya podido bloquear parcialmente dicho proceso.

DISCUSION GENERAL

El primer experimento constituye el segundo reporte en donde se demuestra que la administración de una droga anti colinérgica induce una alteración dependiente del tiempo en los procesos que subyacen a la retención de una tarea instrumental. De esta manera, las inyecciones de escopolamina en el NCA aplicadas entre los 2 y los 5 minutos después del entrenamiento produjo un estado de amnesia, aunque no total como se hubiera esperado, cuando los animales fueron probados 24 horas más tarde. Un grado intermedio de amnesia fue visto cuando el tratamiento fue aplicado entre los 8 y los 11 minutos después de la experiencia de aprendizaje y ningún déficit pudo ser observado en el grupo tratado a los 15 minutos.

Resultados equivalentes fueron obtenidos cuando los sujetos recibieron una sesión de reentrenamiento, a las 48 -- horas posteriores de la sesión de adquisición, solo que ahora hubo una tendencia a mejorar las latencias, e incluso un subgrupo de animales caudados, el cual recibió el tratamiento 11 minutos después, mostró incrementos estadísticamente significativos. Dichos incrementos en la latencia tendieron a guardar una relación proporcional con la magnitud del intervalo -- entre la experiencia de aprendizaje y la aplicación del agente anticolinérgico.

Al analizar con detalle los resultados del experimento I (ver figura VI.2), encontramos que el grupo microinyectado con escopolamina entre los 2 y los 5 minutos no mostró una interferencia total en el aprendizaje pues las latencias de este grupo, cuando fue probado 24 horas después, ---

fueron del orden de 120 segundos. Lo mismo sucedió en el grupo tratado con otro agente anticolinérgico, la atropina, 2 minutos después del entrenamiento, ya que su latencia promedio fue de 285.6 segundos.

En un estudio realizado por Prado-Alcalá y col. (141), se encontró que el aprendizaje probado a las 24 horas fue completamente bloqueado al aplicar una dosis de 60 ug de atropina en la cabeza del NC, 2 min después del entrenamiento. En estos casos ¿Cuál es el motivo de estas divergencias?. La respuesta probablemente reside en el grado de aversividad de la tarea: el choque eléctrico que utilizamos para el entrenamiento de la tarea fue de mayor intensidad (2 mA) en relación con el utilizado por Prado-Alcalá y col. (1.5 mA).

Por otra parte Bermúdez-Rattoni y Prado-Alcalá (15) han reportado que el bloqueo colinérgico del NC inducido por la aplicación tópica de escopolamina (30 ug) retarda significativamente la adquisición de la respuesta de presionar una palanca, establecida a través de un programa de automoldeamiento, ya que su administración 24 horas antes, o bien minutos antes de la sesión de autoamoldamiento, produjo niveles bajos de respuestas cuando los estímulos discriminativos estaban presentes (luz sobre la palanca). Estos resultados son congruentes con los resultados del experimento I en el sentido de que la actividad colinérgica del NC es esencial en los procesos de adquisición del condicionamiento instrumental.

En apoyo de la hipótesis anterior está un estudio (25) en el que la aplicación de ACh al NCA de gatos produjo una tasa de adquisición más rápida en la presión de la palan

ca, la cual fue reforzada con leche. En este estudio, los tratamientos fueron aplicados 10 min antes de cada una de las - sesiones experimentales.

La observación de que la amnesia es inducida por la aplicación de atropina en el NCA inmediatamente después del - entrenamiento (exp I) es consistente con reportes previos en donde la misma dosis también produjo alteraciones en la retención de evitación pasiva. En el primer reporte (141) se en-contró un déficit relacionado con el intervalo de aplicación del agente anticolinérgico con respecto a la sesión de adquisición; en el segundo reporte fue vista una alteración dependiente de la dosis cuando se administró inmediatamente des-pués del entrenamiento (48) y en el tercero (136), el efecto amnésico fue solamente obtenido cuando la atropina fue inyec-tada en el caudado anterior pero no cuando fue aplicada a la región posterior de esta estructura.

En el experimento II hemos encontrado nuevamente datos que sugieren que la actividad colinérgica del NC deja de-ser importante para el mantenimiento de prevención pasiva, ya que se encontró que la aplicación de escopolamina en el NCA, 6 minutos antes de la 1SR no afectó la ejecución condicionada - durante ésta, ni durante la 2SA. Estos hallazgos están en de-sacuerdo con los de otros estudios en los cuales se ha usado un choque eléctrico de menor intensidad para el entrenamiento de la tarea y en los que la administración de atropina (48) o colina (155) en el NCA, 6 minutos antes de la sesión de retención decrementa y facilita, respectivamente, el mantenimiento del aprendizaje de prevención pasiva.

Sin embargo, un grupo tratado con 60 μ g de atropina en el NCA, 6 minutos antes de la primera sesión de retención - mostró alteraciones en la ejecución de prevención pasiva, pe-

ro una excelente retención cuando los animales recibieron una sesión de reentrenamiento 48 horas después. Estos resultados sugieren que la actividad colinérgica del NCA deja de ser importante para los procesos de los que depende la memoria de largo plazo, pero sigue siendo crítica para los mecanismos de salida de la información cuando la tarea de aprendizaje en cuestión es más aversiva.

En un estudio realizado por Fernández y col (48) se encontró que la administración de 60 μ g de atropina en el NCA de ratas 24 hrs después del entrenamiento afectó la ejecución de prevención pasiva. Pero dado que en ese estudio no se llevó a cabo una segunda sesión de prueba, como en el presente estudio (2SA), esto imposibilita saber si la aplicación de aquel agente anticolinérgico afectó el mantenimiento o bien sus mecanismos de recuperación.

En síntesis, puede decirse que cuando la tarea de aprendizaje es menos aversiva la actividad colinérgica del NC es imprescindible tanto para la adquisición (48, 136, 141) como para el mantenimiento (48, 155) de respuestas condicionadas de prevención pasiva. En cambio, a medida que la tarea de aprendizaje es más aversiva, la actividad colinérgica del NCA deja de ser cada vez menos importante para el mantenimiento (exp II) de respuestas que implican una inhibición conductual y únicamente tienen que ver con los procesos de adquisición (exp I).

Los resultados de los primeros dos experimentos podrían ser equivalentes de otros estudios en los cuales se ha-

demostrado una protección de los déficits conductuales a través del sobreentrenamiento cuando se administran agentes anti colinérgicos en el NC (28, 134, 139). Por ejemplo, Prado-Alca lá y col. (139), entrenaron a grupos de ratas a presionar una palanca por 5, 15 y 25 sesiones y entonces evaluaron los efectos de las microinyecciones de escopolamina en el NCA sobre la ejecución de la presión de la palanca. Los primeros 2-grupos, es decir de 5 y 15 sesiones mostraron decrementos significativos en las tasas de presión, mientras que el grupo de 25 sesiones mantuvo su nivel previo de respuesta. En este estudio, solamente los grupos de 15 y 25 sesiones habían alcanzado una ejecución asintótica, mientras que el grupo de 5 sesiones aún permanecía en la fase de adquisición.

Los resultados del experimento III indican que a pesar de haber un bloqueo, inducido por la escopolamina, en la retención medida a los 30 minutos después de la experiencia de aprendizaje, no lo hay en la memoria de largo plazo, medida a las 24 y 48 horas. En un estudio realizado por Signoret (155) se encontró que la aplicación de atropina en el NC, 2 min después del entrenamiento, no produjo decrementos en la retención a los 30 min, pero si una pérdida a las 24 horas. En este caso se propuso que si bien la actividad colinérgica del NC es importante para el establecimiento de la memoria de largo plazo, no lo es para la memoria de corto plazo.

¿Cuál es la razón de las discrepancias de los resultados del experimento III y aquellos de Signoret? La respuesta puede plantearse de tres maneras:

- 1.- Dado que aquí se utilizó una intensidad de choque relativamente alta (2.0 mA) y una cantidad mayor de estímulos-discriminativos en la cámara de prevención pasiva, dichas variables al inducir una rápida transferencia de la memoria de corto a la de largo plazo, hizo que a los 30 min el proceso de consolidación ya se hubiese completado, y de esta manera la prueba conductual (a los 30 min) fue equivalente a la realizada en el experimento II; es decir, el bloqueo colinérgico del NC interfirió con los mecanismos de salida de la información guardada en el almacén de largo plazo.

- 2.- Pudiera ser que la disminución en la capacidad de retención del grupo tratado con escopolamina y probado 30 min más tarde fuera debido a que dentro de ese período el proceso de consolidación de la memoria de largo plazo aun no hubiera terminado y, que al encontrarse en una etapa relativamente lábil, el anticolinérgico haya podido bloquear parcialmente dicho proceso. Por otra parte, la buena retención mostrada por este grupo a las 24, 48 y 72 horas más tarde pudiera deberse a una reactivación del almacén de la memoria al ser expuestos los sujetos, de nuevo, a la situación experimental.

- 3.- Debido a que en el estudio de Signoret se utilizó un estímulo incondicionado de menor intensidad (1.5 mA) y menor proporción de estímulos discriminativos, estas variables conjuntas no lograron una aceleración en la transferencia de la memoria de corto a la de largo plazo, y por ésta razón al bloquear la actividad colinérgica del NCA, 2 min después del entrenamiento (y supuestamente al no haber nada de consolidación de memoria de largo plazo a los 30 min) la presentación de "los estímulos recordatorios" a-

las 24 horas, no tendrían nada que facilitar.

Los efectos conductuales de las drogas anticolinérgicas aplicadas al NCA no están limitadas a la evitación pasiva ya que alteraciones significativas son igualmente vistas en la evitación activa (118,171), y en una variedad de tareas mantenidas por reforzadores positivos tales como un aprendizaje de laberinto (137), la presión de la palanca bajo un programa de reforzamiento continuo (137, 139), la alternación espacial (133) y el automoldeamiento (15).

