

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE FILOSOFIA Y LETRAS

EFFECTOS DE LA MICROINYECCION DE ATROPINA, KCl Y
NOVOCAINA EN EL NUCLEO CAUDADO SOBRE UNA
RESPUESTA CONDICIONADA INSTRUMENTAL

TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGIA

PRESENTA

ROBERTO AGUSTIN PRADO ALCALA

MEXICO, D.F.

1970



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS

A MIS AMIGOS

A MI MAESTRO

DR. HECTOR BRUST CARMONA

AL DR. ALBERTO GUEVARA-R.

A LOS GATOS

EXPRESO MI AGRADECIMIENTO A LAS SIGUIENTES
PERSONAS, QUE CON SU AYUDA CONTRIBUYERON A
LA REALIZACION DEL PRESENTE TRABAJO:
DR. CARLOS ALCOCER C., JEFE DEL DEPTO. DE
FISIOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA
DE LA U.N.A.M.

PSIC. JACOBO GRINBERG Z.

I N D I C E

	Pag.
RESUMEN.	I
1. INTRODUCCION.	1
II. DATOS MORFOLOGICOS Y FUNCIONALES DEL NC.	
1. Localización.	4
2. Citoarquitectura.	4
3. Consideraciones funcionales relacionadas con la citoarquitectura.	5
4. Conexiones aferentes del NC.	6
A. De la corteza cerebral.	6
B. De los núcleos talámicos.	7
C. Del putamen y del globus pallidum.	8
D. Del hipotálamo.	8
E. De la substancia nigra.	8
F. Del subtálamo.	8
G. Del tegmento mesencefálico.	8
5. Conexiones eferentes del NC.	8
A. Al putamen y al globus pallidum.	8
B. A la corteza cerebral.	9
C. Al tálamo.	9
D. Al hipotálamo.	9
E. A la substancia nigra.	9
F. Al subtálamo.	9
G. Al tegmento mesencefálico.	9
H. A las porciones inferiores del tallo cerebral.	10
6. El núcleo caudado como parte del sistema extrapiramidal.	10

7. Datos que indican que el NC puede considerarse como parte del sistema polisensorial.	12
A. El sistema polisensorial.	12
a) Funciones en las que participa.	13
b) Potenciales provocados.	14
c) Potenciales provocados en el NC.	15
d) Efectos de la estimulación eléctrica del NC sobre los potenciales provocados.	17
e) Potenciales provocados por la estimulación eléctrica del NC.	18
f) Efectos conductuales de la estimulación eléctrica o de la lesión del NC.	21
8. El NC como parte del sistema límbico.	21
III. DATOS HISTOQUIMICOS DEL NC.	24
1. Acetilcolina (AC).	25
2. Dopamina.	25
3. Adrenalina y noradrenalina.	26
4. Acido gama amino-butírico (GABA).	28
5. Serotonina.	28
IV. PARTICIPACION DEL NC EN LOS PROCESOS RESPONSABLES DEL APRENDIZAJE.	29
V. CONCEPTOS FUNDAMENTALES PARA EL PRESENTE TRABAJO.	33
1. Definición de aprendizaje.	34
2. Motivación.	37
3. Control de otras variables.	37
VI. SECCION EXPERIMENTAL.	38
1. Hipótesis de trabajo.	39
2. Material y método.	39

A. Sujetos.	39
B. Material.	40
C. Criterios para aceptar una respuesta como "acierto" o como "error".	40
D. Sistema de estimulación.	42
E. Sistema de registro.	42
F. Procedimiento de condicionamiento.	43
G. Implantación de cánulas a permanencia.	46
H. Reentrenamiento y microinyección de sustancias.	47
I. Técnica histológica.	48
3. Resultados obtenidos.	48
A. Aspectos generales.	48
B. Efectos del sulfato de atropina aplicado en ambos NC.	51
C. Efectos del sulfato de atropina aplicado en ambos ventrículos laterales.	57
D. Efectos de la aplicación de 0.005 ml. de KCl 3 Molar en el NC.	57
E. Efectos de la aplicación de novocaína al 10% en ambos NC.	64
F. Efectos de los simulacros de las microinyecciones y de las aplicaciones de solución salina isotónica en ambos NC.	64
4. Interpretación de los resultados.	64
5. Síntesis de datos experimentales obtenidos en éste laboratorio, relacionados con los efectos de la aplicación de diferentes sustancias químicas en el NC y postulación de una hipótesis que los explique y planteamiento de posibles diseños experimentales para probar esta nueva hipótesis.	67
A. Efectos sobre la latencia de las respuestas de los Ss ante la aplicación de diferentes dosis de atropina.	70

- B. Efectos sobre la latencia de las respuestas de los Ss ante la aplicación de diferentes dosis de adrenalina y de noradrenalina. 70
- C. Aplicación de sustancias en el NC que pudieran permitir establecer - si la probable inhibición de los - grupos neuronales involucrados en la manifestación de la RC es de ti po pre o postsináptica. 70
- D. Efectos de la aplicación de KCl y de novocaína en el NC sobre su actividad eléctrica. 70

VII. BIBLIOGRAFIA.

71

RESUMEN

CAPITULO I

INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

Dentro del campo de la Psicología, el aprendizaje comprende un capítulo muy importante.

En este trabajo se trató de determinar por medio del método experimental si el núcleo caudado (NC) interviene en la manifestación de un tipo particular de aprendizaje, además de las probables sustancias químicas que pueden intervenir en este proceso.

Se presenta una revisión de estudios relacionados con el NC que comprende tanto sus datos anatómicos como su participación en ciertas funciones.

II. DATOS MORFOLOGICOS Y FUNCIONALES DEL NC

1. Localización. A lo largo de toda su extensión forma la pared lateral y el piso del ventrículo lateral. Su extremidad dorsal o cabeza se dirige hacia el cuerno anterior del ventrículo lateral. En el piso de la parte central del ventrículo la cabeza se adelgaza en sentido posterior dirigiéndose luego hacia adelante para terminar en los núcleos amigdalinos. La cabeza del NC se continúa directamente con la substancia perforada anterior y en la parte ventral de la rama anterior de la cápsula interna se funde con el núcleo lentiforme.

2. Citoarquitectura. Lo más notable del NC es su homogeneidad. Las neuronas se encuentran esparcidas en todo el núcleo sin presentar agrupaciones especiales. Todas las porciones del núcleo tienen los mismos rasgos generales. Los estudios con microscopía electrónica no han demostrado una diferencia aparente en el sitio de terminación de las diferentes fibras aferentes al NC.

La mayoría de las neuronas del NC son pequeñas y de mediano tamaño con axón corto; además, la mayoría de las sinapsis son axodendríticas. También se encontró que el diámetro de sus fibras eferentes es muy pequeño.

3. Consideraciones funcionales relacionadas con la citoarquitectura. El tamaño y la disposición de las neuronas del NC sugieren una organización funcional basada en cadenas cortas, de elementos intrínsecos asociados sinápticamente.

En el NC se han registrado potenciales postsinápticos provocados, de larga duración. Esto puede estar relacionado con el número grande de sinapsis axodendríticas. La estimulación del NC produce, con una latencia muy grande, potenciales provocados en el núcleo ventrolateral talámico. Dicha latencia puede explicarse por el pequeño diámetro de las fibras eferentes del NC.

4. Conexiones aferentes del NC. La mayor cantidad de fibras provienen de los núcleos intralaminares del tálamo, algunas más de la corteza cerebral y del mesencéfalo, principalmente de la sustancia nigra.

5. Conexiones eferentes del NC. Las tiene con los núcleos ventral anterior y lateral, y posiblemente con el centromediano del tálamo; también con el hipotálamo, el núcleo subtalámico, la zona incerta, la sustancia nigra, el núcleo rojo, el tegmento mesencefálico y con la oliva inferior.

6. El NC como parte del sistema extrapiramidal. La realización y la coordinación de los movimientos, en los mamíferos superiores depende de la participación del sistema extrapiramidal y del piramidal. El sistema extrapiramidal está formado por diferentes estructuras, entre ellas los ganglios basales, y entre estos se encuentra el NC. Se ha demostrado que el NC participa en la regulación de algunos movimientos; por ejemplo, consecutivamente a su lesión se producen defectos motores muy marcados. Por otro lado su estimulación produce reacciones motoras complejas (rotación contralateral al sitio de estimulación de la cabeza o del cuerpo, con flexión de las extremidades anteriores contralaterales).

Sin embargo en contraste con lo anterior, varios autores han reportado que la lesión del NC tiene muy poco efecto sobre la conducta motora general.

7. Datos que indican que el NC puede considerarse como parte del sistema polisensorial. El sistema polisensorial está formado por un conjunto de estructuras en las cuales es posible registrar cambios eléctricos (potenciales pro-

vocados) por la aplicación de estímulos de diferentes modalidades sensoriales, propioceptivas, auditivas, visuales, olfatorias, etc. Entre sus principales funciones podemos mencionar las siguientes: participa en la reacción del despertar y en el mantenimiento de la vigilia; ejerce influencias facilitadoras o inhibitoras sobre las funciones motoras; es capaz de modificar la recepción, la conducción y la integración de las señales sensoriales.

Al igual que en las estructuras del sistema polisenso-
rial, en el NC es posible registrar potenciales provocados por la aplicación de diferentes tipos de estímulos (visuales, auditivos, olfatorios, etc.). Aun más, una sola neurona del NC es capaz de responder a diferentes modalidades sensoriales.

También se ha comprobado que en algunas estructuras del SNC el NC puede modificar la actividad eléctrica provocada por la estimulación sensorial.

Además, estimulando el NC se produce la aparición de potenciales provocados en muy diversas estructuras, así como también sincronización o desincronización cortical, comparable a la desincronización producida por la estimulación de estructuras polisensoriales.

También se ha reportado que la estimulación del NC produce estados parecidos a los del sueño y también un déficit marcado en la propiocepción, además de una actividad electrográfica parecida a la que se presenta durante el sueño.

Algunos estudios en los que se ha lesionado el NC han puesto en evidencia alteraciones en la integración sensitivo-motora de los sujetos (Ss). Por lo tanto parece adecuado incluir al NC entre las estructuras del sistema polisensorial.

8. El NC como parte del sistema límbico. El sistema límbico comprende a un grupo de estructuras del SNC que están relacionadas con la regulación de respuestas de tipo visceral, vascular, y con respuestas de tipo "emocional".

Se ha reportado que las lesiones del NC producen conductas de pérdida de afecto, falta de interés hacia el medio ambiente, un aumento en la tolerancia a la frustración, etc.

Por otra parte, al estimular eléctricamente el NC - de animales agresivos, se han producido conductas de "docilidad" y de "pasividad" de los Ss.

III. DATOS HISTOQUIMICOS DEL NUCLEO CAUDADO.

1. Acetilcolina (AC). En el NC existen grandes cantidades de AC, de colinacetilasa y de acetilcolinesterasa.

Se ha encontrado que la estimulación eléctrica de - éste núcleo y de ciertas áreas corticales, así como la estimulación sensorial periférica produce un aumento de la liberación de AC en el NC. Estos resultados sugieren la existencia de procesos sinápticos colinérgicos.

La aplicación iontoforética de AC en algunas neuronas del NC produce la facilitación de algunas de ellas y la - inhibición de otras. Ambos efectos pueden ser bloqueados por la aplicación iontoforética de atropina. Aparentemente existe una distribución topográfica diferente de las neuronas que son excitadas por la AC, de las que son inhibidas por la misma substancia.

2. Dopamina. El NC es una de las estructuras cerebrales que tiene la más alta concentración de dopamina. Se - supone que existen fibras "dopamínicas" que se originan en la substancia nigra y que terminan en el cuerpo estriado, ya que al lesionar la substancia nigra se encontró una disminución en el nivel de dopamina en el cuerpo estriado.

Se ha postulado que en el NC la dopamina pueda actuar como mediador sináptico inhibitorio porque la aplicación iontoforética de esta substancia produce principalmente una - depresión en la descarga neuronal.

3. Adrenalina y Noradrenalina. Existen datos que - demuestran que la adrenalina produce la inhibición de varias respuestas reflejas. En estudios conductuales se ha descrito que la aplicación tópica de adrenalina en el NC produce un aumento en las respuestas de inhibición motora condicionada de los Ss. También se ha encontrado que la aplicación tópica de noradrenalina en el NC produce una tendencia a disminuir las respuestas condicionadas que implican la facilitación de una respuesta motora.

Por otra parte, al estimular eléctricamente el NC de animales agresivos, se han producido conductas de "docilidad" y de "pasividad" de los Ss.

III. DATOS HISTOQUIMICOS DEL NUCLEO CAUDADO.

1. Acetilcolina (AC). En el NC existen grandes cantidades de AC, de colinacetilasa y de acetilcolinesterasa.

Se ha encontrado que la estimulación eléctrica de este núcleo y de ciertas áreas corticales, así como la estimulación sensorial periférica produce un aumento de la liberación de AC en el NC. Estos resultados sugieren la existencia de procesos sinápticos colinérgicos.

La aplicación iontoforética de AC en algunas neuronas del NC produce la facilitación de algunas de ellas y la inhibición de otras. Ambos efectos pueden ser bloqueados por la aplicación iontoforética de atropina. Aparentemente existe una distribución topográfica diferente de las neuronas que son excitadas por la AC, de las que son inhibidas por la misma substancia.

2. Dopamina. El NC es una de las estructuras cerebrales que tiene la más alta concentración de dopamina. Se supone que existen fibras "dopamínicas" que se originan en la substancia nigra y que terminan en el cuerpo estriado, ya que al lesionar la substancia nigra se encontró una disminución en el nivel de dopamina en el cuerpo estriado.

Se ha postulado que en el NC la dopamina pueda actuar como mediador sináptico inhibitorio porque la aplicación iontoforética de esta substancia produce principalmente una depresión en la descarga neuronal.

3. Adrenalina y Noradrenalina. Existen datos que demuestran que la adrenalina produce la inhibición de varias respuestas reflejas. En estudios conductuales se ha descrito que la aplicación tópica de adrenalina en el NC produce un aumento en las respuestas de inhibición motora condicionada de los Ss. También se ha encontrado que la aplicación tópica de noradrenalina en el NC produce una tendencia a disminuir las respuestas condicionadas que implican la facilitación de una respuesta motora.

Las concentraciones de éstas sustancias en el NC son extremadamente bajas. Existe una relación de 6:1 entre la cantidad de noradrenalina y la de adrenalina.

4. Acido gama amino-butírico (GABA). Se ha postulado que el GABA es un transmisor inhibitor en la sinápsis neuromuscular del ecocil; otros investigadores lo han propuesto como un agente inhibitor a nivel del SNC.

En el NC de ratas se ha encontrado una concentración de GABA de 0.031 mg/g de tejido.

5. Serotonina. Las concentraciones de esta sustancia en el NC en diferentes especies son las siguientes: en perros y gatos: $0.72 \pm 2 \mu\text{g/g}$; en humanos: $0.27 \mu\text{g/g}$.

IV. PARTICIPACION DEL NUCLEO CAUDADO EN LOS PROCESOS RESPONSABLES DEL APRENDIZAJE.

Existen reportes experimentales que sugieren la participación del NC en la adquisición y en el mantenimiento de cierto tipo de respuestas condicionadas.

Se ha encontrado que las lesiones del NC producen un déficit muy marcado (temporal o permanente) en los siguientes tipos de condicionamiento: de respuestas retardadas, de prevención, de esquema de razón, de alternación espacial, de inhibición de respuestas condicionadas, etc.

También se ha encontrado una alta correlación entre la aparición, mantenimiento y desaparición de un potencial en el NC, con características bien definidas con las etapas de adquisición, mantenimiento y extinción respectivamente de una respuesta condicionada instrumental.

V. CONCEPTOS FUNDAMENTALES PARA EL PRESENTE TRABAJO.

1. Definición de aprendizaje. El aprendizaje representa los procesos duraderos que permiten a un sujeto modificar la forma de reaccionar a las sucesivas aplicaciones del mismo estímulo, lo que depende de una propiedad fundamental del SNC, la plasticidad.

El aprendizaje puede ser subdividido en "activo" y "pasivo". En la primera categoría se incluyen: la impronta,

la habituación y el condicionamiento clásico. Dentro de la segunda se incluyen: el condicionamiento instrumental, el aprendizaje por ensayo y error y el razonamiento.

Para los fines de este trabajo solamente se hace mención de los dos tipos de condicionamiento, el clásico y el instrumental.

En la primera etapa del condicionamiento de los Ss de experimentación se empleó la técnica de condicionamiento clásico ya que se le presentaba un estímulo condicionante (EC) que consistía en cuatro destellos luminosos e inmediatamente después un estímulo incondicional (EI) (leche). Debido al estado motivacional de los animales, su respuesta incondicionada (RI) era la de beber la leche. Después de un cierto número de estas asociaciones, ante el EC los Ss se aproximaban al bebedero (respuesta condicionada, RC).

En la segunda etapa, consecutivamente a la aplicación del EC los Ss tenían que caminar desde una plataforma hasta el bebedero y después regresar a la plataforma. Esta respuesta condicionada instrumental se consideraba como un acierto.

Este trabajo está más relacionado con los mecanismos responsables del aprendizaje de condicionamiento instrumental, ya que el manejo de las variables independientes se realizó una vez que los Ss habían alcanzado el criterio de este tipo de aprendizaje.

2. Motivación. Un motivo puede definirse como algo que incita al organismo a la acción o que mantiene o da dirección a la acción una vez que el organismo ha sido excitado.

Ya que los estados motivacionales pueden, en un momento dado, alterar el proceso de aprendizaje, se trató de mantener constante el factor motivacional hambre de los Ss dándoles una cantidad fija de alimento durante las sesiones experimentales y después de las mismas, de tal manera que aparentemente este factor varió muy poco para cada gato.

3. Control de otras variables. Se trató que el mayor número de variables se mantuviera constante; entre las que se controlaron más rigurosamente se encuentran las siguientes: la temperatura, la iluminación, el ruido ambiental,

la duración de cada serie experimental, el intervalo de tiempo entre cada serie y los intervalos de tiempo entre cada estimulación.

VI. SECCION EXPERIMENTAL.

1. Hipótesis de trabajo. Tomando en cuenta que el NC interviene en ciertos procesos de aprendizaje; que a muchos niveles del SNC algunas catecolaminas parecen tener efectos opuestos a las substancias de tipo colinérgico; que aparentemente algunas catecolaminas intervienen en forma importante, a nivel del NC, en procesos de aprendizaje que involucran la inhibición de una respuesta motora, sin alterar las respuestas de "facilitación" motora, que la aplicación iontoforética de acetilcolina en el NC produce la excitación de ciertos grupos neuronales y que la atropina bloquea este efecto; que la estimulación sensorial produce la liberación de acetilcolina en el NC, se postula en este trabajo que la integración o la asociación de la que depende la manifestación de la RC se realice en el NC y que la activación de estas neuronas se efectue por medio de un mecanismo colinérgico. Una forma de comprobar esto es mediante el empleo de agentes bloqueadores de la actividad neuronal o de la transmisión sináptica. El KCl y anestésicos locales para el primer caso, y la atropina para el segundo.

Hipótesis. "La aplicación tópica de KCl o de atropina en la cabeza del NC provocará una disminución en el número de respuestas condicionadas correctas de los sujetos que han alcanzado el criterio de aprendizaje".

2. Material y método. Los experimentos se realizaron en gatos cuyo entrenamiento se llevó a cabo en una cámara soneamortiguada con un pasillo el cual, en uno de sus extremos tiene una plataforma y en el otro un bebedero.

La respuesta condicionada consistía en que consecutivamente a la aplicación del EC, el animal saliera de la plataforma llegara al bebedero e ingiriera leche y regresara a su punto de partida. Toda esta secuencia forma la respuesta condicionada instrumental. Cada sesión experimental estaba constituida por tres series, de 15 asociaciones cada una

La latencia de las RC (tiempo que transcurría entre la aplicación del EC y el momento en que los sujetos llegaban al bebedero) se cuantificó empleando dos fotoceldas colocadas bajo el piso del pasillo y conectadas a un sistema de registro poligráfico.

Cuando los Ss alcanzaban el criterio de condicionamiento (90% o más de aciertos durante cuatro sesiones consecutivas) se les implantaron cánulas de acero inoxidable en ambos NC o en alguna otra estructura "control".

En todas las inyecciones aplicadas siempre se utilizó un volumen constante de 0.005 ml. Las sustancias empleadas fueron: sulfato de atropina, KCl 3 molar, novocaína al 10% y solución salina isotónica. Además se realizaron simulacros de microinyecciones que consistieron en hacer todas las manipulaciones requeridas para inyectar las sustancias pero sin inyectar ninguna.

3. Resultados. El promedio de sesiones necesarias para que los Ss adquirieran el criterio de condicionamiento fue de 19 con una desviación estándar de 3.56.

La latencia de las respuestas fue muy constante para cada sujeto, en cada una de las series. En promedio, la latencia en la 1a. serie fue de 2.50 seg; en la 2a. fue de 2.70 y en la 3a. de 3.02 seg.

En 5 Ss, en 26 ocasiones, al terminar la 1a. serie se les inyectaron 80 ugr. de atropina en ambos núcleos caudales. En la 2a. serie disminuyó el número de respuestas condicionadas correctas; lo mismo ocurrió en la 3a. serie ($P < 0.005$). También se encontraron diferencias altamente significativas en el aumento de la latencia de la RC. Comparando el promedio de la latencia de la RC entre las tres series de sesiones controles con el promedio de la latencia de las sesiones experimentales, se encontraron diferencias significativas entre las segundas series ($P < 0.005$) y entre las terceras series ($P < 0.025$). Como era de esperarse no se encontraron diferencias entre las primeras series.

Las secciones histológicas mostraron que las cánulas se encontraban en la cabeza del NC.

En tres Ss se aplicaron en sesiones diferentes do--

sis crecientes de atropina en ambos ventrículos laterales (10, 20, 40, 50 y 80 μ gr.). Después de las inyecciones no se obtuvieron cambios en la RC. Los cortes histológicos mostraron que las cánulas se encontraban en los ventrículos laterales.

Al igual que la atropina, la aplicación de KCl 3 mo lar produjo una disminución altamente significativa en el número de RC ($P < 0.005$).

En una ocasión en la que se aplicó novocaína al 10% en ambos NC también se encontró una disminución franca en el número de RC correctas.

Se hicieron pruebas para determinar si la aplicación de estas tres sustancias (atropina, KCl y novocaína) alteraban en alguna forma apreciable el estado motivacional (hambre) de los sujetos o sus reacciones motoras "voluntarias" o reflejas, habiéndose obtenido resultados negativos en todos los casos. Así también, los simulacros de inyección y la aplicación de solución salina no produjeron cambios en la conducta de los sujetos.

4. Interpretación de los resultados. El establecimiento de una respuesta condicionada depende de la asociación de la información producida por el EC y el EI. En el condicionamiento instrumental también depende de la información que resulta de la "operación" realizada por el sujeto.

Una área cerebral que parece ser la indicada para que funcione como "centro integrador" o cuando menos como "centro efector" en el tipo de aprendizaje estudiado en este trabajo es el núcleo caudado, ya que el bloqueo funcional de su actividad por la aplicación tópica de KCl o de novocaína al 10% redujeron o abolieron la RC.

Las estructuras integradoras o de asociación deben tener proyecciones sensoriales específicas o inespecíficas. Tomando este criterio, el NC puede considerarse como una de ellas, ya que varias vías sensoriales se proyectan en él.

Podría postularse que la activación de la vía visual, en la situación experimental desarrollada, produce a su vez la activación de ciertos grupos neuronales del NC, responsables a su vez de la RC. Es posible que esta activación pudiera ser colinérgica pues se sabe que la activación de va-

rias vías aferentes producen un aumento en la liberación de acetilcolina del NC. Además ciertas neuronas del NC son facilitadas por la aplicación iontoforética de AC; sin embargo, otro grupo de neuronas se inhibe por la aplicación de la misma substancia. Ambos efectos fueron bloqueados por la aplicación de atropina.

