

UNIVERSIDAD ANAHUAC

ESCUELA DE PSICOLOGIA

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



VINCE IN BONO MALUM

**EFECTO DE LA MICROINYECCION DE XILOCAINA EN EL
CUERPO ESTRIADO SOBRE LA MEMORIA DE LARGO
PLAZO EN UNA TAREA SOBRENTRENADA**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A

MARIA DEL CARMEN OCEJO CUETO

DIRECTOR DE TESIS: DR. ROBERTO A. PRADO ALCALA
MEXICO, D. F. 1988



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.

INDICE

CAPITULO 1

INTRODUCCION	1
1.1 ANATOMIA DEL CUERPO ESTRIADO	4
1.1.1 Neuronas del neocestriado	5
1.1.2 Conexiones aferentes y eferentes	8
1.2 EFECTOS DE LESIONES DEL NUCELO CAUDADO SOBRE EL APRENDIZAJE	10
1.2.1 Lesiones electrolíticas	10
1.2.2 Efectos de lesiones neuroquímicas del núcleo caudado en la manifestación de respuestas condicionadas	19
1.2.3 Acido kaínico y AF64A	21
1.3 LESIONES REVERSIBLES	27
1.3.1 Cloruro de Potasio	27
1.3.2 Anestésicos locales	30
1.4 PARTICIPACION DE LA ACTIVIDAD COLINERGICA DEL NUCLEO CAUDADO EN PROCESOS DE APRENDIZAJE	31

CAPITULO 2

2.1 ANTECEDENTES RELEVANTES AL PRESENTE TRABAJO	34
2.2 HIPOTESIS DE TRABAJO	39

CAPITULO 3

3.1 MATERIAL	41
3.1.1 Sujetos	41
3.1.2 Cirugía	41
3.1.3 Aparatos	42
3.2 PROCEDIMIENTO	43
3.2.1 Prevención pasiva	43
3.2.2 Microinyección	45
3.2.3 Histología	46

3.2.4 Estadística	46
CAPITULO 4	
RESULTADOS	48
4.1 HISTOLOGIA	48
4.2 RESULTADOS CONDUCTUALES	48
CAPITULO 5	
5.1 DISCUSION Y CONCLUSIONES	50
REFERENCIAS	54
APENDICE	63

R E S U M E N

Se ha demostrado que cuando se interfiere con la actividad neural del núcleo caudado (NC) se produce un decremento significativo en la capacidad de aprendizaje; sin embargo, dicha interferencia es inefectiva cuando se induce en condiciones de sobrentrenamiento. Dado que los tratamientos han sido aplicados después de que los animales han aprendido, es probable que en el intervalo entre la experiencia de sobrentrenamiento y el del tratamiento, la actividad del NC sea suficiente para que se realice la transferencia de la memoria de corto a largo plazo. Con el objeto de explorar esta posibilidad, ratas machos fueron sometidas a un entrenamiento de prevención pasiva de un ensayo, utilizando un choque eléctrico de 0.5 o 1.0 mA (situaciones de sobrentrenamiento); la retención de la tarea se midió 24 hr. (memoria de largo plazo) después de la sesión de entrenamiento. Para cada condición de choque se estudio la conducta de un grupo de ratas íntegras, otro de ratas sometidas a la inyección unilateral de 2 ul de Xilocaina al 2% en la region anterodorsal del NC, y otro inyectado con la misma dosis del anestésico en la corteza parietal; las inyecciones se realizaron 5 minutos antes de la sesión de entrenamiento. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos durante la prueba de retención. Estos resultados sugieren que el NC no está involucrado en el proceso de consolidación de la memoria en condiciones de sobrentrenamiento.

CAPITULO I

INTRODUCCION.

La psicología es el estudio científico de la conducta de los organismos; asimismo es la ciencia que nos enseña las causas del comportamiento de las personas; trata de determinar cómo funciona la mente. La psicología es un modo de pensar acerca de la manera como las criaturas vivientes actúan respecto de su ambiente y entre sí. La psicología es la interacción de la fisiología, filosofía, biología, sociología y antropología. La psicología es lo que distingue al hombre de la maquina. La psicología es un tipo de conocimiento y de orientación que se puede usar para mejorar la calidad de la vida del hombre. La psicología es todas aquellas cosas y más.

Según el concepto mecanicista de la vida, todos los fenómenos, sin que se cuente su complejidad pueden describirse en última instancia, en términos de leyes físicas y químicas, y que para explicar la vida no se requiere de "Fuerza Vital" alguna, distinta de la materia y la energía.

Este concepto ha prevalecido durante el siglo XX porque con él ha concordado virtualmente toda la información reunida mediante la observación y la experimentación. Pero su opuesto, el vitalismo, no ha muerto completamente, y no ha de sorprender el hecho de que aun se le encuentre en campos como en el de la fisiología del cerebro, en el que carecemos todavía de hipótesis que expliquen en términos

físico-químicos fenómenos tales como el pensamiento, la memoria y la conciencia.

Probablemente nada ha interesado al hombre como el conocimiento de su propio cerebro. Desde el improvisado cirujano que en la época neolítica vio por primera vez el encéfalo en el curso de una trepanación, hasta el investigador de nuestros días que cuenta con ingeniosos equipos para explorar las funciones neuronales, una curiosidad nunca satisfecha ha movido al hombre a desentrañar el misterio de esa masa de poco más de 1300 grs., que desde el interior del cráneo y raquis regula las funciones orgánicas con extraordinaria precisión y donde todos los eventos ocurren con un ordenamiento espacial y temporal increíblemente perfecto.

A través de los siglos, al principio en forma lenta y en recientes decenios a un ritmo acelerado el hombre ha ido arrancando al sistema nervioso algunos de sus secretos. Se han utilizado diversas técnicas para estudiar la relación existente entre la actividad de un determinado núcleo del cerebro y diversos procesos de aprendizaje. Las alteraciones van desde la extracción total del núcleo, lesión irreversible, lesión reversible y estimulación eléctrica. Por medio de fármacos que actúan sobre neurotransmisores específicos se puede facilitar o bloquear la actividad neuroquímica de alguna zona cerebral, y con esto se puede dilucidar no solo si ese núcleo está involucrado en un proceso determinado de conducta, sino también que tipo de

actividad neuroquímica se encuentra involucrada en ese proceso.

Recientemente, se ha observado que al lesionar el núcleo caudado, estructura telencefálica, se produce un deterioro en la adquisición y retención de ciertas tareas, lo que nos lleva a proponer que tal vez esta sea una de las estructuras involucradas en los procesos de aprendizaje y memoria. Por otra parte, algunos estudios farmacológicos han demostrado un decremento en los procesos mnémicos después de la administración de drogas anticolinérgicas y una mejoría en algunos aspectos de la función de la memoria, después de la administración de colinomiméticos (Prado-Alcala 1984).

En los últimos 15 años ha aumentado enormemente la cantidad de estudios sobre la relación del núcleo caudado sobre el aprendizaje y la memoria, en una gran variedad de condicionamientos instrumentales. Se ha encontrado que el sistema colinérgico del núcleo caudado participa en forma importante en la adquisición, y mantenimiento de varias conductas instrumentales; sin embargo no se conoce aun con claridad su importancia respecto a la relación de los procesos de la memoria y aprendizaje.

Con base a lo anteriormente expuesto, se comprende la importancia de desarrollar estudios que permitan descubrir que estructuras y cuales sistemas neuroquímicos están potencialmente involucrados en el aprendizaje y la memoria. La presente investigación propone al núcleo caudado como una de las estructuras responsables de la memoria, utilizando la metodología de la observación de los efectos conductuales de

la microinyección de xilocaina y cloruro de sodio (NaCl) sobre la retención de una tarea de prevención pasiva.

1.1 ANATOMIA DEL CUERPO ESTRIADO

El núcleo caudado y el putamen, forman parte del cuerpo estriado, el cual en mamíferos pequeños como los roedores, forma una gran masa que es atravesada por fibras dispersas de la cápsula interna y que en su conjunto reciben el nombre de estriado (Graybiel y Ragsdale, 1979), cuya función es controlar las acciones intencionales (y no los simples movimientos sin representación consciente) e integrar la información que es transferida de la corteza a los ganglios basales (Loopuijt y Van Der Kooy, 1985).

En los mamíferos presenta cambios en su tamaño y conformación, asociados con una diferenciación progresiva de los hemisferios cerebrales (McGeer, McGeer y Hattori, 1979). En los carnívoros y primates es relativamente más grande y la cápsula interna forma una agrupación masiva de fibras, que separa casi completamente el núcleo caudado del putamen. De acuerdo con su función integrativa el tejido estriado tiene tres características:

1.- Del 95 al 98 % de las neuronas son de talla mediana (15 a 18µm).

2.- Histoquímicamente se reconoce una inervación masiva de fibras que contienen dopamina (DA) en el estriado dorsal y ventral, además de una alta concentración de acetil colinesterasa; lo que en comparación a otras áreas del

cerebro anterior, le da características peculiares.

3.- La capacidad de interactuar con otras estructuras cerebrales por medio de diferentes mediadores químicos estableciendo microcircuitos que se modulan unos a otros, con esta base se establecen conexiones que se dividen en aferentes y eferentes.

1.1.1 Neuronas del neocóstriado:

Las neuronas del neocóstriado pueden clasificarse con base en algunas de sus características, tales como su tamaño, localización, función, etc. En nuestro caso, las clasificaremos de acuerdo con el tipo de neurotransmisor que contienen.

Los neurotransmisores se pueden dividir en tres grupos: aminoácidos, aminas y péptidos (McGeer, Staines y McGeer, 1984).

Los aminoácidos se encuentran en un 70 a 90% de las neuronas, las cantidades se miden en micromoles por gramo de tejido, actúan por mecanismos iónicos, y son el glutamato, el ácido gama amino butírico (GABA) y la glicina.

Las aminas se encuentran en un 5 a 20% de las neuronas, se miden en nanomoles por gramo de tejido, y son acetilcolina (ACh), dopamina, noradrenalina, serotonina e histamina.

Los péptidos se encuentran en un 5 a 10% de las neuronas, se miden en picomoles por gramo de tejido, y son colecistoquinina (CCK), metaencefalina, sustancia P, somatostatina, angiotensina y dinorfina.

Neuronas colinérgicas:

Lesionando todas las aferencias conocidas al estriado, no hay reducción en los niveles de acetilcolina, acetilcolintransferasa o acetilcolinesterasa (Butcher y Butcher, 1974; Hattori, Singh, y McGeer, 1973; McGeer, McGeer, Fibiger, y Wickson, 1971); esto indica que las entradas no son responsables del mantenimiento de la actividad colinérgica en el neostriado. Cuando se lesionan las eferencias al globus pallidus y la sustancia nigra, tampoco se reducen los niveles colinérgicos del cuerpo estriado. Inmunoquímicamente, se ha observado una gran población de neuronas de talla mediana que sintetizan la enzima acetilcolintransferasa. Por lo anterior, se puede concluir que la acetilcolina es sintetizada en las interneuronas intrínsecas del caudado, las cuales son responsables de mantener sus niveles constantes.

Interneuronas GABAérgicas:

Al lesionar todas las aferencias y eferencias conocidas del neostriado, se observa una disminución de la descarboxilasa del ácido glutámico, la enzima que sintetiza GABA (McGeer, McGeer y Hattori, 1979).

Una lesión grande en el caudado-putamen, causa un decremento en la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) en la sustancia nigra; por estudios inmunohistoquímicos (Ottersen y Storn-Mathisen, 1984) se ha establecido la presencia de GAD en muchas terminales de la sustancia nigra (McGeer et al, 1979; M. Chesselet, 1984).

Interneuronas angiotensinérgicas:

Las inyecciones intraestriatales de ácido kaínico en ratas, causan una gran disminución en la enzima convertidora de angiotensina, similar a la pérdida reportada en la enfermedad de Huntington. Esta enzima convierte angiotensina I en angiotensina II (Arregui, Bennett, y Bird, 1977, citado por McGeer et al 1979), la que ha sido propuesta como neurotransmisor. La disminución de sus niveles en el neostriado en la enfermedad de Huntington y en el modelo del ácido kaínico, son consistentes pero no concluyentes acerca de su localización neuronal.