Por el contrario, la aplicación de agentes anticolinérgicos en otras regiones del cerebro, como la amígdala (134), el hipocampo (71), los ventrículos cerebrales (137) y las regiones posteriores (136) del NC, han resultado inefectivas para producir alteraciones en la ejecución mantenida por reforzadores positivos o en el paradigma de prevención pasiva. -- Igualmente, la ejecución de tareas de aprendizaje relativamente complejas (45, 48, 139) no se altera cuando se administran agentes anticolinérgicos en la corteza parietal. Estos hallazgos insinúan que la actividad colinérgica del NC, en general, y la región anterior de esta estructura en particular, juega un papel esencial en los procesos de adquisición y consolidación de una conducta de prevención pasiva (136).

Podría argumentarse que los déficits observados en los experimentos I y III no reflejan una alteración en los procesos asociativos inducidos por las drogas anticolinérgicas, si no más bien que estos efectos fueron debidos a interferencias motoras, perceptuales o motivacionales u otros factores que podrían haber incapacitado a los animales para ejecutar la respuesta aprendida. Pensamos que estas posibilida--

des son remotas porque los tratamientos fueron dados después de la experiencia de aprendizaje, y la prueba de retención y la sesión de reentrenamiento, fueron llevadas a cabo 24 y 48 horas después del entrenamiento cuando supuestamente los -- efectos directos de las drogas anticolinérgicas habían desaparecido. Esto es, todos los animales fueron entrenados y -- probados en un estado libre de drogas.

Un hallazgo interesante es el que un grupo de animales que fue inyectado con escopolamina en la corteza parietal, 2 min después del ensayo, mostró un decremento en la retención a las 24 y 48 horas más tarde, equivalente al del grupo tratado con ese agente anticolinérgico a los 2 ó 5 min después del ensayo. En este sentido es razonable suponer que la actividad colinérgica de la corteza parietal también --- juega un papel crítico en los procesos de adquisición instrumental, con la salvedad de que esto parece ocurrir solamente cuando la tarea de prevención pasiva es más discriminable o menos aversiva (155). En otras palabras, la actividad colinérgica cortical tiene una importante participación en los procesos de adquisición y retención de tareas de prevención pasiva cuando la dificultad relativa de la misma no es grande.

Como se expresó anteriormente, otro grupo de animales implantados también en la corteza parietal y microinyectados con escopolamina 6 minutos antes de la primera sesión de retención (exp II) no exhibieron signos de amnesia a las 24, ni a las 48 horas posteriores del entrenamiento. Estos datos insinúan que la actividad colinérgica de la corteza no está involucrada en los procesos subyacentes de la memoria de largo plazo. En apoyo de esta hipótesis, está el grupo de animales implantados en la corteza parietal, que al ser microinyectados con atropina 24 horas después del entrenamiento mostraron deterioros en la ejecución, pero una excelente retención durante el reentrenamiento de la tarea, de tal forma que la mayoría de los animales ya no recibieron el choque eléctrico. En

consecuencia, los resultados de este grupo indican que dicha dosis de atropina alcanzó bloquear los mecanismos de recuperación, más no los del mantenimiento de la memoria de largo plazo.

Finalmente, a pesar de que aquí se concluye que la actividad colinérgica de la corteza cerebral y del NC participan de manera importante en el establecimiento de la memoria derivada del entrenamiento en prevención pasiva, ello no quiere decir que otras estructuras cerebrales o sistemas neuroquímicos no tomen parte en dicho proceso. En el caso del NC, del que se conocen sus conexiones aferentes y eferentes y sus mediadores químicos, resulta tentador proponer "circuitos neuronales" en el aprendizaje de prevención pasiva, en particular y en el aprendizaje instrumental, en general. A manera de ejemplo, tomemos el modelo de Kaiya (89). En este modelo (ver figura III-A, pág. 22) se ilustra que las neuronas eferentes del NC, tipos III y V (que al menos una de ellas contiene SP) al hacer sinapsis con las dendritas de las neuronas dopaminérgicas de la SN (74,90) éstas se activan (34,40) liberando dopamina sobre las interneuronas colinérgicas tipos I y II del NC (34). Según este modelo, la retención de una respuesta de prevención pasiva se vería interrumpida cuando la actividad dopaminérgica nigroestriada fuese aumentada por la activación de la vía de SP estriado-nigral produciendo así un efecto equivalente al observado por la aplicación de atropina, o escopolamina en este núcleo. En efecto, Huston y Staubli (78) han observado que la inyección post-ensayo de SP en la SN induce deterioros en la retención de una tarea de evitación pasiva. Por otra parte, el grupo del Dr. Huston ha propuesto que las deficiencias en la retención de respuestas de evitación pasiva, inducidas por la estimulación eléctrica del NC (182,183,184,186) probablemente se originan como resultado de la activación de la vía de SP estriado-nigral más la activación resultante de las neuronas dopaminérgicas nigrales, las que a su

vez inhiben a las interneuronas colinérgicas del NC. En acuerdo con estas suposiciones, está el estudio de Kim y Routtenberg (95), en el sentido de que la microinyección de dopamina en el NC produce un estado de amnesia retrógrada. Si tales inferencias fueran correctas, entonces estaríamos en la posibilidad de dilucidar las complejas interacciones neuroquímicas del NC y sus relaciones con los procesos de la memoria.

CAPITULO X

APENDICE

10.1 Catecolaminas

La denominación "monoaminas" se refiere a ciertas-aminas aromáticas biológicamente activas asociadas o no con -funciones neurohumorales. En el sistema nervioso central esta definición incluye a la dopamina (DA), a la norepinefrina-(NE) y a la 5-hidroxitriptamina (5-HT). La epinefrina (E) es también una amina biogénica, pero se encuentra en cantidades-despreciables en el NC.

Estas aminas son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina por reacciones de hidroxilación y descarboxilación subsecuentes, Figura (10.1)

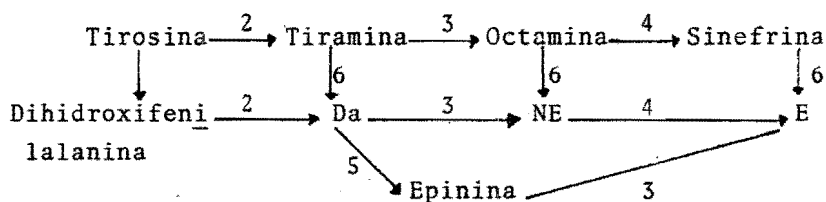


Fig 10.1 Biosíntesis de las catecolaminas

- 1 Tirosina hidroxilasa
 - 2 Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos
 - 3 Dopamina Oxidasa
 - 4 Feniletanolamina N-Metiltransferasa
 - 5 Folato dependiente de la N-Metiltransferasa
 - 6 Enzima formadora de catecolaminas
- Bachelard (8).

10.1.1 Tiramina

La tiramina es el precursor inmediato de la DA y se encuentra en el NC en dos formas estereoquímicas como para tiramina (p-TA) y meta-tiramina (m-TA) siendo mayores los niveles de p-Ta (10.1 ng/g) que de m-TA (2.6 mg/g). Se ha investigado la relación entre la tiramina y la DA localizada en el NC encontrándose que las concentraciones de p-TA y m-Ta son respectivamente 1240 y 1280 veces más pequeñas que las de DA (12,500 ng/g) (21).

En tejido fresco de homogeneizados, Juorio (84) reporta que en el NC de ratones la p-TA y la m-Ta es de 21.5 ± 0.9 y 6.2 ± 0.3 ng/g respectivamente.

Se sabe que las drogas antipsicóticas, cuya acción es bloquear el receptor para la DA, aumentan el recambio de la DA (4) y disminuyen los niveles de p-Ta (84).

Por otra parte, las drogas que activan al receptor para la Da (lergotil, piribedil, apomorfin) y aquellas que son inhibitoras de la síntesis dopaminérgica (metil-p-tirosina), decremantan la renovación de DA (36,52) y elevan los niveles de p-TA.

La L-DOPA (precursores de la DA) disminuye los niveles de p-TA y, colateralmente, las del ácido homovanílico en el NC de ratones. Determinadas situaciones conductuales que incluyen al stress por frío y el producido por conglomeración decremantan la m-TA, con un consecuente incremento de la m-TA en el NC (84).

Juorio ha hipotetizado que la p-TA en el NC hace -

las veces de un modulador para controlar la actividad de las neuronas dopaminérgicas que convergen en aquella estructura, sin desechar la probabilidad de que se trate de un neurotransmisor.

10.1.2 Dopamina

Se ha encontrado que en el cerebro de mamíferos la DA se localiza primordialmente en los ganglios basales, siendo el NC y en el putamen donde se encuentran los niveles más elevados (17, 39).

Otro componente endógeno identificado en el NC, el guanosín-5'-difosfato (GDP), remedaba, no obstante de ser más débil la actividad acopladora del guanosín 5'-trifosfato (GTP), efecto que se debe a la conversión del GDP a GTP, pues al eliminarse dicha transferencia por la adición del adenil-5' imidodifosfato desaparece la actividad acopladora. Es probable que el GDP antagonice de manera específica la adenilciclase sensitiva a la DA(33).

En resumen, el grupo de Chen ha demostrado que el GTP es un constituyente endógeno del NC el cual es obligatorio para el acoplamiento del receptor dopaminérgico a la adenilciclase y que el GDP es un inhibidor endógeno específico, en el NC, de la adenilciclase sensitiva a la DA.

10.1.3. Acido homovanílico

El ácido homovanílico (AHV) es el metabolito más importante de la DA en el cerebro humano y en otras especies (77), dependiendo su concentración de la actividad enzimática y de la velocidad de síntesis y liberación de la DA en los te-

cidos.