Un grupo de neuronas del NC activadas por vía visual, posiblemente por intermedio de un mecanismo colinérgico, serían las responsables de desencadenar la RC. Los resultados obtenidos permiten aceptar la hipótesis postulada, ya que la aplicación tópica del sulfato de atropina en el NC produjo una disminución estadísticamente significativa en el número de respuestas condicionadas correctas.

Puede concluirse que la atropina aplicada en el NC bloqueó específicamente el o los mecanismos responsables de la integración o de la manifestación de la RC.

Síntesis de datos experimentales obtenidos en este laboratorio, relacionados con los efectos de la aplicación de diferentes substancias químicas en el NC y postulación de una hipótesis que los explique. Se encontró que la aplicación de adrenalina en el NC produjo un aumento en el número de aciertos de una respuesta condicionada que implicaba la inhibición de la actividad motora (IC) de los sujetos, sin alterar en forma importante las respuestas de facilitación motora (RC).

Se está observando que la microinyección de noradrenalina en la cabeza del NC, con dosis comparativamente mayores que de adrenalina, tiende a producir una disminución en el número de RC correctas.

La conclusión derivada de la parte experimental de esta tesis es que un mecanismo colinérgico participa en la integración o cuando menos en la manifestación de la RC.

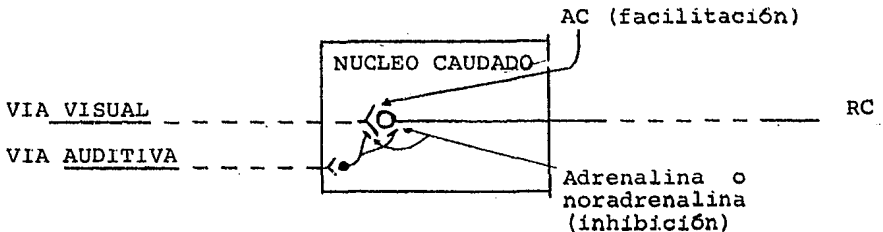
Estos datos nos permiten postular lo siguiente:

1. El EC (destellos) que desencadenan la RC activaría a ciertos grupos neuronales del NC por medio de la liberación de AC. La activación de estos grupos tendría como resultado la manifestación conductual de la RC.

2. El EC que producía la inhibición condicionada ("clicks" asociados con destellos) fue potenciado al agregar

adrenalina y más aun al inyectar noradrenalina. Entonces se postula que la IC de alguna manera se relaciona con la producción o liberación de sustancias del tipo de las catecolaminas, y estas producirían la inhibición pre o postsináptica de algunas neuronas del NC.

Integrando estos dos conceptos puede ser postulado el siguiente esquema funcional:



(las partes punteadas dejan libre la posibilidad de que participen otras estructuras cerebrales que en la actualidad no podemos ni siquiera inferir).

Con los datos experimentales presentados y de acuerdo con la hipótesis representada esquemáticamente en la figura anterior, podría esperarse que ante la aplicación de dosis crecientes de atropina en el NC se produciría un aumento de la latencia de las respuestas de los sujetos ante el EC, inclusive hasta llegar al punto en que no se manifestaran las RC. Los mismos resultados pueden esperarse ante la aplicación en esa misma estructura de dosis crecientes de adrenalina o de noradrenalina. Estos posibles resultados apoyarían firmemente la hipótesis de que la acetilcolina interviene en forma determinante en la manifestación de la RC, y que sustancias del tipo de las catecolaminas producen la inhibición de los grupos neuronales en el NC, responsables de dicha manifestación conductual.

El aprendizaje comprende un capítulo muy importante dentro del campo de la Psicología.

Hasta la fecha han sido múltiples las aproximaciones que se han seguido para abordar este tema; sin embargo, para llegar a conclusiones válidas y objetivas de lo que es el aprendizaje y de los procesos fundamentales por medio de los cuales se lleva a cabo, es necesario seguir una metodología científica rigurosa utilizando el método experimental. Este permite, de acuerdo con el diseño experimental apropiado controlar las variables que se estudian y conocer hasta qué punto los resultados obtenidos con determinadas manipulaciones son válidos.

En el presente trabajo, utilizando el método experimental, traté de determinar si una estructura del S.N.C., el núcleo caudado (NC), interviene en la manifestación de un tipo particular de aprendizaje. Además, probé la participación de sustancias químicas que pueden intervenir en la manifestación de este aprendizaje, las que pudieran llegar a considerarse como transmisores sinápticos.

Este trabajo se completa con una revisión de los estudios acerca del NC realizados por diferentes autores; desde los datos anatómicos como son su localización, su estructura, sus conexiones con otras estructuras nerviosas; su participación en ciertas funciones, hasta la discusión de las hipótesis que aquí se plantean.

Se seleccionó el núcleo caudado principalmente por que en los últimos años ha aparecido una gran cantidad de trabajos que indican su participación en el establecimiento de respuestas condicionadas, seguidas de trabajos que ponen en duda lo anterior. Sin embargo, basta revisar sus relaciones anatómicas con otras porciones del sistema eferente, con los sistemas aferentes específicos e inespecíficos y con estructuras del sistema límbico para poder postular que seguramente interviene en funciones más complejas y no únicamente en las funciones motoras como se ha propuesto anteriormente.

El núcleo caudado probablemente interviene en los procesos de regulación y de elaboración de la información sensorial, y por lo tanto también puede participar en los proce-

tos de regulación y de elaboración de la información sensorial, y por lo tanto también puede participar en los procesos responsables del aprendizaje.

Desde luego, en la literatura mundial ya existen reportes de investigaciones que demuestran la participación del NC en el aprendizaje; con éste trabajo aparentemente se avanza un poco más en el conocimiento acerca de en qué tipo de aprendizaje participa y en qué forma lo hace y por lo tanto lo considero como mi modesta contribución al campo de la Psicofisiología, esperando la benevolencia del jurado exminador a mis pretensiones.

CAPITULO II

DATOS MORFOLOGICOS Y FUNCIONALES DEL NUCLEO CAUDADO

1. LOCALIZACION DEL NUCLEO CAUDADO

El NC (nucleus caudatus) es una masa elongada de materia gris curvada sobre sí misma como una herradura.

A lo largo de toda su extensión está en relación con el ventrículo lateral del que forma el piso y la pared lateral. Su extremidad dorsal, abultada o cabeza, tiene la forma de pera y se dirige hacia el cuerno anterior del ventrículo lateral. El resto del núcleo se prolonga en una cola larga delgada y muy arqueada. En el piso de la parte central del ventrículo, la cabeza se adelgaza gradualmente en sentido posterior dirigiéndose lateralmente, se curva en dirección ventral y luego hacia adelante para terminar en los núcleos amigdalinos.

La cabeza del NC se continúa directamente con la substancia perforada anterior y en la parte ventral de la rama anterior de la cápsula interna se funde con el núcleo lentiforme (Ranson y Clark, 1964).

2. CITOARQUITECTURA

Lo más notable del NC es su homogeneidad; las neuronas se encuentran esparcidas en todo el núcleo sin presentar agrupaciones especiales. Todas las porciones del núcleo tienen los mismos rasgos generales. Los estudios con microscopía electrónica no han demostrado una diferencia aparente en el sitio de terminación de las diferentes fibras aferentes al NC (Kemp, 1968a).

Las neuronas del NC pueden dividirse en dos tipos, unas con prolongaciones dendríticas de aproximadamente 250μ de largo (Kemp, 1968b), cuyo tallo principal se ramifica y se cubre densamente de espinas. (Las espinas son pequeños abultamientos que se encuentran en las prolongaciones dendríticas de algunas neuronas en las cuales se establecen contactos sinápticos. Parece ser que el número de éstas espinas pueden aumentar conforme aumenta la actividad de la neurona. Quizás todas las sinápsis que se realizan en las espinas sean de carácter facilitador. Eccles, 1965). Su axón, que puede o no salir del campo dendrítico tiene muchas colaterales finas, ra

mificadas y varicosas que se distribuyen abundantemente cerca del soma del que se originan y se aproximan a las dendritas y a los cuerpos celulares de las neuronas vecinas.

En el otro tipo de neuronas, el campo dendrítico es oval y no parecen tener espinas. Además, su axón es largo y sólo posee algunas colaterales y varicosidades más grandes que las del axón de la neurona del primer tipo.

Las neuronas de mayor volumen son fusiformes, con grandes dendritas que forman un campo elongado y en las que no existen o cuando mucho hay unas cuantas espinas. La longitud del axón es mayor que el área cubierta por las prolongaciones dendríticas y tiene un número variable de colaterales, las cuales se inician cerca del origen del axón, y además presenta muchas varicosidades.

El tipo de neurona menos común en el núcleo caudado son las de pequeño volumen y parecen ser del tipo descrito por Cajal como "cellule neurogliforme". (Kemp, 1968b). También pueden observarse oligodendrocitos y menos frecuentemente astrocitos, que siguen el controno de las neuronas.

Los axones que se encuentran en el NC son del tipo amielínico y mielínico. El diámetro de las fibras mielínicas en la cabeza del NC varía entre 0.3 y 1.6 μ . Estos axones se encuentran aislados o en pequeños grupos.

En el NC se han descrito escasas sinápsis axosomáticas; por el contrario se pueden observar muchas sinápsis axodendríticas, mientras que aparentemente no existen axoaxonícas.

Las fibras aferentes del NC son mielínicas de muy pequeño diámetro (0.6 μ , incluyendo la mielina). (Adinolfi y Pappas, 1968).

3. CONSIDERACIONES FUNCIONALES RELACIONADAS CON LA CITOARQUITECTURA.

El hecho de que la mayoría de las neuronas del NC sean pequeñas y de mediano tamaño con su axón corto sugiere una organización funcional basada en cadenas cortas, de elementos intrínsecos asociados sinápticamente (Adinolfi y - -

Pappas, 1968).

Como se describió anteriormente, la mayoría de las sinápsis en el NC son axodendritas, las cuales desde el punto de vista funcional parecen ser excitadoras; en cambio las axosomáticas, no muy numerosas, parecen ser inhibitorias (Eccles, 1964; Purpura, 1967). Estos conceptos morfológicos del NC están de acuerdo con los potenciales postsinápticos excitatorios de larga duración producidos por la estimulación eléctrica de los núcleos intralaminares y de la línea media del tálamo descritos por Purpura y Malliani (1967).

El hecho de que puedan obtenerse pocos potenciales postsinápticos inhibitorios también está de acuerdo con el pequeño número de sinápsis axosomáticas.

Frigyesi y Purpura (1964) describieron un potencial provocado en el núcleo ventrolateral talámico por la estimulación eléctrica del NC, el cual se presentaba después de una latencia considerable. Esto puede explicarse por el pequeño diámetro (0.6 μ) de las fibras eferentes del caudado. Quizás estas fibras sean semejantes a las fibras autonómicas y sensoriales del tico C.

4. CONEXIONES AFERENTES DEL NC.

Para una mejor comprensión de la importancia funcional del NC es necesario conocer sus relaciones anatómicas con otras estructuras del S.N.C.

Hasta ahora se han descrito múltiples conexiones aferentes y eferentes del NC, aunque no todos los investigadores que las han estudiado han podido corroborar algunas de ellas. Aquí se presentan las que parecen tener una existencia más comprobada.

A. De la corteza cerebral.

En los primates, la mitad de los axones de la corteza que van al cuerpo estriado se originan en la corteza frontal y una quinta parte en el área 4 (Mettler, 1943):

1) De la corteza prefrontal (porción dorsal del sulcus principalis), a la porción dorso rostral de la cabeza del NC ipsilateral. Estudio hecho en monos por Johnson, Rosvold

y Mishkin en 1968.

2) Del sulcus principalis llegan fibras a la parte dorsolateral de la porción rostral de la cabeza del NC contralateral (id.).

3) Del área orbitaria lateral (convexidad prefrontal inferior) a la porción lateral de la cabeza del NC contralateral (id.).

4) De la circunvolución orbitaria media y del área orbitaria medial al aspecto ventrolateral de la cabeza del NC ipsilateral (Id.).

5) De la corteza sensitivo-motora y de la corteza orbitofrontal a casi toda la cabeza del NC ipsilateral. Estudio hecho en gatos, (Webster, 1965).

6) De la corteza precruciate llegan muy pocas fibras a la región anterodorsal del NC contralateral (Id.).

7) De la circunvolución orbitaria posterior al NC. Estudio realizado en monos. (Wall, Gleys y Fulcon, 1951).

8) De la corteza dorsolateral al NC (Igarsi, 1940).

9) De la circunvolución del cíngulo (áreas 32 y 25, 24 y 29) al núcleo caudado; estudio efectuado en ratas por Nauta en 1953.

10) Del lóbulo temporal (región temporal inferior y circunvolución temporal media) a la cola del NC. Estudios efectuados en Macaca mulatta. (Whitlock y Nauta, 1956).

B. De los núcleos talámicos.

1) Del núcleo dorsomedial a la cabeza del NC ipsilateral (Johnson, 1961).

2) Del núcleo centro mediano a la cabeza del NC ipsilateral (Id.).

3) Del núcleo centralis medialis (porciones dorsal y anterior del sistema intralaminar a la cabeza del NC; núcleos de la línea media, ventrales a los núcleos anteromediales, a la parte ventral y anterior del NC. Estudio realizado en conejos por Droogleever-Frotuyn y Stefens en 1951.

Otros autores que han reportado vías aferentes al NC desde el núcleo centralis medialis son: Powell y Cowan, en ratas, en 1954; Nauta y Whitlock, en gato, 1954; Powell y Cowan, en mono, en 1956.

4) Del núcleo paracentralis al NC (Stefens, Droogle ever-Frotyun 1953, en conejo).

5) Del núcleo centralis lateralis al NC (Cowan y Powell, en conejo, 1955).

C. Del putamen y del globus pallidum.

En forma sorprendente no existen reportes que afirmen la existencia de fibras que vayan de estas estructuras al NC.

D. Del hipotálamo.

Tampoco hay evidencias de conexiones directas del hipotálamo al NC.

E. De la substancia nigra.

De la parte medial de la zona reticulata de la substancia nigra al NC (Mettler, 1945a. Estudio en monos). Sin embargo, este dato está todavía en discusión.

F. Del subtálamo.

No hay evidencias de conexiones de esta zona al NC.

G. Del tegmento mesencefálico.

Existen datos de conexiones del tegmento mesencefálico al cuerpo estriado (Nauta y Kuypers, 1958). En cambio no hay evidencia de conexiones aferentes de porciones inferiores del mesencéfalo.

5. CONEXIONES EFERENTES DEL NC.

A. Al putamen y al globus pallidum.

1) De la cabeza del NC al segmento medial del globus pallidum (Johnson, 1961).

2) Del área lateral del NC al segmento lateral del globus pallidum (Szabo, 1962).

3) Del área medial del NC al segmento medial del globus pallidum (Id.).

B. A la corteza cerebral.

De manera interesante no hay evidencias de conexiones directas del NC a la corteza.

C. Al tálamo.

1) A los núcleos anteriores (Dejerine J. et Mme, 1901; Denny-Brown 1962).

2) A la parte magnocelular del núcleo mediodorsalis (Showers, 1958).

3) A los núcleos intralaminares (Schulman y Auer, 1957).

4) Al núcleo parafascicularis-centro mediano (Schulman y Auer, 1957; Showers 1958).

5) A los núcleos ventrales talámicos (Denny-Brown, 1962).

D. Al hipotálamo.

1) A la sustancia innominada de Reichert (Roussy et Mosinger, 1934).

2) A la región infundibulo-tuberal (Lhermite et Trelles, 1932).

3) A la pars tuberalis y a la región paraventricular hipotalámica (Glees, 1944).

4) Al área hipotalámica lateral (Knook, 1965).

E. A la sustancia nigra.

Llegan fibras del NC a la zona reticulada de la misma. (Voneida 1960; Johnson, 1961; Nauta y Mehler, 1961; Szabo, 1962).

F. Al subtálamo.

1) Al ansa lenticularis (Mahaim, 1893; Holmes, 1901-1902; Economo, 1918; Mettler, 1945a; Denny-Brown, 1962)

2) Al fascículo lenticularis o campo H₂ de Forel (Papez y Aronson, 1934).

G. Al tegmento mesencefálico.

1) Al núcleo de la comisura posterior y al núcleo -

de Darkschewitsch (Bickel, 1922).

2) Al nucleus mesencephali y a centros intersticiales (Papez y Aronson, 1934).

Al centro del colículo superior (Tchisch Von, 1886, estudio hecho en humanos).

H. A las porciones inferiores del tallo cerebral.

A la oliva inferior: de todas las regiones del NC a la parte rostral de la oliva accesoria media y a la "lamella" dorsal de la oliva principal. Estudio hecho en gatos por Walberg (1956).

Como conclusión podemos decir que la principal fuente de fibras al cuerpo estriado son los núcleos intralaminares del tálamo. Otras fibras aferentes al cuerpo estriado nacen en la corteza cerebral y en el mesencéfalo, principalmente en la sustancia nigra.

El cuerpo estriado manda fibras a los núcleos ventral anterior y lateral, y posiblemente el centromediano del tálamo; también tiene proyecciones hacia el hipotálamo, el núcleo subtalámico, la zona incerta, la sustancia nigra, el núcleo rojo, el tegmento mesencefálico y a la oliva inferior.

6. EL NUCLEO CAUDADO COMO PARTE DEL SISTEMA EXTRAPIRAMIDAL.

Tanto la realización como la coordinación de los movimientos en los mamíferos superiores depende de la participación del sistema extrapiramidal y del piramidal. El sistema extrapiramidal está formado por un conjunto de neuronas y sus prolongaciones distribuidas prácticamente en todo el cerebro. Las principales estructuras que incluyen este sistema son: 1) neuronas corticales (de las áreas 4, 6, 9 y 12 de Brodman); - 2) los ganglios basales; 3) los núcleos ventral anterior, ventral lateral y medialis talámicos; 4) el núcleo subtalámico; 5) estructuras mesencefálicas como el núcleo rojo y la sustancia nigra; 6) núcleos reticulares protuberanciales y bulbares y 7) el cerebelo (Jung y Hassler, 1960).

Los ganglios basales son núcleos situados en la por

ción anterior del diencéfalo dentro de los que se incluye el núcleo caudado. En animales inferiores como en la rata, el núcleo caudado y el putamen se encuentran unidos llamándose entonces striatum.

La participación de los ganglios basales en la regulación de los movimientos se pone de manifiesto en los cuadros clínicos de hiperkinesia, akinesia, hipokinesia o de hipertonia que casi siempre se acompañan de la lesión o lesiones de alguna o varias de esas estructuras (Meyers, 1962). En forma más directa en los estudios experimentales realizados en animales, en los que se ha demostrado (Kennard, 1944) que la lesión del núcleo caudado, o del putamen, o del globus pallidum combinadas con la lesión de la porción anterior de las áreas corticales, en el mono, produce defectos motores parecidos a los que se presentan en el hombre.

Lidell y Phillips (1940) describen que en gatos, consecutivamente a lesiones unilaterales del NC y de la corteza cerebral rostral aparece una hipertonia flexora ipsilateral, además de hipertonia extensora contralateral. Estos efectos se ponían claramente de manifiesto cuando los sujetos eran levantados del piso. Mettler (1945a) produjo, en monos hiperactivos, lesiones bilaterales del NC y de la corteza cerebral rostral al área 4. Los resultados que reportó fueron de un aumento en la hiperkinesia ambulatoria y de una tendencia aumentada a trepar.

Por otro lado, la estimulación eléctrica del NC produce rotación contralateral de la cabeza y desplazamiento del cuerpo del animal en forma de círculo (Buchwald y Erwin, 1957; Schreiner, 1958; Stevens, Kim y Mc Lean, 1961).

También se ha reportado que la estimulación eléctrica del NC, además de la rotación contralateral de la cabeza, produce flexión de las extremidades contralaterales (Forman y Ward, 1957).

Además de los movimientos producidos por la estimulación eléctrica del NC existen reportes en los que se demuestra que efectos similares han sido obtenidos por la aplicación tópica en el NC de sustancias químicas. Por ejemplo, White y Himwich (1957), al inyectar en el núcleo caudado, de

conejos diisopropilfluorofosfato, observaron que los animales caminaban describiendo círculos en sentido opuesto al del sitio de la inyección. Ellos también estimularon selectivamente el NC encontrando resultados similares a los de la inyección de la sustancia antes mencionada.

Que la participación del NC en la regulación de movimientos es más compleja, se pone de manifiesto en la serie de trabajos de Ritcher y Hines (1938); Mettler (1945a); Rosvold y Delgado (1956); Davis (1958); Dean y Davis (1959) y Thompson (1959), que describen que consecutivamente a su lesión hay exageración de la actividad motora, lo que sugiere que el NC ejerce también influencias inhibitoras y no sólo facilitadoras sobre la actividad motora.

Además. Mettler, Addes, Lippman y Culler (1939); Shreiner (1958); y Laursen (1962b) describen que la estimulación eléctrica del NC produce la inhibición de una respuesta motora condicionada.

Estos resultados no han permitido establecer conclusiones definitivas debido a que otros autores, por ejemplo Wang y Akert (1962), Kennard (1944), y Wilson (1914), Rioch y Brenner (1938), describen que las lesiones del cuerpo estriado tienen muy poco efecto aparente, si es que alguno, sobre la conducta motora general de los animales de experimentación.

Ruch (1966) menciona: "... (I) los ganglios basales de alguna manera modulan la actividad de las áreas motoras primarias, ya sea por la acción directa sobre ellas o por convergencia en niveles inferiores, y (II) que las áreas motoras anteriores y los ganglios basales actúan sinérgica, pero independientemente, para modular las descargas del área motora primaria".

7. DATOS QUE INDICAN QUE EL NC PUEDE CONSIDERARSE COMO PARTE DEL SISTEMA POLISENSORIAL.

A. El sistema polisensorial.

Este sistema está constituido por el conjunto de estructuras situadas en la porción medial del tallo cerebral y parte del diencefalo.

El nombre de sistema polisensorial se debe a que en dichas estructuras es posible registrar cambios eléctricos (potenciales provocados) por la aplicación de estímulos de diferentes modalidades sensoriales, propioceptivas, auditivas, visuales, olfatorias e inclusive simpáticas y vagales.

Una de las principales partes de este sistema es la formación reticular, la que está constituida por un conjunto de núcleos neuronales formados primordialmente por neuronas pequeñas y medianas con cilindroeje corto y ramificado, por lo que en conjunto parece ser un retículo. La formación reticular está rodeando a los núcleos sensoriales del tálamo y a otras estructuras como el núcleo rojo, la substancia nigra y también forman parte de ella algunos núcleos hipotalámicos y mesencefálicos diferenciados que deben ser considerados como probables extensiones especializadas de la misma. (Allen, 1923; reportado por French, 1960).

a) Funciones en las que participa.

La formación reticular interviene en forma muy importante en el control de muchas funciones viscerales tales como la respiración, la frecuencia cardíaca, el tono vasomotor y la secreción gastrointestinal además de otras funciones como de la termorregulación y el control neuroendócrino.

Recientemente se han obtenido datos que permiten establecer que la formación reticular interviene en tres funciones neurales más generales:

1. Se sabe que participa de manera fundamental en la reacción del despertar y en el mantenimiento de la vigilia, tanto de necesidad como de elección.

2. Ejerce influencias facilitadoras o inhibitoras sobre las funciones motoras tanto fásicas como tónicas.

3. También es capaz de modificar la recepción, la conducción y la integración de todas las señales sensoriales a tal grado que aparentemente las señales no rechazadas son "percibidas", mientras que otras muchas no ingresan al sistema nervioso central (French, 1960).