Neuronas que contienen sustancia P:

Varios resultados experimentales permiten aceptar la existencia de una vía descendente cuyo mediador químico es la sustancia P (Melis y Gale, 1984); los cuerpos celulares de esta vía que contienen sustancia P están localizados en la parte más rostral del estriado:

- Al lesionar la vía estriatonigral, hay una disminución brusca de los niveles de sustancia P en la sustancia nigra; sucede algo similar con la hemisección hecha más caudalmente y esos niveles se encuentran alterados en la enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, y tratamientos crónicos con drogas antipsicóticas (Lee, McLean, Maggio, Zamir, Roth, Eskay y Bannon, 1986).

- Los niveles de sustancia P son bajos en la corea de Huntington, donde están dañadas las células neostriales pero no las nigrales.

- Niveles similares (reducidos) de sustancia P se encuentran después de inyecciones de ácido kaínico en el

caudado, particularmente en la porción anterior.

Es interesante hacer notar que se han encontrado cuerpos celulares con sustancia P en el globus pallidus, cuyos axones también terminan en la sustancia nigra (Kanazawa, et al. 1977b citado por McGeer et al 1979).

Neuronas encefalinérgicas:

Existen altos niveles de encefalinas en los ganglios basales en comparación con otras áreas del cerebro, esto implica que las drogas que interaccionan con receptores opiáceos tienen efecto sobre la ejecución motora.

Se encuentran altos niveles de metaencefalina en el núcleo caudado y globus pallidus en el cerebro de la rata. Al lesionar el caudado, hay una disminución de los niveles de encefalinas en el globus pallidus (Hong et al., 1977a citado por McGeer et al., 1979). Congruente con lo anterior, la utilización de técnicas inmunohistoquímicas ha permitido visualizar terminales nerviosas que contienen encefalinas, cuyos cuerpos celulares están localizados en caudado putamen (McGeer et al., 1979).

1.1.2 Conexiones aferentes y eferentes:

El neocórtex recibe una proyección masiva de la corteza cerebral que es principalmente de glutamato y de tres vías ascendentes conocidas que son: el tracto dopaminérgico nigroestriatal, el tracto serotoninérgico del rafe dorsal, y una entrada menor noradrenérgica de locus coeruleus y otros grupos de células noradrenérgicas. También existe una segunda vía estriatal no identificada químicamente, que ha

sido sugerida por estudios fisiológicos y de transporte axonal, el transmisor viene desde el tálamo y es desconocido pero se presume que puede ser excitatorio (Fisher, Shiota, Levine, Hull y Buchwald, 1984; Graybiel y Ragsdale, 1979).

La salida de las vías es al globus palidus y a la sustancia nigra; hay solo un tipo de mediador conocido del neocstriado al globus palidus y es la encefalina, aunque hay evidencias de vías descendentes de GABA (McGeer et al., 1984). La vía estriatonigral está formada por dos tipos de neuronas: desde la parte más rostral del neocstriado los axones de las células que descienden llevan sustancia P, mientras que desde la parte caudal son neuronas descendentes de GABA (McGeer et al., 1984; Graybiel et al., 1979).

En resumen, las conexiones aferentes del estriado son las siguientes (McGeer et al., 1984):

- Recibe aferencias de toda la corteza cerebral (con excepción de la región somática sensorial), con origen común en la capa V de células piramidales. Los neurotransmisores son: el glutamato y probablemente la somatostatina.

- Del tálamo, desde el núcleo intralaminar y el centromediano. Los neurotransmisores probables son: el glutamato, el aspartato o la acetilcolina.

- De la sustancia nigra. El neurotransmisor es la dopamina.

- Del globus palidus. El neurotransmisor es el ácido gamma amino butírico (GABA)

- Del locus coeruleus. El neurotransmisor es la

noradrenalina.

- De los cuerpos mamilares. El neurotransmisor es la histamina.

- De la amígdala. Los neurotransmisores son: la colesistoquinina (CCK) y la somatostatina.

- De la formación reticular. El neurotransmisor es la histamina.

- Del núcleo del rafe medial. El neurotransmisor es la serotonina.

Las conexiones eferentes del neostriado están conformadas de la siguiente manera (McGeer et al., 1984):

- Envía a la sustancia nigra una proyección masiva (del 65 al 70% de sus neuronas) que termina en la zona reticulada. Los neurotransmisores son: GABA, sustancia P, dinorfina, y colecistoquinina.

- Al globus pallidus. Los neurotransmisores son: encefalina, GABA y dinorfina

- Al entopeduncular. El neurotransmisor es GABA.

1.2 EFECTOS DE LESIONES DEL NUCLEO CAUDADO SOBRE EL APRENDIZAJE.

1.2.1 Lesiones electrofíticas.

La hipótesis de que la integridad funcional del NC es esencial para la ejecución de conductas condicionadas instrumentalmente, ha recibido un gran apoyo a través de numerosos resultados experimentales. Las lesiones electrofíticas del NC producen decrementos marcados en la

ejecución de una gran variedad de tareas instrumentales tales como la prevención activa, prevención pasiva, alternación espacial, presionar palancas, recorrer laberintos, etc. (por ejemplo, Chorover y Gross, 1963; Divac et al., 1967; Kirby y Kimble, 1968; Mitcham y Thomas, 1972; Oberg et al., 1975; Prado-Alcalá, 1979).

Todavía no se sabe a ciencia cierta como se establece el aprendizaje y como se almacena en el sistema nervioso central, sin embargo, se han realizado una gran cantidad de experimentos y establecido muchas hipótesis. En este trabajo se revisara la evidencia que apoya la hipótesis de que el NC es una estructura que esta relacionada con la adquisición y retención del aprendizaje, considerando que el proceso de aprendizaje tiene 3 etapas distintas, una de adquisición, otra de mantenimiento y una última de extinción.

La primera estaria representada por la ejecución durante las sesiones iniciales de entrenamiento, en el caso de un aprendizaje de varios ensayos; en el caso de los paradigmas de aprendizaje de una sesión, estaria restringida a la primera y única sesión de entrenamiento. Durante la etapa de mantenimiento la ejecución ya no mejora a lo largo de las sesiones, sin importar el paradigma utilizado. Durante la extinción, se observa un decremento en la ejecución porque ya no se refuerza la respuesta. (Prado-Alcalá, comunicación personal).

En este apartado se revisaran en orden cronológico algunos estudios que se basan en los efectos de lesiones del NC sobre la adquisición y retención de diversas tareas.

En 1963, Chorover y Gross usaron una tarea de alternancia, en la que los sujetos (ratas) debían apretar primero una palanca y luego otra para obtener el alimento. Hubo un grupo de retención en el que los sujetos fueron operados después del entrenamiento y otro de adquisición que se operó antes del entrenamiento en una tarea de alternancia. Las lesiones fueron parciales y bilaterales.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: en el grupo de retención los animales lesionados requirieron más ensayos para alcanzar cierto criterio de ejecución en comparación con los no lesionados. Con el fin de excluir la posibilidad de que este déficit reflejara un deterioro general de la capacidad de aprender o un cambio motivacional, se probó a los sujetos en un laberinto y no difirieron de los controles (más adelante se observará como otros autores que usaron el laberinto si encontraron ese deterioro). Los autores concluyen que "EL NC en la rata, es necesario para la adecuada ejecución de una tarea de alternancia".

Por su parte, Kirkby y Kimble (1968), investigaron los efectos de las lesiones bilaterales del NC producidas por el paso de corriente eléctrica, sobre tareas de prevención pasiva y activa. En las tareas de prevención activa, el sujeto debe responder en una forma específica, tal como apretar una palanca, brincar o moverse de un compartimiento al otro. En cambio en la prevención pasiva, se requiere que el sujeto no responda para evitar así el castigo; es decir, debe inhibir la respuesta motora que se da normalmente. En

este estudio se encontró que los sujetos con lesiones tuvieron una peor ejecución que los animales control en la tarea de prevención pasiva; es decir, la latencia con la que dieron la respuesta de inhibición fue significativamente menor. En la tarea de prevención activa necesitaron un número mayor de ensayos establecidos para alcanzar el criterio de ejecución establecido.

En el mismo año Schmaltz e Isaacson entrenaron a 20 ratas en un programa de respuesta retardada (DRL 20). Escogieron pares de sujetos con base en su tasa de adquisición de la respuesta y un sujeto de cada par fue sometido a la destrucción bilateral del caudado, en tanto que el otro sufrió destrucción bilateral de la corteza frontal. Después de 40 sesiones postoperatorias a los sujetos con lesión en el caudado los sometieron a lesiones de la corteza y viceversa. El porcentaje de destrucción del caudado fue de 6.7%. Los resultados mostraron que durante las 10 primeras sesiones post-operatorias, los sujetos con lesiones en el caudado recibieron significativamente menos reforzamientos que los lesionados en la corteza, pero apretaron la palanca con mayor frecuencia; no se halló ninguna diferencia de la sesión de 11 a la 40. La conclusión de los autores fue que "las ratas con destrucción bilateral del caudado sufren un deterioro en la retención de un programa DRL 20 pero pueden recuperar sus niveles de ejecución preoperatorios si se les da un número suficiente de sesiones postoperatorias.

En 1969 Winocur y Mills realizaron otro experimento acerca de los efectos de la lesión del NC para aclarar los

hallazgos de otros estudios referentes a que las lesiones del caudado causan pérdida de la inhibición de la respuesta pero que también interfieren con la prevención activa (Kirkby y Kimble, 1968). Encontraron un deterioro solamente en la tarea de prevención pasiva; los sujetos con lesiones requirieron entre 3 y 4 veces más ensayos para alcanzar el criterio establecido en comparación con los animales control. En este estudio las lesiones se realizaron antes del entrenamiento, destruyeron el 15 - 25 % del neocórtex y se limitaron a la región anterodorsal.

Por otra parte, se encontraron diferencias en la ejecución de las ratas más entrenadas en comparación con las menos entrenadas. Al igual que Kirkby y Kimble (1966), los autores concluyeron que las lesiones del caudado no deterioraron la inhibición de una respuesta de acercamiento espontáneo y poco entrenada, pero si hay un deterioro de la inhibición de una respuesta previamente entrenada; es decir, son capaces de inhibir una respuesta que se entrenó más. En cuanto a los resultados que obtuvieron con la tarea de prevención activa, sugieren que no concuerdan con los de otros estudios por diferencias en la región y extensión de la lesión; sin embargo, afirman que puede existir una especialización funcional regional dentro del NC con respecto del aprendizaje de prevención activa.

Por el contrario, Winocur (1974) encontró que las lesiones posteroventrales del NC produjeron un gran deterioro de la ejecución de una tarea de prevención activa y de una

prevención pasiva en tanto que las lesiones anterodorsales no interfirieron con la ejecución de la tarea de prevención activa. En un estudio anterior, Winocur (Winocur y Mills, 1969) habían observado que las regiones antero-dorsales no son necesarias para adquirir una respuesta de prevención activa.

Prado-Alcalá et al., (1975) realizaron un experimento en el que el NC se lesionó electrofóticamente, bilateral o unilateralmente, en el área dorsomedial del NC. La ejecución de las ratas con lesiones bilaterales difirió significativamente de las ratas no lesionadas o con lesiones unilaterales.

Nuevamente, Prado-Alcalá et al., (1979) realizaron una investigación cuyos propósitos eran: 1.- Relacionar cuantitativamente el tamaño de la lesión con la ejecución de una tarea de prevención pasiva. 2.- Probar la hipótesis de que el NC es funcionalmente heterogéneo con respecto a la prevención pasiva; i.e., diferentes regiones del NC están involucradas selectivamente en esta conducta condicionada.

Se observó que grandes lesiones inducían mayores interferencias en la habilidad de ejecución y entre más caudales eran estas más daño había en la capacidad de retención de esa tarea. A los animales en que el centro de la lesión era rostral y con la coordenada 7.18 se les denominó "Grupo Anterior", si el centro de la lesión era caudal a esta coordenada los sujetos pertenecían al "Grupo Posterior". Dentro de la región anterior cuanto más caudal era la lesión existía interferencia mayor en la conducta de

evitación. En contraste, tal correlación desaparecía en el grupo posterior; es decir, en este grupo todas las lesiones produjeron una gran deficiencia en la ejecución, lo que sugiere que el aspecto caudal del NC está más íntimamente relacionada con la ejecución de la respuesta condicionada.

Se encontró también que después de comparar las latencias de retención entre todos los grupos había un efecto significativo producido por el tratamiento. Así, un grupo no lesionado, mostraba latencias mayores (mejor aprendizaje) que el resto de los grupos. El grupo anterior mostraba una tendencia a una mayor ejecución que el grupo posterior. Finalmente, el grupo posterior presentaba una mejor retención que el grupo no entrenado.