El catabolismo de la DA se lleva a cabo por dos ---- vías: ésta es catalizada en parte por las neuronas a través de la monoaminoxidasa, y en parte fuera de las neuronas, por la catecol-o-metiltransferasa.

El NC del perro parece contener concentraciones muy elevadas de AHV (12,900 ng/g) en comparación a los de la rata que son de 470 ng/g. (123) y el ratón, 930 ng/g (84).

La L-DOPA tiene que ver con la aceleración de la síntesis dopaminérgica ya que aumenta los niveles de AHV; dicho efecto es igualmente producido por la exposición a situaciones aversivas, como el stress producido por aglomeración (84).

10.1.4 Norepinefrina

No obstante de sus niveles bajos existentes de NE y dopamina, β -hidroxilasa en el NC (148); esta estructura parece recibir una cantidad importante de aferentes norepinefrínicos del locus ceruleus (114), observación que se apoya por la presencia de receptores β -adrenérgicos en el NC (144).

De hecho el NC está entre las estructuras con mayor densidad de ligandos del receptor β -adrenérgico (31), lo que probablemente se localizan en las terminaciones dopaminérgicas nigroestriadas.

10.2 5-Hidroxitriptamina

Esta amina, conocida también como serotonina (5HT), es sintetizada a partir del triptófano el cual es a su vez oxidado por la triptófano-hidroxilasa (TH) para formar el 5-hidroxitriptófano, que luego es descarboxilado por la enzima 5-hidroxitriptófano-descarboxilasa para finalmente convertirse en 5-HT.

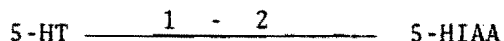
Las concentraciones de 5-HT en el NC varían enormemente en las diferentes especies y así tenemos que tanto el gato como la rata poseen altos niveles (respectivamente, 2500 ng/g (129) y 1750 ng/g (3)) en relación al hombre quien presenta la más baja concentración: 490 ng/g (146).

De acuerdo a Wang y col. (176), la distribución de la 5-HT expresada en ng/mg de proteína, en el cerebro de la rata es la siguiente:

	ng/mg de proteína
Area mesolímbica	5.75 [±] 0.05
Amígdala	4.26 [±] 0.13
Tallo cerebral	3.76 [±] 0.10
Hipotálamo	3.05 [±] 0.20
Neocorteza	2.25 [±] 0.05
Caudado -putamen	2.19 [±] 0.11
Septum	2.19 [±] 0.11

10.2.1 Acido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)

El 5-HIAA es el metabolito primordial de la 5-HT formándose vía desaminación (MAO) y subsecuente oxidación (aldehidodeshidrogenasa).



- 1 MAO
- 2 Aldehidodeshidrogenasa

Bachelard (8)

Las mayores concentraciones de este metabolito, se encuentran en los núcleos del rafe humano: 2680 ng/kg (109), mientras que en el NC, aquellas son semejantes en el hombre: 1360 ng/g (6), y en la rata: 800 ng/g (3), a diferencia del gato que presenta concentraciones muy bajas: 480 ng/g (109).

10.3 Acido Gamma-Aminobutírico (GABA)

El GABA es considerado como un neurotransmisor inhibitorio. Su precursor es el ácido L-glutámico, el cual es descarboxilado dando lugar al GABA, por medio de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD).

La evidencia de que en el NC existen neuronas que contienen GABA lo representa el estudio de Reisine y col (144), pues las lesiones del caudado-putamen decremantan la actividad del GAD en esta estructura y en la sustancia negra.

Actualmente se sabe de una vía caudado-nigral gabaérgica que termina en la pars reticulata (64) y de una páldo-nigral, también gabaérgica, que termina en la pars compacta (145).

Los estudios tendientes a identificar receptores para el GABA en el NC son bastante conflictivos y no permiten uniformar un criterio. En un estudio realizado por Reisine y col. (144), en el que lesionaron el caudado-putamen mediante

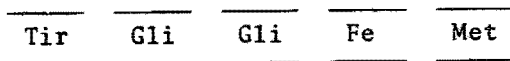
la inyección de ácido kainico no observaron alteraciones en la unión de ^3H -muscimol lo que sugería que los receptores gabaérgicos no se localizan sobre los cuerpos celulares del caudado y del putamen. Contrario a esto, Zacsec y col. (185), encontraron a los nueve meses después de las lesiones intracaudadas decrementos del 80% en la unión de ^3H -GABA en dicha estructura.

Al parecer, los receptores GABA se encuentran sobre las terminales dopaminérgicas nigro-estriadas (11), pero tal hipótesis no ha sido confirmada, ya que las lesiones de la vía nigroestriada no afectan la unión de ^3H -Muscimol en esta vía (144).

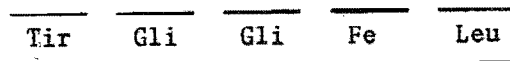
10.4 Endorfinas

Hace algunos años pudo identificarse el primer par de péptidos, la metionina⁵-encefalina y la leucina⁵-encefalina, cuyas estructuras estaban contenidas dentro de una larga cadena de aminoácidos, la β -lipotropina 1-91 (β -LPT).

Met - ENCEFALINA



Lev. ENCEFALINA



Por otra parte, la α -hormona estimulante de los macrófagos (α -HEM) y la B-Endorfina (61-91) también están contenidas dentro de la cadena peptídica β -LPT, lo que supone que la α -HEM podría ser una prohormona o un protransmisor.

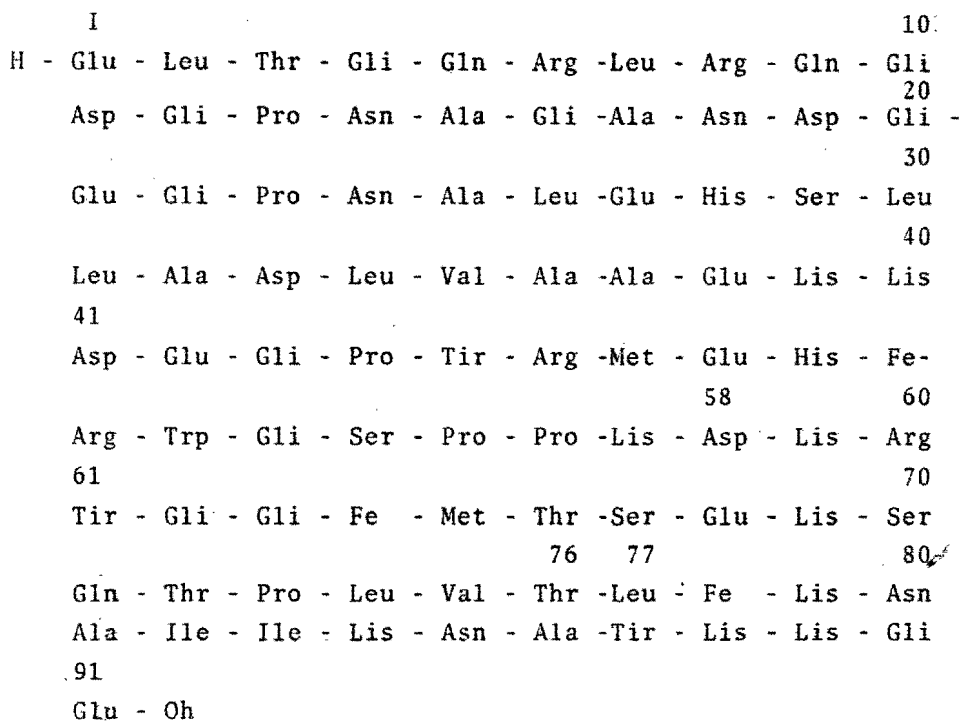


Fig 10.3 muestra que la β -LPT 1-91 contiene una cadena larga de aminoácidos que puede a su vez originar cadenas más cortas. La α -HEM (41-58) y la β -endorfina están separadas por la lisina y arginina. Las encefalinas 61-65, α -endorfina (61-76) y γ -endorfina (61-77) - constituyen fragmentos de la β -endorfina 61-91.

Se ha demostrado que la hormona adrenocorticotrópica (HACT), la α -HEM y la hormona liberadora de la hormona luteinizante están relacionadas en cuanto a la secuencia heptapeptida:

- Met - Glu - His - Fe - Arg - Tir - Gli: Geiger (56)

A continuación presentamos las cantidades expresadas en p mol/g encontradas por Gramsch y col. (63), para la β -LPT 1-91, β -endorfina 61-91, α -HEM y HACT en las diferentes regiones del cerebro de la rata.

AREA	Cantidades expresadas en p mol/g			
	β -LPT 1-91	β -LPT 61-91	HACT	α -HEM
Lóbulo posterior, hipofisis	33,000	455,000	4,000	202,000
Lóbulo anterior, hipofisis	10,000	9,000	22,600	9,400
Hipotálamo	1.0	20	0.5	14.7
Septum	0.8	17	< 0.5	3.9
Mesencéfalo	0.2	5.2	< 0.5	< 0.5
Médula + puente	0.2	2.0	< 0.5	0.7
Caudado-putamen	< 0.5	0.9	< 0.2	0.5

Por los datos anteriores se deduce que es en la hipófisis sobre todo en el lóbulo posterior, a excepción de la β -HACT, donde se encuentran dichos péptidos, predominando los péptidos de cadana más pequeña (β -endorfina 61-91 y α -HEM). En el humano, su localización es diferente, es decir, se encuentran principalmente en la adenohipofisis (63); en el cerebro, la β -endorfina 61-91 y la α -HEM se mantienen en concentraciones más elevadas que sus precursores respectivos (la β -LPT 1-91 y la HACT), lo que nos permite postular de que ellos podrían funcionar como neuromoduladores o neurotransmisores; aunque el caudado-putamen no es importante en cuanto a las concentraciones re-

lativas de β -LPT- 1-91 y de α -HEM (12), y la de β -endorfina 61-91 (18), el hipotálamo y el septum si son importantes para la función peptídica.