Otras conexiones que deben mencionarse en este trabajo son las existentes entre la formación reticular y el ce-

rebelo y los ganglios basales (French, 1960).

b) Potenciales Provocados.

"Se entiende por potencial provocado el cambio eléctrico detectable en cualquier parte del cerebro en respuesta a la estimulación deliberada de los receptores sensoriales, - de un nervio sensorial, o de cualquier punto de la vía sensorial. Sin embargo, más tarde se extendió esta definición para incluir cualquier cambio eléctrico relacionado con un estímulo específico aplicado en cualquier parte del S.N.C.

Los potenciales provocados difieren de los llamados cambios eléctricos espontáneos en muchos aspectos, principalmente los siguientes: 1) Guardan una relación temporal precisa con el inicio del estímulo. Es decir, tienen un período de latencia definido, determinado por la distancia de conducción entre el punto de estimulación y el punto de registro, y la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos; el retardo sináptico y el número de sinapsis involucradas. En un sistema dado la latencia es generalmente fija y consistente - bajo condiciones experimentales similares. 2) Tienen características definidas de amplitud y forma de acuerdo con el sistema específico de que se trate. Lo cual es más o menos predecible y reproducible bajo condiciones similares. 3) Comúnmente aparece en una área circunscrita del sistema nervioso central donde el tejido activo está localizado.

Por otro lado, para aceptar una respuesta como un potencial provocado se requiere el conocimiento de la existencia de conexiones anatómicas entre el sitio de estimulación y el punto de registro, aunque esto no siempre se puede cumplir por falta de métodos histológicos adecuados que permitan la identificación de las conexiones "funcionales".

Los potenciales provocados por la estimulación deliberada de los nervios sensoriales se localizan claramente en algunas estructuras del sistema nervioso central, de tal manera que los potenciales provocados representan una herramienta muy útil para la investigación de las proyecciones de las vías sensoriales, tanto subcorticales, como corticales" - (HSIANG-TUNG CHANG, 1959).

c) Potenciales Provocados en el NC.

El núcleo caudado, descrito como parte del sistema motor, en la subdivisión estriada (Jung y Hassler, 1960), parece tener otras conexiones anatomofuncionales que permiten postular que participe en otras funciones reguladoras que no se le reconocen en la actualidad. Por ejemplo en la regulación aferente. Así, en el NC pueden registrarse potenciales provocados por estímulos auditivos, visuales, olfatorios y somáticos (Albe-Fessard, Oswaldo Cruz y Rocha-Miranda, 1960a). Es más, Albe-Fessard et al (1960b) describió que al hacer registros de unidades en el NC, una misma neurona respondía a los estímulos visuales, a los somáticos y a los auditivos, así como también a la estimulación de la corteza cerebral, del núcleo centromediano del tálamo y de la formación reticular.

También Laursen (1961) registró en preparaciones de "encéphale isolé" (sección del tallo cerebral a nivel bulboespinal), y en otras usando cloralosa, potenciales en el NC consecutivamente a la aplicación de choques eléctricos en la corteza cerebral de gatos.

Que estas conexiones no son secundarias, es decir eferentes cortico-caudadas, se pone en evidencia por los trabajos de Encabo y Buser (1964) quienes describieron que después de quitar casi toda la neocorteza a los animales de experimentación, los potenciales provocados en el NC por la estimulación sensorial no se eliminaban. Sin embargo, al modificar la excitabilidad de alguna de las áreas de proyección sensorial cortical (visual o auditiva), aumentándola (por la aplicación de estriquina) o disminuyéndola (aplicando KCl o por enfriamiento), los potenciales provocados en el NC aumentaban o disminuían en amplitud en cada caso, para cada modalidad sensorial específica (visual o auditiva).

Los trabajos de Albe-Fessard et al (1960b) han sido confirmados por Sedwick y Williams (1967b) quienes registraron en el NC respuestas similares estimulando eléctricamente los nervios sensitivos de las extremidades, o con estímulos fóticos o con auditivos o también estimulando la corteza cerebral. Además reportan la convergencia sobre una unidad ante la estimulación de los nervios sensitivos de las cuatro extre

midades.

Continuando el estudio de las conexiones crotico-caudadas se ha encontrado que éstas son amplias y con diferentes áreas. Por ejemplo: Butkhusi (1965) registró potenciales provocados en la cabeza del NC al estimular eléctricamente:

1. Areas de la corteza sensitivo-motora; la porción anterior y la posterior de la circunvolución lateral y de la circunvolución suprasilviana, además de la parte anterior de la circunvolución ectosilviana, y

2. Areas cutáneas contralaterales.

También describió que los potenciales provocados en el NC por la estimulación cutánea se aumentaban si simultáneamente se estimulaba a bajas frecuencias las áreas corticales y en cambio disminuían al estimular las áreas corticales con altas frecuencias.

En el mismo año, 1965, Rocha-Miranda, basado en los resultados encontrados al estimular eléctricamente la región cortical cerebral anterior y registrar las respuestas correspondientes en la cabeza y en el cuerpo del NC postula que cuando menos una fracción de la población neuronal estudiada se conecta por medio de fibras de pequeño diámetro.

Por otro lado, al estimular con bajas frecuencias o con choques únicos los núcleos talámicos, exceptuando la porción ventral del núcleo centromediano, se obtuvieron en el NC dos tipos de potenciales, uno de los cuales podía ser bloqueado por la estimulación con altas frecuencias de la formación reticular mesencefálica, o por la decorticación, mientras que el otro no era alterado por ninguna de estas manipulaciones. Estos estudios sugieren que el potencial más lábil depende de la actividad de la corteza cerebral, mientras que el más estable es producido a través de una proyección directa del tálamo al NC (KAJI, IZUMI y BABA, 1968).

En resumen, los estudios anteriormente descritos indican que el núcleo caudado está conectado a los sistemas sensoriales por intermedio del sistema polisensorial (formación reticular y núcleos talámicos inespecíficos) o bien podría decirse que forma parte del sistema polisensorial. Indican además los abundantes conexiones cortico-caudadas que pueden mo-

dificar las respuestas provocadas lo que posiblemente suceda durante la regulación de la información aferente.

d) Efectos de la Estimulación Eléctrica del NC sobre los potenciales provocados.

Una parte muy importante del estudio de las relaciones dinámicas del NC es la que se refiere a la influencia que ejerce sobre los potenciales provocados en otras estructuras.

Un estudio bastante completo, en esta dirección, - fué realizado por Demetrescu y Demetrescu (1962). Encontraron que los potenciales auditivos, visuales y somestésicos registrados en las áreas corticales primarias y de asociación - (circunvolución marginal, circunvolución ectosilviana, III - área de Tuntuzi, y en el surco cruciate) eran inhibidos por la estimulación del NC. Los experimentos fueran realizados en preparaciones de "cerveau isolé" o en animales con una lesión electrolítica de la formación reticular, o con anestesia ligera; en éste último caso repotan que en ocasiones la estimulación eléctrica del NC puede producir un doble efecto: primero de facilitación seguido de inhibición. La acción facilitadora era bloqueada al lesionar la formación reticular, por lo cual los autores proponen que los efectos activadores parecen estar mediados por la formación reticular mesencefálica.

Por otra parte, Krauthamer y Albe-Fessard (1965), - reportaron que la estimulación de la porción dorsolateral de la cabeza del NC disminuye la magnitud de los potenciales provocados por estímulos visuales, auditivos y somestésicos en las áreas corticales de asociación. Además, describen que este efecto inhibitorio era bloqueado por la inyección intravenosa de estriquina lo que permite postular que el efecto ejercido es el resultado de una inhibición postsináptica. También proponen que esta inhibición se lleve a cabo a nivel subcortical ya que se pueden obtener los mismos efectos después de la hemidecorticación de los sujetos de experimentación.

Es indiscutible que el NC interviene en la regulación de la información que llega a los sistemas polisensoriales. Esto fué demostrado por Krauthamer (1963) al obtener la inhibición, por la estimulación eléctrica del NC, de los po-

tenciales provocados en la corteza de asociación (circunvolución suprasilviana), en el núcleo centromediano del tálamo y en la formación reticular del tallo cerebral (núcleo gigante-celularis) por la estimulación visual, auditiva y simestésica.

También reporta que un cierto número de unidades del núcleo centromediano fueron facilitados y no inhibidos por la estimulación del NC. Es posible que estas células excitadas sean interneuronas de la vía de inhibición estriatal. En ese mismo trabajo reporta que la inyección intravenosa de sulfato de estriquina (0.1 a 0.2 mg/kg) bloqueaba completamente la inhibición producida por la acción del NC, lo que parece apoyar la hipótesis de un mecanismo de inhibición postsináptica. Además, que la corteza no es el sitio donde se realice, o que intervenga primordialmente en este tipo de influencias inhibitorias ya que la hemidecorticación crónica o la aguda no bloquean dichas acciones. "El efecto de inhibición cortical, es así meramente un reflejo pasivo de un proceso subcortical activo" (Id.).

e) Potenciales Provocados por la Estimulación Eléctrica del NC.

Un número considerable de autores ha encontrado que la estimulación eléctrica del NC va seguida de la aparición de potenciales provocados en diversas estructuras del SNC.

Buchwald, et al (1961) encontró que ante la aplicación de un choque eléctrico único en la cabeza del NC se producía un tren de ondas de actividad rítmica con una frecuencia de 10-12 c/seg. en varias partes de la corteza cerebral (principalmente en las circunvoluciones sigmoideas anterior-contralateral anterior homolateral y en las posteriores y en casi toda la neocorteza; en casi todo el tálamo, en el NC contralateral y en el septum).

Seguendo estos estudios, Heuser, et al (1961), después de hacer diferentes lesiones de las estructuras que separan al NC de algunos núcleos talámicos y del globus pallidum, propone un circuito el "caudate loop" (tálamo-caudado-núcleo ventral anterior) en el cual se modifica la información aferente a la corteza cerebral. Ya que la frecuencia de los im-

pulsos eferentes del NC tienden a ser bajas, y que la estimulación eléctrica del NC también a bajas frecuencias produce una inhibición electrográfica y conductual, propusieron que las modificaciones mediadas por este circuito sean de naturaleza inhibitoria. Además encuentran que estimulando eléctricamente el NC con altas frecuencias, se registra una desincronización cortical. Esto último ya había sido reportado por Shimamoto y Verzeano (1954).

Para algunos autores (Laursen, 1961a; Laursen, 1961b; Laursen, 1963a; Laursen, 1963b; Goldring, et al 1963) estos efectos serían debidos a la propagación de los estímulos hasta la cápsula interna; sin embargo, en estudios posteriores, Buchwald et al (1964), y Horvat et al (1964) demuestran que esas dos estructuras (NC y cápsula interna) provocan potenciales en la superficie cortical dorsolateral, junto al "cruciate sulcus" (principalmente en la circunvolución sigmoidea anterior), ipsilateral y contralateral a los electrodos de estimulación y en la región límbica anterior subyacente al "cruciate sulcus" en la superficie medial de la corteza con diferentes características, postulando que los impulsos siguen vías diferentes.

Sedwick y Williams (1967a) registraron potenciales provocados en la mitad rostral de la oliva inferior al estimular eléctricamente el NC y además sus datos permiten postular que esta vía "caudato-olivar" es del tipo excitadora.

Fox y Williams (1968) describieron dos tipos de potenciales provocados en la corteza cerebelosa por la estimulación eléctrica del NC. Uno era de corta latencia (4-6 mseg) y se distribuía uniformemente en toda la substancia gris, y el otro de mayor latencia (12-17 mseg). Este último desaparecía después de la lesión de la oliva inferior.

Ellos concluyen que la respuesta de corta latencia era debida a la activación por medio de las fibras musgosas (Cajal, mencionadas por Arana y Rebollo 1967) y la de latencia mayor a la activación por medio de las fibras trepadoras (Id). Estas respuestas solamente pudieron ser obtenidas por la estimulación de la parte lateroventral del NC.

Nestianu, Bonciocat y Daneliuc (1967); reportaron -

que la aplicación de un pulso eléctrico en la cabeza del NC produce la inhibición de la actividad espontánea en el 60% de las neuronas de la corteza somato-sensorial estudiadas. Este efecto fue descrito previamente por Spehlmann, Creutzfeldt y Jung en 1960. Estos reportaron que al aplicar choques únicos o iterativos al NC y registrar la actividad espontánea de la corteza motora en gatos (*encéphale isolé*), se inhibía esta última en un 90% de las unidades estudiadas.

Otra estructura cuya actividad eléctrica fue modificada al estimular el NC es el hipocampo. Tanto la amplitud como la frecuencia de su actividad eléctrica pudieron ser variadas estimulando al núcleo caudado con una frecuencia de 120 c/seg. La variación de la frecuencia consistió en un aumento de 2.5 a 5 c/seg. (Tokizane, Kawakami y Gelhorn, 1957).

Costin et al (1963) también encontró modificaciones en la actividad hipocámpica espontánea y provocada por la estimulación eléctrica del NC. La estimulación de esta estructura produce en el hipocampo potenciales lentos de sincronización. Ahora que ésta misma estimulación, consecutiva a la excitación hipocámpica aumenta la postdescarga del hipocampo. En este mismo trabajo se postula que el NC, en el conejo, normalmente tiene un papel importante facilitador de las postdescargas del hipocampo.

Otro aspecto interesante en el estudio de los efectos de la estimulación del NC es el que estudiaron Rakic, Buchwald y Wyers (1962). Ellos inyectaron tópicamente en la cabeza del NC sulfato de eserina y consecutivamente a la estimulación eléctrica de ésta estructura produjo una actividad electroconvulsiva en la neocorteza, en el tálamo y en el hipocampo. Postularon que la reducción del contenido de colinesterasa está relacionada con la pérdida de las acciones "inhibidoras" y que la alta concentración de colinesterasa en el NC permite que se manifiesten estas respuestas inhibitoras e impiden la aparición de actividad convulsiva. Sin embargo, estos resultados también pueden interpretarse en el sentido de que la acetilcolinesterasa al destruir la acetilcolina disminuye las influencias facilitadoras; por lo tanto la eserina aumentará las influencias facilitadoras.

f) Efectos Conductuales de la Estimulación Eléctrica o de la Lesión del NC.

La estimulación de la cabeza del NC produjo estados parecidos a los del sueño, en gatos; estos animales se tornaban inactivos, presentaban miosis y decrecía la frecuencia respiratoria. Había un déficit marcado en la propiocepción y era más acentuado en el lado contralateral al de la estimulación (Akert y Anderson, 1951; Forman y Ward, 1957).

En otro grupo de experimentos en los que se estimulaban algunas áreas corticales y subcorticales, de las cuales el NC era una de las más importantes, y se registraba la actividad eléctrica cerebral se encontró que esta era típica de la que aparecía durante el sueño, en el mono y en el hombre. La "somnia" aparecía primero y era más aparente en los registros de las áreas subcorticales que en las áreas corticales (Jefferson, G., 1958).

Gybels et al (1967) reporta que después de producir pequeñas lesiones electrolíticas uni y bilaterales en la cabeza del NC de gatos, estos presentaban alteraciones en la conducta motora adaptativa (movimientos hacia el lado de la lesión, posturas catatónicas, hipokinesia, tropiezos con objetos que estaban en su camino). Estas deficiencias se ponían de manifiesto cuando los sujetos eran confrontados con situaciones de adaptación motora compleja. Ellos interpretaron estos resultados en términos de alteraciones en la integración sensitivo motora.

Metzler et al (1957) establece que el "síndrome estriatal" se caracteriza por: (1) un déficit de la capacidad adaptativa del animal; (2) desordenes en las funciones metabólicas y (3) alteraciones de patrones motores y de la percepción.

Akert y Andersson (1951) concluyen en sus trabajos que el NC tiene un papel importante en la regulación propioceptiva.

8. EL NC COMO PARTE DEL SISTEMA LIMBICO.

La mayor parte del sistema límbico está compuesto -

de dos anillos de corteza límbica y de núcleos subcorticales asociados. El anillo interno incluye parte de la formación hipocámpica y es llamado arquipalium. También incluye a estructuras con conexiones olfatorias (el tubérculo olfatorio, la corteza prepiriforme, los núcleos corticomediales de la amígdala) y a ciertas estructuras y áreas que están conectadas con el tálamo y el hipotálamo, principalmente el área entorrinal y el hipocampo. El anillo exterior o mesopalio está formado por la circunvolución del cíngulo, la corteza orbito-insulotemporal y el presubiculum. Dos importantes masas subcorticales, los núcleos septales y los núcleos basolaterales de la amígdala están asociados con el mesopalio. Las proyecciones eferentes del mesopalio pasan a través de los centros subcorticales principalmente a través del estriado (Ruch, 1966).

Otras estructuras asociadas con el sistema límbico son los núcleos talámicos anterior y de la línea media, y parte de los ganglios basales (MacLean, 1959).

Funcionalmente, este sistema está relacionado con la regulación de respuestas de tipo visceral (salivación, cambios en la frecuencia respiratoria, movimientos de deglución, masticación, midriasis, piloerección, etc.) y vascular, y con respuestas de tipo "emocional" (ataque, bufidos, protusión de las garras, etc.). Ruch, 1966.

Delgado (1964) en lugar de aceptar una sola área del cerebro como la única o principal estructura responsable de las emociones en general, o de una emoción única, propone la existencia de una constelación de varios grupos neuronales probablemente localizados en diferentes partes del cerebro, los cuales tienen influencias "positivas" y "negativas" sobre diferentes aspectos de cada emoción.

En un estudio acerca de los efectos producidos por la lesión del NC Dean y Davis (1959) reportan conductas de hiperactividad, pérdida de afecto, falta de interés hacia el medio ambiente, un aumento en la tolerancia a la frustración, y pérdida de la memoria reciente.

Por otra parte, la estimulación eléctrica del NC en animales agresivos (mono, toro) tiene como consecuencia el

que estos animales se tornen dóciles, de tal manera que el experimentador puede acercárseles y acariciarlos. Aquella estimulación no producía reacción de depresión, de adinamia ni de estupor (Delgado, 1964).

En un interesante estudio acerca del comportamiento social en una colonia de monos, Delgado (1963), al estimular eléctricamente la cabeza del NC del "mono-rey", que era agresivo y defendía su territorialidad, este sujeto perdía completamente esta conducta para tornarse pasivo.

En pacientes humanos con lesiones en el NC se han descrito las siguientes conductas: inestabilidad de la expresión emocional, sin ser necesariamente acompañada de una emoción apropiada (rien o lloran fácilmente sin una causa aparente) (Crosby, Humphrey y Lauer, 1962).

BIBLIOTECA CENTRAL
U. N. A. M.

CAPITULO III

DATOS HISTOQUIMICOS DEL NC

Existen datos que indican que sustancias que se encuentran en mayor concentración en el NC pudieran ser los mediadores químicos de la transmisión sináptica en dicha estructura. Estos datos son fundamentales para el presente trabajo, ya que en la parte experimental del mismo se trata de modificar la acción específica de algunas de estas sustancias.

1. ACETILCOLINA (AC)

El núcleo caudado contiene grandes cantidades de AC (Mc Intosh, 1941; Hebb, et al 1964), y de colinacetilasa - - (Feldberg y Vogt, 1948; Hebb y Silver 1956), así como de acetilcolinesterasa (Burgen y Chipman, 1951).

Se han realizado estudios en los que se midió la cantidad de AC liberada por el NC después de la estimulación eléctrica de este núcleo y de la circunvolución sigmoidea anterior. Los resultados sugieren la existencia de procesos sinápticos colinérgicos (Mitchel y Szerb, 1962; McLennan, 1964).

Más recientemente, Portig y Vogt (1969) encontraron que la estimulación sensorial periférica (auditiva o eléctrica) o de ciertas áreas cerebrales producía un aumento en la liberación de la AC en el NC.

Mc Lennan y York (1966) describen que la aplicación iontoforética de AC en algunas de las neuronas del NC es seguida de un aumento de la frecuencia de los potenciales de acción, y en otras, de la disminución de los mismos. Tanto los facilitadores como los inhibidores podían ser bloqueados por la aplicación iontoforética de atropina. Aparentemente existe una distribución topográfica diferente de las neuronas que son excitadas por la AC, de las que son inhibidas por la misma sustancia.

2. DOPAMINA.

El NC es una de las estructuras cerebrales que tiene la más alta concentración de dopamina. "In Vivo" e "In Vitro", se ha encontrado que la DOPA es bastante activa para convertir la tirosina en catecolaminas (Mc Geer, et al 1963; Masuoka, Schott y Petriello, 1963).

En el humano se ha encontrado que la cabeza del NC contiene ácido homovinílico $1.92 \pm 0.5 \mu\text{g/g}$, y el cuerpo $1.57 \pm 0.18 \mu\text{g/g}$ Hornykiewicz, Lisch y Springer, 1968), las que comparativamente parecen ser concentraciones altas. Esta sustancia es un derivado de la dopamina (Id.).

Se sabe que la dopamina (resultados sin publicar de Hornykiewicz, mencionados por Hornykiewicz et al 1968) está repartida uniformemente en todo el cuerpo estriado. Fibras que contienen dopamina se encuentran presentes en la cápsula interna dirigiéndose en sentido rostral hasta alcanzar el cuerpo estriado. Se supone que estas fibras "dopamínicas" se originan en la sustancia nigra (Id). Lo cual fué comprobado por Poirier y Sorkes (1965) ya que al producir lesiones en la sustancia nigra. el nivel de dopamina disminuyó en el NC en un 20% de su contenido normal. Además, también observaron una disminución del 40% en la concentración de norepinefrina en el mismo NC (estudio realizado en monos).

También Faull y Laverty (1969) reportan que después de las lesiones en la pars compacta de la sustancia nigra, se produce una considerable reducción en la concentración de dopamina en el cuerpo estriado. Lesiones en otras estructuras (N. ventromedial del tálamo) no produjeron este efecto.

En estudios clínicos, Barbeau, Murphy y Sorkes (1961) encontraron que la concentración de dopamina excretada por la orina en pacientes parkinsonícos, está muy por debajo de los niveles normales.

Para concluir este punto debe mencionarse un trabajo de McLennan y York (1967), en el que postulan la hipótesis de que la dopamina pueda actuar como un transmisor sináptico inhibitorio, al encontrar que la aplicación iontoforética de esa sustancia en neuronas del NC produce, principalmente, una depresión en su descarga (60% de las neuronas estudiadas), y excitación en un número menor (9% de las neuronas estudiadas).

3. ADRENALINA Y NORADRENALINA.

En la literatura se encuentran datos que demuestran que la estimulación de algunas estructuras del Sistema Nervioso Central usando adrenalina o noradrenalina, puede producir efectos contrarios. Por ejemplo Rothballer (1957) encontró -

que la microinyección de adrenalina en la formación reticular, produce una excitación del S.N.C. Resultados similares fueron reportados por Dell, et al (1954) al encontrar una acción excitadora de la adrenalina sobre las neuronas de la formación reticular.

Por otra parte, Midrio y Zatti (1961) reportaron que en perros con rigidez de descerebración, la adrenalina inyectada directamente en la formación reticular disminuía la hipertonia muscular.

Existen evidencias de que en la médula espinal la adrenalina produce inhibición, así McLennan (1961) describió que la aplicación intravenosa de adrenalina (100-400 μ g) abolía completamente el reflejo rotuliano. Este efecto tenía una latencia menor de 4 minutos.

Después de hacer una sección de la médula espinal, Anden, et al (1964) encontraron que después de dos días el nivel de la noradrenalina decrecía en las porciones que quedaban por debajo del corte, y este efecto era muy claro después de 9 días. En contraste, desde el punto de vista conductual, consecutivamente a la lesión hay un incremento de las respuestas reflejas hiperreflexia. Lo que parece indicar que la adrenalina en la médula espinal tiene funciones de "inhibición" de las respuestas reflejas.

