

727857



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

136
PSI



**DIFERENCIACION REGIONAL DE LOS PROCESOS COLINERGICOS
DEL NUCLEO CAUDADO EN EL APRENDIZAJE DE PREVENCION**

T E S I S

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

SARA EUGENIA CRUZ MORALES

MEXICO, D. F.

1978



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.

Al Mtro. Roberto A. Prado Alcalá y al M.C. Flavio López
Miro ya que sin su ayuda no hubiera sido posible la rea-
lización de este trabajo.

A mis hermanos Tis, Letty, Poncho, Berna, Bettina, y
a mis Padres con cariño.

I N D I C E

I. INTRODUCCION.

| | |
|--|--------|
| CAPITULO 1. APRENDIZAJE Y MEMORIA | 3 |
| A. Consideraciones Generales | 3 |
| a. Definición de Aprendizaje | 5 |
| b. Tipos de Aprendizaje | 9 |
| b.1. Impronta | 9 |
| b.2. Habituaación | 9 |
| b.3. Condicionamiento Clásico. | 9 |
| b.4. Condicionamiento Instrumental | 12 |
| b.4.1. Prevención Pasiva. | 16 |
| b.4.2. Prevención Activa. | 17 |
| c. Definición de Memoria | 19 |
| c.1. Memoria Icónica | 19 |
| c.2. Memoria de Corto Plazo. | 20 |
| c.3. Memoria de Largo Plazo. | 20 |
| CAPITULO 2. ASPECTOS NEUROANATOMICOS Y NEUROQUIMICOS DEL NU- CLEO CAUDADO | 31 |
| A. Localización y Forma | 32 |
| B. Conexiones Aferentes | 33 |
| C. Conexiones Eferentes | 34 |
| D. Histología | 34 |

| | | |
|------|---|----|
| E. | Histoquímica | 38 |
| a. | Acetilcolina | 40 |
| a.1. | Farmacología de la Atropina y de la <u>Es</u> copolamina | 48 |
| b. | Catecolaminas. | 50 |
| b.1. | Dopamina | 52 |
| b.2. | Noradrenalina. | 55 |
| c. | Serotonina | 56 |
| d. | GABA | 59 |

CAPITULO 3. PARTICIPACION DEL NUCLEO CAUDADO EN EL CONTROL -
DE FUNCIONES MOTORAS.

| | | |
|----|-------------------------------------|----|
| A. | Sistema Piramidal | 60 |
| B. | Sistema Extrapiramidal. | 62 |
| a. | Lesión del Estriado | 63 |
| b. | Estimulación del Estriado | 63 |

CAPITULO 4. NUCLEO CAUDADO Y SU RELACION CON APRENDIZAJE Y .
MEMORIA.

| | | |
|----|----------------------------------|----|
| A. | Lesiones Irreversibles | 68 |
| a. | Lesiones Electrolíticas. | 68 |
| b. | Lesiones Químicas. | 73 |
| B. | Lesiones Reversibles | 76 |

| | | |
|----|---|----|
| a. | Anestésicos Locales | 76 |
| b. | Cloruro de Potasio (KCl). | 76 |
| c. | Estimulación Eléctrica. | 77 |
| C. | Bloqueo Farmacológico Específico. | 83 |
| a. | Anticolinérgicos | 83 |
| D. | Estimulación Farmacológica Específica . . . | 87 |
| a. | Colinérgicos | 87 |

II. HIPOTESIS DE TRABAJO.

| | | |
|----|-----------------------------------|----|
| A. | Antecedentes Relevantes | 89 |
| B. | Hipótesis | 91 |

III. SECCION EXPERIMENTAL.

| | | |
|------|-----------------------------|-----|
| A. | Sujetos | 92 |
| B. | Material. | 92 |
| C. | Procedimiento | 93 |
| a. | Implantación | 93 |
| b. | Inyección | 95 |
| c. | Entrenamiento | 96 |
| c.1. | Prevención Pasiva | 96 |
| c.2. | Prevención Activa | 97 |
| D. | Resultados | 100 |
| a. | Prevención Pasiva. | 100 |

| | |
|--------------------------------|-----|
| b. Prevención Activa | 102 |
| E. Discusión | 117 |
| F. Conclusiones. | 123 |
| IV. RESUMEN | 124 |
| V. BIBLIOGRAFIA | 130 |

I. INTRODUCCION.

La Psicología está confinada al estudio de la conducta de los organismos, en otras palabras, le interesa saber cuales son las variables que hacen que se comporten de cierta forma. Por esta razón, los psicólogos para explicar este problema han tratado de explorar, entender, medir y en algunos casos controlar estas variables que pueden moldear la conducta.

Es bien sabido que la conducta es el resultado de la interacción del medio ambiente y del funcionamiento del sistema nervioso, por lo tanto, si se quiere dar una explicación completa de la conducta es necesario conocer cuales son los procesos o mecanismos que toman lugar en el sistema nervioso que dan como resultado que los organismos puedan presentar una gran variedad de conductas.

Una rama de la Psicología, la Psicofisiología, tomando elementos de la Fisiología y de la Psicología se ha encargado de estudiar cómo es que se lleva a cabo esta relación entre el funcionamiento del sistema nervioso y la conducta.

Una de las áreas más importantes dentro de la Psicología y más apasionante en Psicofisiología lo constituyen el estudio de el aprendizaje y la memoria. Entre los primeros estudios de Psicofisiología relacionados

con esta área, quizás los más importantes sean los descritos por Lashley y Franz, quienes se propusieron determinar qué regiones y qué volumen - del cerebro funcionaban para poder realizar actos aprendidos específicos. Su técnica consistió en comparar la capacidad de aprendizaje de los sujetos, antes y después de la destrucción de ciertas áreas cerebrales, y - con la de sujetos no operados. Más tarde aparecen los estudios de Pavlov sobre reflejos condicionados y su relación con estructuras cortica-les.

Más recientemente, se han desarrollado una variedad de técnicas en Psicofisiología que incluyen técnicas de lesión, estimulación, registro, etc., que han permitido el desarrollo de numerosos trabajos dentro de ésta área.

En este trabajo se trató de estudiar cual es la relación de una estructura cerebral y sus mecanismos colinérgicos con la adquisición y re-tención de una tarea de evitación.