En el cerebro de las ratas, las encefalinas están distribuidas en casi todo el cerebro, siendo el caudado-putamen y el hipotálamo los que poseen las mayores concentraciones. El caudado-putamen contiene aproximadamente 1.3 veces más encefalinas que el septum; 1.8 más veces que la médula+puente+mesencéfalo; 4 veces más que el hipocampo + corteza y 22 veces más que la cantidad encontrada en el cerebelo (18).

En el caudado-putamen del conejo, la proporción molar de las endorfinas de cadena larga en relación a las encefalinas es de casi 0.5 mientras que en la pituitaria esta proporción es del orden de 1700 (18).

A pesar de que variadas observaciones señalan que las endorfinas pueden actuar como moduladores en la neurotransmisión catecolaminérgica en el cerebro, pocos datos se disponen acerca de esta interacción en el NC. Izumi y col. (79) encontraron que la administración intracerebroventricular (i.c.v.) de 15 nmol/rata de β -LPT 61-91 produce la disminución del recambio y de los niveles de DA en el mesencéfalo, sin alterarse éstos en el NC. Por su parte, Segal y col (153), usando una dosis similar, reportaron que la β -LPT 61-91 no altera la conversión de la ^3H -tirosina a ^3H -dopamina en el NC. En concordancia con estas evidencias, Van Loon y Kim (170) observaron incrementos en el caudado-putamen del ácido homovanílico y del recambio de la DA después de la administración de la β -endorfina.

Versteeg y col (172), en otra línea de referencia, señalan que las endorfinas administradas i.c.v. ejercen efectos

pronunciados sobre la desaparición regional de noradrenalina y particularmente de DA inducidas por la α -metilparatirosina (α -MPT). Ellos observan que la β -LPT 61-76 (β -endorfina) retarda la desaparición de DA en el NC, globo pálido, núcleo septal medial, núcleo intersticial de la estría terminal, núcleo paraventricular, zona incerta y núcleo central amigdalino; lo mismo ocurre para la NA, pues impide su desaparición en el núcleo septal medial, núcleo dorsomedial, núcleo central amigdalino, médula oblonga ventral y región A.

Versteeg observó que la β -LPT 61-91 ejerce efectos combinados pues la desaparición de DA se disminuye aunque no significativamente en el NC y en forma significativa en el núcleo septal lateral y núcleo del tracto solitario; la desaparición se agudiza tanto en el núcleo intersticial de la estría terminal como en la zona incerta. En cuanto a la NA, la desaparición disminuye en el núcleo reticular de la médula y el núcleo del tracto solitario.

10.5 Sustancia P

La sustancia P (SP) es un potente péptido neuroactivo que se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso central, sobre todo en el NC y en el putamen, quienes poseen las concentraciones más elevadas (53).

A - Arg - Pro - Lis - Pro - Gln - Gln - Fe - Fe - Gli - Leu - Met - NH₂

Fig. 10-4 la cadena de aminoácidos que componen a la SP (56)

Se ha identificado dos vías neuronales en el cerebro que contienen SP: una es el fascículo retroflexo que inclu-

ye los axones de los cuerpos celulares del núcleo habenuar la teral medial en ruta al núcleo interpenduncular (74); la otras el tracto caudado-nigral que corre en paralelo con el haz de neuronas GABAergicas (75) y cuya liberación sobre las neuronas dopaminérgicas del tracto recíproco nigrocaudado hace que estas células sean más excitables.

La aplicación iontoforética de SP sobre el perikarion de neuronas de la SN produce principalmente descargas unitarias excitatorias (40), acelerando el recambio (175) y la liberación de DA (34) en el caudado-putamen, para causar una conducta característica de giros "contraversivos" (80). Adicionalmente, la infusión de un antisuero contra la SP en la SN decrementa la liberación de DA en el NC (34).

Se dispone de escasa información con respecto a los efectos posibles sobre las neuronas de SP. Pettibone y col. (131) reportan que la administración de la d-anfetamina reduce los niveles de SP en el caudado-putamen, debido a la activación de los receptores dopaminérgicos producida por esta droga.

Más tarde Pettibone y col (132) observaron que dosis únicas i.p. de sulfato d-anfetamina y de metilfenidato reducen los niveles de SP en la cabeza del NC de la rata, mismo efecto que se impide por el pretratamiento con haloperidol (bloqueador de los receptores dopaminérgicos), metilestermetil-tirosina (inhibidor de la síntesis de la DA) o mediante la lesión de la vía nigroestriada, lo que apoya la hipótesis de que los decrementos de dicho péptido producidos por las anfetaminas, son mediadas por la liberación presináptica de DA de las terminales nigrocaudadas.

Esta alternativa se apoya por la observación de -

Braestrup (22) de que el metilfenidato incrementa marcadamente el ácido dihidroxifenilacético y el ácido homovanílico, dos horas después de su inyección, incrementando de esta forma la liberación de DA.

10.6 Resumen

En el cerebro de mamíferos la dopamina se localiza principalmente en los ganglios basales, siendo el NC y el putamen donde se encuentran las mayores concentraciones. Asimismo, ha podido identificarse en el NC, al precursor inmediato de la dopamina, la tiramina, así como su metabolito más importante, el ácido homovanílico.

No obstante la existencia de niveles bajos de norepinefrina y de dopamina- β -hidroxilasa en el NC, esta estructura parece recibir una cantidad importante de aferentes noradrenérgicas del locus ceruleus.

En el NC la serotonina y su metabolito principal el ácido 5-hidroxiindolacético también se encuentran en cantidades importantes.

Hay evidencias de que en el NC existen neuronas que contienen GABA, pues las lesiones del caudado putamen decremantan la actividad de la enzima glutamato descarboxilasa. Igualmente, se sabe de una vía caudado-nigral que termina en la pars reticulata y de una pálida nigral-también es gabaérgica-que termina en la pars compacta.

En relación a todo el encéfalo, las concentraciones de β -lipotropina 1-91, β -endorfina, hormona adrenocorticotrópica y hormona estimulante de los melanocitos, son despreciables.

A su vez, en el cerebro de ratas se ha observado que las encefalinas están ampliamente distribuidas, siendo el caudado-putamen y el hipotálamo los que poseen las mayores concentraciones.

La sustancia P es un potente péptido neuroactivo -- que se encuentra distribuido ampliamente en el sistema nervioso central y sobre todo en el NC y el putamen.

B I B L I O G R A F I A .

1. Alvarez-Patiño, L.M., Efectos de la microinyección de escopolamina en el núcleo caudado sobre el condicionamiento de prevención pasiva, Tesis de Licenciatura no publicada, Fac. Psic. UNAM, 1977.
2. Adinolfi, A.M. and Pappas, G.D., The fine structure of the caudate nucleus of the cat, *J. Comp. Neurol.*, 133 - (1971) 167-184.
3. Alpers, H.S. and Himwich, W.E., The effects of chronic imipramine administration of brain levels of serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid norepinephrine and dopamine, *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 180 (1972) 531- - 538.
4. Andén, N.E., Dahlström, A., Fuxe, K., Larsson, K., Olson, L. and Ungerstedt, V., Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon, *Acta physiol. Scand.*, 67 (1966) 313-326.
5. Andén, N.E., Ross, B.E. and Werdinius, B., Effects of chlorpromazine, haloperidol and reserpine on the levels of phenolic acids in rabbit corpus striatum, *Life Sci.*, 3 (1964), 149-158.
6. Anton, A.H. and Sayre, D.F., The distribution of 5-hydroxyindoleacetic acid in various animals and its fluorimetric analysis in diverse biological material, *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 179 (1971) 207-217.
7. Arluisson, M., Agid, Y. and Javoy, F., Dopaminergic nerve endings in the neostriatum of the rat. I. Identifi

cation by intracerebral injections of 5-hydroxydopamine, -
Neuroscience, 3(1978) 675-683.

8. Bachelard. H.S., Bioquímica del encéfalo. Edit. El Manual-
Moderno, S.A., México, 1976.
9. Bak, I.J., Choi, W.B., Hassler, R., Usunoff, K.G., and --
Wagner, A., Fine structural synaptic organization -
of the corpus striatum and substantia nigra in rat
and cat. En D.B. Calne, T.N. Chase and A. Barbeau
(Eds.), Advances in Neurology, Vol. 9, 1975, pp. --
25-41.
10. Bak, I.J. Markham, C.H., Cook, M.L. and Stevens, J.G., --
Ultrastructural and immunoperoxidase study of - --
striato-nigral neurons by means of retrograde axo--
nal transport of herpes simplex virus, Brain Res.,-
143 (1978) 361-368.
11. Bartholini, G. and Stadler, H., Cholinergic and Gabaergic
influence on the dopamine release in extrapyramidal
centers. En O. Almgren, A. Carlsson and J. Engel - -
(Eds.), Chemical Tools in Catecholamine Researcha,-
Vol. 2., Elsevier, Amsterdam, 1975, pp. 235-241.
12. Bayon, A., Schoemaker, W.J., Bloom, F.E. Mauss, A. and -
Guillemin, R., Perinatal development of the endor--
phin-and enkephalin-containing systems in rat brain,
Brain Res. 179 (1979) 93-101.
13. Beckstead, R.M., Convergent thalamic and mesencephalic --
projections to the anterior medial cortex in the --
rat, J. Comp. Neurol, 166 (1976) 403-416.