También ha estudiado el efecto de las catecolaminas sobre algunos reflejos condicionados. Kalyuzhnyi (1964) describió que la aplicación directa de 10 - 15 μ g de noradrenalina en el hipotálamo dorsal de conejos, produce cambios en los reflejos condicionados alimenticios y en los defensivos. Estos cambios podían subdividirse en tres fases de duración aproximada de 30 min. cada una; en la primera hay predominancia y facilitación de las reacciones defensivas con inhibición de las reacciones alimenticias; en la segunda predomina la facilitación de los reflejos alimenticios con inhibición de los reflejos defensivos y en la tercera nuevamente predominan las reacciones defensivas. Con mayores dosis de 20 - 30 μ g de noradrenalina se obtuvo lo siguiente: 1a. fase: predominio de las reacciones defensivas (30'); 2a. fase: pérdida total de los reflejos condicionados y de los incondicionados.

con depresión generalizada de las funciones del S.N.C. (30'). En los siguientes 30' recuperación de los reflejos condicionados. Brust Carmona, et al (1967) estudiaron el efecto de la microinyección de adrenalina en el NC sobre una respuesta condicionada de inhibición motora, encontrando que al aplicar esa sustancia había un aumento en las respuestas de inhibición motora de los sujetos.

Las concentraciones de éstas sustancias en el NC son extremadamente bajas. Existe una relación de 6:1 entre la cantidad de noradrenalina y la de adrenalina. Por ejemplo, en el NC del perro se encontraron 0.06µg de noradrenalina (Vogt, 1964).

4. ACIDO GAMA AMINO BUTIRICO (GABA).

Recientemente ha sido postulado que el GABA es un transmisor inhibitor en la sinapsis neuromuscular del cangrejo (acocil) (crayfish) (Otsuka, et al 1966). Otros investigadores también lo han propuesto como un agente inhibitor a nivel del sistema nervioso central (Iwama y Jasper, 1957; - - Krnjević, Randić y Straughan, 1966). En otro estudio, Mitchel y Srinivasan (1959) observaron un aumento en la liberación de GABA de la superficie del cerebro durante la inhibición cortical, apoyando así la hipótesis de que el GABA sea un transmisor sináptico inhibitorio.

Baxter y Roberts (196) encontraron en el NC de ratas una concentración de GABA de 0.031 mg/g de tejido.

5. SEROTONINA.

Las concentraciones de estas sustancias encontrada en el NC en diferentes especies son las siguientes:

En perros y gatos: 0.72 + 0.2 ug/g (Bogdanski, - - Weissbach y Udenfiend, 1957).

En humanos: 0.27 ug/g (Bertler, 1961).

CAPITULO IV

PARTICIPACION DEL NC EN LOS PROCESOS RESPONSABLES DEL APRENDIZAJE

Existen reportes experimentales que sugieren la participación del NC en la adquisición y en el mantenimiento de cierto tipo de respuestas aprendidas. El mayor número de estos trabajos se refiere a estudios de las lesiones producidas en el núcleo caudado y sus efectos sobre el aprendizaje.

Por ejemplo, se ha encontrado que las lesiones directas (electrolíticas) o indirectas (por degeneración de fibras al lesionar la corteza frontal), en el NC produce un cuadro parecido al "síndrome del lóbulo frontal" (Ruch y Shenkin, 1943; Ritcher y Hines, 1938; Davis, 1951; Rosvold y Delgado, 1956; Battig, Rosvold y Mishkin, 1960). Este síndrome consiste en: (1) aumento de la actividad motora y (2) déficit en la prueba de respuesta retardada (French, 1959).

Por otra parte, Dean y Davis (1959), hicieron un estudio en monos a los que entrenaron para ejecutar una prueba de respuesta retardada y confirmaron los trabajos de Rosvold y Delgado (1956), encontrando que las lesiones bilaterales del NC producen una pérdida de las habilidades específicas aprendidas, mientras que las lesiones unilaterales del caudado producen una pérdida parcial bien definida de las habilidades de respuesta retardada. Ellos concluyen que las intervenciones en el NC impiden la memoria de eventos recientes.

Thompson (1959); Thompson y Mettler (1963) lesionaron el NC después de hacer ablaciones de la corteza frontal dorsolateral y observaron sus efectos sobre un tipo de condicionamiento de prevención, encontrando que después de las lesiones en el NC se producía un déficit marcado y permanente de la respuesta aprendida antes de la lesión.

En otra investigación en la que se empleó la técnica de efectuar lesiones combinadas de diferentes estructuras del SNC, se encontró que al efectuar lesiones electrolíticas en ambos núcleos caudados de ratas se producía una pérdida de la respuesta aprendida (esta consistía en apretar una palanca y recibir un reforzamiento) siguiendo un esquema de condicionamiento de razón es decir un número determinado de apretones por un reforzamiento, cosa que no ocurrió con los sujetos a los que se les destruyó la corteza frontal. Además, en ratas con lesiones previas de la corteza, que habían alcanzado el -

criterio de condicionamiento establecido por los autores, perdían temporalmente dichas respuestas adquiridas, consecutivamente a la lesión del NC, en contraste con los Ss que alcanzaron el criterio después de la lesión del NC y se les lesionaba posteriormente la corteza frontal no mostraron cambios en este tipo de aprendizaje (Schmaltz e Isaacson, 1968).

En 1963, Chorover y Gross encontraron que ratas con lesiones electrolíticas de ambos NC tenían un déficit significativo en la adquisición y en el mantenimiento de una respuesta condicionada de alternación espacial, en comparación con ratas íntegras o con lesiones en la corteza cerebral "posterior". Sin embargo, no encontraron diferencias en el aprendizaje de la respuesta correcta en un laberinto, entre las ratas con lesiones en el NC y un grupo control (íntegras). Pero las ratas lesionadas en la corteza cerebral si presentaron un número significativamente mayor de errores que las ratas - controles.

Coronado, et al (1967) reportaron que los gatos que habían adquirido un aprendizaje que implicaba la inhibición de una respuesta motora específica, dicho aprendizaje se abo-
lía consecutivamente a la lesión electrolítica de la cabeza - del NC. También describieron que las lesiones del NC efectua-
das antes de la adquisición de la "inhibición condicionada", - impedían la obtención de ese aprendizaje en el mismo tiempo - que gatos íntegros.

Además, consecutivamente a la inyección tópica en - el NC de substancias anestésicas (prilocaina, novocaina), dis-
minuye el número de respuestas de inhibición condicionada, - mientras que la inyección de adrenalina hacía que aumentarán -
dichas respuestas. A su vez, todas estas manipulaciones no -
parecen afectar la respuesta condicionada motora, sino única-
mente la inhibición de esta actividad motora aprendida (Brust
Carmona, et al 1967).

En otro tipo de investigaciones se han encontrado - correlaciones entre varios tipos de aprendizaje y los poten-
ciales provocados en diversas estructuras del S.N.C. (Galambos y Sheatz, 1962; Galambos, et al 1956).

Grinberg (1970) reportó la aparición de un poten---

cial con características definidas en el núcleo caudado durante un proceso de condicionamiento instrumental. Dicho potencial empezaba a aparecer en las primeras etapas del condicionamiento, se mantenía constante los primeros días del condicionamiento y después disminuía un poco. El potencial tendía a desaparecer durante la extinción del condicionamiento.

Aquí mencionaremos a Knott, Ingram y a Correll - - (1962) quienes proponen que el NC es una parte de un sistema neural que tiene un papel en la retención de la conducta - - aprendida.

CAPITULO V

CONCEPTOS FUNDAMENTALES PARA EL PRESENTE TRABAJO

El presente trabajo se encaminó a estudiar un aspecto particular del amplio campo del aprendizaje; por lo tanto en éste capítulo se plantean algunos conceptos que permiten definir específicamente las condiciones estudiadas. Así, se empieza por mencionar algunas definiciones de aprendizaje, lo que se considera como un condicionamiento instrumental y cuándo se califica una respuesta como correcta o "acierto", y cuándo como incorrecta o "error". Como parece indudable que el "estado motivacional" del sujeto influye considerablemente en el aprendizaje también se hacen algunas consideraciones al respecto.

1. DEFINICION DE APRENDIZAJE.

En la literatura se pueden encontrar un gran número de definiciones del aprendizaje. Probablemente la siguiente engloba los conceptos establecidos por varios autores contemporáneos (Hunter, W.S., 1934; McGeoch e Irion, 1952; Munn, 1955; Thorpe, 1956; Wenger, Jones y Jones, 1956; Walker, 1968).

El aprendizaje representa los procesos duraderos que permiten a un sujeto modificar la forma de reaccionar a las sucesivas aplicaciones del mismo estímulo, lo que depende de una propiedad fundamental del S.N.C., la "plasticidad" (Konorski, 1948). Estos cambios plásticos pueden tener su fundamento tanto en los circuitos reverberantes (Lorente de Nó, 1938), como en los cambios sinápticos funcionales o morfológicos (Eccles, 1965).

En consideración a diferentes variables el aprendizaje ha sido subdividido en diversos tipos o formas. Una de estas subdivisiones es la que considera el grado de participación del sujeto en el proceso de aprendizaje y lo subdivide en aprendizaje "activo" y "pasivo" (Glickstein, 1965).

Quedan incluidos dentro de la categoría de participación pasiva los siguientes: la impronta, la habituación, y el condicionamiento clásico o Pavloviano.

Dentro de la categoría de la participación activa del sujeto, se incluyen: el condicionamiento operante o instrumental, el aprendizaje por ensayo y error, y el razonamiento.

to.

Para los fines de este trabajo es necesario extenderse un poco sobre las características básicas de los dos tipos de condicionamiento, el clásico y el instrumental.

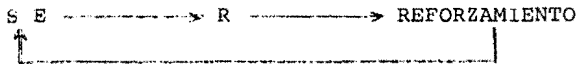
El proceso de condicionamiento clásico puede representarse en el siguiente diagrama:



Al presentársele al sujeto, repetidamente un estímulo condicionantes (EC), el cual no provoca una respuesta específica sino una de "exploración" o reflejo de orientación (RO) antecediendo a un estímulo incondicionado (EI) el cual si provoca una respuesta específica o incondicionada (RI), llegará un momento en el que la sola presencia del EC provocará la aparición de la respuesta específica (respuesta condicionada. RC). (Pavlov, 1927).

En este proceso el sujeto no actúa sobre su medio ambiente para modificar la presentación del EI, que también es llamado reforzamiento (comida, choque eléctrico, etc.). Además, las respuestas producidas por el sujeto generalmente son de carácter reflejo (salivación, miosis, flexión de alguna extremidad, etc.).

Se puede representar esquemáticamente el condicionamiento instrumental en la siguiente forma.



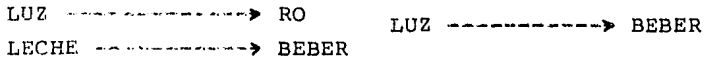
Este esquema nos indica que el sujeto dará una respuesta específica (R) ante una situación experimental (SE) de terminada o ante un patrón de estímulos, y únicamente después de haber efectuado la respuesta correcta (acierto) recibirá un reforzamiento.

Otra diferencia fundamental entre éstos tipos de aprendizaje es que en el condicionamiento clásico es necesario presentar primero el estímulo reforzante (EI) para que el

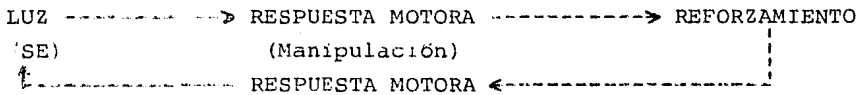
sujeto de una respuesta (RI), mientras que en el instrumental, el sujeto debe dar primeramente una respuesta para poder recibir una recompensa (Woodworth y Shlosberg, 1964).

Ahora bien, se puede considerar que en los experimentos que se describen en ésta tesis se trabajó con ambos tipos de condicionamiento, ya que en las primeras etapas (ver método) se estimulaba fóticamente (EC) a los sujetos e inmediatamente después, independientemente de la respuesta del gato ante ésta estimulación, se le presentaba cierta cantidad de leche (EI). Dado el estado motivacional del animal, su respuesta era la de beber la leche (RI).

Conforme aumentaba el número de asociaciones EC + EI, llegaba un momento en el que la sola presentación de la fotoestimulación, provocaba la conducta de lamer el recipiente en el que aparecería la leche (RC).



En las etapas posteriores del condicionamiento, la distancia de la plataforma en la que el animal debía permanecer y el bebedero aumentaba de tal manera que ante la aparición del patrón de estimulación luminosa (SE), el animal respondía caminando hasta el bebedero (R), y solamente después de que desarrollaba ésta operación recibía su recompensa, y no recibía otra si no regresaba a la plataforma.



En éste caso entonces puede considerarse como un aprendizaje de tipo operante o instrumental.

Es pertinente aclarar que éste trabajo está más relacionado con los mecanismos responsables del aprendizaje de condicionamiento instrumental ya que el manejo de las variables independientes (McGuigan, 1968) fué hecho una vez que los sujetos habían alcanzado el criterio de éste tipo de

aprendizaje (ver método). Por lo tanto, los resultados que se presentan son referidos a modificaciones en el aprendizaje instrumental.

2. MOTIVACION.

Un motivo puede definirse como algo que incita al organismo a la acción o que mantiene o da dirección a la acción una vez que el organismo ha sido excitado (Hilgard, 1962).

Es bien sabido que los estados de motivación pueden alterar el proceso de aprendizaje (Walker, 1968; Hilgard, 1966; Hilgard y Marquis, 1969) y en un momento dado pueden acelerarlo o retardarlo. En el presente trabajo se trató de mantener constante el factor motivacional del hambre en la siguiente manera:

Durante cada sesión experimental los sujetos bebían entre 75 y 95 ml. de leche. Diez minutos después de la sesión se les dejaba comer carne hasta que se saciaban, para ya no recibir alimento hasta la sesión del día siguiente. Este procedimiento se repetía más o menos a la misma hora para un mismo sujeto, diariamente, excepto los domingos.

Se tomó como un índice del grado de motivación (hambre) de los animales la latencia con que respondían a los estímulos que se les aplicaban (ver método), y se encontró que esa latencia era muy poco variable para cada animal, lo que sugiere que el grado de motivación fué más o menos constante para cada sujeto al efectuar los experimentos.

3. CONTROL DE OTRAS VARIABLES.

En la mencionada definición de aprendizaje se le da importancia a la situación experimental durante las pruebas, por lo cual, la temperatura, y la iluminación se mantuvieron constantes y el ruido ambiente se disminuyó considerablemente al hacer los experimentos en una cámara sónicoamortiguada.

También se reguló la duración de cada serie, el intervalo de tiempo entre cada serie y los intervalos de tiempo entre cada estimulación (ver método).

CAPITULO VI

SECCION EXPERIMENTAL

1. HIPOTESIS DE TRABAJO

Tomando en cuenta los siguientes hechos:

1. Que el núcleo caudado interviene en ciertos procesos de aprendizaje (Rosvold y Delgado, 1956; Dean y Davis, 1959; Thompson, 1959; Thompson y Mettler, 1963; Schmaltz e Isaacson, 1968; Chorover y Gross, 1963; Coronado, et al 1967; Brust-Carmona, et al 1967, etc.).

2. Que a muchos niveles del sistema nervioso algunas catecolaminas parecen tener efectos opuestos a las sustancias del tipo colinérgico (tomando de Best y Taylor, 1955).

3. Que aparentemente algunas catecolaminas intervienen en forma importante, a nivel del NC, en procesos de aprendizaje que involucran la inhibición de una respuesta motora, sin alterar las respuestas de "facilitación" motora (Brust-Carmona, et al 1967).

4. Que la aplicación iontoforética de acetilcolina en el NC produce la excitación de ciertos grupos de neuronas y que la atropina bloquea éste efecto (McLennan y York, 1966).

5. Que la estimulación sensorial produce la liberación de acetilcolina en el NC (Portig y Vogt, 1969).

Se postula en éste trabajo que la integración o la asociación de la que depende la manifestación de la RC se realice en el NC y que la activación de éstas neuronas se efectúe por un mecanismo de tipo colinérgico. Una forma de comprobar ésto es mediante el empleo de agentes bloqueadores de la actividad neuronal o de la transmisión sináptica. El KCl y anestésicos locales para el primer caso, y la atropina para el segundo.

Hipotesis. "LA APLICACION TOPICA DE KCl O DE ATROPINA EN LA CABEZA DEL NUCLEO CAUDADO TENDRA COMO RESULTADO UNA DISMINUCION EN EL NUMERO DE RESPUESTAS CONDICIONADAS CORRECTAS DE LOS SUJETOS QUE HAN ALCANZADO EL CRITERIO DE APRENDIZAJE".

2. MATERIAL Y METODO

a) Sujetos (Ss). Se emplearon 8 gatos, cuyos pesos

fluctuaban entre 2.0 y 3.5 Kg., sin considerar su sexo.

b) Material. Se utilizó una cámara sono-amortiguada cuyas medidas interiores son: 96 cm. de largo, 68 cm. de altura y 52.5 cm. de ancho. Dentro de la cámara existe un pasillo limitado por dos paredes de igual longitud que la de la cámara, de 20 cm. de altura y 30 cm. de ancho. El piso de este pasillo está a 4 cm. por arriba del piso de la cámara. En el extremo anterior de la cámara hay una puerta que tiene una ventana de vidrio polarizado, lo que permite al experimentador ver el interior, sin que los sujetos experimentales puedan ver hacia el exterior. En el pasillo se encuentra un recipiente de una capacidad máxima de 4 ml., colocado a 7 cm. de la puerta y 10.5 cm. de altura. Este recipiente está conectado a un dispositivo exterior que permite proporcionarle al animal una cantidad determinada de leche, y constante para cada caso (de 1.5 a 3 c.c.). Además, por debajo del piso del pasillo se encuentran dos fotoceldas, una colocada a 16 cm. y la otra a 41.5 cm. de la puerta. A nivel de estas fotoceldas el piso tiene una perforación de 1 cm. de diámetro, estas fotoceldas forman parte del sistema de registro de la conducta que se describe más adelante. Por último, a 57 cm. del extremo anterior del pasillo tenemos una plataforma que mide 19 x 21 x 2 cm.; la posición de la plataforma puede cambiarse, dependiendo de la situación experimental en un momento dado (ver adelante).

La cámara sonoamortiguada es iluminada por un foco de 15 watts colocado en el centro del techo. La ventilación de la cámara se realiza a través de dos tubos: uno que permite la entrada de aire comprimido a baja presión, y el otro la salida. Además, este sistema permite mantener la temperatura de la cámara en $23^{\circ}\text{C} \pm 2$, y produce un ruido de fondo constante (Figura 1).

c) Criterios para aceptar una respuesta como "acierto" o como "error". Decisión de cuándo el sujeto había adquirido el aprendizaje. Se consideró que los sujetos tenían una respuesta acertada cuando, después de darle el patrón de estimulación (4 destellos luminosos a uno por segundo), salían de

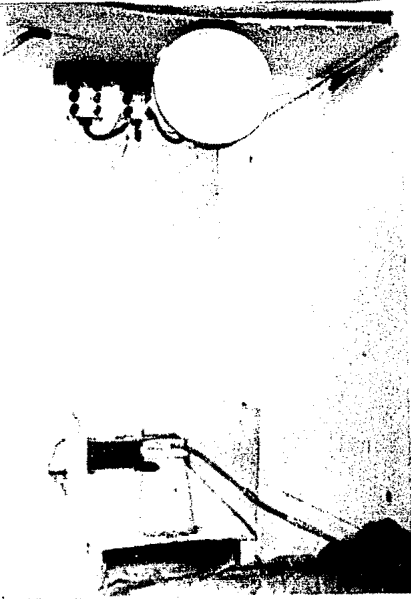


Fig. 1. Fotografía de la cámara sonoamortiguada en la cual fueron condicionados los Ss. En el fondo del pasillo se observa la plataforma y en el extremo anterior el bebedero; sobre éste la lámpara estroboscópica con la que se presentaba el EC.

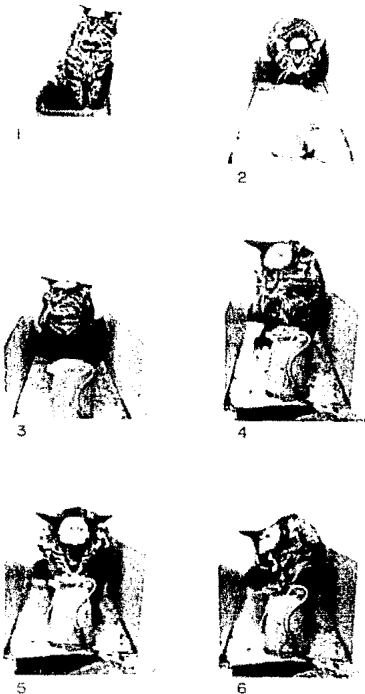


Fig. 1a. Secuencia de fotografías que muestran la respuesta condicionada. Consecutivamente a la presentación del EC, el S que estaba sentado sobre la plataforma (1), se aproxima al bebedero (2 a 4), bebe la leche (5 y 6), para enseguida regresar a la plataforma.

la plataforma antes de que transcurrieran 10 segundos después del cuarto destello, y caminaban hasta el bebedero, tomaban - la leche y regresaban a la plataforma.

Por el contrario se calificó como error siempre que los sujetos no salían de la plataforma ante la fotoestimulación, o lo hacían después de 10 segundos, o cuando salían dentro de ese límite de tiempo, pero no llegaban hasta el bebedero.

El criterio para considerar que los animales habían adquirido el aprendizaje era que, estando la plataforma a 57 cm. (ver adelante) obtuvieran en cuatro sesiones consecutivas un 90% o más de respuestas correctas.

d) Sistema de Estimulación. Se utilizó un fotoestimulador GRASS PS-2 cuya lámpara está colocada en la línea media del techo de la cámara, a 7 cm. de la puerta. Los destellos eran dirigidos a un espejo de 17 cm. x 26 cm. colocado sobre la puerta, el cual refleja la luz hacia la parte posterior de la cámara, lo que produce una iluminación más o menos igual en cualquier parte de la misma. Sin embargo esta disposición de la lámpara tiene el inconveniente de no amortiguar el "sonido" del destello por consiguiente la uniformidad de la estimulación luminosa trajo consigo un estímulo sonoro. La intensidad de los destellos es una unidad arbitraria (2) establecida en la escala del fotoestimulador.

e) Sistema de Registro. Los movimientos de los sujetos de experimentación, al subir y bajar de la plataforma, o al llegar y alejarse del bebedero, se registraron por medio de los cambios en la cantidad de luz que incidía en las fotoceldas. colocadas en los lugares descritos en el punto 2. La diferencia de potencial establecida por la luz en las fotoceldas se aumentaba varias veces por preamplificadores de corriente directa (PHYSIOGRAPH MK IV, E & M). Estos preamplificadores están conectados a los amplificadores (MK VI, E & M) de un aparato poligráfico (PHYSIOGRAPH SIX, E & M), de tal manera que el voltaje inicial de la fotocelda aumentado varias veces, se hace actuar sobre un galvanómetro de bobina móvil.

que tiene en uno de sus extremos una pajilla inscriptoria que se desplaza en sentido vertical sobre un papel en movimiento con velocidad uniforme, esto último permite el registro del tiempo. La sensibilidad de la fotocelda que estaba cerca del bebedero era tal que también permitía registrar los destellos aplicados al sujeto. Este registro permitió analizar la latencia de la respuesta de los sujetos (Figura 2).

En otro canal de registro se marcaba, manualmente por el observador, la duración y el número de veces que el S se salía del pasillo, así como también tiempo de conductas eventuales, como por ejemplo, el número de veces que maullaban o se lamían.