1. APRENDIZAJE Y MEMORIA

A. Consideraciones Generales.

Se ha considerado al aprendizaje como un proceso en el cual la experiencia deja una marca sobre el sistema nervioso de tal forma que los organismos pueden alterar y desarrollar nuevas conductas con el fin de adaptarse de una mejor forma a los cambios del medio ambiente. Sin embargo, es bien sabido que no toda la conducta adquirida es adaptativa, - este es el caso de las fobias y miedos que en algunos casos pueden incapacitar a los sujetos a interrelacionarse en forma adecuada en el medio que les rodea. Aún así, es gracias al aprendizaje que el hombre es capaz de adquirir conocimiento, patrones culturales, reglas morales, lenguaje, etc., que le han permitido adaptarse y desarrollar técnicas para modificar el ambiente que le rodea y así asegurar su supervivencia.

Con todo ésto, el hombre se ve constantemente obligado a recordar la información adquirida, a esta capacidad de recordar se le ha llamado memoria. Algunas personas usan estos dos términos indistintamente, mientras que otros señalan la diferencia entre ambas.

Los estudios sobre aprendizaje hacen énfasis en la adquisición de conocimiento y desarrollo de nuevas conductas y los de memoria subrayan el papel de la retención o recuerdo de las conductas.

Por lo tanto, se ve claro que para poder estudiar cualquiera de los dos procesos en forma completa es necesario no considerarlos como procesos independientes.

Los teóricos se han aproximado al estudio de estos dos procesos infiriendo su existencia a partir de la comparación de la ejecución de los sujetos antes y después de una experiencia dada.

En este primer capítulo se hará una breve revisión sobre las principales aproximaciones que existen para el estudio de estos dos procesos.

a. Definición de Aprendizaje.

El aprendizaje ha sido caracterizado por algunos autores como un proceso que implica la adquisición de un conocimiento. Y el término adquisición se refiere a la posesión, por parte del sujeto, de una información que antes no tenía.

Se ha dicho que el aprendizaje puede ser adaptativo o no, simple o complejo, y que se distingue por dos características; primero, es un cambio en la conducta que resulta de una experiencia (práctica) y segundo - perdura con el tiempo. (Schneider y Tarskis, 1975).

Para Ardila (1972) el aprendizaje es un cambio relativamente permanente del comportamiento que ocurre como resultado de la práctica.

Para Kimble (1969) en cambio, el aprendizaje es un cambio permanente de la conducta que ocurre como resultado de la práctica reforzada.

Hilgard (1966) dice: "el aprendizaje es el proceso por el cual se origina o cambia una actividad mediante la reacción a una situación dada, siempre que las características del cambio en curso no puedan ser explicadas con apoyo en tendencias reactivas innatas, en la maduración o por cambios temporales."

Para Tinbergen (1970) el aprendizaje es un proceso nervioso central que causa cambios más o menos duraderos en los mecanismos de comportamiento innatos, bajo la influencia del mundo exterior.

Más tarde, el mismo Hilgard señala la importancia de la repetición de la experiencia y escribe que el aprendizaje se refiere a un cambio en la conducta de un sujeto en una situación dada, por la repetición de una experiencia en esa situación, tomando en cuenta que la conducta no sea debida a estados temporales, factores de maduración o ciertas respuestas innatas del sujeto. (Hilgard y Bower, 1975).

Las teorías del aprendizaje han sido divididas en teorías estímulo-respuesta y cognitivas. Dentro de los primeros que desarrollaron teorías E/R, se encuentran Thorndike, Guthrie, Hull y Skinner, y en la última destacan Tolman, Lewin, y los psicólogos de la Gestalt.

Para Thorndike (1927) el aprendizaje dependía del número de conexiones y de su disponibilidad. La práctica sólo podía modificar estas conexiones si eran reforzadas; de aquí es donde surge la Ley del Efecto. (Thorndike, 1927; cit. en Kimble, 1969).

Guthrie propuso algo más simple; para él el aprendizaje era resultado de las asociaciones de estímulos con los movimientos de las respues-

tas, por medio de la contigüidad. Guthrie entendía por movimientos las contracciones musculares y secreciones glandulares. (Guthrie, 1946; cit en Wolman, 1971 y Hilgard, 1975).

Hull desarrolló una teoría matemática para explicar el aprendizaje, en donde el punto principal era la formación de hábitos. Hull les llamó pulsiones a las necesidades primarias de los organismos como el hambre, la sed, el sexo, etc. Para él estas pulsiones podían actuar como estímulos, el momento en que estos estímulos o pulsiones se reducían por la producción de una respuesta, se asociaban a dicha respuesta formando hábitos. Los hábitos se fortalecían por el aumento del número de ensayos. (Hull, 1937, cit. Hilgard, 1975 y en Cofer, 1971).

Un punto de vista diametralmente opuesto al anterior, es el ofrecido por Skinner (1938), quien evitó el uso de términos como pulsión y de todos aquellos que no son directamente observables. La definición que da de aprendizaje es únicamente una descripción conductual. Hace una distinción entre condicionamiento clásico y condicionamiento operante, centrandó su interés en el estudio del condicionamiento operante. Contribuye al desarrollo de la psicología aportando nuevas técnicas de registro y medidas de respuesta (registro acumulativo y tasa de respuestas). Introduce los programas de reforzamiento, el moldeamiento, etc., y la caja de Skinner, aparato que en la actualidad es el más usado en los estudios de aprendizaje.

Para Tolman, la mayoría de las conductas podían ser modificadas. En su teoría del aprendizaje hace énfasis en la importancia de los signos, las expectativas y la conducta intencionada. (Wolman, 1971).

Los teóricos de la Gestalt le dan un papel muy importante a la organización entre los estímulos en una situación dada; según ellos, los organismos aprenden cuando responden a las relaciones que guardan entre sí los estímulos y no cuando responden a un estímulo específico. (Garret, 1969).

Como se puede ver, se han propuesto diferentes teorías para explicar el aprendizaje, y se han hecho varios intentos para tratar de definirlo. A pesar de que se han propuesto muchas definiciones de aprendizaje, ninguna ha sido universalmente aceptada. Sin embargo, existe cierto acuerdo sobre que características se deben de incluir y cuales se deben de excluir.

Por ejemplo, la mayoría señala que el aprendizaje es una tendencia al mejoramiento de la ejecución como resultado de la práctica. En esa definición se excluyen los cambios en la ejecución debidos a fatiga, adaptación sensorial, desarrollo físico (maduración), etc. (Hilgard y Bower 1975).

b. Tipos de Aprendizaje.