14. Beckstead, R.M., Domesick, V.B. and Nauta, W.J.H., Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat, *Brain Res.*, 175 (1979) 191-217.
15. Bermúdez-Rattoni, F. and Prado-Alcalá, R.A., Cholinergic blockade of the caudate nucleus and autoshaping in rats, *Soc. Neurosci. Abstr.* 5 (1979) 314.
16. Bernardi, G., Marciani, M.G., Morocutti, C., Pavone, F. and Stantione, P., The action of dopamine on rat caudate nucleus neurons intracellularly recorded, *Neurosci. Lett.*, 8 (1978) 235-240.
17. Bertler, A., Occurrence and localization of catecholamines in the human brain, *Acta Physiol. Scand.*, 51 (1961), 97-107.
18. Bloom, F.E., Battenberg, E., Rossier, J., Ling, N. and Guillemin, R., Neurons containing β -endorphin in rat brain exist separately from those containing enkephalin: immunocytochemical studies, *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 75 (1978), 1591-1595.
19. Bloom, F.E., Consta E. and Salmoiraghi, G.C., Anesthesia and the responsiveness of individual neurons of the caudate nucleus of the cat to acetylcholine, norepinephrine and dopamine administered by microelectrophoresis, *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 150 (1965) 244-252.
20. Bockaert, J., Premont, J., Glowinski, J., Thierry, A.M. and Tassin, J.P., Topographical distribution of dopaminergic innervation and of dopaminergic recep-

tors in the rat striatum. II. Distribution and characteristics of dopamine adenylate cyclase. Interaction of D-LSD with dopaminergic receptors, *Brain Res.*, 107 (1976) 303-315.

21. Boulton, A.A., Jourio, A.V., Phyllips, S.R. and Wu, P.H.- Tyraminergetic mechanisms in rats striatum, *Brit. J. Pharmac.*, 55 (1975) 296-297.
22. Braestrup, C., Biochemical differentiaton of amphetamine- vs. methylphenidate and nomifensine in rats, *J. - - Pharm. Pharmacol.*, 29 (1977) 463-470.
23. Brust-Carmona, H., Peñaloza-Rojas, J.H., Chong-King, G., - Grinberg-Zylberbaum, J., Prado-Alcalá R.A. y Zimerman, R., Efectos de la inyección de anestésicos y - de adrenalina en el núcleo caudado, sobre una res- - puesta instrumental y su inhibición condicionada. - En J. Grinberg-Zylberbaum (Ed), *Bases Psifisiológicas de la Memoria y el Aprendizaje*, Edit. Trillas, México., vol. 2., 1979., pp. 231-247.
24. Brust-Carmona, H., Prado-Alcalá, R.A. and Grinberg, Z.J., - Bloqueo reversible de respuestas condicionadas moto- - ras por la aplicación de anestésicos locales en el- - núcleo caudado, *Bol. Est. Méd. Biól. Méx.* 27 ---- (1971) 109-114.
25. Brust-Carmona, H., Prado-Alcalá, R.A., Grinberg-Zylber- - baum, J. Alvarez-Leefmans, J. and Zarco-Coronado, - I., Modulatory effects of acetylcholine and catecho- - lamines in the caudate nucleus during motor condi- - tioning, En R.D. Wyers and R.R. Drucker Colín - - (Eds.), *Neurohumoral Coding of Brain Function*, Ple-

num Press, New York, 1974, pp. 171-187.

26. Brust-Carmona, H. and Zarco-Coronado, I., Instrumental -- and inhibitory conditioning in cats. II. Effect of paleocortical and caudate nucleus lesion, Bol. Stud. Méd. Biól. México, 27 (1971) 61-70.
27. Bunney, B.J. and Aghajanian, G.K., The precise localization or nigral afferents in the cat as determined by retrograde tracing technique, Brain Res. 117 - - (1976) 423-435.
28. Burgess, E.J., Atterwill, C.K. and Prince, A.K., Choline acetyltransferase and the high affinity uptake of choline in corpus striatum of reserpinised rats, J. Neurol., 38 (1978) 1027-1033.
29. Butcher, L.L., Nature and mechanism of cholinergic monoaminergic interactions in the brain, Life Sci., 21 - - (1977), 1207-1226.
30. Butcher, S.H., Butcher, L.L., Harms, M.S. and Jenden, D.J. Fast fixation of brain in situ by high intensity microwave irradiation: application to neurochemical studies, J., Microwave Power, 11 (1976) 61-65.
31. Bylund, D.B. and Snyder, S.H., Beta adrenergic receptor binding in membrane preparations from mammalian brain, Molec. Pharmacol., 12 (1976) 568-580.
32. Carter, D.A. and Fibiger, H.C., Ascending projections of presumed dopamine containing neurons in the ventral tegmentum of the rat as demonstrated by horseradish-peroxidase, Neuroscience, 2 (1977) 569-576.

33. Chen, T.C., Coté, T.E. and Keibabian, J.W., Endogenous components of the striatum confer dopamine sensitivity upon adenylate cyclase activity: the role of endogenous guanyl nucleotides, *Brain, Res.*, 181 (1980) -- 139-149.
34. Cheramy, A., Nieouillon, A., Michelot, R. and Glowinski, J. Effects of intranigral application of dopamine -- and substance P on the in vivo release of newly -- synthesized [^3H] Dopamine in the ipsilateral caudate nucleus of the cat, *Neurosci. Lett.*, 4 (1977) 105-109.
35. Connor, J.D., Caudate nucleus neurones: correlation of -- the effects of substantia nigra stimulation with -- iontophoretic dopamine, *J. Physiol. (Lond.)*, 208 -- (1970) 691-703.
36. Corrodi, H., Fuxe, K. and Ungerstedt, U., Evidence for a new type of dopamine receptor stimulating agent. -- *J. Pharm. Pharmacol.*, 23 (1971) 989-991.
37. Consolo, S., Ladinsky, H., Samanin, R., Bianchi, S. and -- Chezzi, D., Supersensitivity of the cholinergic response to apomorphine in the striatum following denervation or disuse supersensitivity of dopaminergic receptors in the rat, *Brain Res.*, 155 (1978) -- 45-54.
38. Côté, T.E., Chen, T.C. and Keibabian, J.W., Guanosine triphosphate: An endogenous compound in the rabbit cerebellar cortex which couples the beta-adrenergic receptor to adenylate cyclase, *Brain Res.*, 181 (1980) 127-138.

39. Côté, L.J. and Fahn, S., Some aspects of the biochemistry of the substantia nigra of the rhesus monkeys. En - Barbeau and Brunette (Eds.), Proc. Second Int. - - Congr. Neurogenetics and neurophathalmology, Ams--terdam, Excrepta Médica, 1968, pp. 311-317.
40. Davies, J. and Dray, A., Substantce P in the substantia - nigra, Brain Res., 107 (1976) 623-627.
41. Denny-Brown, D., The basal ganglia and their relation to disorders of movement, Oxford, University Press, -- 1962.
42. Diez-Martínez O., García-Muñoz, M. Prieto, G., Roig, J.A. and Brust-Carmona, H. Sensory afferents to the caudate nucleus, Physiol. Behav. 16 (1976) 727-733.
43. Ellis, J. and Hoss, W., Analysis of regional variation in the affinities of muscarinic agonists in the rat -- brain, Brain Res., 193 (1980) 189-198.
44. Ergova, I.S., Structural and functional aspects of cauda- to cortical connection, Neurofisiologiya, 6 (1974)- 391-398.
45. Ermolenko, S.F., Cortical projections of the caudal part of the head and body of the caudate nucleus in - - cats, Arkn. Anat. Gistol. Embriol., 61 (1971) 24-32.
46. Fallon, J.H. and Moore, R.J., Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopami- ne projection to the basal forebrain and neostria-- tum, J. Comp. Neurol., 180 (1978) 545-580.

47. Feltz, P. and De Champlain, J. Enhanced sensitivity of -- caudate neurones to microiontophoretic injections - of dopamine in 6-hydroxydopamine treated cats, - -- Brain Res., 43 (1972) 601-605.
48. Fernández, S.M., Solodkin, H.M. and Prado-Alcalá, R.A. -- Blockade and activation of caudate cholinergic activity. Effects on passive avoidance, Soc. Neurosci.- Abst. 3 (1977) 232.
49. Fox., C.A., Andrade, A.A., Hillman, D.E. and Schwyn, R.C., The spiny neurons and the glia in the primate - -- striatum: a Golgi and electron microscope study, - J. Hirnforsch, 13 (1971-1972) 181-201.
50. Fox, S.S. Kimble, D.P. and Lickey, M.E., Comparison of - caudate nucleus and septal-area lesions on two - - types of avoidance behavior, J. Comp. Physiol., 58 (1964) 380-386.
51. Fuller, D.R.G., Hull, C.D. and Buchwald, N.A., Intracellular responses of caudate output neurons to orthodromnic stimulation, Brain Res., 96 (1975) 337-341.
52. Fuller, R.W. and Perry, K.W., Effect of lergotrile on -- 3,4-dehydroxyphenylacetic acid (DOPAC) concentration and dopamine turnover in rat brain, J. Neural Transm., 42 (1978) 23-35.
53. Fuxe, K., Hokfelt, T. and Ungerstedt, U., Morphological- and functional aspects of central monoaminergic -- neurons, Int. Rev. Neurobiol., 13 (1970) 93-126.
54. Garcia-Rill, E., Nieto, A., Adinolfi, A., Hull., C.D. --

- and Buchwald, N.A., Projections to the neostriatum from the cat precruciate cortex: anatomy and physiology, *Brain Res.*, 170 (1979) 393-407.
55. Gazit. H., Silman, I. and Dudai, Y., Administration of an organophosphate causes a decrease in muscarinic receptor levels in rat brain, *Brain Res.*, 174 (1979)-351-356.
 56. Geiger, R., Chemistry of neuropeptides regulation. En E. Costa and M. Trabucchi (Eds.), *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, Vol. 18, Raven Press, New York, 1978, pp. 23-30.
 57. Giorguieff, M.F., Lefloc'h, M.L., Westfall, T.C., Glowinski, J. and Besson, M.J., Nicotinic effect of acetylcholine on the release of newly synthesized [^3H] dopamine in rat striatal slices and cat caudate nucleus, *Brain Res.*, 106 (1976) 117-131.
 58. Glick, S.D. and Greenstein, S., Comparative learning and memory deficits following hippocampal and caudate lesions in mice, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 12 (1973), 118-194.
 59. Gmelin, G., Microelectrophoretic studies with 2-bromo-ergocriptine on dopaminergic neurons in the feline-caudate nucleus, *Life Sci.*, 23 (1978) 485-488.
 60. Goddard, G.V., Immediate behavioral effect of minute lesions in the limbic system. *Am. Psychol.*, 20 (1965) 557.
 61. Gorbachevskaya, A.I., Connections between the anterior caudate nucleus and thalamic nuclei, *Arkh. Anat. Gistol. Embriol*, 62(1972), 15-22.