Por último, en otro canal se registraba, manualmente el número de veces que el animal "espontáneamente" se salía de la plataforma, y en el mismo canal se registraba la duración de cada serie experimental.

f) Procedimiento de Condicionamiento. Las sesiones de condicionamiento se llevaron a cabo de la siguiente manera:

1a Sesión. Colocando la plataforma a 10 cm. de distancia del bebedero, se introduce al animal en la cámara sonoamortiguada durante 15 minutos sin darle ningún otro estímulo. Se le saca de la cámara y se le coloca durante 10 minutos en una caja de madera que en un extremo tiene un orificio por donde el animal puede sacar la cabeza. Al cabo de este tiempo se le introduce de nuevo a la cámara y se le dan 2 ml. de leche, siempre y cuando el sujeto se encuentre sobre la plataforma. Se le sigue dando leche hasta que el animal se sacie.

2a Sesión. Plataforma a 10 cm. del bebedero. Se introduce al gato en la cámara, y solamente si se encuentra sobre la plataforma, se le aplican los 4 destellos luminosos (con un intervalo de 1 seg. entre cada destello), e inmediatamente después del cuarto estímulo se le presentan 2 ml. de leche en el bebedero. Se repiten éstas asociaciones 15 veces, dejando un intervalo entre asociación y asociación no menor de 15 seg. ni mayor de 60 seg.

Después de esto se saca al animal de la cámara y -

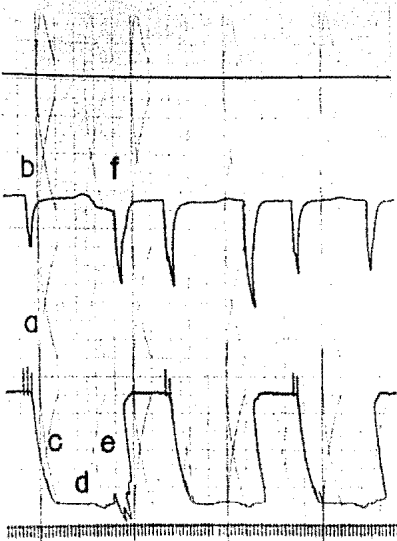


Fig. 2. Ilustra una parte del registro poligráfico de una serie experimental. El canal inferior registra una señal cada segundo. Los siguientes trazos son producidos por las fotoceldas cercanas al bebedero y próxima a la plataforma, respectivamente. Las líneas verticales son las deflexiones producidas por los destellos (a); el descenso de la basal representa la desactivación de la fotocelda al salir el gato de la plataforma (b); desactivación de la fotocelda por la llegada del S al bebedero (c); el trayecto longitudinal representa al gato cerca del bebedero (d); el gato se retira del bebedero (e) y el sujeto sube a la plataforma. Toda ésta conducta constituye un acierto.

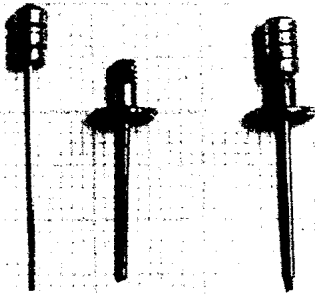


Fig. 3. Fotografía del tipo de cánulas utilizadas en los experimentos. De izquierda a derecha se muestra el "mandril", el tubo con la base, y la cánula completa. Nótese que el mandril sobresale 1 mm. del tubo.

se le coloca en la caja antes mencionada durante 10 min., al_ cabo de los cuales se le regresa a la cámara para darle otras 15 asociaciones en la forma ya descrita. Se saca al gato por segunda vez de la cámara durante 10 min. y por último se le - dan otras 15 asociaciones.

Al terminar las tres series se deja al sujeto en la caja durante 10 min. más. Después de haber transcurrido este tiempo se le permite comer carne hasta que se sacie y es lle- vado al bioterio.

La duración de cada serie (15 asociaciones) siempre fué mayor de 9 min. y menor de 20 min.

Si el sujeto se mantenía fuera de la plataforma o - si se salía del pasillo por intervalos de tiempo mayores de 2 min. el experimentador lo ponía de nuevo sobre la plataforma. Si el gato repetía esta conducta tres veces consecutivas se - suspendía la sesión y se le llevaba al bioterio sin darle más alimento ese día.

3a. Sesión. Plataforma colocada a 10 cm. del bebe- dero. Se coloca el gato sobre la plataforma. Se le aplican_ 4 destellos de luz, y solamente si el gato se aproxima al be- bedero se le dan 2 ml. de leche. (Esta respuesta del sujeto_ de acercamiento al bebedero se considera como acierto). Se - repite el procedimiento hasta completar 15 asociaciones. Se_ saca al gato de la cámara y se le coloca en la caja para gat- tos durante 10 minutos. Se le introduce de nuevo a la cámara y se le dan otras 15 asociaciones. Se repite este procedi- - miento hasta completar 45 asociaciones. Si en alguna de las_ series el sujeto tiene 5 errores consecutivos, se suspende la sesión y no se le da más comida ese día.

Si las sesiones eran suspendidas por la misma causa tres veces consecutivas, el gato era desechado del experimen- to, lo que ocurrió con varios Ss que no se incluyen en este - reporte.

Las siguientes sesiones son semejantes a la 3a., - únicamente que al alcanzarse un promedio mínimo de 90% de res- puestas correctas la plataforma se aleja del bebedero 5 cm. - más y así sucesivamente hasta llegar a 25 cm. del bebedero, - para después alejarla de 10 en 10 cm. hasta que finalmente la

plataforma queda en el fondo del pasillo, a 57 cm. del bebedero. En esta condición se le dan al gato 4 sesiones de "sobre aprendizaje".

g) Implantación de cánulas a permanencia. Una vez hecho todo lo anterior se somete al sujeto a una intervención quirúrgica para implantarle cánulas en diferentes estructuras cerebrales como en el núcleo caudado, en el núcleo geniculado lateral, y en los ventrículos laterales.

Las cánulas están formadas por tres componentes principales:

- a) Un tubo de acero inoxidable de 0.5 mm. de diámetro exterior.
- b) Una base con una rosca.
- c) Un "mandril" que entra en el tubo, teniendo en uno de sus extremos una cabeza que se atornilla en la rosca de la base. La punta del mandril sobresale 1mm. de la punta del tubo de la cánula.

Las cánulas tenían una longitud adecuada para llegar a las correspondientes estructuras (Figura 3).

Bajo anestesia con nembutal (40 mg/kg. de peso) aplicado por vía intraperitoneal y en condiciones asépticas, se implantaron las cánulas, usando el aparato estereotáxico de Horsley y Clarke, siguiendo las coordenadas del atlas de Jasper y Ajmone Marsan (1954); para el núcleo caudado $A = 16.0$, $L = 4.5$, $H = +5.0$. En el caso de la implantación en otra estructura, las coordenadas usadas se mencionaran en su oportunidad.

Los pasos que se siguieron en las intervenciones quirúrgicas fueron las siguientes:

- a) Anestesia.
- b) Exposición de parte de los husos frontales, parietales y occipital.
- c) Trepanación de los huesos, en los puntos por donde entrarían las cánulas y los tornillos de fijación.
- d) Colocación de dos tornillos en el huso frontal y otro en el hueso occipital.

e) Introducción de las cánulas.

f) Aplicación de cemento acrílico para fijar las cánulas.

Los tornillos sirven para aumentar el área de adhesión del cemento al hueso.

Después de la operación se les aplicaban 60,000 U de penicilina/Kg. de peso, para evitar posibles infecciones. Tres días después de la operación se le inyectaba otra dosis igual de penicilina, y se repetía la misma dosis cada 10 - 15 días.

H) Reentrenamiento y microinyección de sustancias.

Al día siguiente de la implantación de las cánulas se continuaba con las sesiones de condicionamiento para determinar el tiempo de "recuperación" del sujeto.

Cuando de nuevo alcanzaba el criterio de condicionamiento (90% de aciertos o más) se le daban dos sesiones de "sobrentrenamiento" y se procedía a la microinyección de sustancias.

El sistema de microinyección consiste en una jeringa que permite inyectar volúmenes desde 1 μ l. hasta 50 μ l. (jeringa HAMILTON # 705 MCH, Hamilton Company Inc.) acoplada a un sistema micrométrico "mauser" que permite regular la velocidad y la duración de la inyección. La jeringa se conectaba a un inyector compuesto por un tubo de polietileno de 30 cm. de largo que en uno de sus extremos tiene adaptado el tubo de una aguja hipodérmica # 26 que embona perfectamente en las cánulas. La punta de la aguja sobresale 1 mm. de la punta de la cánula.

La secuencia seguida para inyectar las sustancias fué la siguiente: Un día se inyectaba el fármaco (Sulfato de atropina o novocaina o KCl 3 molar); al día siguiente se le inyectaba solución salina isotónica o se hacía un "simulacro" de inyección, es decir, solamente se introducía el inyector, sin aplicar ninguna sustancia. Esta secuencia de pruebas se repetía varias veces.

El volumen inyectado siempre fue constante independientemente de las sustancias (5 μ l), y el tiempo en el cual se inyectaba este volumen varió entre 18 y 22 segundos.

Además se alternaba el núcleo caudado que se inyectaba primero, es decir, si se inyectaba primeramente en el NC derecho y después en el izquierdo, en la siguiente ocasión se le inyectaba primero en el izquierdo y luego en el derecho y así sucesivamente.

La secuencia que se siguió en cada sesión, cuando se inyectaron sustancias fué la siguiente:

- a) La primera serie se tomaba como control.
- b) Durante el intervalo de 10 min. siguientes se inyectaba la sustancia.
- c) Se daba la segunda serie.
- d) Se sacaba al animal de la cámara durante 10 min.
- e) Se daba la tercera serie.

I) Técnica Histológica.

Una vez que fueron realizadas las experiencias con cada sujeto, estos fueron sacrificados administrándoles una sobredosis de nembutal, intraperitonealmente. Inmediatamente después se procedía a hacer la disección de ambas venas yugulares y se seccionaban; se ligaba la aorta descendente y se perfundía la cabeza primero con solución salina isotónica inyectándola en el ventrículo izquierdo y enseguida con una solución de formol al 10% hasta que las porciones superiores del cuerpo del animal adquirían una rigidez completa.

Después se procedía a extraerle el cerebro y ese se guardaba en formol al 10% por un tiempo mayor de dos semanas. Al cabo de lo cual se efectuaron cortes histológicos seriados de 50 u de diámetro, empezandolos a 5mm. por delante del lugar en donde entró la cánula, hasta 5 mm. por detrás de ese lugar. Se tomaba una muestra de cada cinco cortes cuando aparecía el trayecto producido por la cánula y se le colocaba en un portaobjetos y se le fotografiaba.

3. RESULTADOS OBTENIDOS

A) Aspectos Generales.

La cuantificación de acierto o de error en la respuesta al estímulo condicionante se inició después de 2-3 se-

siones previas de entrenamiento al estereotipo y que siempre terminaron con una sesión en la que se efectuaron 45 asociaciones del EC con dos ml. de leche (EI) que el gato podía beber, independientemente de su conducta previa a la aparición del EI, excepto que deberá estar sobre la plataforma. Por lo tanto al computarse los aciertos se obtuvieron cifras iniciales mucho más altas de lo que era de esperarse, como se muestra en la Figura 4. Sin embargo, el promedio de sesiones necesarias para que los sujetos alcanzaran el "criterio" de condicionamiento fué de 19 con una desviación estándar de 3.56.

La cuantificación de la latencia de las respuestas de los sujetos, es decir, el tiempo que transcurría entre la aplicación del EC y el momento en que los sujetos llegaban al bebedero, demostró que para cada sujeto, la latencia fué muy constante. Aunque si bien, la latencia era mayor en la segunda serie y todavía lo era más en la tercera serie de una misma sesión. En promedio, la latencia de las respuestas en la 1a. serie fué 2.50 seg.; en la segunda serie fué de 2.70 seg. y en la tercera fué de 3.02 seg. La comparación estadística de éstos promedios no dió diferencias significativas entre la 1a. y 2a. series y el de ésta última con el de la 3a. Sin embargo, si la hubo entre la 1a. y la 3a. series con una probabilidad de ocurrencia asociada al azar de $P = 0.025$.

Al probar las respuestas de los sujetos 24 horas después de la implantación de las cánulas, se observó una disminución franca del número de respuestas correctas; en promedio dieron 48% de aciertos, fluctuando entre 0 y 78% en los diferentes Ss. Además la latencia de las respuestas también aumentó.

Se necesitaron, en promedio, 5.67 sesiones de reentrenamiento con una fluctuación de 3 a 9 sesiones para los diferentes Ss., para que los gatos readquirieran la RC a nivel del "criterio". Sin embargo, hubo un gato que después de 16 sesiones de reentrenamiento no readquirió la RC al nivel del criterio, por lo cual no se le hizo ninguna otra maniobra experimental.

Las determinaciones de los niveles de significancia entre las diferencias encontradas en las situaciones ex-

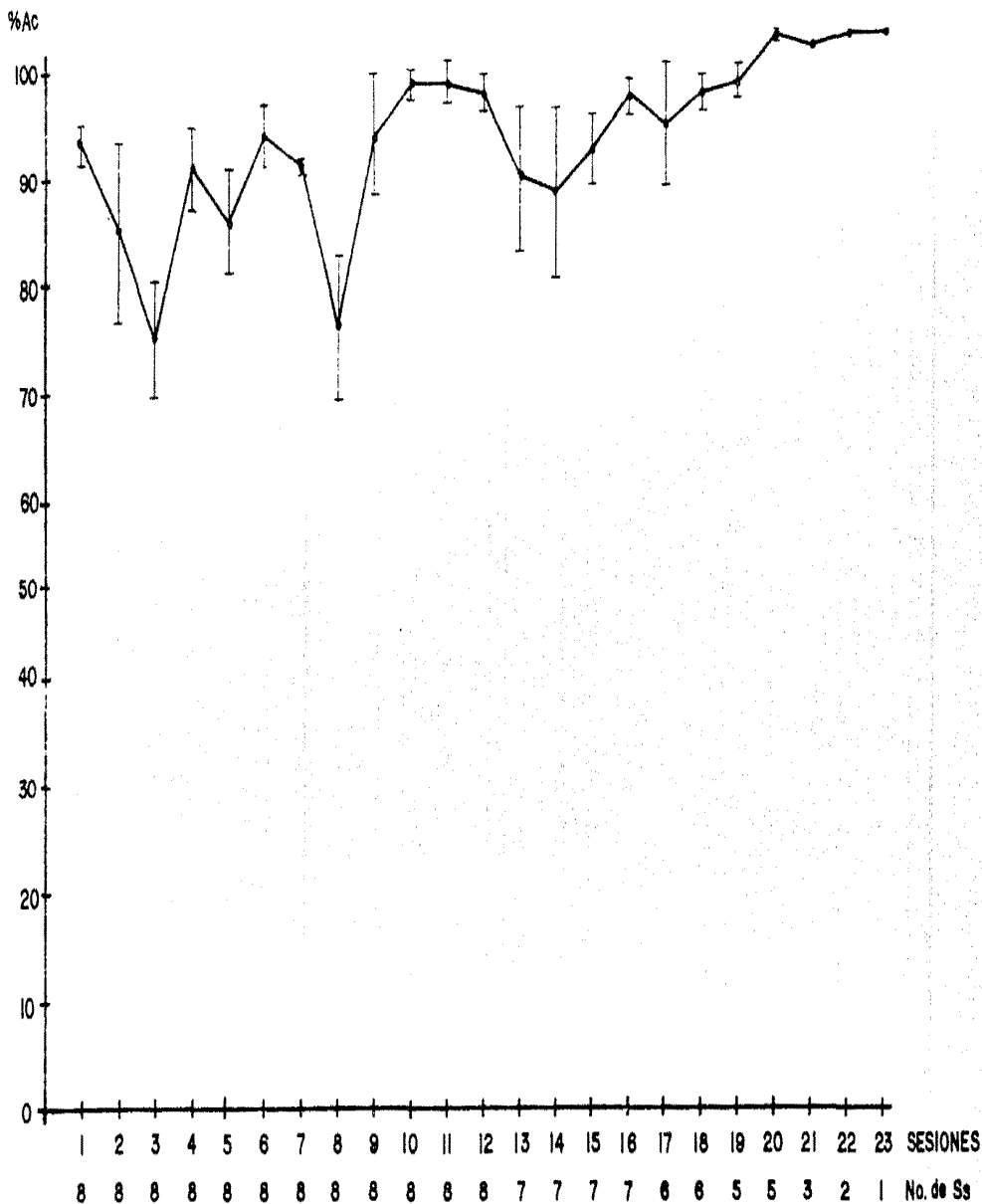


Fig. 4. Curva de aprendizaje de los 8 Ss. En las ordenadas se representa el promedio de respuestas condicionadas correctas y en las abscisas el número de sesiones experimentales que para alcanzar el criterio preestablecido de aprendizaje necesitó cada sujeto. Estas variaron entre 12 y 23 sesiones.

perimentales y las de comparación (controles) se realizaron utilizando una prueba para el análisis de varianza por el método de los bloques al azar (Edwards, 1968).

B) Efectos del sulfato de atropina aplicado en ambos NC.

Se efectuaron seis microinyecciones en cuatro sujetos y tres más en otro, o sea un total de 27 aplicaciones de la sustancia en cinco sujetos. Las sesiones en las que se inyectó la atropina fueron alternadas con sesiones en las cuales se efectuaron simulacros de inyección (SI) o se les aplicó solución salina isotónica (Ss).

En un primer caso, la aplicación del sulfato de atropina se realizó 2 min. antes de realizar la 2a. serie, observándose que los aciertos disminuyeron 8 min. después de empezada (Figura 5), por lo cual se consideró que la latencia del efecto es de 10 min., y en lo sucesivo se dejaron transcurrir 10 min. para iniciar la 2a. serie. Para los fines de las determinaciones estadísticas, ésta primera inyección no fué tomada en cuenta. La figura 5a. ilustra otro ejemplo.

En las 26 aplicaciones restantes de la sustancia se observó una disminución de las respuestas correctas que en algunos gatos fué muy acentuada y en otros de menor cuantía. En la Figura 6 se muestra la disminución del promedio de aciertos en los 5 Ss consecutivamente a la aplicación de la atropina. Obsérvese que en las primeras aplicaciones el efecto es más aparente en la segunda serie de condicionamiento y que al repetirse las inyecciones el efecto disminuye; sin embargo, en algunos casos el bloqueo de la RC se manifiesta más en la tercera serie, y no tanto en la segunda.

La comparación estadística de los promedios de los aciertos de las tres series de las 26 sesiones experimentales (en las que se llevaron a cabo las inyecciones) con los promedios en las tres series de un número igual de sesiones controladas (en las cuales no se realizaron inyecciones) tomadas al azar, mostró que entre las primeras series de éstas sesiones no existen diferencias significativas, mientras que entre las segundas series si existe una diferencia altamente significa-

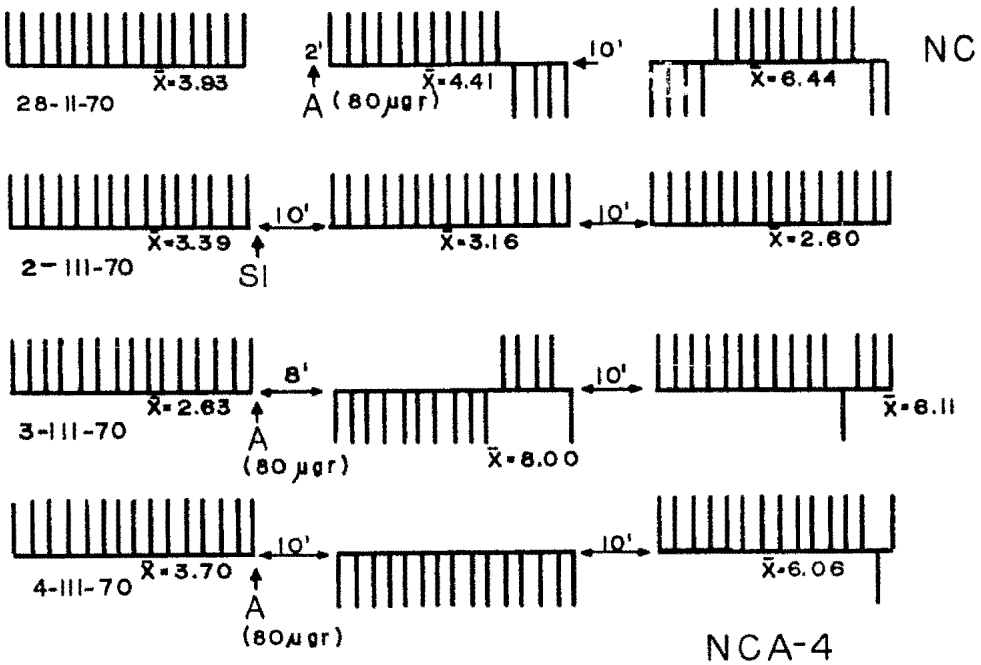
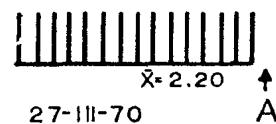
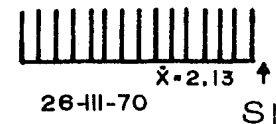
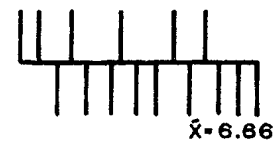
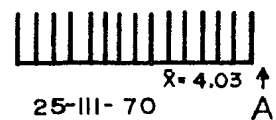
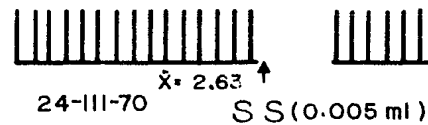
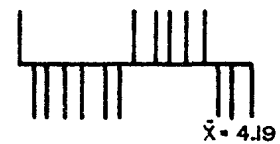
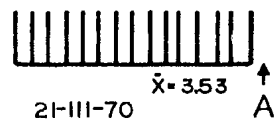
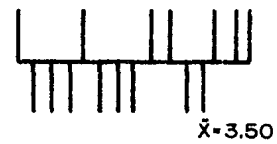
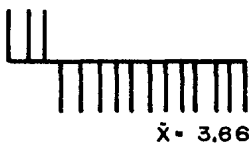
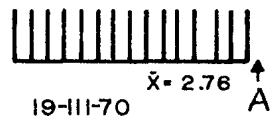
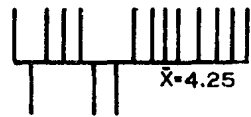
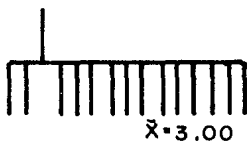
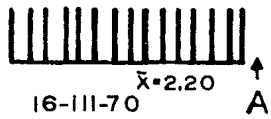
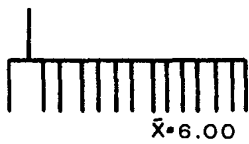
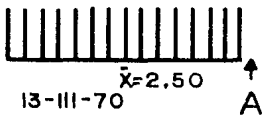


Fig. 5. En ésta y en todas las figuras similares las líneas verticales representan la aplicación del EC. Cuando están por arriba de la línea horizontal representan un acierto; - cuando están por debajo, representan un error. Además, los números que aparecen por debajo de cada serie con el promedio de la latencia de las respuestas condicionadas (\bar{X} = latencia). Nótese que la primera aplicación del sulfato de atropina (A) fué hecha 2 min. antes de la segunda serie. Las sucesivas aplicaciones se efectuaron 10 min. antes de la 2a. serie. Se observa una franca disminución de las RC correctas, y cuando éstas ocurren tienen una mayor latencia. Los simulacros de las microinyecciones (SI) no produjeron cambios en la RC.