El hecho de que el grupo anterior mostraba una peor ejecución que el grupo no lesionado sugiere que la región anterior del NC está también involucrado en procesos asociados con la prevención pasiva, aunque no tan importantemente como la región posterior.

Los autores concluyen que entre mayor sea el daño del tejido del NC, ocurren mayores déficits en la ejecución de prevención pasiva. También se postula que la heterogeneidad funcional del NC no solo involucra la regulación motora, sino que los resultados confirman su diferenciación funcional en procesos asociativos.

Con el fin de determinar si el efecto que se observa en la conducta de los animales lesionados en el NC es específico, se han realizado una serie de estudios que

comparan las lesiones de otras estructuras con las lesiones del NC en cuanto a sus efectos sobre el aprendizaje y la memoria.

Mitcham y Thomas (1972) compararon los efectos de las lesiones de la sustancia nigra y del NC anteroventral, sobre las tareas de prevención pasiva y activa de una y dos vías. En la tarea de prevención pasiva los sujetos lesionados en el NC necesitaron un mayor número de ensayos que los sujetos control para alcanzar el criterio de ejecución establecido, lo mismo sucedió con los lesionados en sustancia nigra. En la tarea de prevención activa, los sujetos con lesiones en la sustancia nigra tuvieron una peor ejecución que los sujetos con lesiones en el NC; en tanto, que en la tarea de prevención activa de dos vías ningún grupo pasó del 20% de respuestas correctas ni mejoró a lo largo del tiempo de entrenamiento. La explicación de los autores se basa en la hipótesis de que ambas estructuras forman parte de un circuito de prevención en el que estaría involucrado también la neocorteza.

En un estudio realizado por Hannon y Bader (1974) usaron tareas de aprendizaje de alternación espacial y un aprendizaje de respuesta retardada en ratas. Los animales recibieron lesiones en el polo frontal, cortical, y en la región antero mediana cortical así como en el NC. Estas últimas lesiones fueron las más pequeñas de todas; los animales que sufrieron estas lesiones, cometieron significativamente más errores en los cambios espaciales que cualquiera otro grupo, aunque no difirieron en la habilidad

para aprender en la discriminación original. Ningún grupo adquirió la respuesta retardada.

Thompson y Yang (1982) utilizaron un laberinto en "T" para condicionar a sus sujetos durante 48hrs, la rata aprendía a ir de un lado del laberinto pues cuando se equivocaba de lado, su respuesta se castigaba con un choque. Después, el lado correcto se convertía en el incorrecto y viceversa; así se le daban 8 problemas distintos que debían aprender cada 48hrs. Se lesionaron bilateralmente en el neocórtex, sustancia nigra y formación reticular mesencefálica. Las lesiones del neocórtex y sustancia nigra interfirieron tanto con la adquisición como en la retención de los problemas y el grupo con lesiones en el neocórtex mostró un incremento significativo del número de errores durante la sesión de retención de los últimos 4 problemas. Los autores sugieren que estas estructuras están involucradas en la consolidación de la información espacial.

De esta manera los estudios revisados nos llevan a la conclusión de que la lesión del NC interfiere con la adquisición de tareas de alternancia (Chorover y Gross, 1963), de prevención pasiva de varios ensayos (Kirkby y Kimble, 1968; Winocur y Mills, 1969; Mitcham y Thomas, 1972; Winocur, 1974). También se ha visto que el NC interviene en la adquisición de una tarea de prevención pasiva de una sesión (Prado-Alcalá et al., 1975; Prado-Alcalá, 1979) y tareas de prevención activa de una y dos vías (Kirkby y Kimble, 1968; Mitcham y Thomas, 1972; Winocur, 1974), así como en condicionamientos que

involucran una alternación espacial y tareas de respuesta retardada (Hannon y Bader, 1974).

El NC también interviene en la retención; se encuentra un deterioro cuando se lesiona esta estructura en tareas de respuesta retardada en ratas (Schmatz e Isaacson, 1968); en tareas de alternancia retardada en gatos (Divac, 1972); de prevención pasiva de una sesión (Prado-Alcalá, 1975); de una respuesta condicionada pavloviana, de una respuesta motora condicionada instrumental y de una tarea de apretón de palanca (Prado-Alcalá et al., 1973; Prado-Alcalá y Cobos-Zapicain, 1979); de un laberinto (Kirkby, 1978) y de una tarea de alternancia en ratas (Chorover y Gross, 1973).

Además, parece existir una diferenciación anatómica funcional dentro del NC. Al parecer las regiones posteroventrales se involucran en el aprendizaje de prevención activa de una vía (Winocur, 1974), mientras que las regiones anteriores se ven involucrados en una gran cantidad de tipos de aprendizaje. En la tabla I se especifican las tareas en las que se observa deterioro, ya sea en la adquisición o retención como resultado de la lesión de las regiones anteriores del NC.

1.2.2 EFECTOS DE LESIONES NEUROQUÍMICAS DEL NC EN LA MANIFESTACION DE RESPUESTAS CONDICIONADAS.

Pueden observarse efectos equivalentes a los producidos por lesiones electrolíticas cuando se interfiere con la actividad neural del NC por medio de la aplicación directa,

TAREA	AUTORES DEL ESTUDIO
PREVENCION PASIVA (de una o varias sesiones)	KIRKBY Y KIMBLE (1968) PRADO-ALCALA ET AL., (1975) (especificamente área dorsomedial) WINOCUR Y HILLS (1969) MITCHAM Y THOMAS (1972)
PREVENCION ACTIVA (de una o dos vías)	WINOCUR (1974) MITCHAM Y THOMAS (1972)
RESPUESTAS RETARDADAS	SCHNALTZ E ISAACSON (1963) DIVAC (1972)
RESPUESTA CONDICIONADA PAVLOVIANA	PRADO-ALCALA RT AL., (1973)
RESPUESTA MOTORA CONDICIONADA	PRADO-ALCALA Y COBOS-ZAPIAIN

TABLA 1.

EFFECTOS DE LA LESION DEL NUCLEO CAUDADO SOBRE DIFERENTES TIPOS DE RESPUESTA CONDICIONADA.

de cloruro de potasio (Prado-Alcalá et al ., 1979; Prado-Alcalá et al., 1973; Prado-Alcalá et al., 1980) o de anestésicos locales (Brust-Carmona et al 1971), en esta estructura.

En una reciente revisión bibliográfica, concerniente a los efectos de las lesiones corticales sobre procesos de aprendizaje y memoria, Isaacson, (1976) concluyó que existe muy poca evidencia de que las lesiones cerebrales restringidas puedan producir deficiencias en los procesos de memoria, y sugirió que los decrementos en la ejecución de respuestas condicionadas, producidos por lesiones, puedan ser explicados en términos de cambios motivacionales, de incentivos, en procesos sensoriales, o en otros aspectos no mnemónicos que pueden influenciar la ejecución de dichas respuestas condicionadas. El mismo tipo de conclusiones puede derivarse de la mayoría de los experimentos en que han estudiado los efectos de lesiones en otras áreas cerebrales, tal como lo han propuesto Cotman y McGaugh, en el sentido de que los estudios de lesiones no podran, por si mismos, proveernos de la comprensión de las bases neurales de la memoria ("..Lesion studies by themselves are not likely to provide an understanding of the neural basis of memory"; 7,p, 297).

Si la hipótesis de que el NC está críticamente involucrado en los procesos de aprendizaje ha de aceptarse, el método de lesión electrolítica debe ser complementado con métodos que produzcan una menor interferencia inespecífica con la actividad del NC, y con paradigmas conductuales a

través de los cuales, los efectos de diferentes tratamientos sobre el aprendizaje pueden ser disociados de posibles interferencias con procesos no mnemónicos.

Durante la década pasada hemos presenciado la introducción de mejores herramientas experimentales en el estudio del NC, y en la actualidad podemos definir, con cierto grado de certidumbre, los procesos de aprendizaje en los que esta estructura se encuentra involucrada, especialmente con respecto a su participación de su actividad colinérgica.

1.2.3 Acido kaínico y AF64A.

Ratas con inyecciones bilaterales de ácido kaínico (KA) en el estriado fueron entrenados ya sea en un programa de reforzamiento alternado de (1) o de reforzamiento continuo en un laberinto, tanto en la adquisición como en la extinción, no difirieron tanto de las control en ninguno de los dos programas de reforzamiento. Sin embargo las ratas tratadas con KA corrían significativamente más despacio que las control, especialmente al principio de la sesión de entrenamiento. Además, a diferencia de las controles, las ratas experimentales no mostraban una rapidez de alternación confiable en las últimas pruebas de las sesiones en donde se daba alternación de reforzamiento. Esto indica que había tanto una afección motora como una de la memoria serial.

Se realizaron varios experimentos dentro del mismo estudio. El primero de ellos consistía en las lesiones cuagulativas en el neostriado de la rata y se a demostrado

que alteran las tareas derecha-izquierda. También se ha demostrado que afecta la adquisición como la retención y el aprendizaje postoperatorio de las tareas alternativas derecha-izquierda en ratas con lesiones en el estriado inducidas por el KA.

Las tareas alternativas derecha-izquierda involucran tanto el uso de claves espaciales (discriminación derecha-izquierda) como claves temporales (vgr. memoria en cada ensayo).

Una tarea de alternación de rapidez condicionada se utilizó para probar la ejecución en la discriminación. Cuando se practicó un programa de una sola alternación de la recompensa y una no recompensa en un laberinto, las ratas normales aprendieron a correr más lentamente en los ensayos no recompensados que en las que sí se recompensaban.

En estudios previos las ratas lesionadas con KA y con una degeneración en el estriado, tenían un incremento en la resistencia a la extinción de la conducta de apretar libremente la palanca después de un entronamiento con reforzamiento continuo. Las diferencias entre los resultados se deben probablemente a las diferencias en el programa de reforzamiento durante la adquisición o a las diferencias entre el espaciamiento temporal de las sesiones durante la extinción.

Las ratas lesionadas con KA presentan dificultades en la

alternación espacial con reforzamiento de comida pero esto no sucede en la alternación espacial espontánea, la cual no incluía el reforzamiento con comida y consistía de menos ensayos diarios. A partir de este momento se sugiere que ya sea una excesiva reacción de avance hacia el estímulo apetitivo o un incremento en la sensibilidad hacia la interferencia como resultado de ensayos acumulativos o ambas cosas, pueden provocar dificultades en la alternación espacial reforzada por comida. Esto último es más probable que explicar la dificultad en la alternación espacial reforzada por comida en base a una incapacidad de discriminación espacial.

Las ratas lesionadas, además de tener una dificultad en la ejecución de alternación de velocidad, corrían más despacio que las control tanto en las carreras reforzadas continuamente como en las reforzadas parcialmente y esto se hacía más evidente en los primeros ensayos diarios. Las ratas lesionadas muestran menos actividad motora al principio de las tareas exploratorias. Durante la locomoción espontánea, las ratas lesionadas tardan más tiempo en mover sus miembros al caminar. Se cree que las fallas en la alternación no se deben a dificultades en la locomoción. Las ratas lesionadas no alternaban en la caja inicial ni en el pasillo pero si en la caja meta donde se encontraba el estímulo relacionado con la comida.

En otro estudio realizado por Michael Pisa y colaboradores, en 1980, observaron que inyecciones

bilaterales de 3 nmoles de KA en el estriado de la rata inducen una serie de alteraciones conductuales que incluyen afagia temporal y adipsia. Ataques crónicos, marcha anormal, interferencia con el inicio de la actividad ambulatoria y dificultades en la alternación espacial instrumental. Además de presentar una severa pérdida de las neuronas del estriado las ratas con KA presentaban muy frecuentemente pérdida neuronal extra-estriatal que casi siempre incluían las neuronas piramidales del hipocampo. Alteraciones similares en cuanto a comportamientos reguladores, motores y de aprendizaje se encontraron en ratas tratadas con KA con lesiones combinadas en estriado e hipocampo y en sujetos con el mismo tratamiento pero que no tenían daño hipocampal detectable. Esto sugiere que la degeneración estriatal es la que produce la mayor parte de las alteraciones conductuales. Sin embargo, las inyecciones en el estriado con KA pueden no dañar selectivamente al estriado y producir desórdenes conductuales parecidos a los que se presentan en la enfermedad de Huntington.

El experimento de Pisa y asociados trata de examinar si las ratas lesionadas con KA tiene la actividad motora alterada. Las ratas lesionadas se entrenaron en la alternación espacial reforzada con comida; esta tarea involucra la estructuración secuencial del comportamiento. Aunque no se pudo detectar ningún daño en las estructuras extra-estriatales, la posibilidad de un daño ha sido reportada en otros estudios.