62. Gorbachevskaya, A.I., Projections of the medial dorsal nucleus and the medial center of the thalamus to different parts of the caudate nucleus, *Arkh, Anat.-Gistol. Embriol.*, 62 (1972) 15-22.
63. Gramsch, C., Kleber, G., Hüllt, V., Pasi, A., Mehraein, P. and Herz, A., Pro-opiocortin fragments in human and rat brain: β -endorphin and α -MSH are the predominant peptides, *Brain Res.*, 192 (1980) 109-119.
64. Grofová, I., The identification of striatal and pallidal-neurons projecting to the substantia nigra. An experimental study by means of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase, *Brain Res.*, 91 - - (1975) 286-291.
65. Grofová, I. and Rinvik, E., An experimental electron microscopic study of the striatonigral projection in the cat. *Exp. Brain Res.*, 11 (1970) 249-262.
66. Guyenet, P., Lefresne, P., Rossier, J., Beajouan, J.C., - and Glowinski, J., Inhibition by hemisynaptosomes, - *Molec. Pharmacol.*, 9 (1973) 630-639.
67. Haim, N., Nahum, S. and Dudai, Y., Properties of a putative muscarinic cholinergic receptor from *Drosophila melanogaster*, *J. Neurochem.*, 32 (1979) 543-552.
68. Hassler, R., Bak, I.J., Usunoff, K.J. and Choi, W.B., Synaptic organization of the descending and ascending connections between the striatum and the substantia nigra in the cat. *En Neuropsychopharmacology. Excerpta Medica International Congress, Paris, 1974*, pp. - 347.411.

69. Hattori, T., McGeer, P.L. and McGeer, E.G., Dendro axonic neurotransmission. II. Morphological sites for the synthesis, binding and release of neurotransmitters in dopaminergic dendrites in the substantia nigra - and cholinergic dendrites in the neostriatum, *Brain Res.*, 170 (1979) 71-83.
70. Hattori, T., Singh, V.K., McGeer, E.G. and McGeer, P.L., - Immunohistochemical localization of choline acetyltransferase containing neostriatal neurons and - - their relationship with dopaminergic synapses, - - - *Brain Res.*, 102 (1976) 164-173.
71. Haycock, J.W., Dedwyler, S.A., Sideroff, S.I. and McGaugh, J.L., Retrograde amnesia and cholinergic systems in the caudate-putamen complex and dorsal hippocampus of the rat, *Exp. Neurol.*, 41 (1973) 201-213.
72. Herling, P.L. and Hull, C.D., Iotophoretically applied - dopamine depolarizes and hyperpolarizes the membrane of cat caudate neurons, *Brain Res.*, 192 (1980) - 441-462.
73. Hery, F., Giorguieff, M.F., Hamon, M., Besson, M.J. and - Glowinski, J., Role of cholinergic receptors in the - release of newly synthesized amines from serotonergic and dopaminergic terminals. En S. Garattini, - J.G. Pugol and R. Samanin (Eds.), *Interactions - - Between Putative Neurotransmitters in the Brain*, - - Raven Press, New York, 1978, pp. 39-51.
74. Hong, J.S., Costa, E. and Yang, H.Y.T., Effect of habenular lesions on the substance P content of various - brain regions, *Brain Res.*, 118 (1976) 523-525.

75. Hong, J.S., Yang, H.Y.T., Racagni, G. and Costa, E., Projections of substance P- containing neurones from neostriatum to substantia nigra, Brain Res., 122 (1977) 541-544.
76. Hoover, D.B., Muth, E.A. and Jacobowitz, D.M., A mapping of the distribution of acetylcholine, choline, acetyltransferase and acetylcholinesterase in discrete areas of rat brain, Brain Res., 153 (1978) 295-306.
77. Hornykiewicz, K.G., Lisch, J. and Springer, A., Homovanillic acid in different regions of the human brain: Attempt at localizing central dopamine fibers, Brain Res., 11 (1968) 662-671.
78. Huston, J.P. and Staubli, U., Retrograde amnesia produced by post-trial injection of substance P into substantia nigra, Brain Res., 159 (1978) 468-472.
79. Izumi, K., Motomatsu, T., Chrétieu, M., Butterworth, R.F. Lis, M., Seidah, N. and Barbeau, A., β -Endorphin induced akinesia in rats. Effect of apomorphine and α -methyl-p-tyrosine and related modifications of dopamine turnover in the basal ganglia, Life Sci., 20 (1977) 1149-1156.
80. James, T.A. and Starr, M.S., Behavioral and biochemical effects of substance P injected into the substantia nigra on the rat, J. Pharm. Pharmacol., 29 (1977) 181-182.
81. Johnson, T.N., Rosvold, H.E. and Mishkin, M., Projection from behaviorally-defined sectors of the prefrontal cortex to the basal ganglia, septum and diencephalon of the monkey, Exp. Neurol., 21 (1968) 20-34.
82. Jones, E.G. and Leavitt, R. Y., Retrograde axonal trans

- port and the demonstration of non-specific projections to the cerebral cortex and striatum from thalamic intralaminar nuclei in rat, cat and monkey, - *J. Comp. Neurol.*, 154 (1974) 349-377.
83. Judge, M.E. and Quartermain, D., Characteristics of retrograde amnesia following reactivation of memory in mice, *Physiol. Behav.*, 28 (1982) 585-590.
84. Juorio, A.V., Effect of stress and L-DOPA administration on mouse striatal tyramine and homovallinic acid levels, *Brain Res.*, 179 (1979) 186-189.
85. Kaiya, H., Fine Structure of target neurons of antischizophrenic drugs in the neostriatum. Ultracitochemical observation of dopamine and acetylcholine interaction, *Folia Psychiat. Neurol. Jap.*, 33 (1979) -- 223-232.
86. Kaiya, H., Iwata, T., Namba, M., Ago., Y., Mayahara, H. - Ogawa, K., Ultracythochemistry of choline acetyltransferase in the neostriatum of the rat brain, -- *Acta Histochem.*, 12 (1979) 391-404.
87. Kaiya, H., Iwata, T., Namba, M., Ago, y., Mayagara, H. -- and Ogawa, K., Ultracitochemical observations of -- choline acetyltransferase neurons in the rat neostriatum, *Exp. Brain Res.*, 34 (1979) 395-400.
88. Kaiya, H., Okinaga, M., Namba, M., Shoumura, K. and Wata-

- nabe, S., Ultrastructure of acetylcholinesterase -- containing striato-nigral neurons transporting -- HRP retrogradely, *Neurosci. Lett.*, 14 (1979) 7-11.
89. Kaiya, H., Kreutzberg, G.W. and Namba, M., Ultrastructure of acetylcholinesterase synthesizing neurons in the neostriatum, *Brain Res.*, 187 (1980) 369-382.
90. Kanazawa, I., Emson, P.C. and Cuello, A.C., Evidence for the existence of the substance P containing fibres in striato-nigral and pallido-nigral pathways in -- rat brain, *Brain Res.*, 119 (1977) 447-452.
91. Karczmar, A.G., and Dun, N.J., Cholinergic synapses: Physiological, pharmacological, and behavioral considerations. In M.A. Lipton, A. Dimascio and K.K. Killman (Eds.), *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, Raven Press, New York, 1978, pp. 293-303.
92. Kemp, J.M., An electromicroscopic study of afferents in the caudate nucleus, *Brain Res.*, 11 (1968) 464-467.
93. Kemp, J.M. and Powell, T.P.S., The structure of the caudate nucleus of the cat: light and electron microscopy, *Phil., Trans. B.*, 262 (1971) 383-401.
94. Kim, J.S., Bak, I.J., Hassler, R. and Okada, Y., Role of γ -amino-butyric acid (GABA) in the extrapyramidal motor system. 2. Some evidences for the existence of a type of GABA-rich strianigral neuron, *Exp. -- Brain Res.*, 14 (1971) 45-104.
95. Kim, H.J. and Routtenberg, A., Retention deficit following post-trial dopamine injection in rat neostriatum, *Soc. Neurosci. Abstr.*, 2 (1976,a) 631.