Para la mayoría de los psicólogos existen varias clases de aprendizaje y lo han dividido en diferentes tipos, entre los más importantes están; impronta, habituación, condicionamiento clásico y condicionamiento instrumental.

b.1. Impronta. Este fenómeno fué inicialmente observado por Spalding en 1879, pero la primera persona que lo estudió en forma sistemática fué Konrad Lorenz en 1936. La impronta se ha estudiado en aves, insectos, peces, primates y algunas otras especies; sin embargo, la mayoría de los datos obtenidos se basan en los estudios hechos en gansos y patos. En su hábitat normal, el primer encuentro social de un pato joven es el realizado con la madre. A partir de esa primera experiencia el animal queda fuertemente ligado a ella, es decir, la sigue constantemente e imita su comportamiento. Se ha observado que si la madre es sustituída por otro animal o por un objeto móvil, el patito exhibe el mismo comportamiento de acercamiento mostrado hacia la madre en condiciones normales. A este fenómeno se le ha llamado impronta, y al estímulo que la produce, objeto impresor. La impronta se puede observar sólo cuando el estímulo impresor se presenta dentro del tiempo que se le ha llamado período crítico, que en los patos se ha descrito ser alrededor de 15 horas después de la eclosión. (Cofer, 1971; Ardila, 1972; Hernstein, 1975

Geldard, 1971).

b.2. Habituación. Cuando un estímulo es presentado en forma repetitiva, aparece una disminución de la respuesta. Este fenómeno ha sido atribuido a procesos centrales, más que a procesos periféricos, por lo tanto, debe de enfatizarse que no se debe a la adaptación de los receptores o a fatiga. (Thompson, 1973).

b.3. Condicionamiento Clásico o Pavloviano. Se refiere a los procesos del aprendizaje debidos a la asociación de un estímulo "neutro" o condicionado (EC) con un estímulo incondicionado (EI) que provoca en el organismo una respuesta regular, mensurable, y específica para ese estímulo.

El método más sencillo que se siguió para estudiar este tipo de condicionamiento consistía en aplicar una y otra vez el estímulo condicionado (sonido, luz, etc.) junto con un estímulo incondicionado (comida).

Inicialmente el estímulo condicionado es incapaz de provocar la respuesta incondicionada, que en este caso es la salivación provocada por el estímulo incondicionado (comida). Después de varias presentaciones -

de los dos estímulos, ante la presentación del estímulo condicionado (sonido), que inicialmente no provocaba la respuesta incondicionada, el animal es capaz de presentar la respuesta de salivación (respuesta condicionada). En las primeras observaciones de Pavlov se vió que la respuesta incondicionada es muy similar a la respuesta condicionada.

En los experimentos de Pavlov se utilizaron estímulos olfativos, auditivos, visuales y táctiles como estímulos sustitutos y en cada caso se usó la comida como estímulo incondicionado. (Garret, 1969).

De acuerdo al orden y relación temporal entre los estímulos se pueden encontrar variaciones sobre condicionamiento clásico.

Condicionamiento Simultáneo. Durante todo el tiempo, desde que se inicia la presentación del EC, hasta que termina se presenta igualmente el EI.

Condicionamiento Demorado. Se presenta el EC antes que el EI y se mantiene hasta que empieza el EI.

Condicionamiento Huella. Hasta después que se inició y terminó la presentación del EC se presenta el EI.

Condicionamiento Hacia Atrás o Retrógrado. Se presenta primero el EI y luego el EC. Este tipo de condicionamiento es muy difícil de obtener.

Condicionamiento Temporal. El EI se presenta a intervalos regulares de tiempo. El EC es el intervalo de tiempo. (Reese y Lipsitt, 1974)

b.4. Condicionamiento Instrumental. En este condicionamiento el sujeto emite una respuesta que altera el ambiente, y esta alteración tiene consecuencias sobre el sujeto. De esta manera se llega a modificar la conducta del organismo.

A las consecuencias se les ha llamado reforzadores positivos y negativos. Se les utiliza para incrementar la ocurrencia de una respuesta. Se llama reforzador positivo a aquel estímulo que cuando es presentado inmediatamente después de la emisión de una respuesta, incrementa la probabilidad de ocurrencia de dicha respuesta; reforzamiento negativo cuando la emisión de una respuesta termina con la presentación de un estímulo aversivo y, por tanto, se ve incrementada la probabilidad de que ocurra esa respuesta.

Para decrementar la presencia u ocurrencia de una respuesta se uti-

liza el castigo, que puede ser positivo, cuando después de la respuesta se presenta un estímulo aversivo, o castigo negativo cuando como consecuencia de la respuesta se retira el reforzador positivo. (Reynolds, - 1973).

Dado que en este trabajo se utilizó un condicionamiento aversivo, más tarde se discutirá detalladamente.

Tradicionalmente se han hecho varias distinciones entre condicionamiento clásico o respondiente y condicionamiento operante o instrumen- tal, entre las más importantes están.

- a). Las respuestas obtenidas por medio del condicionamiento clásico, son respuestas viscerales del sistema nervioso autónomo y por lo tanto, son involuntarias. Las obtenidas por condicio- namiento operante, son las respuestas del sistema nervioso - central (esqueléticas, ésto es, voluntarias).
- b). La respuesta condicionada y la respuesta incondicionada en el condicionamiento clásico, son casi iguales, mientras que en - el condicionamiento operante la respuesta adquirida es dife- rente.
- c). En el condicionamiento clásico la respuesta es provocada en -

forma refleja por un estímulo específico. En el condicionamiento operante, la respuesta puede ser emitida o producida por cualquier estímulo. (El experimentador puede elegir la respuesta que se va a producir ante ese estímulo).

- d). Hablando sobre las consecuencias de la respuesta, en el condicionamiento clásico, la respuesta del sujeto no tiene ninguna consecuencia sobre el ambiente, y en el condicionamiento operante ésto es lo más importante, ya que la respuesta trae una modificación del ambiente.
- e). En el condicionamiento clásico se presentan primero los estímulos y luego la respuesta, y en el condicionamiento operante se presenta primero la respuesta y después el estímulo.
- f). Por último, se ha dicho que el condicionamiento clásico implica un papel pasivo por parte del sujeto y en el condicionamiento operante un papel activo. (Ardila, 1972; Hearst, 1975)

A pesar de ésto, ultimamente se ha objetado esta diferencia. Se señala que si fueran dos mecanismos distintos de aprendizaje, entonces las leyes que se cumplen en cada uno debían de ser diferentes y se ha

demostrado que en ambos condicionamientos aparecen los fenómenos de recuperación espontánea, generalización, discriminación y extinción. (Kimble, 1969)

Por otro lado, se ha demostrado que las respuestas que han sido consideradas como clásicas se pueden condicionar por técnicas operantes, (Miller, 1969) y que las respuestas instrumentales pueden ser condicionadas por procedimientos clásicos. (Brown y Jenkins, 1968; Shapiro, 1960).