Se uso un laberinto en forma "Y" y se registró la actividad motora, la actividad espontánea y la actividad reforzada con comida. En algunos casos se estudio el efecto de la inyección intraperitoneal de anfetamina.

En lo que se refiere a los resultados de comportamiento, se observó que después de la recuperación de la anestesia todas las ratas tratadas con KA mostraron sacudidas clónicas de los miembros delanteros, giro y temblor corporal. Esto duró entre 3 y 5 horas. En los días subsecuentes, todas las ratas tratadas con KA, mostraron afagia y adipsia y poco o ningún "grooming" (tipo de comportamiento de limpieza). Los sujetos fueron alimentados con sonda por 3 y 4 días y después recuperaron el apetito y las ganas de beber.

En cuanto a la actividad motora en el laberinto "Y" se encontró que ambos grupos mostraron un decremento en la actividad a lo largo del tiempo, sin embargo, no hubo diferencias significativas entre el grupo experimental y el control en lo que se refiere a la actividad motora. Las ratas lesionadas entraban menos veces que las control en los distintos compartimentos durante la primera sesión y después no hubo diferencias significativas.

Con respecto a la alternación espontánea se encontró que las ratas tratadas con KA, no pudieron dejar la caja de salida en varias ocasiones; por lo tanto, realizaron menos elecciones que las control tanto en los ensayos de preferencia inicial como en los de alternación. En la alternación instrumental se vió que los sujetos tratados con KA, mostraron dificultades en la ejecución de esta tarea ya

que ninguna de estas alcanzó el criterio de 10 alternaciones en 20 ensayos consecutivos. Parece ser que las lesiones interfirieron con la memoria a corto plazo pero no acabaron con ella totalmente. Se cree que el fracaso podría deberse a una reacción de alertamiento anormalmente alta hacia el estímulo apetitivo o a un incremento en la sensibilidad a la interferencia resultante de ensayos acumulativos.

Por último, en la locomoción espontánea inducida por la d-anfetamina se encontró que después del tratamiento con d-anfetamina todas las ratas incrementaban su actividad motora pero las ratas lesionadas con KA incrementaron aún más su actividad después de la administración del KA.

Por otra parte, Sandberg y colaboradores (1984) realizaron un estudio en donde ratas con lesiones estriatales inducidas por la neurotoxina AF64A mostraron dificultades significativas en la adquisición y la retención de una tarea de evitación pasiva. No se encontraron diferencias significativas entre las ratas inyectadas con AF64A y las control en lo que se refiere a sensibilidad hacia el choque y actividad locomotora espontánea.

La actividad de la colina acetil transferasa estriatal (CAT), tuvo un decremento significativo en las ratas tratadas con AF64A en comparación de las control. Sin embargo, no hubo diferencias entre los dos grupos en lo que se refiere a la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD).

Los déficits que se encuentran en la evitación pasiva, después de la inyección intraestriatal de AF64A, respalda el

rol del sistema colinérgico estriatal en los procesos conductuales complejos.

1.3 LESIONES "REVERSIBLES"

En contraste con las lesiones permanentes producidas con corriente eléctrica o con neurotoxinas (ácido kaínico, 6-hidroxidopamina, AF64a, etc.), la utilización de agentes químicos que producen una interferencia temporal con la actividad neural, ha permitido descartar algunos problemas metodológicos. Por ejemplo, los efectos de las lesiones permanentes podrían deberse a las lesiones de vías de paso o a efectos degenerativos de elementos lejanos al sitio en el que se produjeron las lesiones. Las sustancias de corta duración, manejadas adecuadamente, permiten una interpretación más adecuada de los hallazgos experimentales. En el estudio de la participación del estriado en el aprendizaje se han utilizado el cloruro de potasio (KCl) y anestésicos locales.

1.3.1 Cloruro de potasio.

Prado-Alcalá et al., (1975) estudiaron una tarea de prevención pasiva de una sesión, lesionando reversiblemente el NC con KCL. Las ratas se dividieron en tres grupos experimentales: 1. Las que recibieron una inyección de un microlitro de KCL, 6 min. antes del entrenamiento. 2. Las que recibieron una inyección de un microlitro de KCL, 10 min.

antes del entrenamiento. 3. Las que recibieron una inyección de 2 microlitros de KCL, 10 min. antes del entrenamiento. Todas las inyecciones fueron bilaterales.

Los resultados fueron que tanto el primer grupo como el tercero no adquirieron la respuesta de prevención pasiva lo que sucedió también en el grupo control que no recibió choque. El segundo grupo si la adquirió, al igual que el grupo control inyectado con NaCl y el grupo control sin inyección. Se afirma que los sujetos de este grupo experimental aprendieron porque el tejido del NC ya se estaba recuperando de la depresión propagante.

En otro estudio realizado por Prado-Alcalá et al., (1973) con gatos que fueron entrenados en tres tareas diferentes, a saber: una respuesta pavloviana condicionada, una respuesta condicionada instrumental motora y una tarea de apretón de palanca. Aplicaron KCL en la cabeza del NC (región dorsomedial) y encontraron que la inyección abolió totalmente las conductas aprendidas y que los sujetos entrenados en la primera tarea, recuperaron el aprendizaje después de un día de la inyección; los entrenados en la segunda, lo recuperaron de 30 a 45 min. después de la inyección, y los entrenados en la tercer tarea recuperaron el aprendizaje un día después de la inyección.

En conclusión, el NC parece estar involucrado en el circuito neuronal responsable de la respuesta condicionada y puede ser que la información condicionada o su integración se almacena en el NC, pues al bloquear el NC hay problemas en la

evocación en el análisis de la información que llega al cerebro ya que los sujetos parecen no reconocer la situación de condicionamiento o los estímulos condicionados.

Nuevamente en 1979 Prado-Alcalá y Cobos-Zaplain estudiaron la relación entre el sobrentrenamiento y el bloqueo del NC producido por KCL. Los autores propusieron que al progresar el entrenamiento, la actividad colinérgica del NC se involucra menos en el proceso que subyace a la ejecución instrumental en tanto que se empieza a involucrar otro sistema neuroquímico o que al incrementar el entrenamiento, es otra estructura la que contiene el engrama. Los sujetos, gatos, se entrenaron durante 15, 30, 45 ó 60 sesiones en una tarea de apretón de palanca.

Los grupos controles fueron implantados con cánulas en el NC e inyectados con NaCl y no implantados; los grupos experimentales fueron también implantados en el NC e inyectados con KCL. Todas las inyecciones se hicieron 10 min. antes de las sesiones de prueba.

Encontraron que las tasas de apretones de palanca disminuyeron en los grupos experimentales de 15, 30 y 45 en comparación con los controles. En cambio, el grupo experimental entrenado durante 60 sesiones no difirió del grupo control. Además se halló una correlación positiva entre las tasas de respuesta en las sesiones de inyección y el número de sesiones de entrenamiento.

Los autores llegan a la conclusión de que el déficit observado no se debe a un problema motor porque los mismos tratamientos que produjeron estados amnésicos en los sujetos

con bajos niveles de entrenamiento, no lo produjeron en los sujetos sobrentrenados. Además, la conducta alimenticia de los sujetos, bajo el efecto de KCL no fue diferente de la de los sujetos controles. "El mantenimiento de la conducta instrumental en los gatos poco entrenados depende de la actividad colinérgica del NC. En los animales con más experiencia, esta actividad se va involucrando menos en la ejecución de la tarea, en tanto que otro sistema neuroquímico empieza a regular esta función. En una etapa final, representada por el grupo de 60 sesiones, en el cual solo hubo un mínimo deterioro en la conducta instrumental, la actividad neural normal del NC no es esencial para la ejecución de la tarea instrumental. Postulamos que en esta etapa el engrama se transfirió a otro sitio en el sistema nervioso central". (PP. 581-583).

1.3.2 Anestésicos locales.

El primer experimento reportado, en el que se inyectó un anestésico local (Novocaina) en el NC para estudiar sus efectos sobre una respuesta condicionada, fue desarrollado por Brust-Carmona y colaboradores en 1971. Encontraron que la aplicación del anestésico abolía una conducta de inhibición, más no alteraba otra conducta de aproximación a un comedero. Estos resultados fueron interpretados en el sentido de que el NC ejerce una influencia inhibitoria sobre la actividad motora voluntaria.

Rocientemente, Perez-Ruiz (1987) aplicó Xilocaina en el estriado de ratas que fueron entrenadas en una tarea de prevención pasiva. Sus resultados demuestran que cuando esta droga es inyectada dos minutos después del entrenamiento, los sujetos presentan un cuadro de amnesia retrograda cuando se les prueba su capacidad de retención. Sin embargo, cuando los animales son sometidos a un procedimiento de sobrentrenamiento en la misma tarea, la Xilocaina ya no produce el deterioro mnémico (en el siguiente Capítulo se hará una descripción más detallada acerca del fenómeno de sobrentrenamiento).

1.4 PARTICIPACION DE LA ACTIVIDAD COLINERGICA DEL NUCLEO CAUDADO EN PROCESOS DE APRENDIZAJE

Prado-Alcalá y Cobos-Zapiain (1979) describieron que la aplicación de colina (precursor de la acetilcolina) en el NC indujo una mejoría en la capacidad de ejecución de una tarea instrumental (presión de palanca). Esta mejoría fue dependiente de las dosis administradas; con dosis elevadas observaron un deterioro en la ejecución. El efecto facilitador sobre la respuesta condicionada también fue observado cuando se inyectó, en el caudado, acetilcolina.

Los autores interpretaron esos resultados infiriendo que al aumentar la disponibilidad de acetilcolina en el NC ya sea directamente o por medio de su precursor, habrá una facilitación del sistema colinérgico, cuya actividad interviene en la ejecución de la conducta estudiada. Sin

embargo, si se incrementan demasiado las cantidades de acetilcolina, habrá un bloqueo progresivo de algunas neuronas, por desensibilización, semejante al bloqueo que se produce en la unión neuromuscular; o bien, que se activara una población de neuronas que sea inhibida por la acetilcolina (McLennan y York, 1966) que compita con el efecto facilitador que la colina ejerce sobre la conducta.

Signoret Edward (1980) obtuvo resultados similares al aplicar colina en el NC: halló una mejoría en la ejecución de una tarea de prevención pasiva.

En el mismo estudio se determinó el intervalo óptimo después del entrenamiento en el que es necesario inyectar un bloqueador colinérgico (atropina) para producir un deterioro en la memoria de largo plazo. Este intervalo resultó ser de 2 min en comparación con 3 min y 45 seg; 15 min y 30 min. Con base a los resultados obtenidos se estableció la diferencia entre procesos de memoria a largo y corto plazo.

En estudios con bloqueadores químicos tal como en los estudios con lesiones, se ha encontrado una diferenciación anatómica y funcional en el NC, para tareas de prevención pasiva y activa.

En un estudio realizado por Prado-Alcalá et al., (1980) inyectaron atropina en el NC anterior y posterior; encontró que el grupo que fue inyectado en la región anterior, tuvo una peor ejecución que los otros grupos. Se concluye que este efecto no se debió al manejo de los animales ni a la implantación ni al procedimiento de microinyección, porque no

hubo déficits en los grupos de ratas implantadas en la misma región anterior, pero que fueron tratados con NaCl, ni tampoco en los sujetos microinyectados con atropina en la región posterior.

CAPITULO 2

2.1 ANTECEDENTES RELEVANTES AL PRESENTE TRABAJO.

Como se pudo advertir en el Capítulo anterior, se han realizado numerosas investigaciones acerca de la participación del estriado en procesos de aprendizaje. A continuación se expondrán, con la venia del lector, aún más estudios relacionados con esta estructura cerebral, cuyos resultados representan la base sobre la que se formuló el presente trabajo de investigación.

Kaufmann (1980) entrenó ratas en un programa de razón fija (PRF) en el que el reforzamiento fue el agua; dividió a los sujetos en tres grupos: entrenados durante 5, 15 y 25 sesiones.