96. Kim, H.J. and Routtenberg, A., Retention disruption --- following post-trial picrotoxin injection into the substantia nigra, *Brain Res.*, 113 (1976,b) 620-625.
97. Kirby, R.J., Caudate nucleus and arousal in the rat, *J.-- J. Comp. physiol. Psychol.*, 85 (1973) 82-96.
98. Kirby, R.J., and Kimble, D.F., Avoidance and escape behavior following striatal lesions in the rat, *Exp. - Neurol.* 20 (1968) 215-227.
99. Kitai, S.T., Sugimori, M. and Kocsis, J.D., Excitatory -- nature of dopamine in the nigro-caudate pathway, -- *Exp. Brain Res.*, 24 (1976) 351-363.
100. Knook, H.L., The fiber connexions of the forebrain, Drogen- giever-Fortuyn, Venhart von Gorcum and Co. (Eds.)- Assen, 1965.
101. Kobayashi, R.M., Palkovits, M., Hruska, R.E., Rothschild, R. and Jamamura, H.I., Regional distribution of -- muscarinic cholinergic receptors in rat brain, - -- *Brain Res.*, 154 (1978) 13-23.
102. Kocsis, J.D., Preston, R.J. and Kitai, S.T., An anatomical and electrophysiological study of the caudate-projection system, *Neurosci. Abstr.*, 2 (1976) 89.
103. Kocsis, J.D., Sugimori, M. and Kitai, S.T., Convergence - of excitatory synaptic inputs to caudate spiny neurons, *Brain Res.*, 125 (1977) 403-413.

104. Koikegami, H., Hirata, Y. and Oguma, J., Studies of the paralimbic brain structures, *Folia Psychiatr. Neurol., Jap.*, 21 (1967) 3-18.
105. Konig, J.F.R. and Klippel, R.A., The rat brain. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brainstem. Williams and Wilkins, Baltimore, 1963.
106. Kuypers, H.B.M., Kievit, J. and Groen-Klevant, C., Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase in rat brain, *Brain Res.*, 67 (1974) 211-218.
107. Lewis, D.J., Misanin, J.R. and Miller, R.R., Recovery of memory consolidation, following amnesia. En: *Memory consolidation* J.L. McGaugh and M.J. Herz (Ed). Albion Publishing Company, San Francisco, 1972, pp. 107-110.
108. Lindvall, O. and Björklud, A., Dopaminergic innervation of the globus pallidus by collaterals from the nigrostriatal pathway, *Brain Res.* 172 (1979) 169-173.
109. Lloyd, K.G., Special chemistry of the basal ganglia I, monoamines, *Pharmac, Therap. B.*; 1 (1975a) 46-61.
110. Lloyd, K.G., Farley, I.J., Deck, J.H.N. and Hornykiewicz, O., Serotonin and 5-hydroxy acid in discrete areas of the brain stem of control patients and suicide-victims. En Costa, Gessa and Sandler (Eds.), *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, Raven Press, New York, 11 (1974) 387-397.
111. Lynch, G.S., Lucas, P.A. and Dedwyler, S.A., The demon-

- tration of acetylcholinesterase containing neurons within the caudate nucleus of the rat, *Brain Res.*, 45 (1972) 617-621.
112. McGeer, P.L., McGeer, E.G., Fibiger, H.C. and Wickson, V. Neostriatal choline acetylase and cholinesterase following selective brain lesions, *Brain Res.*, 35 (1971) 308-314.
113. Mensah, P. and Dedwyler, S., The caudate nucleus of the rat: Cell types and the demonstration of a commissural system, *J. Anat.*, 117 (1974) 281-293.
114. Meyer, M.R. and Edwards, J.S., Muscarinic cholinergic binding sites in an orthopeteran central nervous system, 11 (1980) 215-219.
115. Moore, R.Y., Organization of locus coeruleus projections to forebrain. En E. Usdin, I. Kopin and J. Barchas (Eds.), *Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers*, Vol. I., Pergamon Press, New York, 1979, 622-624.
116. Mori, S., Some observations on the fine structure of the corpus striatum of the rat brain, *J. Zelforsch.*, 70 (1966) 461-488.
117. Nauta, H.J.W., Pritz, M.B. and Lasek, R.J., Afferents to the rat caudato-putamen studied with horseradish peroxidase. An Evaluation of a retrograde neuroanatomical research method, *Brain Res.*, 67 (1974) 219-238.
118. Neill, D.B. and Grossman, S.P., Behavioral effects of le-

- sions or cholinergic blockade of dorsal and ventral caudate in rats, *J. Comp. Physiol.*, 71 (1970) 311-317.
119. Neill, D.B., Ross, J.F. and Grossman, S.P., Comparison of the effects of frontal, striatal, and septal lesions in paradigms thought to measure incentive motivation or behavioral inhibition, *Physiol, Behav.*, 13 (1974) 297-305.
 120. Nieto, A., Proyecciones del núcleo caudado, *Arch. Invest. Méd., Méx.*, 11 (1980) 377-392.
 121. Norcross, K. and Spelman, R., A quantitative analysis of the excitatory and depressant effects of dopamine on the firing of caudatal neurons: electrophysiological support for the existence of two distinct dopamine-sensitive receptores, *Brain Res.*, 156 (1978) 168-174.
 122. Norcross, K. and Spelman, R., Selective blockade of excitatory caudate responses to nigral stimulation by microiontophoretic application of dopamine antagonists, *Neurosci. Lett.*, 6 (1977) 323-328.
 123. O'Donohue, T.L., Crowley, W.R. and Jacobowitz, D.M., Biochemical mapping of the noradrenergic ventral bundle projections sites: Evidence for a noradrenergic-dopaminergic interaction, *Brain Res.*, 172 (1979) 87-100.
 124. O'Keefe, R., Scharman, D.F. and Vogt, M., Effect of drugs used in psychosis on cerebral dopamine synthesis from ¹⁴C-tyrosine, *Br. J. Pharmac.*, 38 (1970),

287-304.

125. Olmstead, C.E., Villablanca, J.R., Marcus, R.J., and Avery, D.L., Effects of caudate nuclei or frontal cortex ablations in cats. IV. Bar pressing, maze -- Learning, and performance, *Exp. Neurol.*, 53 (1976)-670-693.
126. Olney, J.W. Neurotoxicity of excitatory amino acids, En- E.G. McGeer, J.W. Olney and P.L. McGeer (Eds.), - Kainic Acid as a Tool in Neurobiology, Raven Press, New York, 1978, pp. 95-122.
127. Parker, M.J., Efferent connections of the caudate nu- -- cleus in the virginia opossum, *J. Comp. Neurol.*, - 166 (1976) 373-382.
128. Pasik, P., Pasik, T. and DiFiglia, M. Quantitative as- --- pects of neuronal organization in the neostriatum of macaque monkey, En M.D. Yahr (Ed.), Associa- --- tion for Research in Nervous and Mental Diseasee, - Vol. 55. The basal Ganglia, Raven Press, New York, 1976, pp. 57-89.
129. Peeke, H.V.S. and Herz, M.J., Caudate nucleus stimula- - tion retroactively impairs complex maze learning - in the rat, *Science*, 173 (1971) 80-82.
130. Peters, D.A.V., McGeer, P.L. and McGeer, E.G., The dis- - tribution of tryptophan hydroxylase in cat brain, - *J. Neurochem.*, 15 (1968) 1431-1435.
131. Pettibone, D.J., Wurtman, R.J. and Leeman, S.E., ^d -Am- - phetamine administration reduces substance P con- -

- centration in rat striatum, *Biochem. Pharmacol.*, -
27 (1978) 839-842.
132. Pettibone, D.J. and Wurtman, R.J., ^d-Amphetamine reduces striatal substance P concentrations by presynaptic release of dopamine, *Brain Res.* 186 (1980) --- 409-419.
133. Prado-Alcalá, R.A., Bermúdez-Rattoni, F., Velázquez-Martínez, D.N. and Bacha, M.G., Cholinergic blockade of the caudate nucleus and spatial alternation performance in rats: overtraining induced protection-against behavioral deficits, *Life Sci.*, 23 (1978) 889-896.
134. Prado-Alcalá, R.A. and Cobos-Zapíaín, G.G., Learning deficits induce by cholinergic blockade of the caudate nucleus as a function of experience, *Brain Res.*, 138 (1977) 190-196.
135. Prado-Alcalá, R.A. and Cobos-Zapíaín, G.G., Improvement in learned behavior through cholinergic stimulation of the caudate nucleus, *Neurosci. Lett.*, 14 (1979) 253-258.
136. Prado-Alcalá, R.A., Cruz-Morales, S.E. and López-Miro, F.A., Differential effects of cholinergic blockade of anterior and posterior caudate nucleus on avoidance behaviors, *Neurosci. Lett.*, 18 (1980) 339-345.
137. Prado-Alcalá, R.A., Grinberg, A.J., Alvarez-Leefmans, F.J., Gómez, A., Singer, S. and Brust-Carmona, H., A possible caudate-cholinergic mechanism in two instrumental conditioned responses, *Psychopharmacol*

cologia (Berl.), 25 (1972) 339-346.

138. Prado-Alcalá, R.A., Grinberg, Z.J., Arditti, Z.L. García, M.M., Prieto, H.G. and Brust-Carmona, H., - - Learning deficits produced by chronic and reversible lesions of the corpus striatum in rats, Physiol. Behav., 15 (1975) 283-287.
139. Prado-Alcalá, R.A., Kaufmann, P. and Moscona, R., Scopolamine and KCl injections into the caudate nucleus. - Overtraining-induced protection against deficits of learning, Pharmac. Biochem. Behav., 12 (1980) -- 249-253.
140. Prado-Alcalá, R.A., Maldonado, M.M.G. and Vázquez-Nin. G. H., Caudate nucleus lesions and passive avoidance, a quantitative study, Bol. Est. Méd. Biol. Méx., - 30 (1979) 211-215.
141. Prado-Alcalá, R.A., Signoret, L. and Figueroa, M., Time dependent retention deficits induced by post-training injections of atropine into the caudate nucleus, Pharmac. Biochem. Behav., 15 (1981) 633-636.
142. Preston, R.J., Bishop, G.A. and Kitai, T., Medium neuron projection from the rat striatum: An intracellular horseradish peroxidase study, Brain Res., -- 183 (1980) 253-263.
143. Ramsay, P.B., Krigman, M.R. and Morrell, P., Developmental studies of the uptake of choline, GABA and dopamine by crude synaptosomal preparations after in vivo or in vitro treatment, Brain Res., 187 (1980) -- 383-402.