Con estos datos, parece difícil seguir manteniendo diferencias entre los dos condicionamientos y considerarlos como procesos distintos. Sin embargo, hacen falta mayores estudios sobre este tema para poder dar alguna afirmación concluyente. Esta división se sigue entonces manteniendo por fines pragmáticos. (Hearst, 1975).

Condicionamiento Aversivo. Esta técnica se puede utilizar para incrementar la ocurrencia de una respuesta (escape y evitación), cuando se presenta un estímulo aversivo o para decrementar la ocurrencia de una respuesta (castigo).

Se le llama estímulo aversivo a aquel estímulo que cuando se presenta después de la ocurrencia de una respuesta produce un decremento en la aparición de dicha respuesta.

A la presentación de un estímulo aversivo contingente a la ocurrencia de una respuesta, se le llama castigo. Se ha observado que dependiendo de la intensidad del castigo la respuesta se puede decrementar temporal o definitivamente.

Escape. La emisión de una respuesta termina la presentación de un estímulo aversivo, por lo que se incrementa la probabilidad de ocurrencia de esa respuesta. Cuando por primera vez se presenta un estímulo -aversivo, la respuesta operante se ve acompañada de componentes reflejos o clásicos y juntos producen la respuesta que termina con el estímulo aversivo. Al principio los sujetos siempre reciben el estímulo aversivo pero con el tiempo pueden aprender a evitar ese estímulo posponiéndolo.

Evitación o Prevención. En esta situación el sujeto puede evitar completamente la presentación del estímulo aversivo o posponerlo mediante la emisión de una respuesta.

b.4.1. Evitación o Prevención Pasiva. En este entrenamiento la forma en que los sujetos evitan el estímulo aversivo, es no realizando la respuesta que normalmente es provocada en la situación experi-

mental.

Normalmente los sujetos reciben un choque en las patas cuando pasan de un compartimento a otro en una caja de dos vías y son probados un día después. La medida de retención usada en esta tarea es la latencia de la respuesta de entrar al compartimento en donde recibieron el choque. Las latencias cortas son consideradas como evidencia de amnesia y las latencias grandes como evidencia de retención y aprendizaje. En la prueba de retención, si los sujetos permanecen en el compartimento inicial por un período de tiempo arbitrario, se supone que retienen la respuesta, por lo tanto, el criterio de retención debe ser lo suficientemente grande para poder asegurar que el efecto obtenido es resultado de un proceso de retención. (Mc. Gaugh, 1974).

b.4.2. Prevención Activa. En esta situación el sujeto puede evitar la presentación del estímulo aversivo realizando alguna acción motora como presionar una palanca, saltar, correr de un compartimento a otro, etc.

El procedimiento más común implica el uso de la caja de dos vías. El entrenamiento de prevención activa puede ser de "una vía" o de "dos

vías". En el de "una vía" el sujeto se desplaza de un compartimento a otro para evitar la presentación de un choque, y después es regresado manualmente al compartimento inicial. En el de "dos vías" el sujeto también se desplaza de un compartimento a otro para evitar la presentación del choque, pero en vez de ser regresado manualmente al compartimento inicial el sujeto debe regresar por sí mismo a éste para evitar la presentación de un choque que ahora es presentado en el segundo compartimento, es decir, la presentación de los choques se va alternando y por lo tanto, la respuesta de los sujetos es en los dos sentidos.

C. DEFINICION DE MEMORIA

Cuando se habla de la medición del aprendizaje, de alguna forma se hace referencia a la memoria y a los procesos de almacenamiento de información que ésta implica. Sin la capacidad de recordar, el aprendizaje en el sentido real de la palabra, no tendría lugar. La memoria ha sido considerada como un proceso que implica las siguientes etapas, registro (entrada de la información que es recibida por el sistema nervioso central), consolidación o almacenamiento de la información y evocación o decodificación de la misma.

Uno de los rasgos que caracterizan a la memoria es el de tener diferente duración. Por ejemplo, hay información que puede ser evocada siempre a lo largo del tiempo sin ninguna dificultad, mientras que en otros casos la información adquirida sólo puede ser evocada o recuperada en términos de minutos u horas.

En base al tiempo que permanece la información en los sujetos se han considerado tres tipos de memoria: memoria icónica, memoria de corto plazo y memoria de largo plazo.

c.1. Memoria Icónica. Es un proceso que implica el almacén de información visual durante un tiempo muy breve. Entre los primeros traba

jos experimentales que aparecen sobre este tema están los de George - Sperling en 1960, en donde demuestra que los sujetos eran capaces de reportar alguna de la información visual presentada en tiempos tan breves como de 50 msecs. El presentaba a sus sujetos una matriz rectangular formada por tres hileras, cada hilera tenía tres letras y después pedía a los sujetos que reportaran las letras; con este procedimiento podían recordar sólo cuatro o cinco letras. Más tarde usó una técnica que consistía en asociar cada una de las hileras con un tono diferente y encontró que bajo estas condiciones, los sujetos podían recordar casi todas las letras. (Sperling, 1960, citado en Neisser, 1967).

c.2. Memoria de Corto Plazo. En este tipo de memoria la información almacenada puede ser de un tipo diferente a la información sensorial o a lo que sería la imagen de los eventos. Se caracteriza porque la cantidad de material que puede ser recordado es limitada, se puede recordar ese material temporalmente y es necesario que se esté repitiendo o ensayando para que no se pierda esta información. (Postman, 1970; Norman, 1973).

c.3. Memoria de Largo Plazo. Se ha considerado como el sistema de memoria más importante y más complejo ya que a diferencia de la me-

memoria sensorial y la de corto plazo, que tienen una duración breve y una capacidad limitada de estímulos que se pueden recordar, este tipo de memoria parece tener una capacidad ilimitada de almacenamiento de la información. (Lindsay, 1972; Norman, 1972).

El proceso de registro se ha tomado como la entrada de información y mantenimiento de la misma en forma temporal para que después algo de esta información se establezca en forma duradera.