Todos fueron implantados en la región dorsal anterior del caudado y se les administró escopolamina (20 ug/ul) 6 min antes de la cuarta sesión de prueba así como KCL (3 M/1 ul) antes de la séptima sesión de prueba. Durante las sesiones anteriores a las sesiones no se encontraron diferencias entre ninguno de los grupos experimentales y el control. Después del tratamiento con KCL o con escopolamina, el grupo con 5 sesiones de entrenamiento redujo significativamente su tasa de respuesta en comparación con los animales íntegros, el grupo con 15 sesiones de entrenamiento se comportó igual. En cambio, no hubo diferencias entre el grupo íntegro y el experimental con 25 sesiones de entrenamiento. Esto sugiere que la porción anterodorsal del NC es esencial para la

ejecución de respuestas instrumentales durante las etapas tempranas de mantenimiento y que después del sobrentrenamiento tal estructura se involucra menos en la ejecución de estas respuestas. Además, "El hecho de que la interferencia general con la actividad neural del NC inducida por KCL, produjera efectos conductuales paralelos a los observados después de la administración de escopolamina, apoya la hipótesis de que después de un sobreentrenamiento, el engrama necesario para la ejecución de un aprendizaje instrumental, se transfiere a otra u otras estructuras fuera del NC".

Resultados semejantes se observaron cuando se usó atropina en lugar de escopolamina. Prado-Alcalá y Cobos Zapain (1977) entrenaron gatos en un programa de razón fija durante 15 ó 30 sesiones y los sujetaron a varias manipulaciones experimentales: inyectaron atropina o haloperidol (un neuroléptico) en el NC e inyectaron atropina en la amígdala. Las microinyecciones de atropina en el NC redujeron grandemente el número de apretones de palanca después de 15 pero no de 30 días de entrenamiento. La misma dosis de atropina inyectada en la amígdala de los gatos entrenados durante 15 días no produjo un cambio en la ejecución. En tanto que las microinyecciones de haloperidol en el NC indujeron un pequeño pero significativo aumento en la tasa de apretones. Los resultados obtenidos con haloperidol fueron los esperados, debido a que esta droga bloquea la acción inhibitoria de la dopamina sobre las

neuronas colinérgicas del estriado, permitiendo así que se libere una mayor cantidad de acetilcolina.

En una tarea de alternancia espacial en la que los sujetos se sobrentrenaron, se hallaron resultados similares (Prado-Alcalá, y col., 1978). Después del entrenamiento durante 7 a 21 sesiones, se les implantó cánulas en el NC anterior, NC posterior o en la corteza parietal. A todos los grupos se les inyectó escopolamina (30 ug) 6 min antes de 2 de las sesiones experimentales. Durante las sesiones sin microinyecciones o con microinyecciones de NaCl, no hubo ninguna diferencia entre los grupos. Después de la primera inyección de escopolamina se encontró un déficit significativo en la ejecución del grupo implantado en el NC anterior y que fue entrenado durante 7 sesiones, resultados semejantes se obtuvieron en el grupo de 21 sesiones de entrenamiento, implantando en la región anterior; sin embargo, este último grupo solo difirió significativamente en el grupo implantado en el NC posterior y entrenado durante 7 sesiones. Después de la segunda inyección, el grupo del NC anterior con 7 sesiones de entrenamiento difirió significativamente de todos los grupos; no hubo ninguna otra diferencia significativa. Parecería que al momento de la segunda inyección el aprendizaje estaba tan bien consolidado que los sujetos entrenados durante 21 sesiones, que la microinyección del anticolinérgico no les afectó.

Estos estudios apoyan la hipótesis de que cuando los sujetos se sobrentrenaron en una tarea, la lesión reversible (KCL) o irreversible y el bloqueo colinérgico del NC no

produce interferencia con el aprendizaje. Por el contrario, cuando no hay sobrentrenamiento el bloqueo colinérgico del NC trae como resultado un deterioro en la retención de varios tipos de aprendizaje. Este deterioro se encuentra en tareas de prevención pasiva cuando se aplican 60 y 80 ug de atropina en el NC (Signoret Edward, 1980; Prado-Alcalá et al., 1980). Así mismo en una tarea de prevención pasiva de dos vías, se encuentra un deterioro en la retención, en una tarea de alternancia espacial con inyecciones de bromuro de escopolamina (30 ug) aplicadas en la región anterior del NC (Prado-Alcalá, 1978).

En el estudio realizado por Giordano Noyola (1984) se pudo generalizar el efecto de sobrentrenamiento a una tarea relativamente sencilla: la prevención pasiva en un ensayo. En este estudio se hicieron las siguientes consideraciones: si el sobrentrenamiento protege contra el déficit que produce el bloqueo farmacológico del NC, ésta protección podría deberse a que el engrama es menos lábil gracias a que:

1. El sujeto recibió un mayor número de sesiones de entrenamiento,
2. Hubo un intervalo mayor entre la primera sesión de entrenamiento y la de prueba, intervalo que daría más oportunidad a que se consolidara el engrama y por último,
3. El sujeto recibió un mayor número de reforzamientos.

En todos los estudios anteriores que se observó la protección por el sobrentrenamiento, los programas de condicionamiento involucran los tres puntos mencionados, de tal manera que es imposible controlar los efectos de algún punto en particular.

Por el contrario si se usa un programa de condicionamiento que consista en una sola sesión, se controlan los efectos 1 y 2, pudiendo estudiar el efecto de la mayor cantidad de reforzamiento.

En este estudio se esperaba que la mayor intensidad de choque se relacione con un menor déficit en la retención, a pesar del bloqueo colinérgico del NC; es decir, se esperaba obtener un efecto similar al que se obtuvo con el sobrentrenamiento propiamente dicho. Los resultados obtenidos confirmaron dicha expectativa.

Autores como Kirkby y Kimble (1968) y Winocur y Mills (1969) encuentran que las lesiones del NC interfieren con la inhibición de una respuesta bien entrenada; es decir, que cuando una respuesta de acercamiento se ha sobrentrenado la lesión del NC evita que se de una respuesta inhibitoria o lo que es lo mismo, se sigue dando la respuesta que se sobrentrenó. Esto no sucede cuando se trata de la inhibición de una respuesta de acercamiento espontánea y poco entrenada, en este caso si se inhibe la respuesta de acercamiento. La lógica de estos experimentos es diferente porque los sujetos se entrenan primero en una respuesta de acercamiento y después en una tarea de prevención pasiva, en la que se debe inhibir la respuesta previamente entrenada, para no recibir un choque. No obstante, estos estudios apoyan la idea de que existe otro mecanismo, en el que no se involucre el NC, encargado de la retención de las tareas bien entrenadas, tal y como lo sugieren Prado-Alcalá y Cobos-Zaplain (1979).

Resumiendo, de nuevo, se puede afirmar que: 1. En comportamientos aprendidos, tanto simples como complejos, un sobreentrenamiento induce una protección contra los decrementos en la ejecución. 2. La actividad neural del NC es esencial para la ejecución de un comportamiento instrumental durante la adquisición y el mantenimiento temprano pero no después del sobreentrenamiento. 3. Después de un entrenamiento largo, la codificación necesaria para la ejecución, puede ser transferida a otro sistema neural fuera del NC (Prado-ALCALÁ et al., 1979).

2.2 HIPOTESIS DEL TRABAJO

En estudios previos se ha demostrado que tanto la interferencia generalizada como la de la actividad colinérgica del cuerpo estriado, inducida 2 min después de la sesión de entrenamiento de una tarea de prevención pasiva, produce un estado amnésico cuando la retención de la misma se mide 24 horas después del entrenamiento. En el primer caso se inyectó Xilocaina, mientras que en el segundo, atropina. En ambos casos, se encontró que ninguno de los tratamientos aplicados interfirió con la memoria, cuando los sujetos experimentales fueron sobrentrenados en el condicionamiento de prevención.

Estos resultados fueron interpretados en el sentido de que el estriado no participa en los procesos de consolidación de la memoria en situaciones de sobrentrenamiento. Sin

embargo, es posible que este núcleo esté involucrado en el proceso de transferencia, a otras regiones cerebrales, de la información aprendida, de tal manera que este proceso se pudo haber realizado durante los 2 minutos previos a la aplicación de los tratamientos. Si este fuera el caso, sería de esperarse que si se abole la actividad normal del estriado desde ANTES y DURANTE el entrenamiento de los animales, entonces, a pesar de sobrentrenarlos, se observaría un cuadro amnésico durante la prueba de retención, 24 horas después.

Por otra parte, otros experimentos han demostrado que basta con que se aplique atropina o picrotoxina unilateralmente en el estriado para que se produzca la amnesia retrograda descrita en el párrafo anterior.

Hechas las consideraciones anteriores, se plantea la siguiente hipótesis de trabajo:

La aplicación unilateral de Xilocaina al 2% en el estriado de la rata, 5 minutos antes de un sobrentrenamiento de prevención pasiva producirá un deterioro en la retención de ese entrenamiento.

CAPITULO 3

3.1 MATERIAL

3.1.1 SUJETOS.

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar, con un peso entre 250 y 350 grs. al iniciarse el experimento. Se mantuvieron individualmente en cajas de acrílico con acceso libre a agua y purina (Purina Laboratory Rat Chow) durante todo el período de observación.

3.1.2 CIRUGIA.

Con la técnica esterotáxica convencional, a algunos de los sujetos se les implantó, unilateralmente, una cánula de acero inoxidable de doble pared: la pared interna estaba formada por una aguja dental del No. 27, y la externa por una hipodérmica del No. 21.

Las cánulas se introdujeron de manera que las puntas quedaron en la porción antero-dorsal de la cabeza del NC, o en la corteza parietal. Las coordenadas fueron tomadas del atlas de Koning y Klippel (1963) siendo para el primer caso:

ANTERIOR (A) = BREGMA.

LATERAL (L) = + 3.0 mm.

PROFUNDIDAD (P) = - 3.5 mm. a partir de la duramadre.

y para el segundo caso:

ANTERIOR (A) = BREGMA.

LATERAL (L) = + 3.0 mm.

PROFUNDIDAD (P) = - 0.5 mm. a partir de la duramedre.

Para los fines quirúrgicos se anestesió a los sujetos inyectando intraperitonealmente (I.P.) pentobarbital sódico (45 mg/kg.) disuelto en solución salina isotónica que contenía atropina (0.2 mg/kg); terminada la implantación se inyectó intraperitonealmente 0.5 ml. de Benzetacil combinado (150,000 u). Se dejó una semana de recuperación antes del entrenamiento de prevención pasiva.

También se estudió la conducta de un grupo de ratas que no fue sometido a la técnica quirúrgica.

3.1.3 APARATOS

El entrenamiento se llevó a cabo en una caja de prevención pasiva que consta de dos compartimentos (30 x 30 x 30 cm. cada uno) y una puerta deslizante entre ambos. El compartimento de castigo consta de dos paredes y piso de acero que pueden ser electrificados; el compartimento de seguridad (CS) tiene un piso, no electrificable, de varillas inoxidables de 0.5 cm de diámetro separadas 2 cm de centro a centro.

Para la estimulación nociceptiva se usó un estimulador

de corriente directa y constante, acoplado a un generador de pulsos (10 pulsos/segundo) cuya salida estaba conectada a las paredes y piso del compartimento de castigo. Las intensidades de estimulación se especificaran adelante.

3.2 PROCEDIMIENTO

3.2.1 PREVENCIÓN PASIVA

El entrenamiento consistió de dos sesiones: una de adquisición y otra de retención efectuada 24 horas después.

- SESIÓN DE ADQUISICIÓN. (BA).

En esta sesión se introdujo al sujeto al compartimento de seguridad (CS) y 10 seg más tarde se levantó la puerta que divide ambos compartimentos, permitiendo pasar al sujeto al compartimento de castigo. Una vez que las cuatro patas de la rata se encontraron en el compartimento de castigo se cerró la puerta y se aplicó un choque de 0.5 o de 1.0 mA durante 5 seg; manteniendo el choque encendido, se abrió la puerta nuevamente, permitiendo el escape del sujeto al compartimento de seguridad. Se cerraba la puerta, se desconectaba el choque nocioceptivo y a los 30 seg. se regresaba al animal a su jaula individual, dando por terminada la sesión.

En este experimento, durante el entrenamiento solamente se utilizaron intensidades de choque que en experimentos anteriores (Giordano, 1984) produjeron un estado de

"sobrentrenamiento", ya que es precisamente esta situación la que estuvimos interesados en estudiar. En trabajos previos, en los que los sujetos experimentales fueron sometidos a sobrentrenamiento, utilizando tareas que implicaban múltiples sesiones (presiones de palanca, reforzadas positivamente), el sobrentrenamiento se definió en términos del número de sesiones. Cuando se incrementó dicho número, automáticamente se incrementó también el número de respuestas emitidas, el tiempo durante el cual los animales estuvieron expuestos al ambiente experimental, así como el número de reforzadores administrados.