144. Reisine, T.D., Nagy, J.I., Beaumont, K., Fibiger, H.C. -- and Yamamura, H.J., The localization of receptor -- binding sites in the substantia nigra and striatum of the rat, *Brain Res.*, 177 (1979) 241-252.
145. Ribak, C.E., Vaughn and Roberts, E., GABAergic nerve terminals decrease in the substantia nigra following hemitranssections of the striatonigral and pallidoni-gral path ways, *Brain Res.*, 192 (1980) 413-420.
146. Robins, E., Robins, J.M., Croninger, A.B., Moses, S.G., - Spencer, S.J. and Hudgens, R.W., The low level of - 5-hydroxytryptophan decarboxylase in human brain, - *Biochem. Med.*, 1 (1967) 240-251.
147. Rodríguez, R., Rojas-Ramírez, J.M. and Druken-Colin, R. - R., Serotonin-like actions of quipazine on the central nervous system, *Europ. J. Pharmacol.*, 24 - - - (1973) 164-171.
148. Ross, R.A. and Reis, D.J., Effects of lesions of locus - coeruleus on regional distribution of dopamine - β -hydroxylase activity in rat brain, *Brain Res.*, 73 (1974) 161-166.
149. Rothman, A.H. and Glick, S.D., Differential effects of - unilateral and bilateral caudate lesions on side - preference and passive avoidance behavior in rats, - *Brain Res.*, 118 (1976) 361-369.

150. Samanin, R., Quattrone, A., Peri, G., Ladinsky, H. and Consolo, S., Evidence of an interaction between serotonergic and cholinergic neurons in the corpus striatum and hippocampus of the rat brain, *Brain Res.*, 151 (1978) 73-82.
151. Sanberg, P.R., Lehman, J. and Fibiger, H.C., Impaired learning and memory after kainic acid lesions of the striatum: a behavioral model of Huntington's disease, *Brain Res.*, 149 (1978) 456-551.
152. Sanberg, P.R., Pisa, M., and Fibiger, H.C., Avoidance, operant and locomotor behavior in rats with neostriatal injections of kainic acid, *Pharmac. Biochem. Behav.*, 10 (1978) 137-144.
153. Segal, D.S., Browne, R.G., Bloom, F., Ling, N. and Guillemin, R., β -Endorphin: endogenous opiate or neuroleptic?, *Science*, 198 (1977) 411-414.
154. Sedgwick, E.M. and Williams, T.D., The responses of single units in the caudate nucleus to peripheral stimulation, *J. Physiol.*, 189 (1976) 281-293.
155. Signoret-Edward, L., Influencia de la actividad colinérgica del núcleo caudado en los procesos de memoria de corto y de largo plazo, Tesis profesional, Fac. Psic. Univ. Anahuac, 1980.

156. Simon, H., Le Moral, M., Stinus, L. and Cales, A., Afferents and efferents of the ventral mesencephalic tegmentum A10 region studied by using tracing techniques. En E. Usdin, I.J. Kopin and J. Bar-chas (Eds.), Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Pergamon Press, New York, 1979, pp. 1322-1324.
157. Somogyi, P. and Smith, A.D., Projection of neostriatal-spiny neurons to the substantia nigra. Application of a combined golgi-staining and horseradish peroxidase transport procedure at both light and electron microscopic levels; Brain Res., 178 (1979) 3-15.
158. Speciale, S.G., Crowley, W.R., O'Donohue, T.L. and Jacobowitz, D.M., Forebrain catecholamine projections of the A5 cell group, Brain Res., 154 (1978) 128-133.
159. Spevack, A. and Suboski, M.D., Retrograde effects of electroconvulsive shock on learned responses, Psychologic. Bull., 2 (1969) 66-76.
160. Stadler, H., Lloyd, K.G., Gadea-Ciria, H. and Bartholini, G., Enhanced striatal acetylcholine release by chlorpromazine and its reversal by apomorphine, Brain Res., 55 (1973) 476-480.
161. Storm-Mathisen, J., localization of transmitter candidates in the brain: the hippocampal formation as a model, Progr. Neurobiol., 8 (1977) 119-181.
162. Szabo, J., Distribution of striatal afferents from the mesencephalon in the cat, Brain Res., 188 (1980) 3-21.

163. Szabo, J., Strionigral and nigrostriatal connections. ---
Anatomical Studies, Appl. Neurophysiol., 42 (1979)-
9-12.
164. Szabo, J., The course and distribution of efferents from
the tail of the caudate nucleus in the monkey, Exp.
Neurol., 37 (1972) 562-572.
165. Tanaka, D., Górska, T. and Dutkiewicz, K., Differential-
to the neostriatum from the arm areas of the prima-
ry and supplementary motor cortices in the dog, - -
Brain Res., 172 (1979) 150-154.
166. Tassin, J.P., Cheramy, A., Blanc, G., Thierry, A.M. and-
Glowinski, J., Topographical distribution of dopami
nergic innervation receptor in the rat striatum, --
I. Microestimation of [^3H] dopamine uptake and-
dopamine content in microdiscs, Brain Res., 107 - -
(1976) 291-301.
167. Trabucchi, M., Cheney, D., Recagni, D. and Costa., E., -
Involvement of brain cholinergic mechanisms in the-
action of chlorpromazine, Nature, Lond., 249 (1974)
664-666.
168. Ungerstedt, U., Stereotaxic mapping of the monoamine - --
path ways in the rat brain, Acta Physiol. Scand.-
197, Suppl. 367 (1971) 1-48.
169. Vander Kooy, D. and Hattori, T., Dorsal raphe cells - -
with collateral projections to the caudate-putamen-
and substantia nigra: A flourescent retrograde dou
ble labelling study in the rat, Brain Res., 186 - -
(1980) 1-7.

170. Van Loon, G.R. and Kim, C., Effect of β -endorphin on striatal dopamine metabolism, Res. Comun. Chem. - Path. Pharmacol., 18 (1977) 171-174.
171. Verduzco, V.L., Cepeda, C.G. y Prado-Alcalá, R.A., Núcleo caudado y aprendizaje. XIII. Efectos de la microinyección de colina y de escopolamina sobre una tarea de prevención activa, en ratas, III. Congr. Nal. de Farmacol., Méx., 1979.
172. Versteeg, D.H.G., De Kloet, R. and De wied, D., Effects of α -endorphin, β -endorphin and (des-tyr')- γ -endorphin on α -MPT-induced catecholamine disappearance in discrete regions of the rat brain, Brain Res., 1979 (1979) 85-92 .
173. Versteeg, D.H.G., Van der Gugten, J., De Jong, W. and Palkovitz, M., Regional concentrations of noradrenaline and dopamine in rat brain, Brain Res., 113 - (1976) 563-574.
174. Walaas, I. and Fonnum, F., The distribution and origin of glutamate decarboxylase and choline acetyltransferase in ventral pallidum and other basal forebrain regions, Brain Res., 177 (1979) 325-336.
175. Waldmeier, P.C., Kam. R. and Stocklin, K., Increased dopamine metabolism in the rat striatum after infusions of substance P into the substantia nigra, Brain Res., 159 (1978) 223-227.
176. Wang, R.Y., de Montigny, C., Gold, B.I., Roth, R.H., and Aghajanian, G.K., Denervation supersensitivity to serotonin in rat forebrain: Single cell studies, Brain Res., 178 (1979) 401-406.

177. Webster, K.E., The cortico-striatal projection in the --
cat, *J. Anat.*, 99 (1965) 329-337.
178. Weiler, M.H., Misgeld, U., Bak, I.J. and Jenden, D.J.--
Acetylcholine synthesis in rat neostriatal slices,
Brain Res., 176 (1979) 401-406.
179. Whitlock, D.G. and Nauta, W.J.H., Subcortical projec-
- tions from the temporal cortex in macaca mulatta, -
J. Comp. Neurol., 106 (1956) 183-212.
180. Winocur, G., Functional dissociation within the caudate-
- nucleus of rats, *J. Comp. Physiol. Psycho.*, 186. --
(1974), 432-439.
181. Winocur, G. and Mills, J.A., Effects of caudate lesions
on avoidance behavior in rats, *J. Comp. Physiol. --
Psychol.* 68 (1969) 552-557.
182. Wyers, E.J. and Deadwyler, S.A., Duration and nature of -
retrograde amnesia produced by stimulation of cauda
te nucleus, *Physiol. Behav.*, 6 (1971) 97-103.
183. Wyers, E.J., Deadwyler, S.A., Hirasuma, N. and Montgome--
- ry, D., Passive avoidance retention and caudate sti
mulation, *Physiol. Behav.*, 11 (1973) 809-819.
184. Wyers, E.J., Peeke, H.V.S., Elliston, J.S. and Herz, M.
J., Retroactive impairment of passive avoidance - -
Learning by stimulation of the caudate nucleus, *Exp.
Neurol.*, 22 (1968) 350-366.
185. Zaczek, R., Schwarcz, R. and Coyle, J.T., Long-term se-
- quelas of striatal kainate lesion, *Brain Res.*, 152,

(1978), 626-632.

186. Zornetzer, S.F. and Chronister, R.B., Neuroanatomical -- localization of memory disruption: Relationship -- between brain structure and learning task, *Physiol. Behav.*, 10 (1973) 747-750.
187. Zimmerberg, B., Nigrostriatal Asymetry and Associative -- Functions of the Striatum, Unpublished doctoral dissertation, City University of New York, 1975.
188. Zimmerberg, B., Glick, J.D. and Jerussi, T.P., Neurochemical correlate of a spatial preference in rats, -- *Science*, 185 (1974) 623-625.
189. Zuleger, S y Stanbesand, J., Atlas de cortes del sistema nervioso central, Edit. Universitaria de Barcelona, 1978, Barcelona, España.