El proceso de consolidación se ha usado para describir el proceso por el cual la memoria de corto plazo pasa a ser memoria de largo plazo. Este concepto de consolidación o fijación fué usado por primera vez en 1900 por Muller y Pilzecker (Schneider, 1975; Grossman, 1967). Ellos notaron que sus sujetos tenían dificultad en recordar material verbal, cuando inmediatamente después de haberlo aprendido en una primera lista de ítems se les pedía que aprendieran una segunda lista. A esto lo llamaron interferencia o inhibición retroactiva; la forma en la que interpretaron estos datos fué que la segunda lista interrumpía la consolidación o fijación de la información contenida en la primera, y para explicar esta inhibición retroactiva, postularon la existencia de un circuito neural perseverativo susceptible a la interferencia externa. (John, 1967; Schneider, 1975).

Se han hecho muchos trabajos para probar la existencia de esta fase de consolidación; sin embargo, la evidencia más directa de este proceso data de las observaciones que hicieron Rusell y Nathan en 1946 sobre la amnesia traumática de sus pacientes. Ellos notaron que cuando los sujetos recibían un golpe traumático en la cabeza, eran incapaces de recordar las cosas que les habían sucedido inmediatamente antes del accidente. A este fenómeno se le ha conocido con el nombre de amnesia retrógrada (Schneider, 1975). Generalmente los sujetos olvidaban los eventos ocurridos alrededor de treinta minutos o un poco más, dependiendo de la severidad del golpe y aparentemente podían recuperar la información en forma gradual. (Talland, 1968). En otros trabajos se ha reportado que la lesión bilateral del lóbulo temporal produce alteraciones del proceso de consolidación y de la memoria de corto plazo. (Milner, 1966, citado en Thompson, 1975).

Otros datos relevantes a este proceso surgieron cuando se introdujo la terapia de electroshock en 1937 para el tratamiento de pacientes psicóticos y epilépticos. En 1941 Zubin y Barrera encontraron, en humanos, que después de haber aplicado un choque electroconvulsivo (ECV) - los sujetos no podían recordar una lista de pares asociados aprendida inmediatamente antes de la aplicación del choque, encontraron que el deterioro en la retención estaba en relación inversa al intervalo comprendido entre el momento del aprendizaje y la aplicación del choque.

Estas observaciones han sido apoyadas por trabajos experimentales realizados en animales, utilizando diferentes técnicas.

Drogas. Los primeros estudios con drogas fueron aquellos en donde se utilizó el metrazol, droga que produce alteraciones electrofisiológicas.

Los experimentos prototipo consisten en entrenar a los sujetos en alguna tarea, administrar las drogas que pueden facilitar o deteriorar el proceso de consolidación y una vez que se ha absorbido o metabolizado esa droga, probar la ejecución de los sujetos.

Con algunas dosis, el metrazol y la insulina pueden producir convulsiones parecidas a las experimentadas por los pacientes epilépticos. La forma en que estas drogas actúan no es bien conocida, pero parece deberse a que alteran la actividad eléctrica cerebral produciendo grandes descargas eléctricas, (John, 1967). Cuando estas drogas son aplicadas después de que los sujetos han aprendido una tarea, producen un daño en la consolidación de esa información. (Grossman, 1967).

Más tarde Pearlman y Cols, en 1961, compararon el efecto del metrazol, del ether y del pentobarbital sobre la memoria en ratas. Ellos entrenaron a los sujetos a presionar una palanca para obtener comida;

cuando la respuesta se estabilizó daban un choque nociceptivo a través de la palanca cuando ésta era presionada, después de ésto aplicaron las drogas y 24 horas más tarde compararon el número de respuestas en cada situación. Si las tres drogas fueran efectivas para producir daño en la consolidación no se debería esperar un decremento en el número de respuestas, mientras que si no tuvieran efecto, el número de respuestas debería decrementar como resultado de la presentación del choque. Encontraron que el ether tuvo efecto cuando fué aplicado diez segundos después de que se aplicó el choque y fué inefectivo cuando se aplicó diez minutos más tarde; lo mismo ocurrió con el pentobarbital. Los sujetos que recibieron metrazol inmediatamente después siguieron presionando la palanca como si no hubieran recibido castigo. (Grossman, 1967).

Los experimentos en donde se ha utilizado la técnica de hipotermia se han interpretado de tal forma que apoyan que la memoria de corto plazo y el proceso de consolidación se deben a la actividad de circuitos reverberantes. La suposición básica para el uso de esta técnica es que si la memoria de corto plazo y el proceso de consolidación se deben a la actividad eléctrica cerebral que se manifiesta en forma de circuitos reverberantes, en el momento en que se disminuya la temperatura corporal al grado en que se suspenda la actividad eléctrica, se impedirá la realización de estos procesos.

Ransmeier en 1954 parece ser el primero que utilizó esta técnica -

experimental para estudiar el efecto sobre la memoria. Trabajando con hamsters, encontró diferencias en la ejecución de una tarea en un laberinto, cuando se disminuyó la temperatura corporal a diferentes tiempos después del entrenamiento. Sin embargo, la mayoría de los trabajos reportados más tarde, no encontraron ningún efecto sobre la consolidación y la memoria con el uso de esta técnica. Con estos datos es difícil - dar alguna opinión concluyente ya que casi todos los trabajos utilizaron diferente tiempo de enfriamiento y probaron su efecto sobre diferentes paradigmas.

La otra técnica que se ha utilizado para alterar la actividad neuroeléctrica y estudiar su papel en la etapa de consolidación es el uso del choque electroconvulsivo (ECV). Los primeros trabajos experimentales reportados son los de Gelhorn en 1942 y los de Duncan en 1945. El primero entrenó ratas a que adquirieran una respuesta de evitación y - luego aplicó un procedimiento de extinción. Cuando probó a los sujetos después de haberles aplicado el ECV a unos, y metrazol a otros, encontró que los sujetos seguían manteniendo la respuesta de evitación. Duncan entrenó ratas en un laberinto múltiple en T y después aplicó el ECV a diferentes tiempos y se encontró otra vez que la efectividad del ECV para producir alteración en la memoria depende del intervalo que transcurre entre la aplicación del ECV y el entrenamiento. Esto es, el ECV fué más efectivo para producir alteraciones sobre la retención cuando -

fué aplicado veinte o treinta minutos después de los ensayos, que cuando fué aplicado una hora después.