Fig. 5a. Otros ejemplos de las aplicaciones del sulfato de atropina en ambos NC. En las primeras aplicaciones se produce una disminución muy marcada de las RC en la 2a. serie. Conforme aumenta el número de inyecciones el efecto se hace más aparente en la tercera serie para después dejar de hacerse aparente. Obsérvese el aumento de la latencia de las respuestas después de la aplicación de la atropina. También se muestra que tanto la aplicación de la solución salina isotónica (SS) como el simulacro de las microinyecciones (SI) no produjeron cambios en la RC.



NCA-5

tiva asociada con una probabilidad de ocurrencia debida al azar menor a 0.005. La misma diferencia existe entre la tercera serie de las sesiones controles y la tercera serie de las experimentales ($P < 0.005$) Tabla I.

El efecto de la atropina también se manifestó sobre la latencia de las RC, consecutivamente a la aplicación de la misma; como puede verse en la gráfica (Figura 7) las latencias aumentaron en forma estadísticamente significativa. En la Tabla II se comparan las latencias de las primeras, segundas y terceras series de las sesiones controles con las experimentales. Se observa una diferencia significativa entre las segundas ($P < 0.005$) y entre las terceras ($P < 0.025$).

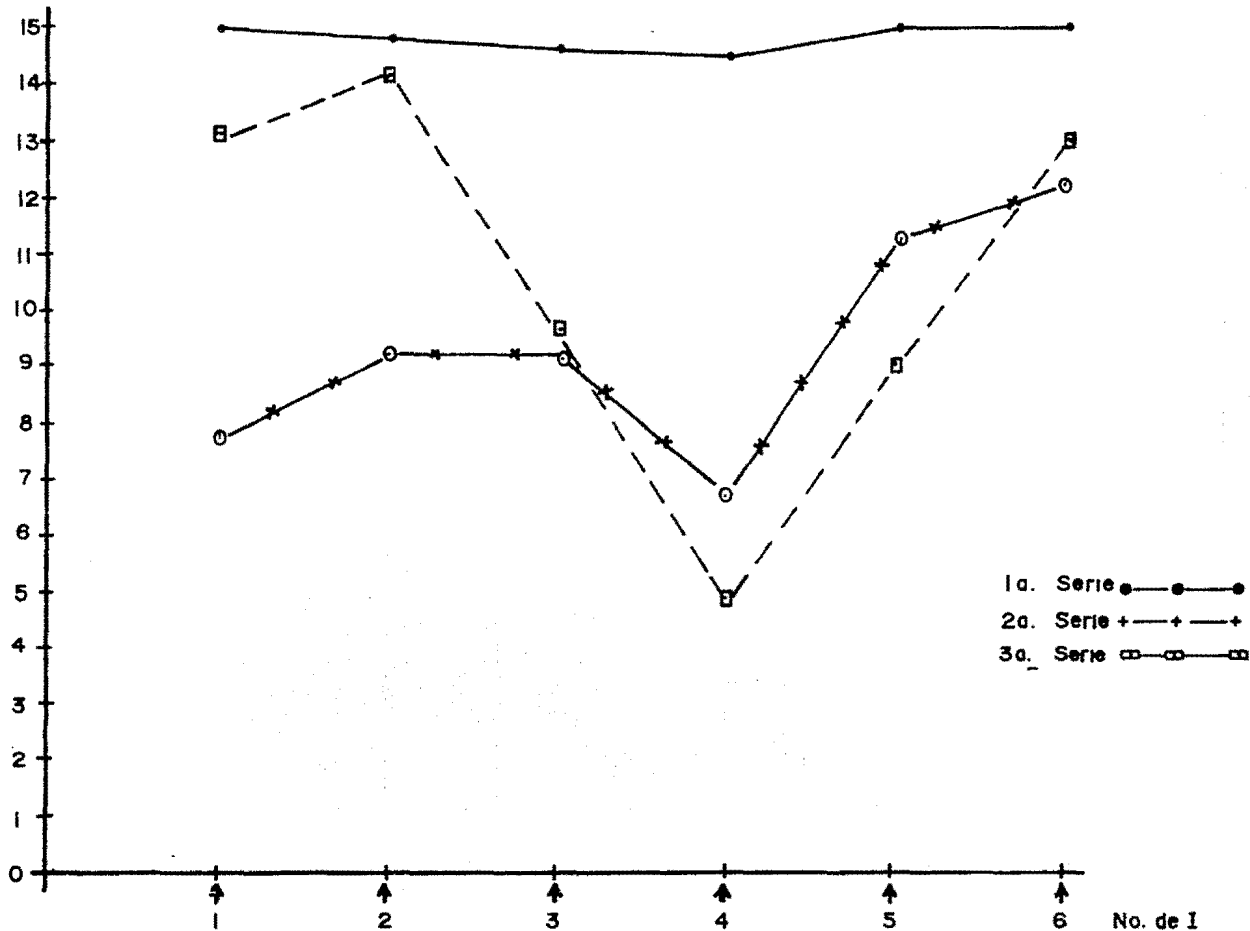
Debe mencionarse que en 6 de las 26 ocasiones en las que se inyectó el sulfato de atropina, no fué posible dar a los Ss las 45 asociaciones establecidas para cada sesión, debido a que los sujetos, después de la inyección, no presentaron la conducta adecuada para que les fueran presentados los EC, es decir, a veces no regresaban a la plataforma después de haber bajado de ellas (ver método), otras veces se salían del pasillo, etc.

El número de asociaciones que pudieron ser llevadas a cabo en éstas sesiones es el siguiente:

I SERIE	II SERIE	III SERIE
15	4	15
15	11	15
15	5	8
15	15	4
15	15	8
15	15	2

Por otro lado la atropina no afectó en forma importante la coordinación de los movimientos "voluntarios" ni las respuestas reflejas de enderezamiento, apoyo, y salto, así como tampoco la motivación "hambre" de los Ss. Estos último se probó de la siguiente manera: en una ocasión en la que se aplicaron 80 ugr. y cuando el animal mostraba la falta de respuesta al EC se le ofreció comida. Este la ingirió ávidamen-

No. de Ac.



No. de I

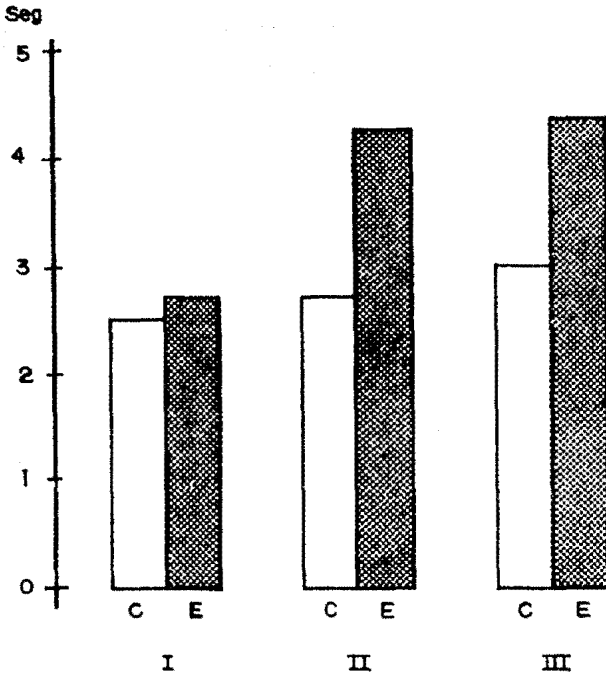


Fig. 6. Gráfica que ilustra los resultados obtenidos en 26 aplicaciones de atropina. Las ordenadas representan el promedio del número de aciertos y las abscisas el número de inyecciones. En las primeras aplicaciones el efecto es más aparente en la 2a. serie; al repetirse las inyecciones el efecto disminuye. Sin embargo, en algunos casos el bloqueo de la RC se manifiesta más en la 3a. serie que en la 2a.

Fig. 7. En ésta figura se ilustra el promedio de las latencias de la RC en la I, II y III series de 26 sesiones controladas (columna blanca) e igual número de sesiones en las que se aplicó la atropina antes de la II serie (columna oscura). No hay diferencia en las latencias entre las primeras series; en cambio, después de la aplicación de la atropina sí hay.

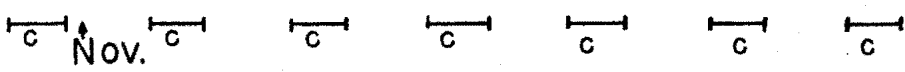
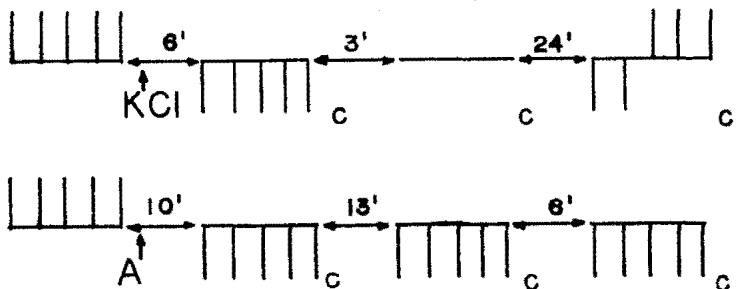


Fig. 8. En ésta figura se ilustra la supresión de aciertos consecuti--
vamente a la aplicación de KCl o de atropina (A), sin cambio -
en la ingestión de alimentos (c). En la porción inferior cada
línea horizontal representa la ingestión de leche por el ani--
mal antes y después de la aplicación de la novocaína. Esta no
produjo disminución de la ingestión.

te. Esta prueba se repitió tres veces consecutivas con iguales resultados. La ilustración gráfica de ésto puede verse en la Figura 8.

Por último en un sujeto y en una ocasión se probó el efecto de la atropina (60 µgr., en 0.005 ml.) aplicada en el tálamo. No se observaron cambios en la RC.

Las secciones histológicas de los cerebros de los 5 Ss mostraron que las cánulas efectivamente estaban en la cabeza del núcleo caudado, Figura 9. En uno de los sujetos además tenía una cánula implantada en el núcleo posterolateral talámico izquierdo.

C) Efectos del sulfato de atropina aplicado en ambos ventrículos laterales.

Se efectuaron 11 microinyecciones de diferentes dosis de sulfato de atropina en ambos ventrículos laterales de tres sujetos. Se inyectaron dos dosis de 10 µgr., dos de 20 µgr., dos de 40 µgr., una de 50 µgr. y cuatro de 80 µgr., todas en un volumen de 0.005 ml. Ninguna de las aplicaciones fue seguida de variaciones en la respuesta condicionada. En la Figura 10 se muestran los aciertos en las tres series en las diferentes situaciones.

Los cortes histológicos de los cerebros mostraron que efectivamente las cánulas estaban en el ventrículo lateral. Además, en uno de los sujetos se encontró que los ventrículos estaban discretamente dilatados probablemente debido a una cisticercosis ya que se encontró en el lóbulo frontal lo que parecía un cistecerco.

D) Efectos de la aplicación de 0.005 ml. de KCl 3 molar en el NC.

Se efectuaron tres microinyecciones unilaterales de KCl 3 M en dos sujetos y en una ocasión en forma bilateral. El tiempo que transcurrió entre la aplicación de la sustancia y la siguiente serie de la sesión fué de 4 min. Al efectuarse ésta se encontró una disminución muy acentuada de los aciertos; sin embargo, en la tercera serie se encontró una recuperación completa después de aproximadamente 25 min. de la



Fig. 9. Muestra en el lado izquierdo un gato con cántulas implantadas en ambos núcleos caudados y en la cápsula interna, el otro con cántulas en ambos NC. En el lado derecho se muestra la posición de las cántulas en los núcleos caudados. Las impresiones en papel fueron hechas tomando los cortes histológicos como negativos. Las rayas representan milímetros.

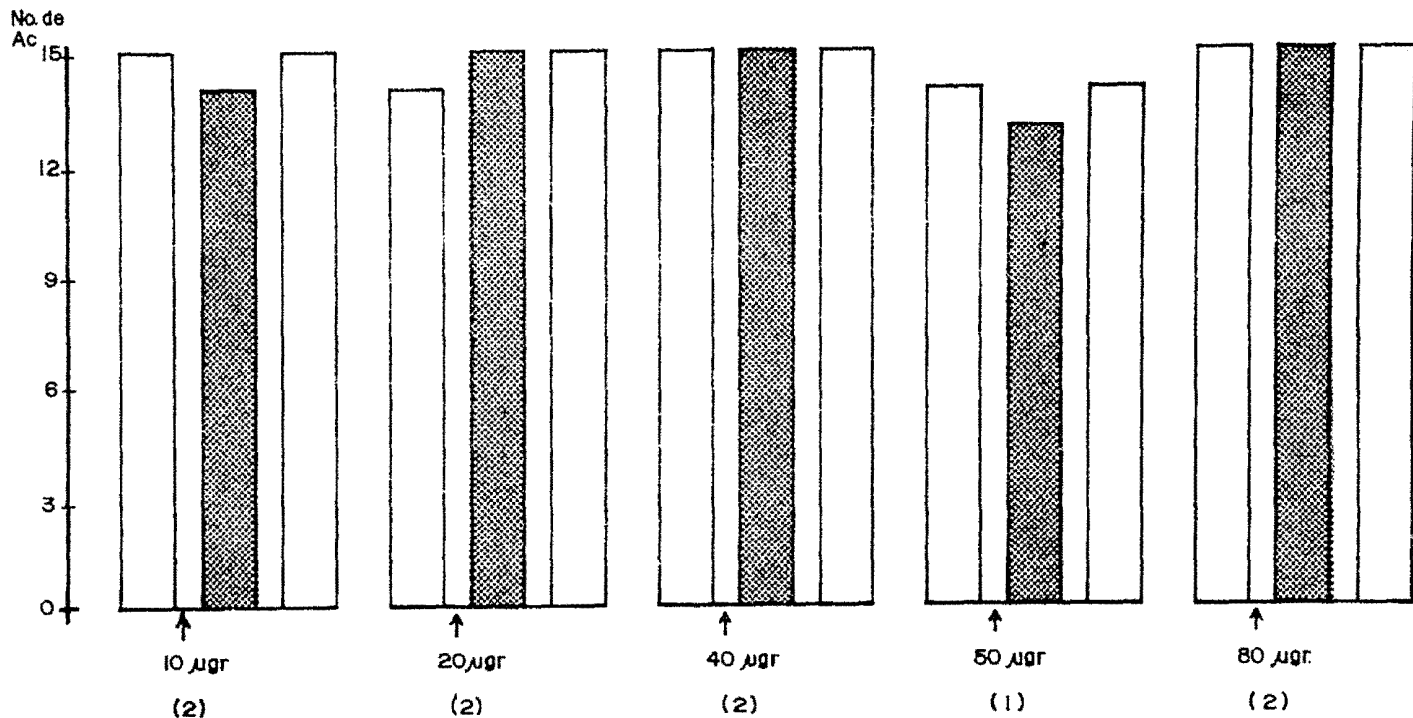


Fig. 10. Histograma que ilustra la falta de efecto sobre número de RC después de la aplicación de diferentes dosis de sulfato de atropina inyectadas en ambos ventrículos laterales.- Las columnas blancas representan las series controles y las oscuras las experimentales. El número dentro del paréntesis representa las veces que se aplicó una misma dosis.

I	II	III	Serie
15.0	15.0	15.0	C
14.8	A 9.3	10.6	E
—	< .005	< .005	P

ACIERTOS

En la Tabla I se observan los promedios de las RC correctas en las series de situaciones controles (C) y experimentales (E) en las que se inyectó el sulfato de atropina antes de la segunda serie. La diferencia encontrada es altamente significativa.

I	II	III	Serie
2.51	2.70	3.02	C
2.69	A 4.28	4.37	E
—	< .005	< .025	P

LATENCIAS

En la Tabla II se observan el promedio de la latencia de las respuestas de los Ss en las series de situaciones controles (C) y experimentales (E) en las que se inyectó el sulfato de atropina. Igualmente, las diferencias son altamente significativas.

I	II	III	Serie
15.0	15.0	15.0	C
15.0	KCl 6.0	15.0	E
—	< .005	—	P

ACIERTOS

En la Tabla III se observa el número de RC correctas en las series controles (C) y en las series experimentales (E) en las que se inyectó KCl 3 molar antes de la 2a. serie. La diferencia encontrada es altamente significativa.

inyección. La gráfica 10 representa el promedio de aciertos en las tres series de dos sesiones que fueron realizadas en forma exactamente igual, y en la tabla III se comparan esos promedios con los obtenidos en sesiones controles. Se muestra que existe una diferencia significativa importante ($P < 0.005$) entre las segundas series, pero no la hay entre las primeras y terceras series.

La aplicación bilateral de KCl produjo efectos más acentuados; de 15 aciertos en la primera serie se disminuyeron a uno en la segunda, regresando a 15 aciertos en la tercera serie.

En una ocasión se aplicó el KCl en el cuerpo geniculado lateral derecho antes de la 2a. serie y no hubo ningún cambio de la RC en contraste, la aplicación de la misma dosis en el NC derecho efectuada entre la 2a. y 3a. serie sí disminuyó considerablemente las respuestas condicionadas correctas. Estos resultados se ilustran en la gráfica 12.

El mismo fenómeno de incapacidad de efectuar todas las asociaciones EC-R-EI por que los Ss no mostraban la conducta correcta completa también se presentó después de las inyecciones de KCl 3 molar.

I SERIE	II SERIE	III SERIE
15	6	15
15	6	15
15	5	15
	KCl uni y bilateral	
15	15	10
	KCl en el C.G.L. Der.	KCl en el NC Der.

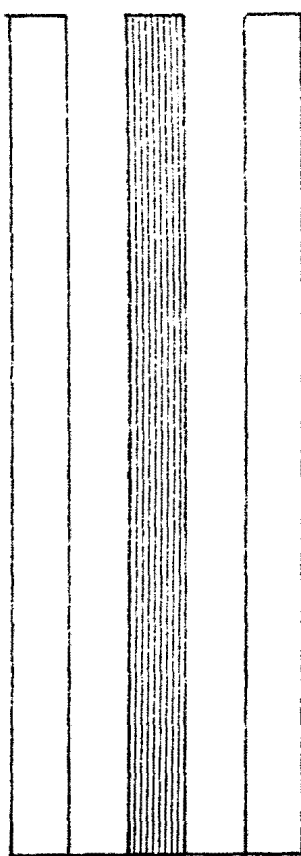
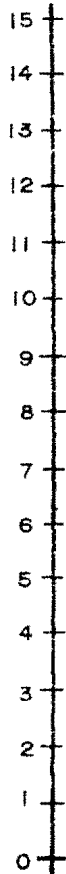
En forma similar a la atropina, el KCl 3 M aplicado en el NC tampoco afectó la coordinación motora ni la motivación (hambre). En la Figura 8 se representa gráficamente que el animal era capaz de ingerir en forma ávida el alimento que se le ofrecía, igual que de costumbre. Es más, los animales bajo el efecto de esas sustancias (atropina o de KCl) podían "cazar" un trozo de carne que se desplazaba en forma irregular e imprevista enfrente o a un lado de ellos.

GRAFICA 11, QUE APARECE EN LA SIGUIENTE HOJA.

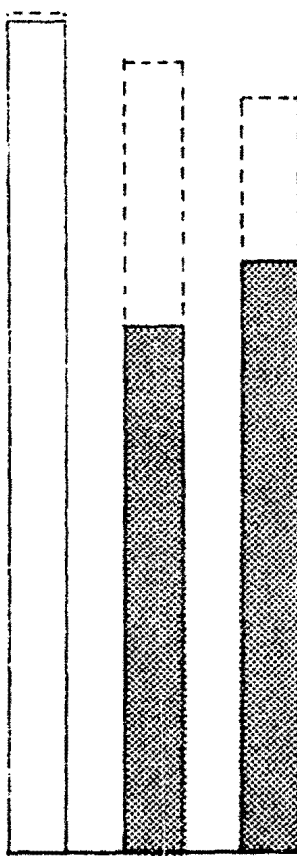
Fig. 11. Histogramas que resumen los efectos observados consecutivamente a la inyección bilateral de atropina - (parte media) y unilateral de KCl (parte externa). En la parte izquierda se representa la falta de efecto consecutivamente a los simulacros de inyección y de la aplicación de solución salina. Las ordenas representan el promedio del número de aciertos. Las líneas punteadas sobre las barras indican el número de EC que pudieron presentárseles a los Ss, y las líneas continuas el número de aciertos que tuvieron. (Mayor descripción en el texto).

No de
Ac

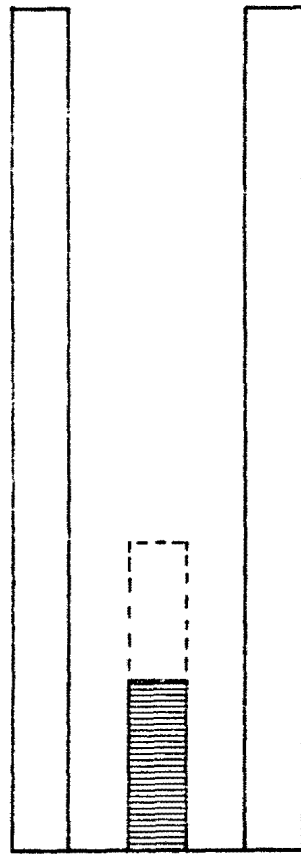
I II III



↑
5 FI
3 SS (vol. 0.005 ml.)
5 Ss



↑
26 A (80 µgr)
5 Ss.



↑
2 KCl
unilateral
! Ss

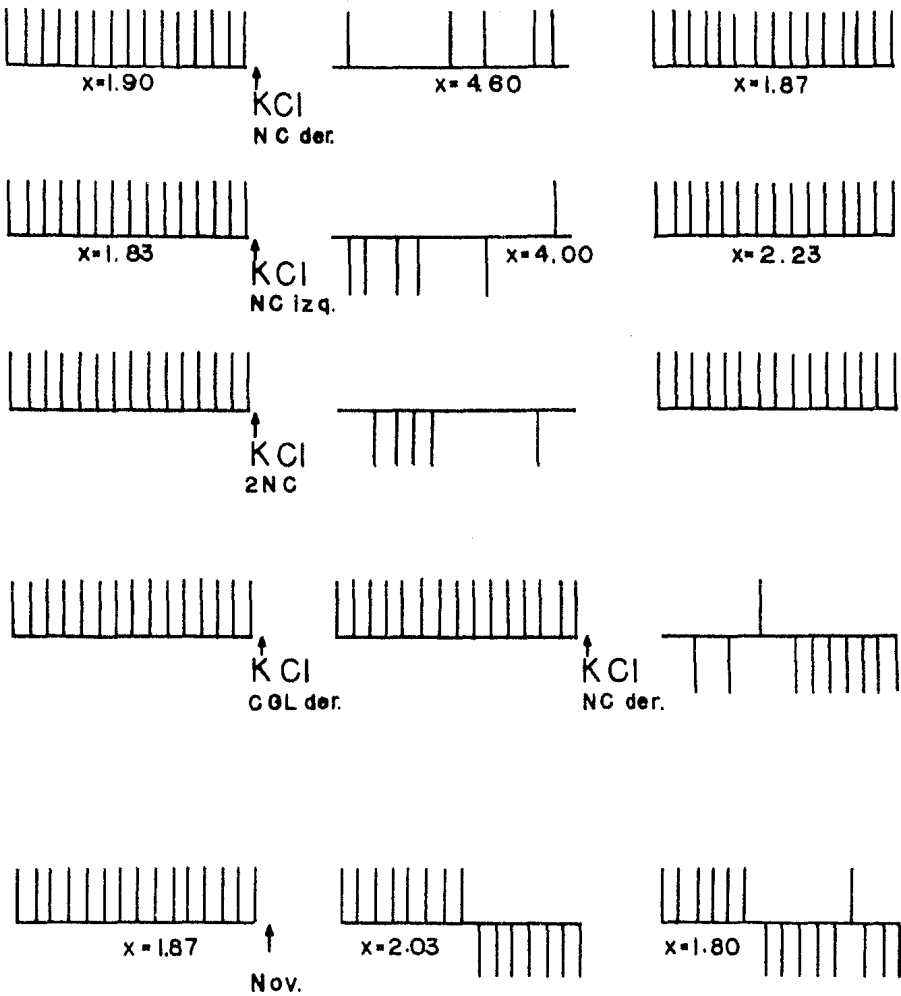


Fig. 12. Ilustración de algunos ejemplos de la disminución de aciertos consecutivamente a la aplicación unilateral o bilateral de KCl en el núcleo caudado. El cuarto trazo muestra la falta de efecto de la aplicación de KCl en el cuerpo geniculado lateral (CGL). En la porción inferior de la figura se observa el efecto de la aplicación de novocaína en ambos núcleos caudados.