Ya que en el presente trabajo se utilizó una tarea de UN ensayo, para sobrentrenar a los sujetos se decidió manipular una de las variables involucradas en la situación de múltiples sesiones: el reforzador. Así, en lugar de aplicar un choque nociceptivo "normal" (0.25 mA), se aplicaron choques del doble (0.5 mA) y cuadruple (1.0 mA) magnitud del normal.

Se midió la latencia o tiempo transcurrido entre el momento en que se abría la puerta y el momento en que el sujeto entraba al compartimento de castigo.

- SESION DE RETENCION. (SR).

Veinticuatro horas después de la sesión de adquisición se hizo la prueba de retención: se introdujo al animal en el compartimento de seguridad, a los 10 seg. se abrió la puerta

y se tomó el tiempo que tomo el animal en pasar al compartimento de castigo, y sin aplicar el choque nociceptivo se le regresó a su jaula. Si transcurrían 5 min sin que el sujeto pasara al compartimento de castigo se daba por terminada la sesión, se le regresaba a su jaula y se le asignaba un puntaje de 300 seg.

- GRUPOS.

Cada sujeto fue asignado al azar a uno de 12 grupos, quedando el diseño experimental como se representa en la Tabla II.

3.2.2 MICROINYECCION.

La microinyección con xilocaina (2% a través de la cánula) se realizó según los grupos formados e implantados en NCA a tiempos de 5 min. antes de dar la sesión de adquisición; otros grupos recibieron microinyección de NaCl a los 5 min antes de la sesión de adquisición. Todas las microinyecciones se realizaron unilateralmente, en un cuarto diferente al cuarto en el cual se llevo a cabo el entrenamiento de prevención. El grupo NI no recibió MI. Para realizar la MI se aflojaron los tapones de las cánulas (aguja No. 21) y se reemplazó cada uno de ellos por un inyector formado por una aguja del No. 27 conectado a una microjeringa No. 705 de 50 ul, Hamilton, Co. Inc.; por medio de un tubo de polietileno. Se procedió a aplicar la

GPO	N	SITIO DE IMPLANTE	INT	TIEMPO DE MI ANTES		TRATAMIENT
				SA	SR	
1	10	INT s/ch.	0			
2	10	INT	0.5mA			
3	10	NCA	0.5mA	5 min		NaCl
4	10	NCA	0.5mA	5 min	5 min	NaCl
5	10	NCA	0.5mA	5 min		Xil
6	10	NCA	0.5mA	5 min	5 min	Xil
7	10	CTZ	0.5mA	5 min		Xil
8	10	CTZ	0.5mA	5 min	5 min	Xil
9	10	INT	1.0mA			
10	10	NCA	1.0mA	5 min		NaCl
11	10	NCA	1.0mA	5 min		Xil
12	10	CTZ	1.0mA	5 min		Xil

TABLA 2

DISEÑO EXPERIMENTAL.

NCA- NUCLEO CAUDADO ANTERIOR; CTZ- CORTEZA PARIETAL; MI- MICROINYECCION; NI- NO IMPLANTADOS; XIL- XILOCAINA al 2%; NaCl- SOLUCION SALINA ISOTONICA; N- NUMERO DE SUJETOS EN CADA GRUPO; SA- SESION DE ADQUISICION; SR- SESION DE RE- TENCION; INT- INTENSIDAD DE CHOQUE.

xilocaina al 2 % o la NaCl según fuera el caso, inyectándose un volumen constante de 2 ul a razón de 1 ul por cada minuto. Al terminar se mantuvo por otro minuto el inyector en la cánula para permitir una mejor difusión de las soluciones en el tejido cerebral.

3.2.3 HISTOLOGIA.

Entre 1 y 7 días después de la última sesión de prueba, se perfundieron los sujetos.

La perfusión consistía en hacer pasar intracardialmente 60 ml de NaCl seguida de 60 ml de una solución de formaldehído al 10 % a través de la aorta para fijar los tejidos. Después se extraía el cerebro, se dejaba en formaldehído durante más de una semana y se procedía a hacer la histología.

La histología consistía en hacer cortes coronales de 50 micras de espesor y se tiñieron estos siguiendo la técnica de Nissl para determinar la localización de las puntas de las cánulas.

3.2.4. ESTADISTICA.

Los resultados se analizaron por medio de la prueba de Barlett que mide la homogeneidad de varianza. Se encontró que en varios de los casos no hubo tal homogeneidad; por lo tanto, no se cumplió con uno de los requisitos necesarios para el empleo de estadísticas paramétricas y se procedió a la utilización de pruebas inferenciales no paramétricas.

Primero, se aplicó un análisis de varianza por clasificación de rangos (Kruskal-Wallis) utilizando un nivel de significancia de $P = 0.05$. Como se describiera en la sección de Resultados, no hubo necesidad de utilizar otras pruebas estadísticas.

CAPITULO 4

RESULTADOS

4.1 Histología.

El análisis histológico demostró que, como se había planeado, en la mayoría de los casos la punta de cada cánula quedó alojada en la región anterodorsal del estriado o en la corteza parietal. Para realizar el análisis estadístico se descartaron aquellos sujetos en los cuales las cánulas quedaron fuera de las regiones mencionadas. En la figura 1 se presentan, esquemáticamente, los lugares en los que se hicieron las microinyecciones.

4.2 Resultados conductuales

Entrenamiento con 0.5 mA. La prueba de Bartlett indicó que no hay homogeneidad de varianzas en las latencias de escape ni en las de retención entre los diferentes grupos que recibieron el estímulo ($X^2 = 37.026$, g.l. = 5, $P = 0.00001$; $X^2 = 37.026$, g.l. = 5, $P = 0.00001$, respectivamente). Dado este resultado se decidió utilizar un análisis de varianza no paramétrico (Kruskal-Wallis) para hacer las comparaciones entre grupos en todas las situaciones estudiadas (latencias de adquisición, de escape y de retención).

En ninguno de los casos se encontraron diferencias significativas entre los grupos (adquisición: $H = 9.290$, g.l. = 5, $P = 0.098$; escape: $H = 8.082$, g.l. = 5, $P = 0.152$; retención: $H = 8.768$, g.l. = 5, $P = 0.366$). Es

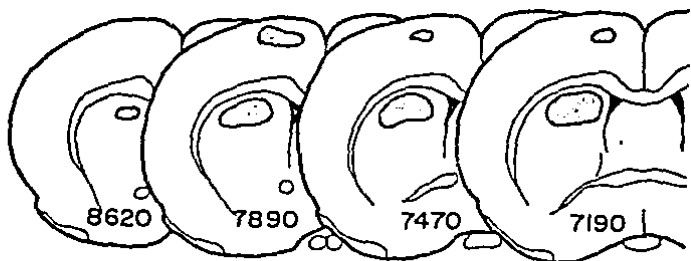


FIGURA 1.

LAS AREAS SOMBRADAS REPRESENTAN LAS ZONAS EN LAS QUE ESTUVIERON LOCALIZADAS LAS PUNTAS DE LAS CANULAS, TANTO EN LA CORTEZA PARIETAL COMO EN EL NUCLEO CAUDADO.

importante hacer mención de que en estos análisis estadísticos no se consideró al grupo que no recibió el choque eléctrico durante la sesión de adquisición, ya que, como era de esperarse, este grupo no mostró signos de retención (grupo control de no aprendizaje). De haberse incluido, automática y artificialmente habrían producido diferencias significativas en las tres situaciones de comparación (Fig. 2). (TABLAS 3 y 4).

Entrenamiento con 1.0 mA. La prueba de Bartlett indicó que al comparar las latencias de adquisición y de retención entre los diferentes grupos que recibieron el estímulo, no hay homogeneidad de varianzas entre ellos ($\chi^2 = 9.832$, g.l. = 5, $P = 0.008$; $\chi^2 = 40.507$, g.l. = 2, $P = 0.00001$, respectivamente). Dado este resultado se decidió utilizar un análisis de varianza no paramétrico (Kruskal-Wallis) para hacer las comparaciones entre grupos en todas las situaciones estudiadas (latencias de adquisición, de escape y de retención).

Como puede observarse en la figura 1, al igual que en el caso en el que se utilizó 0.5 mA de choque nociceptivo, al utilizar 1.0 mA, en ninguno de los casos se encontraron diferencias significativas entre los grupos (adquisición: $H = 1.055$, g.l. = 2, $P = 0.596$; escape: $H = 3.509$, g.l. = 2, $P = 0.171$; retención: $H = 2.635$, g.l. = 2, $P = 0.267$).

(FIG. 3) (TABLAS 5 y 6).

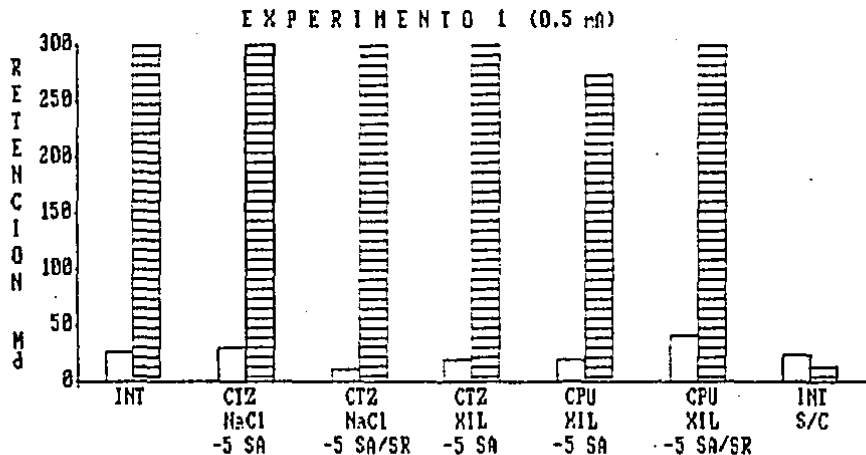


FIGURA 2.

LA ORDENADA REPRESENTA LAS MEDIANAS DE LA RETENCION DE LA TAREA DE PREVENCION PASIVA. EN LA ABCISCA SE REPRESENTAN CADA UNO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS: INT, SUJETOS INTEGROS; CTZ, SUJETOS INYECTADOS EN LA CORTEZA PARIETAL; CPU, SUJETOS INYECTADOS EN LA REGION ANTERODORSAL DEL CUERPO ESTRIADO; NaCl, SOLUCION SALINA ISOTONICA; XIL, XILOCAINA AL 2%; S/C, SIN CHOQUE; -5SA, INYECCION 5 MIN. ANTES DE LA SESION DE ADQUISICION; -5SR, INYECCIONES 5MIN ANTES DE LA SESION DE RETENCION. LA BARRA BLANCA REPRESENTA LAS LATENCIAS DE LA SESION DE ADQUISICION Y LA BARRA RAYADA, LA LATENCIA DE LA SESION DE RETENCION.

EXPERIMENTO 1 (Entrenados 0.5mA).

	BARTLETT	KRUSKAL-WALLIS
SESION DE ADQUISICION.	$\bar{\chi}^2 = 8.561$ g1 = 5 p = 0.128	H = 9.290 g1 = 5 p = 0.098
LATENCIA DE ESCAPE	$\bar{\chi}^2 = 37.026$ g1 = 5 P = 0.00001	H = 8.082 g1 = 5 P = 0.152
SESION DE RETENCION	$\bar{\chi}^2 = 167.8$ g1 = 5 P = 0.00001	H = 8.768 g1 = 5 P = 0.119

TABLA 3

Resultados de la aplicación es la prueba de Bartlett, para las latencias de las sesiones de adquisición y retención, así como para los de escape.