Utilizando otro procedimiento en el entrenamiento, que consistió en presentar un gran número de ensayos en una sola sesión de adquisición, - se observó que cuando el ECV fué aplicado a los diez segundos, dos minutos o una hora después del último ensayo, hubo un decremento en la ejecución de los sujetos que no se observó cuando fué aplicado después de cuatro horas. (Thompson y Dean, 1955, cit. en Grossman, 1967).

Se han hecho una gran cantidad de estudios, con la finalidad de determinar cual es el intervalo óptimo en el que se debe de aplicar el ECV después del entrenamiento para que sea capaz de alterar el proceso de consolidación. Esto se ha estudiado en diferentes tareas: laberinto, prevención pasiva, escape, extinción, etc., y generalmente no se han encontrado resultados consistentes. La forma en que se puede explicar esta discrepancia es tomar en consideración que han utilizado diferentes técnicas metodológicas, y diferentes paradigmas, y esto a su vez representa diferentes grados de complejidad en las tareas, y por lo tanto, no se puede hacer una equivalencia entre los diferentes valores obtenidos.

Aunque existía suficiente evidencia experimental sobre el efecto del ECV sobre el proceso de memoria, algunos autores sugirieron que las

alteraciones conductuales observadas podrían deberse a que no solamente se estaba alterando la actividad neural y por lo tanto el proceso de consolidación, sino que podía deberse a la presencia de otros factores ligados a la aplicación del ECV, como el condicionamiento de algunas respuestas emocionales.

Coons y Miller, propusieron que el efecto del ECV, era debido a que éste provocaba miedo en los sujetos, e hicieron varios trabajos que apoyaron esta idea. En uno de ellos entrenaron a los sujetos en una tarea de prevencción activa en una caja de dos vías y en un lugar distinto de donde fueron entrenados se les aplicó el ECV a diferentes tiempos. Se observó que, en oposición a lo esperado en la hipótesis de consolidación, los sujetos que recibieron el ECV a intervalos más cortos de la aplicación del choque nociceptivo tuvieron menor déficit en la ejecución de la respuesta de evitación.

Sin embargo hay trabajos posteriores que no apoyan la hipótesis del miedo y lo que se ha propuesto es que los efectos del ECV se deban a la interacción de efectos amnésicos y aversivos, y que la contradicción para interpretarlos depende del énfasis que se dé a cada uno de los efectos. (Grossman, 1967).

En un trabajo más reciente, se demuestra que el daño en la reten-

ción es debido no solo a la palicación del ECV y a su interacción con el estímulo aversivo, sino también a efectos dependientes del estado. (Mc Gaugh y Landfield, 1970).

En otros trabajos se ha propuesto que el proceso de consolidación - pueda seguir aun después de haber sido aplicado el ECV. (Mach y Jamison, 1972; Mc Gaugh y Landfield, 1970).

Aunque los datos experimentales reportados anteriormente fueron obtenidos con la finalidad de demostrar la existencia del proceso de consolidación y de memoria de corto plazo, las primeras hipótesis para explicar los procesos neurofisiológicos subyacentes datan de 1938 cuando Lore te de Nô, en base a estudios anatómicos trata de probar la hipótesis de los circuitos reverberantes. Más tarde es expuesta esta teoría por Hilgard y Marquis en 1948 y por Hebb en 1949. (Cit. en Grossman, 1967).

Hebb pensaba que la memoria estaba representada en el sistema nervioso central en memoria de corto plazo y en memoria de largo plazo. De acuerdo a Hebb la memoria de corto plazo estaba representada por un código eléctrico temporal que era susceptible de ser interferido y que la memoria de largo plazo estaba representada por un código perdurable, que al principio era mantenido por un crecimiento sináptico y más tarde por cambios químicos que evitaban que pudiera haber interferencia.

Para Hebb, la actividad neural que ocurría durante el aprendizaje, no paraba con la terminación de los ensayos, sino que seguían los impulsos nerviosos y que persistían después del aprendizaje, de manera que viajaban a través de circuitos reverberantes que excitaban siempre la misma vía, formando las bases neurales de la memoria de corto plazo. Cuando esta actividad se continuaba podía producir cambios químicos y estructurales que daban lugar a la memoria de largo plazo.

Aunque probablemente la teoría de los circuitos reverberantes no sea la respuesta para explicar la memoria de corto plazo y la consolidación, hasta ahora se ha aceptado que aquella puede ser de naturaleza eléctrica y que involucra todo el cerebro y depende de patrones particulares de disparo.

Entre las teorías que existen para explicar los posibles mecanismos que dan lugar a la memoria de largo plazo, la mayoría giran alrededor de tres factores: DNA, RNA y Proteínas. La suposición básica de estas teorías es que si el aprendizaje está relacionado con cambios en neurotransmisores, el cambio debe de ser iniciado en cualquiera de estos tres niveles.

Los primeros investigadores que propusieron que la memoria de largo plazo implicaba cambios bioquímicos intracelulares fueron Monné en 1948

y Katz y Halestead en 1950.

Para Monné, cuando una célula era estimulada varias veces, ésta podía incrementar la síntesis de proteínas y era capaz de aprender a sintetizar una proteína específica, como anticuerpos y enzimas. La síntesis de proteínas específicas era un proceso físico esencial para la formación de memoria de largo plazo.

La hipótesis de Katz y Halestead apoyaba que la memoria se basaba en cambios de las nucleoproteínas cerebrales. Sin embargo, la investigación sobre este punto empezó a tomar auge cuando Hydén en 1961 presentó un trabajo en el que proponía que existía una relación entre la producción de nuevo RNA y memoria.

Más tarde Gaito, en 1963, propuso una hipótesis para explicar este tipo de memoria en base a cambios del DNA.

Sin embargo, en la actualidad ninguna de estas hipótesis ha sido realmente comprobada. (Grossman, 1967).

2. ASPECTOS NEUROANATOMICOS Y NEUROQUÍMICOS DEL NÚCLEO CAUDADO.

En todo estudio relacionado con la participación de una estructura cerebral en algún proceso funcional, es importante tener presente que a pesar de que la actividad de dicha estructura sea esencial para el desarrollo de dicho proceso, éste resulta de la acción coordinada con otras áreas cerebrales.

El estudio neurofisiológico del aprendizaje no es una excepción a esa regla.

En el presente capítulo se presentará una revisión de los aspectos generales de una estructura cerebral relacionada con el aprendizaje y la memoria. Se mencionaran las conexiones aferentes y eferentes, citoarquitectura y neuroquímica del núcleo caudado, ya que al interferir experimentalmente con el funcionamiento de este núcleo, también se producen directa o indirectamente, alteraciones en otras regiones del núcleo caudado y en estructuras conectadas axónicamente con él.