E) Efectos de la aplicación de novocaína al 10% en ambos NC.

La microinyección de esta sustancia sólo se realizó en una ocasión con resultados bastante claros. En la primera serie el sujeto tuvo 15 aciertos y en la segunda efectuada 4 min. después de la aplicación de la novocaína tuvo 12 aciertos, y en la tercera serie 10 min. después, 7 aciertos.

Tampoco la novocaína afectó la motivación hambre. En este caso se efectuó la siguiente prueba; dentro de la cámara sonoamortiguada se le dió a beber 17 ml. de leche; en seguida se le inyectó bilateralmente la sustancia y se le regresó a la cámara donde se le ofrecieron 8 ml. de leche cada 10 min. durante la siguiente hora. Todas esas cantidades de leche las ingería completamente.

F) Efectos de los simulacros de las microinyecciones y de las aplicaciones de solución salina isotónica en ambos NC.

En varias ocasiones se efectuaron todas las manipulaciones necesarias de la microinyección pero sin aplicación de ninguna sustancia, no observándose cambios de la RC, así como tampoco con la aplicación de la solución salina. En la gráfica 11 se ilustran los resultados obtenidos.

4. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS.

En general, el establecimiento de una respuesta condicionada depende de la asociación de la información producida por el EC y el EI. En la situación de condicionamiento instrumental depende también de la información que resulta de la "operación" realizada por el sujeto. Entonces, en algún sitio del cerebro debe asociarse o integrarse dicha información y facilitar el sistema eferente que dará una determinada respuesta cuando el estímulo condicionante vuelva a aparecer. En el caso del presente trabajo las vías motoras deben ser activadas después de que se integre la información visual y la sensorio-vegetativa producida tanto por la respuesta como por la aplicación del EI.

Una área cerebral que parece ser la indicada para que funciones como "centro integrador" o cuando menos como un "centro efector" del tipo de respuesta aprendida descrita en el presente trabajo es el núcleo caudado, ya que el bloqueo funcional de su actividad por la aplicación tópica de KCl o de novocaína al 10% redujeron o abolieron la RC. Aparentemente, el potasio a la concentración empleada produce una depolarización total de las células con la consiguiente "depresión funcional reversible". Esta depolarización parece propagarse siguiendo características muy particulares; sólo ocurre en estructuras homogéneas y no "salta" de una estructura a otra, aún más, no es capaz de pasar surcos corticales. Por ejemplo, los estudios de Fiková (1966) demuestran que la velocidad de difusión de la depresión propagante (spreading depression) en el complejo talámico de ratas es de 2.4 mm. en un minuto (empleando un volumen de 0.005 ml.). Además describió que la substancia o su efecto no se difundió a las regiones hipotalámicas, a la formación reticular, al colículo inferior, al estriado ni al hipocampo. Tomando éstos datos como referencia, puede suponerse que durante los 4 min. que transcurrieron entre la aplicación del KCl en el NC y la siguiente serie experimental, posiblemente ésta substancia difundió a toda la cabeza del NC, inhibiendo la actividad neuronal y concomitantemente no hubo respuestas condicionadas. También se puede inferir que posiblemente el KCl no difundió a otras estructuras.

Además, como no se pudieron observar datos que trajeran alteraciones en la sensación o percepción y tampoco en la capacidad reactiva de los animales que se manifestara como hipotonía arreflexia, etc., la conclusión a la que puede llegarse es que la depresión funcional del NC afectó las estructuras integradoras encargadas de la RC o bien que el NC en sí mismo sea dicha estructura. Esto parece estar de acuerdo con muchos de los datos mencionados en el capítulo IV de ésta tesis.

La posible participación cortical como estructura integradora o de asociación en éstos experimentos se ha deshechado principalmente por los trabajos previos realizados -

en este laboratorio (Brust - Carmona, et al, en imprenta; Coronado, et al 1967) que indicaron que tanto la neo como la - - paleodecorticación no abolieron la RC previamente aprendida. Sin embargo, también es interesante mencionar que en trabajos previos se describió que la lesión electrolítica del NC (Coronado, et al 1967) o la aplicación tópica de anestésicos locales (Brust-Carmona, et al 1967) no disminuyeron la respuesta - condicionada sino que únicamente se afectaba la inhibición - condicionada de dicha respuesta motora aprendida. Estos datos permitieron postular que el NC fuera la estructura inhibidora del centro efector de la RC, probablemente situado en - otra parte del cerebro. Los efectos del KCl y de la novocaina al 10% descritos en este trabajo no están de acuerdo con - esa postulación sino que indican que el centro efector tam- - bién se puede encontrar en el NC y que las lesiones electrolíticas o la depresión funcional producida por la aplicación tó - pica de anestésicos efectuadas en los trabajos previos fueron comparativamente menores y que únicamente afectaron el siste- ma más lábil o sea la inhibición condicionada, pero que al - inhibir la actividad de un mayor número de neuronas la RC tam - bién se afecta. En conclusión se puede decir que el centro - "integrador" y el "efector" del tipo de respuesta aprendida - descrita en este trabajo puede estar en el NC.

Uno de los requisitos que deben llenar las posibles estructuras integradoras o de asociación, es que tengan pro-yecciones sensoriales específicas o inespecíficas. Esto parece ocurrir en el NC. Como ya se mencionó antes, está demos- - trado que varias vías sensoriales se proyectan al NC (Albe- - Fessard, et al 1960a, 1960b; Encabo y Buser, 1964; Sedwick y - Williams, 1967b), entre ellas la vía visual la cual fué utili- - zada en estos experimentos como vía condicionante. Por consi- - guiente podría postularse que la activación de la vía visual, en la situación experimental desarrollada, produce a su vez - la activación de ciertos grupos neuronales del NC, responsa- - bles a su vez de la RC.

Que dicha activación pudiera ser colinérgica puede - colegirse de los resultados obtenidos por Portig y Vogt (1969) quienes describieron que la activación de varias vías aferen-

tes que producen potenciales provocados en el NC se acompañan de un aumento en el contenido de AC en el líquido de perfusión ventricular. Además se ha descrito que ciertas neuronas del NC son facilitadas por la aplicación iontoforética de AC; sin embargo, otro grupo de neuronas se inhibe por la aplicación de la misma substancia. Ambos efectos fueron bloqueados por la aplicación de atropina. Aparentemente en el NC estos dos grupos neuronales guardan una distribución topográfica precisa (McLennan y York, 1966).

Así, el grupo de neuronas del NC activadas por la vía visual, posiblemente por intermedio de un mecanismo colinérgico, serían las responsables de desencadenar la RC. Los resultados descritos en éste trabajo permiten aceptar la hipótesis postulada, ya que la aplicación tópica del sulfato de atropina en el NC produjo una disminución, estadísticamente significativa, en el número de respuestas condicionadas correctas. Pudiéndose concluir que la atropina aplicada en el NC, bloqueó específicamente el o los mecanismos responsables de la integración o de la manifestación de la RC. Esto parece reforzarse por el hecho de que la aplicación de dicha substancia no produjo cambios en la actividad motora normal ni en el aspecto motivacional (hambre) de los sujetos.

El aumento de la latencia de la RC de los Ss después de la aplicación de la atropina podría entonces explicarse en la siguiente forma: ante la aplicación del EC se produce la liberación de cierta cantidad de AC que activa a un cierto número de neuronas que a su vez desencadenan la RC. Ahora bien, al aplicar la atropina, no toda la AC puede activar a las neuronas mencionadas, de tal manera que sólo después de cierto tiempo alcanzarían a activarse el número suficiente de neuronas para desencadenar la RC.

- 5 SINTESIS DE DATOS EXPERIMENTALES OBTENIDOS EN ESTE LABORATORIO, RELACIONADOS CON LOS EFECTOS DE LA APLICACION DE DIFERENTES SUBSTANCIAS QUIMICAS EN EL NC Y POSTULACION DE UNA HIPOTESIS QUE LOS EXPLIQUE Y PLANTEAMIENTO DE POSIBLES DISEÑOS EXPERIMENTALES PARA PROBAR ESTA NUEVA HIPOTESIS.

En este punto serán relacionados varios trabajos realizados en nuestro laboratorio con los resultados descritos en esta tesis, para después postular una hipótesis que explique - todos esos hechos.

En un trabajo realizado en condiciones muy similares a las que se manejaron en este trabajo, se encontró que la microinyección de adrenalina en el NC produjo un aumento en el número de aciertos de la respuesta condicionada que implicaba la inhibición de la actividad motora (IC) de los Ss, sin alterar en forma importante las respuestas de facilitación motora (o sea la RC) semejante a la descrita en este trabajo (Brust-Carmona, Et al 1967).

También se está observando que la microinyección de noradrenalina en la cabeza del NC, con dosis comparativamente mayores que de adrenalina, tiende a producir una disminución en el número de las RC correctas (Oteo, I., comunicación personal, 1970).

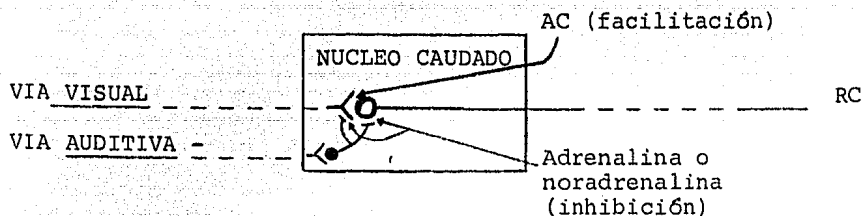
Por otra parte, la conclusión derivada de la parte experimental de esta tesis es que un mecanismo colinérgico participa en la integración o cuando menos en la manifestación de la RC.

Estos datos permiten aventurar las siguientes postulaciones:

1. El EC (destellos) que desencadenan la RC activaría a ciertos grupos neuronales del NC por medio de la liberación de AC. La activación de estos grupos tendría como resultado la manifestación conductual de la RC.

2. El EC que producía la inhibición condicionada fué una serie de sonidos breves, "clicks" que aparecían simultáneamente con el segundo de cuatro destellos. Cuando se presentaban los clicks el animal inhibía su RC. Este efecto se potenció al agregar adrenalina y todavía parece exagerarse más al inyectar noradrenalina. Por lo que hemos postulado que la IC en alguna forma se relacione con la producción o liberación de sustancias del tipo de las catecolaminas, y estas producirían una inhibición pre o postsináptica de algunas neuronas del NC.

Integrando estos dos puntos puede ser postulado el siguiente esquema funcional:



(Las partes punteadas dejan libre la posibilidad de otras estructuras que en la actualidad no podemos ni siquiera inferir).

El hecho de que la aplicación de noradrenalina en el NC produzca la disminución de las RC podría explicarse postulándose que la noradrenalina produce una depolarización presináptica muy acentuada o bien una hiperpolarización postsináptica, que la AC producida por el EC no es capaz de sobrepasar.

La no-activación de los grupos neuronales mencionados, en caso de tratarse de una inhibición de tipo presináptico sería debida a que se presentaría una disminución en la liberación de la AC ante la aplicación del EC. En el caso de tratarse de una inhibición de tipo postsináptico, la cantidad de AC liberada por la aplicación del EC no sería suficiente para depolarizar las estructuras postsinápticas.

Con los datos experimentales mencionados y de acuerdo a la hipótesis representada esquemáticamente en la figura anterior, podría esperarse que ante la aplicación de dosis crecientes de atropina en el NC se produciría un aumento de la latencia de las respuestas de los Ss ante el EC, inclusive hasta llegar al punto en que no se manifestaran las RC. Los mismos resultados pueden esperarse ante la aplicación en esa misma estructura de dosis crecientes de adrenalina o de noradrenalina. Estos posibles resultados apoyarían firmemente la hipótesis de que la acetilcolina interviene en forma determinante en la manifestación de las RC, y que sustancias del tipo de las catecolaminas producen la inhibición de los grupos neuronales, en el NC, responsables de dicha manifestación conductual.

Además, por medio de la aplicación de cierto tipo de

substancias sería factible dilucidar si la inhibición producida por las catecolaminas postulada es del tipo presináptico o postsináptico. Una manera posible de hacer esta determinación sería mediante la aplicación tópica en el NC de estricnina (produciendo posiblemente una inhibición postsináptica) y de picrotoxina (con efectos en la inhibición presináptica). Por lo tanto se plantean por ahora tres esquemas experimentales para probar la mencionada hipótesis.

a) Efectos sobre la latencia de las respuestas de los Ss ante la aplicación de diferentes dosis de atropina.

b) Efectos sobre la latencia de las respuestas de los Ss ante la aplicación de diferentes dosis de adrenalina y noradrenalina.

c) Aplicación de sustancias en el NC que pudieran permitir establecer si la probable inhibición de los grupos neuronales involucrados en la manifestación de la RC es de tipo pre o postsináptica.

En cuanto a los resultados obtenidos por la aplicación de KCl y de novocaína al 10%, se infiere que estas sustancias abatieron la actividad neuronal de cuando menos una porción del NC. Sin embargo es necesario el registro de la actividad eléctrica del NC concomitantemente a la microinyección de esas sustancias para comprobar dicha postulación. Además, como ya se mencionó antes, se ha registrado un potencial provocado en el NC que aparentemente es específico del establecimiento y mantenimiento de las RC (Grinberg, 1970) por lo cual se podrían hacer estudios en los que se utilicen los tres métodos fundamentales:

a) Conductuales;

b) Registro de la actividad eléctrica;

c) Aplicación tópica de sustancias, que seguramente deben llevar a conclusiones trascendentales.

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

1. ADINOLFI, A.M. and Pappas, G.D.- The fine structure of the caudate nucleus of the cat. *J. Comp. Neur.* 1968. 133: 167-184.
2. AKERT, K. and Andersson, B.- Experimenteller Beitrag Zur - Physiologie des Nucleus caudatus. *Acta Physiol. Scand.* 1951, 22: 281-298.
3. ALBE-FESSARD, D., Oswaldo-Cruz, E., et Rocha-Miranda, C. - Activités évoquées dans le noyau caudé du chat en réponse a des types divers d'afférences. I. Etude macrophysiologique. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1960a, 12: 405-420.
4. ALBE-FESSARD, D., Rocha-Miranda, C. et Oswaldo Cruz, E. - Activités évoquées dans le noyau caudé du chat en réponse a des types d'afférences. II. Etude microphysiologique. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1960b 12:649-661.
5. ANDEN, N.E., Haggendal, J., Magunson, T. and Rosengren, E. The fine course of the disappearance of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the spinal cord after transection. *Acta Physiol. Scand.* 1964. 62: 115-118.
6. ARANA INIGUEZ, R. y Rebollo, M.A.- *Neuroanatomía*. 4a. Ed. Editorial Intermédica. S.A.I.C.I. Buenos Aires. Argentina. 1967.
7. BARBEAU, A., Murphy, G.F. and Sorkes, T.L. - Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. *Science*. 1961. 133: 1706-1707.
8. BATTIG, K., Rosvold, H.E. and Mishkin, M.- Comparison of the effects of frontal and caudate lesions on delayed response and alternation in monkeys. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1960, 53: 400-404.
9. BAXTER, C.F. and Roberts, E.- Demonstration of thiosemicarbazide-induced convulsions on rats with elevated brain levels of gamma aminobutyric acid. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 1960, 104: 426-427.
10. BERTLER, A. - Occurrence and localization of catechol amines in the human brain. *Acta Physiol. Scand.* 1961. 51: 97-107.
11. BEST, C.H., and Taylor, N.B.- *The physiological basis of medical practice*. Baltimore: Williams and Wilkins. 1955.
12. BICKEL, G. - Les syndromes des noyaux gris centraux. *Rev. Med. de la Suisse Rom.* Tome 55; 1922. 365-381 et 434-448.

13. BOGDANSKI, D.F., Weissbach, H. and Udenfriend, S.- The - distribution of serotonin, 5-hydroxytryptophan decarboxylase, and monoamino oxidase in brain. *J. Neurochem.* 1957, 1: 272-278.
14. BONVALLET, M. Dell, P. and Hugelin, A.- Proyections olfativas, gustativas, viscerales, vagales et auditives au niveau des formations grises du cervau anterieur du chat. *J. Physiol (Paris)* 1952, 44: 222-224.
15. BRADLEY, P.B.- The effect of atropine and related drugs - on the EEG and behavior. *Progress in brain research.* Vol. 28. Anticholinergic drugs. Bradley Fink Editors 1968.
16. BRUST-CARMONA, H., Peñaloza, R. J. H., Chong, K.G., Grinberg, Z.J., Prado, A.R. and Zimmerman, A.R.- Efectos de la inyección tópica de adrenalina en el núcleo caudado sobre una respuesta condicionada. *Memorias del XII Congreso Internacional de Psicología.* México, 1967.
17. BRUST-CARMONA, H. Portes, J.L., Islas, A. and Mascher, I.- Instrumental and inhibitory conditioning in normal and neodecorticated cats. En imprenta.
18. BUCHWALD, N.A. and Ervin, F.R.- Evoked potentials and behavior. A study of responses to subcortical stimulation in the awake unrestrained animal. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1957, 9: 477-496.
19. BUCHWALD, N.A., Horvat, F.E. Soltysik, S. and Romero-Sierra, C.- Inhibitory responses to basal ganglia stimulation. *Bol. Inst. Estud. Med. Biol. Méx.* 1964, 22: 363-377.
20. BUCHWALD, N.A. Wyers, E.J., Okuma, T. and Heuser, G.- The "caudate-spindle" I. Electrophysiological properties. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1961, 13: 509-518.
21. BURANDT, D.C., French, G.M. and Akert, K.- Relationships between the caudate nucleus and the frontal cortex in *Macaca mulatta*. *Confin. Neurol.* 1961, 21: 289-306.
22. BURGÉN, A.S. and Chipman, L.M.- Cholinesterase and succinic dehydrogenase in the central nervous system of the dog. *J. Physiol.* 1951, 114: 296-305.
23. BUTKHUZI, S.M.- Electrophysiological analysis of cortical control of caudate nucleus. *Fiziologicheskii Zhurnal SSSR imeni I.M. Sechenova.* 1965, Vol. 51, No. 1, P. 47.
24. CAJAL, S.R.- *Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres.* 1955, tome 2, p. 513. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Cientificas.

25. COOPER, I.S. and Pouloukhine, N.- Chemopallidectomy: neurosurgical technique useful in geriatric parkinsonians
J. Amer. Geriat. Soc. 1955, 3: 839-859.
26. CORONADO, I., Mayora, C. Alarcón, G. Barajas, M.L. y Brust-Carmona, H.- Condicionamiento instrumental en gatos - con lesiones en el lóbulo temporal e hipocampo. Res. - VIII Congr. Latinoamer. y X Nac. de Ciencias Fisiológicas. 1967, 74.
27. COSTIN, A., Gutman, J. and Bergmann, F.- Relationship between caudate nucleus and dorsal hippocampus in the rabbit. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1963, 15: 997-1005.
28. COWAN, W.M. and Powell, T.P.S.- The projection of the midline and intralaminar nuclei of the thalamus of the rabbit. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1955, 18: 266-279.
29. CROSBY, E.C., Humphrey, T. and Lauer, E.W.- Correlative anatomy of the nervous system. Chapt. 7, Part. 2, pp. 385. The Macmillan Co. New York, 1962.
30. CHOROVER, S.L. and Gross, CH. G.- Caudate nucleus lesions: behavioral effects in the rat. Science. 1963, 141: 826-827.
31. DAVIS, G.D.- Caudate lesions and spontaneous locomotion in the monkey. Neurology. 1958, 8: 135-139.
32. DAVIS, G.D.- Locomotor hyperactivity induced by cerebral lesions in the monkey. Ph. D. thesis Yale University, 1951.
33. DEAN, W.H. and DAVIS, G.D.- Behavior changes following caudate lesions in rhesus monkey. J. Neurophysiol. 1959, 22: 524-537.
34. DEJERINE, J. et Mme.- Anatomie des centres nerveux. Paris, J. Rueff. 1901, 2: 305-410.
35. DEL CASTILLO, J. and Katz, B.- Quantal components of the end-plate potential. J. Physiol. 1954, 124: 560-573.
36. DELGADO, J.M.R.- Cerebral heterostimulation in a monkey colony. Science. 1963, 141: 161-163.
37. DELGADO, J.M.R.- Free behavior and brain stimulation. International Review of Neurobiology. Vol. VI, pp. 349-449. c.c. Pfeiffer and J.R. Smythies, Eds. New York: Academic Press. 1964.
38. DELL, P. Bonvallet, M. and Hugelin, A.- Tonus sympathique, adrenaline et controle réticulaire de la motricité spinale. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1954, 6: 599.

39. DEMETRESCU, M. and DEMETRESCU, M.- The inhibitory action of the caudate nucleus in cortical primary receiving areas in the cat. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1962, 14: 37-52.
40. DENNY-BROWN, D.- The basal ganglia and their relation to disorders of movement. Oxford University Press, 1962.
41. DRCOGLEVER-FORTUYN, J. and Stefens, R.- On the anatomical relations of the intralaminar and midline cells of the thalamus. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1951, 3: 393-400.
42. DUSSER de BARENNE, J.G. and Culloch, W.S.- Sensorimotor cortex, nucleus caudatus and thalamic opticus. *J. Neurophysiol.* 1938, 1: 364-377.
43. EDWARDS, A.L.- Experimental design in psychological research 3a. Edition. Holt, Rinehart and Winston, Inc. New York Chicago, San Francisco, Atlanta, Dallas, Montreal, Toronto, London. 1968.
44. ECCLES, J.C.- Possible ways in which synaptic mechanisms participate in learning, remembering, and forgetting. *The anatomy of memory. Vol. 1. Science and Behavior - Books, Inc. D.P. Kimble Editor.* 1965.
45. ECCLES, J.C.- The physiology of synapsis. Springer, Berlin. 1964.
46. ECONOMO, C. Von, Wilsons Krankheit and des Syndrome du corps strié. *Zeitschr fur d. ges. Neurol. u. Psych. Bd.* 1918, 43: 173-209.
47. ENCABO, H. et Buser, P.- Influence des aires primaires néocorticales sur les responses sensorielles visuelles et acoustiques de la tete du noyau caudé. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1964, 17: 144-153.
48. FATT, P.- Biophysics of Junctional transmission. *Physiol. Rev.* 1954, 34: 674-710.
49. FATT, P. and Katz, B.- An analysis of the end-plate potential recorded with an ultra-cellular electrode. *J. Physiol.* 1951, 115: 320-370.
50. FATT, P. and Katz, B.- Spontaneous subthreshold activity at motor nerve ending. *J. Physiol.* 1952, 117: 109-128.
51. FAULL, R.L.M. and Laverty, R.- Changes in dopamine levels in the corpus striatum following lesions in the substantia nigra. *Exp. Neurol.* 1969, 23: 332-340.
52. FELDBERG, W. and Vogt, M.- Acetylcholine synthesis in different regions of the central nervous system. *J. Physiol.* 1948, 107: 372-381.