GRUPO	SESION DE ADQ.			ESCAPE			SESION DE RET.		
	\bar{X}	σ	md	\bar{X}	σ	md	\bar{X}	σ	md
1	27.8	24.0	21.2	5.0	5.3	3.2	270.8	92.2	300
2	30.5	27.7	22.9	1.8	0.7	1.8	231.4	127.1	300
3	11.1	7.5	9.6	3.6	2.5	2.6	300	0	300
4	20.3	19.0	14.1	4.4	4.0	2.6	300	0	300
5	20.5	21.0	13.7	3.5	0.8	3.3	250	70.7	275
6	41.7	31.9	32.2	6.4	9.7	2.0	300	0	300

INT SIN CHOQUE

24.5	22.4	12.5	29.3	52.5	14.6
------	------	------	------	------	------

TABLA 4

Estadística descriptiva para los grupos entrenados con 0.5mA, medida; \bar{X} , promedio; σ , desviación estándar; md, mediana. Grupos:

- | | |
|-----------------------|----------------------|
| 1. CTZ, NaCl, -5SA. | 4. CPU, XIL, -5SA |
| 2. CTZ, NaCl, -5SA/SR | 5. CPU, XIL, -5SA/SR |
| 3. CTZ, XIL, -5SA | 6. INT |

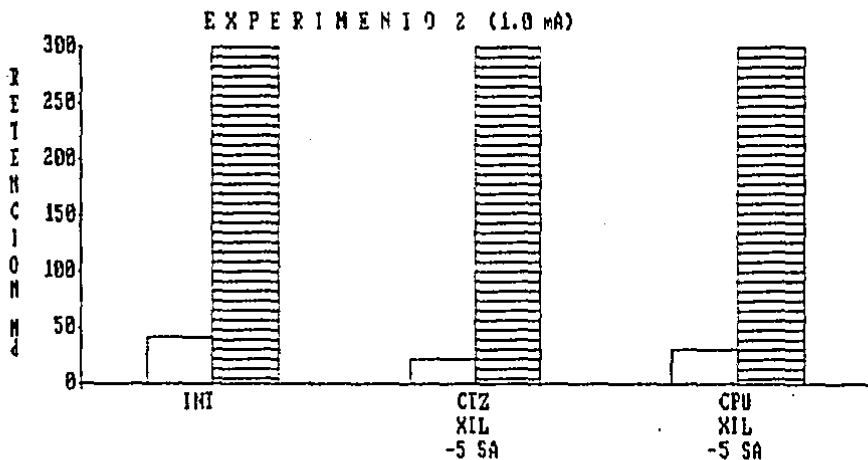


FIGURA 3.

LA ORDENADA REPRESENTA LAS MEDIANAS DE LA RETENCION DE LA TAREA DE PREVENCION PASIVA. EN LA ABCISIA SE REPRESENTAN CADA UNO DE LOS GRUPOS DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS: INT, SUJETOS - INTACTOS; CTZ, SUJETOS INECTADOS EN LA CORTEZA PARIETAL; CPU, SUJETOS INECTADOS EN LA REGION ANTERODORSAL DEL CUERPO ESTRIADO. LA BARRA BLANCA REPRESENTA LAS LATENCIAS DE LA SESION DE ADQUISICION Y LA BARRA RAYADA, LAS LATENCIAS DE LA SESION DE RETENCION.

EXPERIMENTO 2 (Entrenados 1mA).

	BARTLETT	KRUSKAL-WALLIS
SESION DE ADQUISICION	$\bar{\chi}^2 = 9.832$ $g1 = 2$ $P = 0.008$	$H = 1.055$ $g1 = 2$ $P = 0.596$
LATENCIA DE ESCAPE	$\bar{\chi}^2 = 5.391$ $g1 = 2$ $P = 0.066$	$H = 3.509$ $g1 = 2$ $P = 0.171$
SESION DE RETENCION	$\bar{\chi}^2 = 60.507$ $g1 = 2$ $P = 0.0001$	$H = 2.635$ $g1 = 2$ $P = 0.267$

TABLA 5

Resultados de la aplicación es la prueba de Bartlett, para las latencias de las sesiones de adquisición y retención, así como para los de escape.

GRUPO	SESION DE ADQ.			ESCAPE			SESION DE RET.		
	\bar{X}	σ	md	\bar{X}	σ	md	\bar{X}	σ	md
1	42.7	47.9	25.1	3.7	2.2	3.1	274.3	81.2	300
2	21.8	13.9	18.3	5.9	3.6	4.0	300	0	300
3	31.7	18.5	38.6	7.9	5.5	6.2	220.3	136.2	300

TABLA 6

Estadística descriptiva para los grupos entrenados con 1.0mA.

\bar{X} , promedio; σ , desviación estandar; md, mediana. Grupos:

1. INT
2. CTZ, XIL, -SSA
3. CPU, XIL, -SSA

CAPITULO 3

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente trabajo representan la primera demostración experimental de que el núcleo caudado NO está involucrado en el proceso de transferencia de información de el almacen de memoria de corto al de largo plazo (consolidación) en un condicionamiento instrumental que ha sido sometido a un proceso de sobrentrenamiento.

En estudios previos se habia sugerido que el estriado participaba en la consolidación de la memoria en tareas entrenadas "normalmente", pero que NO participaba en dicho proceso en condiciones de sobrentrenamiento. Por ejemplo, la administración de atropina o de escopolamina en la porción anterodorsal del caudado aplicadas unos minutos después de la sesión de entrenamiento, inducen un impedimento significativo en la capacidad de retención. Este efecto amnésico es mayor conforme se incrementan las dosis de los agentes anticolinérgicos y también presenta un gradiente temporal, ya que cuando los tratamientos se aplican más cercanamente en tiempo a la sesión de entrenamiento, el efecto sobre la retención es mayor (Fernández et al., 1977; Prado-Alcalá et al., 1980; 1984).

El mismo tipo de amnesia se observa cuando se bloquea la actividad colinérgica de animales entrenados en tareas mediadas por reforzadores positivos (Prado-Alcalá et al., 1977; 1985). En contraste con lo anterior, cuando esas tareas instrumentales son sobrentrenadas, los tratamientos

que en condiciones normales producen amnesia, ahora son inefectivos para inducir deterioros en la capacidad de memoria (Prado-Alcalá y Cobos-Zaplain, 1977, 1980; Giordano y Prado-Alcalá, 1984).

Por lo expuesto en el párrafo anterior, parecería que en condiciones de sobrentrenamiento el estriado ya no participa en la consolidación ni en la ejecución de las respuestas condicionadas. Sin embargo, cuando se estudiaron tareas reforzadas positivamente, el bloqueo colinérgico se indujo DESPUES de que los animales habían aprendido la tarea. En forma similar, en la situación de prevención pasiva, los agentes anticolinérgicos se aplicaron dos minutos después del entrenamiento. En ambos casos, los tratamientos se aplicaron una vez que los animales habían sido sobrentrenados, y este factor podría explicar el hecho de que en estas condiciones no se observaran deficiencias en la memoria. En otras palabras, es posible que, por ejemplo, en el caso de la prevención pasiva, el paso de información se haya realizado desde el caudado hacia otras estructuras durante los dos minutos en que esta estructura estuvo activa (ya que los tratamientos se aplicaron dos minutos DESPUES del entrenamiento).

En el presente experimento, el bloqueo generalizado de la actividad neural del estriado se indujo 5 minutos ANTES de entrenar a los animales. Dado que no se encontraron deficiencias significativas en la retención en ninguna de las dos situaciones de sobrentrenamiento (0.5 y 1.0 mA),

podemos sugerir que efectivamente el caudado no interviene en los procesos neurales de los que depende la consolidación de la memoria de largo plazo cuando los sujetos son sobrentrenados.

En el presente estudio podemos descartar posibles interferencias con procesos motores, motivacionales o perceptuales así como un posible efecto de estado dependencia. Es importante descartar, sobre todo, un posible incremento en las latencias para pasar al compartimiento de castigo que pudiera haberse debido a la aplicación del anestésico en el caudado, ya que nuestra medida de aprendizaje está dada, precisamente, por un incremento en tal variable (es decir, podríamos confundirnos creyendo que los sujetos tratados aprendieron, cuando en realidad el anestésico pudo haber producido un estado de aquinesia, independientemente de que los animales hayan o no aprendido).

El diseño experimental que se siguió permite discriminar entre esas posibilidades (aprendizaje VS aquinesia), ya que a) durante la sesión de adquisición no se encontraron diferencias significativas en la latencia para cruzar al compartimiento de castigo, y b) no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto a las latencias de escape; es decir, todos los grupos tuvieron la misma capacidad motora para ejecutar esas respuestas. El hecho de no haberse encontrado diferencias entre los grupos en las latencias de escape, también sugiere fuertemente que todos los animales entrenados tenían capacidades

perceptuales y motivacionales equivalentes.

Aunque no era necesario estudiar un grupo especial para controlar un posible efecto de dependencia de estado, este grupo se estudio. Como era de esperarse, el grupo que fue inyectado en el caudado tanto antes del entrenamiento como antes de la prueba de retención tuvo una ejecución prácticamente idéntica al grupo que solamente fue inyectado antes de la sesión de entrenamiento.

En conclusión, podemos decir que en condiciones de sobentrenamiento el núcleo caudado no interviene en los procesos de consolidación de la memoria ni en los de recuperación de información necesaria para la ejecución de la respuesta condicionada estudiada.

Queda por ser resuelta la incógnita acerca de las estructuras que se encargan de integrar y almacenar la información derivada de experiencias de aprendizajes sobentrenados. Ya que el caudado es indispensable para la adquisición y almacenamiento de aprendizajes "normales" (no sobentrenados), sería de esperarse que el manejo de la información derivada del sobentrenamiento sea realizado por estructuras cerebrales que se encuentren conectadas funcionalmente con el caudado.

REFERENCIAS

Brust-Carmona, H., Penalosa Rojas, G., Chong King, J., Grinberg, R., Prado-Alcalá y Zimerman, R. Efectos de la inyección de anestésicos y de adrenalina en el NC sobre una respuesta instrumental y su inhibición condicionada. Universidad Nacional Autónoma de México. Congreso Interamericano de Psicología, México. 98: 1-19, 1967.

Butcher, S. G. and Butcher, L. L.. Origin and modulation of acetylcholine activity in the neostriatum. Brain Research, 71: 167-171, 1974.

Chesselet, M. F.. Commentary presynaptic regulation of neurotransmitter release in the brain. Neuroscience 12: 347-375, 1984.

Chorover, S.L. and Gross, Ch, G. Caudate Nucleus lesions: behavioral effects in the rat. Science. 141, 826-827. 1963.

Divac, I. Delayed alternation in cats with lesions of the prefrontal cortex and the caudate nucleus. Physiol Behav. 8, 519-522. 1972.

Divac, I. Rosvold, H.E. Szarcbart, M.K. Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. J. Comp. Physiol. Psychol, 63, 181-190. 1967.

Fisher, R. Shiota, Ch. Levine, M. Hull, Ch. and Buchwald, N. Interhemispheric organization of corticocaudate projections in the cat: a retrograde double-labelling study. *Neuroscience letters* 48,369-373. 1984.

Gannon, Williams F. *Fisiología Humana*. Ed. El Manual Moderno, S.A. de C.V. México, 1982.

Giordano, M. and Prado-Alcalá, R.A. Cholinergic blockade of the caudate nucleus and passive avoidance. Protection against retention deficits by increasing the value of the negative reinforcer. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 10: 257, 1984.

Groves, Ph. M. A theory of the functional organization of the neostriatum and the neostriatal control of voluntary movement. *Brain Res Rev.* 5,109-132. 1983.

Graybiel, A.M. Ragsdale, S.W. y Moon Edley, S. Compartments in the striatum of the cat observed by retrograde cell labeling. *Exp. Brain Res.* 34,189-195. 1979.

Hannon, R. y Bader, A. A comparison of frontal pole, anterior and median and caudate nucleus lesions in the rat. *Physiol Behav.* 13, 513-521. 1974.

Hattori, T., Sing, V. K., McGeer, E. G. and McGeer,

P. L. Immunohistochemical localization of choline acetyltransferase containing neostriatal neurons and their relationship with dopaminergic synapsis. Brain Research 102: 164-173. 1976b.

Kaufmann, P. Inyecciones de escopolamina y cloruro de potasio en el NC. Protección inducida sobre el sobentrenamiento contra el déficit en el aprendizaje. Tesis profesional. Universidad Anáhuac, México, 1980.

Kirkby, R.J. Dorsal but not ventral lesions of the caudate nucleus disrupt maze learning in the rat. Physiol Behav., 20, 669-671, 1978.

Kirkby, R. J. and D. P. Kimble. Avoidance and escape behavior following striatal lesions in the rat. Exp. Neurol. 20 : 215-227, 1968.

Konig, F. R. J. and Klippel, K. A. The Rat Brain: A Stereotaxic Atlas. Baltimore: Williams and Wilkins, 1963.

Lee, J-M., McLean, S., Maggio, J. E., Zamir, N., Roth, R. H., Eskay, R. L. and Bannon, M. J.. The localization and characterization of substance P and substance K in striatonigral neurons. Brain Research 371: 152-154, 1986.

Loopuijt, L.D. and Van Der Kooy, D. Organization of the striatum: collaterization of its efferent axon. Brain Research. 348,86-99. 1985.

Lynch, G. S., P. A. Lucas and S. A. Deadwyler. The demonstration of acetylcholinesterase containing neurones within the caudate nucleus of the rat. Brain Res. 45: 617-621, 1972.