A. Localización y Forma.

Los ganglios basales o núcleos telencefálicos se encuentran localizados en el interior del hemisferio cerebral, y éstos incluyen el globo pálido, el putamen, el núcleo caudado, el claustrum, la sustancia inominada y el complejo amigdalóide. El globo pálido y el putamen constituyen el núcleo lenticular y éste junto con el núcleo caudado forman el cuerpo estriado. Generalmente se usan terminologías especiales para referirse a estas estructuras, y el término de cuerpo estriado o noestriado es usado cuando se hace referencia al putamen y al núcleo caudado; el de paleoestriado o "pálido" se utiliza para hacer mención del globo pálido; el núcleo lenticular para hablar del globo pálido y del putamen y el término arquiestriado para amígdala. De aquí en adelante utilizaré el término cuerpo estriado, o estriado, para referirme al núcleo caudado y al putamen. (Crosby y Cols, 1962; Barr, 1973).

El núcleo caudado (NC), en su región anterior está formado por una cabeza que se va adelgazando y curvando sobre sí misma en sentido posterior formando una cola delgada. Luego gira hacia adelante de tal forma que rodea al tálamo y termina en el núcleo amigdalino. La parte lateral de la cabeza del NC se encuentra limitada por el cuerno anterior del ventrículo lateral, extendiéndose ventral y medialmente entre la pared del hemisferio, enfrente del foramen ventricular. Más o menos a -

ese nivel aparece la cola del NC, que limita con el borde lateral del piso del ventrículo lateral. (Crosby y Cols, 1962; Barr, 1973; Ranson, 1959)

B. Conexiones Aferentes.

En estudios basados en el uso de la técnica de degeneración se ha descrito que la corteza cerebral envía fibras al cuerpo estriado y al putamen, y que esta proyección es topográfica.

Se ha observado que la mayoría de las proyecciones de la corteza cerebral al NC son del área motora y de la somatosensorial. La conexión - con la área motora es debida a la asociación de los ganglios basales con actividad motora. La mayoría de las fibras que el estriado recibe de la corteza cerebral son ipsilaterales, y un número de fibras muy pequeño es recibido contralateralmente en la región dorsolateral de la cabeza del - NC y en la parte dorsolateral del cuerpo del mismo núcleo. (Kemp y Powel, 1971, a.b.).

Utilizando la misma técnica, se ha descrito que el NC recibe aferen cias del tálamo, y en menor número del mesencéfalo. Las proyecciones - del tálamo surgen de los núcleos intralaminares (centromediano y parafas cicular) y las de mesencéfalo surgen de sustancia nigra y del tegmento -

mesencefálico. (Kemp y Powel, 1971, b.).

C. Conexiones Eferentes.

Tanto el NC como el putamen envían fibras eferentes al globo pálido y a la sustancia nigra, principalmente. Las conexiones a la sustancia nigra han sido mejor establecidas; el putamen envía fibras a la porción lateral y el NC medialmente a donde las fibras de la cabeza del NC llegan a la porción rostral, y las de la cola a la porción posterior de la sustancia nigra. La proyección del cuerpo estriado al globo pálido es mayor que la de putamen, pero no está bien establecida la forma en que está organizada esta relación. (Kemp y Powel, 1971; a,b,c,d).

D. Histología.

En estudios sobre la anatomía microscópica del estriado de la rata y del gato, se han observado muchas similitudes entre las dos especies. Se ha descrito que tanto el núcleo caudado como el putamen parecen ser estructuras muy homogéneas, ya que la mayoría de las neuronas muestran el mismo tamaño (10 a 15 um.), y la misma forma (regularmente el cuerpo celular es ovoideo o redondo). La membrana celular rara vez presenta

identaciones, el nucleolo es pequeño, y el núcleo presenta poca cromatina; las mitocondrias y el retículo endoplasmático granulado se encuentran esparcidos. El neuropilo es muy homogéneo y la mayoría de las fibras no muestran mielina, siendo las dendritas muy delgadas y de forma angular. (Back, 1975).

Kemp y Powel (1971), utilizando la técnica de Golgi y microscopía electrónica han descrito tres diferentes tipos de células en el núcleo caudado que aparentemente se encuentran distribuidas en forma irregular y azarosa. De acuerdo al tamaño se agruparon en pequeñas, de 5-9 μm , medianas de 9-18 μm , y grandes de 20-30 μm . Tomando en cuenta el tamaño del cuerpo celular, el arreglo y la apariencia de las dendritas, el grupo de células medianas se dividió en cuatro subgrupos. Uno de estos subgrupos, el más abundante, ocupa el 96% de la población neuronal total. El tipo de células más pequeño (5-9 μm), constituye menos del 1%, el cuerpo celular es irregular, presenta de 6 a 9 dendritas cortas con una longitud de 50-60 μm , y tienen pocas espinas. El núcleo es indentado con citoplasma oscuro y muchos ribosomas.

Las células más grandes, junto con las pequeñas forman el 1%. Tienen un diámetro de 22-30 μm , son fusiformes, tienen axón largo, presentan pocas dendritas, generalmente largas, pocas espinas y escasas colaterales. Su núcleo es indentado, el retículo endoplasmático se encuentra -

agrupado y presenta mitocondrias.

Dentro del grupo de células medianas, el más abundante (96%), son interneuronas. Tienen un cuerpo poligonal o redondo, con un diámetro al rededor de 12-18 μm ., aparecen de 5-6 dendritas no muy grandes (180-240 μm .), pero densamente pobladas por espinas dendríticas, tienen, además, axones más cortos que las dendritas (60 μm .), con varias colaterales, el núcleo no es indentado y hay poco retículo endoplasmático granular.

Los otros tres grupos incluidos en el grupo de células medianas, ocupa el 3% restante. Uno de ellos, que es el que se presenta con más frecuencia, tiene un cuerpo celular en forma poligonal, del cual surgen entre cuatro y seis dendritas de una longitud de 250 μm ., tiene pocas espinas dendríticas, pocas colaterales y un axón largo. El otro grupo tiene un cuerpo celular redondo y entre cuatro y cinco dendritas, de una longitud mayor que la del grupo anterior (300 μm .), presenta muy pocas espinas dendríticas y tiene un axón corto con muchas colaterales. El último grupo, tiene un diámetro menor que el de los dos grupos anteriores (12-14 μm .), un cuerpo celular redondo, y presenta un número mayor de dendritas que por lo general son cortas (120 μm .), no tiene espinas dendríticas, presenta un axón corto con muchas colaterales y varicocidades. (Kemp y Powel, 1971; Back, 1975).