53. FIELDS, W.S.- Pathogenesis and treatment of parkinsonism. Springfield, Ill., Charles C. Thomas, Ed. 1958.
54. FIFKOVA, E.- Thalamic spreading depression in the rat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1966, 20: 68-76.
55. FORMAN, D. and Ward, J.W.- Responses to electrical stimulation of caudate nucleus in cats in chronic experiments. J. Neurophysiol. 1957, 20: 230-244.
56. FOX, M. and Williams, T.D.- Responses evoked in the cerebellar cortex by stimulation of the caudate nucleus in the cat. J. Physiol. 1968, 198: 435-450.
57. FRENCH, G.M.- Locomotor effects of regional ablations of frontal cortex in rhesus monkeys. J. Comp. Physiol. Psychol. 1959, 52: 18-24.
58. FRENCH, J.D.- The reticular formation. Chap. LII. Handbook of Physiology. Sect. 1: Neurophysiology. Vol. II. American Physiology Society. Washington, D.C. 1960.
59. FRIGYESI, T.L. and Purpura, D.P.- Functional properties of synaptic pathways influencing transmission in the specific cerebello-thalamocortical projection system. Exper. Neurol. 1964, 10: 305-324.
60. GALAMBOS, R.
Electrophysiological correlates of a conditioned response in cats. Science 1956, 123:376-377.
61. GALAMBOS, R., and Sheatz.- An electroencephalographic study of classical conditioning. Am. J. Physiol. 1962, 203: 173-184.
62. GLEES, P.- The anatomical basis of cortico-striate connections. J. Anat. Lond. 1945, 78: 47-51.
63. GLEES, P.- The contribution of the median fillet and strio-hypothalamic fibres to the dorsal supra-optic decussation with a note on the termination of the lateral fillet. J. Anat. 1944, 78: 113-117.
64. GLICKSTEIN, M.- Capt. 24, Neurophysiology of learning and memory. Physiology and biophysics, T.C. Ruch and H. D. Patton. W.C. Saunders Co. Philadelphia and London 1965.
65. GOLDRING, S., Anthony, L.U., Stohr, P.E. and O. Leary, J. L.- "Caudate-induced" cortical potentials: comparison between monkey and cat. Science 1963, 139: 772.
66. GRINBERG, Z.J.- Registro de la actividad eléctrica de estructuras subcorticales durante el aprendizaje. Tesis para obtener el grado de Licenciatura en Psicología. Colegio de Psicología, Facultad de Filosofía y Letras, UNAM, México, 1970.

67. GYBELS, J., Meulders, M., Callens, M. and Colle, J.- Dis-
turbances of visuo-motor integration in cats with
small lesions of the caudate nucleus. Archives Inter-
nationales de Physiologie et de Biochimie 1967, 75(2):
283-302.
68. HEBB, C.D. and Silver A.- Choline acetylase in the nervous
central system of man and some other mammals. J. Phy-
siol. 1956, 134: 718-728.
69. HEBB, C.D. Ling, G.M., McGeer, E.G. McGeer, P.L. and Per-
kins, D.- Effect of applied Hemicholinium on the
acetylcholine content of the caudate nucleus. Natu-
re. 1964, 204: 1309-1311.
70. HEUSER, G., Buchwald, N.A., and Wyers, E.J.- The caudate
spindle II. Facilitatory and inhibitory caudal-corti-
cal pathways. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. -
1961, 13: 519-524.
71. HIDDEMA, F. and Drooglever-Fortuyn, J.- The projection of
the intermediary nuclear system of the thalamus and -
of the parataenial and the paraventricular nucleus in
the rat. Psychiat. Neurol. Neurochir. 1960, 63: 8-16.
72. HILGARD, E.R.- Introduction to Psychology. 3rd. Ed. Har-
court, Brace and World, Inc. New York and Burlingame.
1962.
73. HILGARD, E.R.- Teorías del Aprendizaje. Fondo de Cultura
Económica, México-Buenos Aires, 1966.
74. HILGARD, E.R. y Marquis, D.G.- Condicionamiento y aprendi-
zaje. Ed. F. Trillas, S.A. México, 1969.
75. IWAMA, K., and Jasper, H.H.- The action of gamma aminobu-
tyric acid upon cortical electrical activity in the -
cat. J. Physiol. 1957, 138: 365.
76. HOLMES, G.M.- The nervous system of the dog without a
forebrain, J. Physiol. 1901-1902, 27: 1-25.
77. HORNKYIEWICZ, H., Lisch, J. and Springer, A.- Homovanillic
acid in different regions of the human brain: attempt
at localizing central dopamine fibres. Brain Research
1968, 11: 662-671.
78. HORVATH, F.E., Soltysik, S. and Buchwald, N.A.- Spindles
elicited by stimulation of the caudate nucleus and -
internal capsule. Electroenceph Clin. Neurophysiol. -
1964, 17: 670-676.
79. HSIANG-TUNG CHANG.- The evoked potentials. Chap. XII.
pp. 224-313. Handbook of Physiology. Section I:
Neurophysiology. Vol. I. 1959.

80. HUNTER, W.S.- Learning: IV. Experimental studies of learning. Murchison, C., A. handbook of general experimental psychology. Worcester: Imprenta de la Universidad de Clarke. 1934.
81. HUTTER, O.F. and Tratwein, W.- Vagal and Sympathetic effects on the pacemaker fibers in the sinus venosus of the heart. *J. gen Physiol.* 1956, 39: 715-733.
82. IGARSI, Y.- Über die Faserverbindung des vorderen teiles des lateralen Grosshirnhemisphärenfläche bei der Zeige. *Morp. Jb.* 1940, 84: 108-153.
83. JASPER, H.H. and Ajmone-Marsan, C.- A stereotaxic atlas of the cat. *Nat. Res. Council of Canada, Ottawa, 1954.*
84. JEFFERSON, G.- The reticular formation and clinical neurology. *Reticular Formation of the Brain* pp. 729-738. H. H. Jasper et al. Eds. Little Brown and Co. Boston, 1958.
85. JOHNSON, T.N.- Fiber connections between the dorsal thalamus and corpus striatum in the cat. *Experimental neurology* 1961, 3: 556-569.
86. JOHNSON, T.N., Rosvold, H.E. and Mishkin, M.- Proyections from behaviorally-defined sectors of the prefrontal cortex to the basal ganglia, septum, and diencephalon of the monkey. *Exp. Neurol.* 1968, 21: 20-34.
87. JUNG, R. and Hassler, R.- Chap. 35. *Handbook of Physiology; Section 1, Neurophysiology, Vol. 2.* J' Field, Ed. - Washington, D.C. American Physiological Society, 1960.
88. KAJI, S., IZUMI, T. and Baba, M.- Recruiting response in caudate nucleus. *Exp. Neurol.* 1968, 22: 26-39.
89. KALYUZHNYI, L.V.- Effect on conditioned reflexis of norepinephrine injected directly into the brain. *Fed. Proc.* 1964, Vol. 23, No. 4. Translation supplement.
90. KEMP, J.M.- An electron microscopic study of afferent fibres in the caudate nucleus. *Brain Research.* 1968a, 11: 464-467.
91. KEMP, J.M.- Observations on the caudate nucleus of the cat impregnated with the Golgi method. *Brain Research.* 1968b, 11: 467-470.
92. KENNARD, M.A.- Experimental analysis of the functions of the basal ganglia in monkeys and chimpanzees. *J. Neurophysiol.* 1944, 7: 127-149.
93. KNOOK, H.L.- The fibre-connections of the forebrain. Edited by J. Drooglever-Frotuyn and W.J.C. Verhaart. Van Gorcum and Co. Assen, 1965.

94. KNOTT, J.R., Ingram, W.R. and Correll, R.E.- Arch. Neurol. 1962, 2: 247-259.
95. KONORSKI, J.- Excitability and plasticity in the nervous system. Conditioned Reflexis and Neuron Organization. University Press. Cambridge. 1948.
96. KRAUTHAMER, G.M.- Inhibition of evoked potentials by striatal stimulation and its blockage by strychnine. Science. 1963, 142: 1175-1176.
97. KRAUTHAMER, G.M. and Albe-Fessard, D.- Inhibition of nonspecific sensory activities following strio-pallidal and capsular stimulation. J. Neurophysiol. 1965, 28: 100-124.
98. KRNJEVIC, J., Randic, M. and Straughan, D.W.- An inhibitory process in the cerebral cortex. J. Physiol. 1966, 184: 16-48.
99. LAURSEN, A.M.- Caudate nucleus and electrocortical activation in cats. Acta Physiol. Scand. 1961b, 53:233-238.
100. LAURSEN, A.M.- Corpus Striatum. Acta Physiol. Scand. 1963a, Vol. 59, Suplemento 211.
101. LAURSEN, A.M. Electrical signs of the relation between caudate nucleus and cerebral cortex in cats. Acta Physiol. Scand. 1961a, 53: 218-232.
102. LAURSEN, A.M.- Inhibition evoked from the region of the caudate nucleus in cats. Acta Physiol. Scand. 1962b, 54: 185-190.
103. LAURSEN, A.M.- Movements evoked from the region of the caudate nucleus in cats. Acta Physiol. Scand, 1962a, 54: 175-184.
104. LAURSEN, A.M.- Physiology of the corpus striatum. Acta Neurol. Scand. 1963b, 39: 61-83.
105. LHERMITTE, J. et Trelles, J.O.- Physiologie et pathologie du corps strié et des formations sous-thalamiques. Encephale. 1932, 27: 235-271.
106. LIDELL, E.G.T. and Phillips, C.G.- Experimental lesions in the basal ganglia of the cat. Brain 1940, 63: - 264-274.
107. LORENTE DE NO, R.- Analysis of activity of chains of internuncial neurons J. Neurophysiol. 1938, 1: 207-244.
108. MAC INTOSH, F.C.- The distribution of acetylcholine in the peripheral and the central nervous systems. J. Physiol. 1941, 99: 436-442.

109. MAC LEAN, P.D.- The limbic system with respect to two basic life principles. The central nervous system and behavior. Edited by Mary A. Brazier. Josiah Macy Jr. Foundation. 1959.
110. MC CULLOCH, W.S.- The functional organization of the cerebral cortex. *Physiol. Rev.* 1944, 24: 390-407.
111. MC GEER, E.G., Ling, G.M. and McGeer, P.L.- Conversion of tyrosine to catecholamines by cat brain in vivo. - *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1963, 13: 291.
112. MC GEOCH, J.A. and Irion, A.L.- The psychology of human learning. New York: Longmans Green. 1952.
113. MC GUIGAN, F.J.- Experimental psychology. A methodological approach. 2d. Edition. Prentice Hall, Inc. Englewood Cliffs, New Jersey. 1968.
114. MC LENNAN, H.- The effect of some catecholamines upon a monosynaptic reflex pathway in the spinal cord. *J. Physiol.* 1961, 158: 411-425.
115. MC LENNAN, H.- The release of acetylcholine and of 3-hydroxytyramine from the caudate nucleus. *J. Physiol.* 1964, 174: 152-161.
116. MC LENNAN, H. and York, D.H.- Cholinergic mechanisms in the caudate nucleus. *J. Physiol.* 1966, 187: 163-175.
117. MC LENNAN, H. and York, D.H.- The action of dopamine on neurons of the caudate nucleus. *J. Physiol.* 1967, 189: 393-402.
118. MAHAIM, A.- Ein Fall von secundärer Erkrankung des Thalamus Opticus und der Regio subthalamica. *Arch. für Psychiatr. u. Nervenkrankh.* 1893, 25: 343-382.
119. MAZUOKA, D.T., Schott, H.F. and Petriello, L.- Formation of catecholamines by various areas of cat brain. *Pharmacol. Exp. Therap.* 1963, 139: 73.
120. METTLER, F.A.- Effects of bilateral simultaneous subcortical lesions in the primate. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1945a, 4: 99-122.
121. METTLER, F.A.- Extensive unilateral cerebral removals in the primate. Physiologic effects and resultant degeneration *J. Comp. Neurol.* 1943, 79: 185-245.
122. METTLER, F.A.- Fiber Connections of the corpus striatum of the monkey and baboon. *J. Comp. Neurol.* 1945b, 82: - 169-204.
123. METTLER, F.A.- The nonpyramidal motor projections from the frontal cerebral cortex. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.* 1942, 21: 150-227.

124. METTLER, F.A., Ades, H.W., Lipman, E., and Culler, E.A. - Extrapryamidal system; experimental demonstration of function. Arch Neurol. Psychiat. (Chic.). 1939, 41: 984-995.
125. METTLER, F.A., Thompson, R.L., Hovde, C.A., Gomez, S. and Lure Dupree, A.- Trans. Am. Neurol. Ass. 1957, 24-31.
126. MEYERS, R.- Arch. Neurol. Psychiat. Chicago. 1940, 44: 445.
127. MEYERS, R.- Current neurosurgical researches and treatment referable to the hyperkynetic disorders. New York. J. Med. 1962, 63: 2150-2166.
128. MIDRIO, M. and Zatti, P. Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim. 1961, 37(14): 168.
129. MITCHELL, J.F. and Srinivasan, V.- Release of ³H-gamma-aminobutyric acid from the brain during synaptic inhibition Nature. 1969, Vol. 224, No. 5220: 663-666.
130. MITCHELL, J.F. and Srinivasan, V.- The release of ³H-gamma-aminobutyric acid from the surface of the brain by electrical stimuli wich produce synaptic inhibition. J. Physiol. 1969, 204: 23.
131. MITCHELL, J.F. and Szerb, J.C.- The spontaneous and evoked release of acetylcholine from the caudate nucleus. - Abstr. XXII int. physiol. Congr., No. 819-1962.
132. MUNN, N.L.- The evolution and growth of human behavior. Boston: Houghton-Mifflin. 1955.
133. NARABAYASHI, H. and Okuma, T.- Proc. Jap. Acad. Med. 1953, 29: 134.
134. NAUTA, W.J.H.- Some projections from the medial wall of the hemisphere in the rat's brain. Anat. Rec. 1953, 115: 352.
135. NAUTA, W.J.G. and Kuypers, H.C.J.M.- Some ascending pathways in the brain stem reticular formation. Reticular Formation of the Brain Little Brown and Co. Boston, - Toronto 1rst. Ed. Vol. 1. 1958.
136. NAUTA, W.J.H. and Mehler, W.R.- Some efferent connections of the lentiform nucleus in monkey and cat. Anat. Rec. 1961, 139: 260.
137. NAUTA, W.J.H. and Whitlock, D.F.- An anatomical analysis of the nonspecific thalamic projection system. Brain mechanisms and consciousness. Blackwell, Scientific Publications, Oxford. Vol. 1, 1954.

138. NESTIANU, U., Bonciocat, T.C. and Daneliuc, E.- Changes in - the spon taneus activity of the neurones in the somato-sensory cortex by single electrical stimuli applied to the head of the caudate nucleus in the cat. Investigations with extracellular micro-electrodes. *Electroenceph Clin. Neurophysiol.* 1967, 22: 574.
139. OTEO, I.- Comunicación personal, 1970.
140. OTSUKA, M., Iversen, L.L., Hall, Z.W. and Kravitz, E.A.- *Proc. US Acad. Sci.* 1966, 56: 110.
141. PAPEZ, J.W. and Aronson, L.R.- Thalamic nucleus of Pithecus (Macacus) rhesus. I. Ventral thalamus. *Arch. Neurol.- Psychiatr.* 1934, 32; 1-26.
142. PAVLOV, I.P.- *Conditioned Reflexes.* London. Oxford University Press. 1927.
143. POIRIER, L.J. and Sourkes, T.L.- Influence of the substantia nigra on the catecholamine content of the striatum. *Brain* 1965, 88: 181-192.
144. PORTIG, P.J. and Vogt, M. Release into the cerebral ventricles of substances with possible transmitter function - in the caudate nucleus. *J. Physiol.* 1969, 204: 687-715.
145. POWELL, T.P.S. and Cowan, W.M.- A study of thalamostriate relations in the monkey. *Brain.* 1956, 79: 364-396.
146. POWELL, T.P.S. and Cowan, W.M.- The conexions of the mid-line and intralaminar nuclei of the thalamus of the rat. *J. Anat. (Lond.)* 1954, 88: 307-319.
147. PURPURA, D.P. and Malliani, A.- Intracellular studies of the corpus striatum. I. Synaptic potentials and - discharge characteristics of caudate neurons activated by thalamic stimulation. *Brain Res.* 1967, 6: 325-340.
148. RAKIC, L., Buchwald, N.A. and Wyers, E.J.- Induction of seizures by stimulation of the caudate nucleus. - *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1962, 14: 908-823.
149. RANSON, S.E. and Clark, S.L.- *The anatomy of the nervous system.* E.B. Saunders Co. Philadelphia and London. Ed. 1964.
150. RIKLAN, M. and Levita, E.- *Subcortical correlates of human behavior.* The Williams and Wilkins Co. - Baltimore, USA. Waverly Press, Inc. 1964.
151. RIOCH, D. Mck. and Brenner, C.- *Experiments on the corpus striatum and rhinencephalon.* *J. Comp. Neurol.* 1938, - 68: 491-507.
152. RITCHER, C.P. and Hines, M.- Increased spontaneous activity produced in monkeys by brain lesions. *Brain,* 1938, 61: 1-16.

153. ROCHA-MIRANDA, C.E.- Single unit analysis of cortex-caudate connections. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1965, - 19: 237-247.
154. ROSEVOLD, H.E. and DELGADO, J.M.- The effect on delayed-alternation test performance of stimulating or destroying electrically structures within the frontal of the lobes of the monkey's brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1956, 49: 365-372.
155. ROTHBALLER, A.B.- *Anat. Record.* 1957, 127: 359.
156. ROUSSY, G. et Mosinger, M.- La substance innommée de Reichert et ses connexions. *Rev. Neurologique Tome II*; 1934, pp. 873-875.
157. RUCH, T.C.- Basal ganglia and cerebellum. Chapt. XIII. *Physiology and Biophysics XIX Ed.* Ruch, T.C. and Patton, H.D. W.B.Saunders Co. Philadelphia and London, 1966.
158. RUCH, T.C.- Neurophysiology of emotion, Chapt. XXVI. *Physiology and Biophysics. XIX Ed.* Ruch T.C. and Patton, H.D. W.B. Saunders Co. Philadelphia and London, 1966.
159. RUCH, T.C. and Shenkin, H.A.- The relation of area 13 on the orbital surface of the frontal lobes to hyperactivity and hyperphagia in monkeys *J. Neurophysiol.* 1943, 6: 349-360.
160. SCHMALTZ, L.W. and ISAACSON, R.L.- Effects of caudate and frontal lesions on retention and relearning of a DRL schedule. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1968, Vol. 65, No. 2: 313-348.
161. SCHULMAN, E. and Auer, J.- Caudate efferents to the thalamus. *Anat. Rec.* 1957, 127: 363.
162. SEDWICK, E.M. and Williams, T.D.- Responses of single units in the inferior olive to stimulation of the limb nerves, peripheral skin receptors, cerebellum, caudate nucleus and motor cortex. *J. Physiol.* 1967a, 189: 261-279.
163. SEDWICK, E.M. and Williams, T.D.- The response of single units in the caudate nucleus to peripheral stimulation *J. Physiol.* 1967b, 189: 281-298.
164. SHIMAMOTO, T. and Verzeano, M.- Relation between caudate and diffusely projecting thalamic nuclei. *J. Neurophysiol.* 1954, 17: 278-288.
165. SHOWERS, M.J.- Correlation of medial thalamic nuclear activity with cortical and subcortical neuronal - ares. *J. Comp. Neur.* 1958, 109: 261-315.
166. SHREINER, L.- Chapt. 5. Pathogenesis and treatment of parkinsonism. W.S. fields, ed. Springfield, Ill.,

Charles C. Thomas. 1958.

167. SPEHLMANN, R., Creutzfeldt, D.O. and Jung, R.- Neuronale Hemmung im motorischen Cortex nach elektrischer - -
Reizung des Caudatum. Arch. Psychiat. Nervenkr. 1960,
201: 332-354.
168. STEFENS, R. et Drooglever-Fortuyn, J.- Contribution a
l'etude de la structure et de quelques connexions
des noyaux intermé d'aires du thalamus chez le -
lapin. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 1953, -
72: 299-318.
169. STEVENS, J.R., Kim, C. and McLean, P.D.- Stimulation of
the caudate nucleus. Arch. Neurol. (Chic.) 1961, -
4: 47-54.
170. SZABO, J.- Topical distribution of the striatal efferents
in the monkey. Exp. Neurol. 1962, 5: 21-36.
171. TCHISCH, W. Von.- Untersuchungen zur Anatomic der Gros
Zhirnganglien des Menschen (mitgeteilt von Paul -
Flechsig). Berichte ü.d. Verch. d. kön. säch. -
Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig. Bd. 1886, 38:
95-101.
172. THOMPSON, R.L.- Effects of lesions in the caudate nuclei
and dorsofrontal cortex on conditioned avoidance -
behavior in cats. J. Comp. Physiol. Psychol. 1959, -
52: 650-659.
173. THOMPSON, R.L. and Mettler, F.A.- Am. J. Ment. Defic.
1963, 67: 526-535.
174. THORPE, W.H.- Learning and instinct in animals. London,
Methven. 1956.
175. TOKIZANE, T., Kawakami, M. and Gelhorn, E.- On the relation
between the activating and recruiting systems. Arch. -
int. Physiol. Biochem. 1957, 65: 415-432.
176. VOGT, M.- The concentration of sympathin in different parts
of the central nervous system under normal conditions
and after the administration of drugs. J. Physiol (Lond)
1954, 123: 451-481.
177. VONEIDA, T.J.- An experimental study of the course and
destination of fibers arising in the head of the -
caudate nucleus in the cat and monkey. J. Comp. -
Neurol. 1960, 115: 75-87.
178. WALBERG, F.- Descending connections to the inferior olive
J. Comp. Neurol. 1956, 104: 77-172.
179. WALKER, E.L.- Conditioning and instrumental learning.
Books/Cole Publishing Co. Belmont, Cal. 1968.

180. WALL, P.D., Gleys, P. and Fulton, J. F.- Corticofugal connections of posterior orbital surface in rhesus monkey. *Brain*. 1951, 74: 66-71.
181. WANG, G.H. and Akert, K.- Behavior and reflexes of chronic striatal cats. *Arch. Ital. Biol.* 1962, 100: 48-85.
182. WEBSTER, K.E.- The cortico-striatal projection in the cat. *J. Anat.* 1965, 99: 329-337.
183. WENGER, M.A., Jones, F.M. and Jones, H.J.- Physiological psychology. New York: Henry Holt. 1956.
184. WHITE, R.P. and Himwich, H.E.- Circus movements and - excitation of striatal and mesodiencephalic centers in rabbits. *J. Neurophysiol.* 1957, 20: 81-90.
185. WHITLOCK, D.G. and Nauta, W.J.H.- Subcortical projections from the temporal cortex in *Macaca mulatta*. *J. Comp. Neurol.* 1956, 106: 183-212.
186. WILSON, S.A.K.A.- An experimental research into the anatomy and physiology of the corpus striatum. *Brain*, 1914, 36: 427-492.
187. WOODBURNE, R.T., Crosby, E.C. and McCotter, R.E.- The mammalian isthmus and midbrain regions. Part. II. The fiber connections. A. The relation of the - tegmentum of the midbrain with the basal ganglia in *Macaca mulatta*. *J. Comp. Neurol.* 1946, 85: 67-92.
188. WOODWORTH, R.S. y Schlosberg, H.- *Psicología Experimental Tomo II*. Editorial Universitaria de Buenos Aires. - 1964.