McGeer, E. G., Staines, W. A. and McGeer, P. L.. Neurotransmitters in the basal ganglia. Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques 11: 89-99, 1984.

McGeer, P. L., McGeer, E. G. and Hatory, T.. Biochemical interactions in the basal ganglia. Progress Brain Research 51: 285-301, 1979.

McGeer, P.L., McGeer, E.G., Fibiger, H.C. and Wickson, V. Neostriatal choline acetylase and acetylcholinesterase following selective brain lesions . Brain Research. 35,308-314. 1971.

McLennan, H. y York, D.H. Cholinergic mechanisms in the caudate nucleus . J. Physiol. 187,163-175. 1966.

Melis, M. R. and Bale, K. Intranigral application of substance P antagonists prevents the haloperidol-induced activation of striatal tyrosine hydroxylase. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 326: 83-86, 1984.

Mitcham, J. C. and R. K. Thomas. Effects of substantia nigra and caudate nucleus lesions on avoidance

learning in rats. J. comp. physiol. Psychol. 81 : 101-107, 1972.

Ottersen, O. P. and Storm-Mathisen, J.. Glutamate- and GABA-Containing neurons in the mouse and rat brain, as demonstrated with a new immunocytochemical technique. J. Comp. Neurol., 229: 374-392, 1984.

Perez-Ruiz C. Núcleo caudado y aprendizaje. XXV. Efectos de la aplicación de un anestésico local sobre los procesos de memoria de corto y largo plazo dependientes de la magnitud del reforzador negativo. XXIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Guanajuato, Gto., Mex., 1986.

Pisa, M., Sanberg, P.R. y Fibiger, H.C. Striatal injections of kainic acid selectively impair serial memory performance in the rat. Exp Neurol. 74, 633-654. 1981.

Pisa, M.; Sanberg, P.R. y Fibiger, H.C. Locomotor activity, exploration and spatial alternation learning in rats with striatal injections of kainic acid. Exp. and Behav. 24, 11-19. 1980..

Prado-Alcalá, R.A. Relaciones entre la actividad colinérgica del NC y algunos procesos de aprendizaje. Departamento de fisiología, División de Investigación, Facultad de Medicina. UNAM.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Prado-Alcalá, R.A. Is cholinergic activity of the caudate nucleus involved in memory? . Life Sciences. 1985, 37, 2135-2142.

Prado-Alcalá, R.A., Bermudez-Rattoni, F., Velázquez-Martínez, D., 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: 889-896, 1978.

Prado-Alcalá, R.A., Copeda, G., Vorduzco, L., Jimenez, A., and Vargas-Ortega, E. Effects of cholinergic stimulation of the caudate nucleus on active avoidance. Neurosci. Lett., 51: 31-36, 1984.

Prado-Alcalá, R. A. and G. G. Cobos-Zapain. Learning deficits induced by cholinergic blockade of the caudate nucleus as a function of experience. Brain Res. 138: 190-196, 1977.

Prado-Alcalá, R. A. and G. G. Cobos-Zapain. Improvement of learned behavior through cholinergic stimulation of the caudate nucleus. Neurosci. Lett. 14: 253-258, 1979.

Prado-Alcalá, R. A. and G. G. Cobos-Zapain. Interference with caudate nucleus activity by potassium chloride. Evidence for a moving engram. Brain Res., 172: 577-583, 1979.

Prado-Alcalá, R.A.; Gómez-Gómez, L.A.; López-Miró, F.A.
Cortical spreading depression and state-dependent learning.
A negative finding. *Neuroscience Letters*. 8, 203-206.
1978.

Prado-Alcalá, R.A., Grinberg, Z.J., Alvarez Leefmans,
F.J., and Brust-Carmona, H. Suppression of motor
conditioning by the injection of 3M KCl in the caudate nuclei
of cats. *Physiol. Behav.*, 10: 59-64, 1973.

Prado-Alcalá, R. A., J. Z. Grinberg, L. Z. Arditti,
M. M. García, G. H. Prieto and H. Brust-Carmona.
Learning deficits produced by chronic and reversible lesions
of the corpus striatum in rats. *Physiol. Behav.* 15:
283-287, 1975.

Prado-Alcalá, R. A., P. Kaufmann and R. Moscona.
Scopolamine and KCl injections into the caudate-putamen.
Overtraining-induced protection against deficits of learning.
Pharmac. Biochem. Behav. 12: 249-253, 1980.

Prado-Alcalá, R.A.; Maldonado, M.G.; Vázquez-Nín, G.A.
Caudate nucleus lesions and passive avoidance: a
quantitative study. *Biol. Estud. Med. Biol. Mex.* 30,
211-215. 1979.

Prado-Alcalá, R.A., L. Signoret-Edward, M. Figueroa,
M. Giordano and M. A. Barrientos. Post-trial injection of

atropine into the caudate nucleus interferes with long-term, but not with short-term retention of passive avoidance. Behav. Neural Biol. 42: 81-84, 1984.

Sandberg, K., P. R. Sanberg, I. Hanin., A. Fisher and J. T. Coyle. Cholinergic lesion of striatum impairs acquisition and retention of a passive avoidance response. Behav. Neurosci. 98: 162-165, 1984.

Smaltz, L.W. e Isaacson, R.L. Effects of caudate and frontal lesions on retention and relearning of a DRL schedule. J. Comp. Physiol. Psychol, 65, 343-348, 1968.

Signoret-Edward, L. M.J. Influencia de la actividad colinérgica del NC en los procesos de memoria de corto y largo plazo. Tesis Profesional. Universidad Anáhuac. México, 1980.

Thompson, R. Retention of individual spatial reversal problems in rats with nigral, caudoputamenal and reticular formation lesions. Behav. and Neural Biol. 34, 98-103, 1982.

Winocur, G. Functional dissociation within the caudate nucleus of rats. J. comp. physiol. Psychol. 86 : 432-439, 1974.

Winocur, G. y Mills, J.A. Effects of caudate lesions on avoidance behavior in rats. J. Comp. Physiol. Psychol. 68, 552-557, 1969.

Wyers, E. J., H. V. S. Peeko, J. S. Elliston and
M. J. Herz, Retroactive impairment of passive avoidance
learning by stimulation of the caudate nucleus. Exp.
Neurol., 22:350-366, 1968.

APENDICES

DATOS CRUDOS. EXPERIMENTO 1 (Entrenados 0.5mA).
SESION DE ADQUISICION.

Datos del grupo 1.

1	14.40000	2	23.80000	3	7.30000	4	15.30000
5	66.20000	6	24.00000	7	75.50000	8	4.10000
9	28.90000	10	18.60000				

Datos del grupo 2.

1	95.10000	2	23.20000	3	21.50000	4	27.40000
5	11.90000	6	6.00000	7	36.60000	8	22.50000

Datos del grupo 3.

1	25.30000	2	12.10000	3	10.00000	4	5.70000
5	9.20000	6	4.30000				

Datos del grupo 4.

1	1.25000	2	3.25000	3	20.00000	4	14.10000
5	31.60000	6	12.50000	7	64.30000	8	12.10000
9	24.00000						

Datos del grupo 5.

1	4.50000	2	6.30000	3	50.0000	4	21.0000
---	---------	---	---------	---	---------	---	---------

Datos del grupo 6.

1	24.90000	2	28.90000	3	35.40000	4	107.70000
5	39.80000	6	16.50000				

Tratamientos:

Gpo 1. Integros
Gpo 2. CTZ NaCl -5SA
Gpo 3. CTZ NaCl -5SA/SR

Gpo 4. CTZ X11 -5SA
Gpo 5. CPU X11 -5SA
Gpo 6. CPU X11 -5SA/SR

DATOS CRUDOS. EXPERIMENTO 1 (Entrenados 0.5mA).

LATENCIA DE ESCAPE,

Datos del grupo 1.

1	1.75000	2	3.50000	3	6.50000	4	2.40000
5	3.90000	6	2.90000	7	2.20000	8	4.32000
9	19.50000	10	2.57000				

Datos del grupo 2.

1	1.30000	2	2.20000	3	1.76000	4	1.36000
5	.95000	6	1.96000	7	3.25000	8	1.90000

Datos del grupo 3.

1	4.30000	2	1.90000	3	2.30000	4	1.83000
5	8.40000	6	2.93000				

Datos del grupo 4.

1	.95000	2	2.13000	3	10.00000	4	1.54000
5	2.64000	6	6.30000	7	1.17000	8	11.63000
9	3.14000						

Datos del grupo 5.

1	3.10000	2	3.45000	3	2.80000	4	4.60000
---	---------	---	---------	---	---------	---	---------

Datos del grupo 6.

1	2.50000	2	25.80000	3	1.33000	4	1.45000
5	5.52000	6	1.48000				

DATOS CRUDOS. EXPERIMENTO 1 (Entrenados 0.5mA).

SESION DE RETENCION.

Datos del grupo 1.

1	300.00000	2	300.00000	3	8.30000	4	300.00000
5	300.00000	6	300.00000	7	300.00000	8	300.00000
9	300.00000	10	300.00000				

Datos del grupo 2.

1	300.00000	2	300.00000	3	300.00000	4	300.00000
5	23.00000	6	28.00000	7	300.00000	8	300.00000

Datos del grupo 3.

1	300.00000	2	300.00000	3	300.00000	4	300.00000
5	300.00000	6	300.00000				

Datos del grupo 4.

1	300.00000	2	300.00000	3	300.00000	4	300.00000
5	300.00000	6	300.00000	7	300.00000	8	300.00000
9	300.00000						

Datos del grupo 5.

1	300.00000	2	150.00000	3	300.00000	4	250.00000
---	-----------	---	-----------	---	-----------	---	-----------

Datos del grupo 6.

1	300.00000	2	300.00000	3	300.00000	4	300.00000
5	300.00000	6	300.00000				

ABREVIACIONES:

CTZ, CORTEZA PARIETAL; CPU, NUCLEO CAUDADO ANTERIOR-PUTAMEN ANTE-
RODORSAL; NaCl, SOLUCION SALINA ISOTONICA; XIL, XILOCAINA AL 2%,
-5 min. ANTES DE SESION DE ADQUISICION, -5 min SA; -5 min SR, -5
min ANTES DE LA SESION DE RETENCION.

DATOS CRUDOS. EXPERIMENTO 2 (Entrenados 1.0 mA).

SESION DE ADQUISICION.

Datos del grupo 1.

1	158.20000	2	5.80000	3	42.30000	4	91.50000
5	15.00000	6	18.20000	7	41.80000	8	20.40000
9	29.70000	10	4.00000				

Datos del grupo 2.

1	20.60000	2	37.90000	3	6.50000	4	10.30000
5	39.20000	6	16.00000				

Datos del grupo 3.

1	45.30000	2	13.50000	3	16.20000	4	52.50000
5	8.10000	6	48.00000	7	38.60000		

DATOS CRUDOS. EXPERIMENTO 2 (Entrenados 1.0mA).

LATENCIA DE ESCAPE.

Datos del grupo 1.

1	4.39000	2	2.73000	3	2.15000	4	5.67000
5	1.11000	6	6.19000	7	7.71000	8	3.45000
9	1.60000	10	1.75000				

Datos del grupo 2.

1	10.50000	2	2.60000	3	4.10000	4	3.94000
5	3.64000	6	10.34000				

Datos del grupo 3.

1	3.32000	2	16.60000	3	4.74000	4	1.34000
5	10.40000	6	6.24000	7	12.50000		

DATOS CRUDOS. EXPERIMENTO 2 (Entrenados 1.0mA).

SESION DE RETENCION.

Datos del grupo 1.

1	300.00000	2	300.00000	3	8.30000	4	300.00000
5	300.00000	6	300.00000	7	300.00000	8	300.00000
9	300.00000	10	300.00000				

Datos del grupo 2.

1	300.00000	2	300.00000	3	300.00000	4	300.00000
5	23.00000	6	28.00000	7	300.00000	8	300.00000

Datos del grupo 3.

1	300.00000	2	300.00000	3	300.00000	4	300.00000
5	300.00000	6	300.00000				

Tratamientos:

Gpo 1. Int.
Gpo 2. CTZ X11 -5SA
GPO 3. CPU X11 -5SA

ABREVIACIONES:

INT, INTEGRO; CTZ, CORTEZA PARIETAL; CPU, NUCLEO CAUDADO-PU_
TAMEN ANTERODORSAL; X11, XILOCAINA AL 2%; -5 min, -5min AN_
TES DE LA SESION DE ADQUISICION.