Se han hecho estudios con el fin de correlacionar la morfología celular con diferentes funciones. Se han reconocido cuatro variedades de axones terminales en el cuerpo estriado (Kemp y Powel, 1971; Back, 1975; Hattori, 1976), el primero de estos botones llamado Tipo I, ocupa el 60% del total, contiene vesículas redondas de un diámetro de 400-450 A. La mayor parte de estos botones hace contacto sináptico asimétrico con espinas dendríticas. A estos botones terminales se les ha considerado colinérgicos porque existe una gran correlación entre el desarrollo post-natal de la colina acetiltransferasa en el estriado y la aparición de este tipo de sinápsis. De las sinapsis encontradas, es la única que muestra inmunidad histoquímica al colinaacetil-transferasa, además existe una retoma preferencial de disopropilfluorofosfato marcada en este tipo de sinapsis.

Los botones de Tipo II, se caracterizan por tener un axoplasma muy delgado, transparente y las vesículas sinápticas (45 A de diam.) parecen no estar arregladas en una forma definida y son polimórficas. Hacen contacto simétrico y forman el 25% de los botones observados. Se ha pensado que pueden ser dopaminérgicos ya que son especialmente destruidos por la aplicación de 6-hidroxidopamina (6-OHDA).

Los botones del Tipo III constituyen el 15%. Hacen contacto simé-

trico, y las sinapsis son axoespinosas, contiene vesículas polimórficas; la mayoría son planas y se encuentran distribuidas en el área del botón. Se ha observado que la morfología que muestran es muy similar a la descrita para las terminaciones nerviosas del cerebelo marcadas - por GABA radiactiva, por lo que se cree que sean gabaminérgicas.

El 3-5% de botones restantes lo forman los botones Tipo IV. Son dos veces más grandes que los del tipo III y presentan grandes mitocondrias, hacen sinápsis axoespinosas y se piensa que sean serotoninérgicas. (Back, 1975; Hattori, 1976; Kemp y Powel, 1971, a.b.c.d.).

Back menciona que esporádicamente aparece un tipo de botón denominado Tipo V que contiene vesículas sinápticas muy grandes y pleomórficas. Hacen sinápsis axodendríticas.

E. Histoquímica.

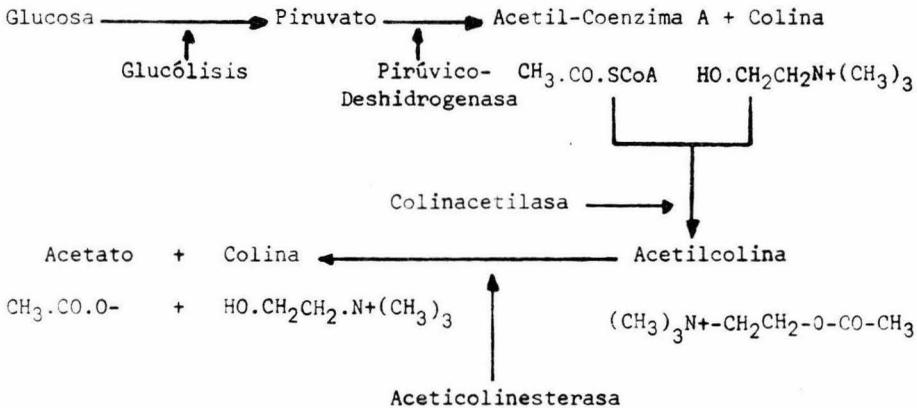
Para la identificación de los neurotransmisores en las distintas áreas cerebrales, ha sido necesario realizar un gran número de estudios histoquímicos. Entre los criterios más importantes adoptados para considerar a un neurotransmisor como tal se encuentran los siguientes.

- Se debe de acumular en las terminaciones nerviosas por la cuales el liberado.
- Debe ser liberado por la estimulación presináptica y estar presente en el líquido extracelular.
- Se debe de observar la misma acción que la mostrada por la estimulación presináptica, cuando es aplicado postsinápticamente.
- Deben de existir agentes farmacológicos que antagonicen en forma específica su acción, ya sea esta provocada por estimulación química o eléctrica.
- La duración de la acción del neurotransmisor debe ser restringida por la destrucción del neurotransmisor en la región postsináptica.

Estos criterios fueron elaborados por los datos que había sobre un transmisor, la acetilcolina, cuando ya se conocía la existencia de la acetilcolinesterasa (agente químico que destruye al transmisor), pero más tarde se observó que no todos los neurotransmisores identificados cumplían el cuarto criterio. (Bachelard, 1976).

a. Acetilcolina.

La síntesis de la acetilcolina (ACh) es iniciada a partir de la glucosa. Se ha pensado que las estructuras de carbón de la glucosa dan lugar al piruvato por medio de glucólisis y éste es catalizado por una enzima deshidrogenasa que da lugar a la acetil-coenzima A (CoA). El final de la síntesis de ACh se lleva a cabo por la reacción de la acetilcoenzima A y colina que es catalizada por la colinacetilaza o colina-acetil-transferasa (CAT), Cuando la ACh es liberada por la sinápsis su actividad es terminada por una rápida hidrólisis facilitada por la enzima acetilcolinesterasa (AChE) dando lugar a la colina y al ácido acético o acetato. (Cooper, 1977; Baclelard, 1976).



Existe una gran variedad de métodos para determinar la localización de neuronas colinérgicas. Uno de estos lo constituye el uso de marcadores bioquímicos. Dentro de este método lo más común es hacer la determinación de varios parámetros bioquímicos que estén correlacionados con las estructuras colinérgicas. Estos marcadores son: los niveles de acetilcolina (ACh), actividad de la acetilcolintransferasa (ChAT) o colina cetilasa, actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) o colinesterasa (ChE), afinidad de la retoma de colina, y la presencia de receptores colinérgicos. Uno de los problemas para hacer este tipo de determinaciones es que pueden haber alteraciones post mortem de los niveles de ACh debido a la presencia y aumento de los niveles de AChE. La forma en que se ha atacado este problema, es utilizando la técnica de congelamiento instantáneo del tejido cerebral ya que inactiva rápidamente la actividad enzimática (Vech, et al, 1973, cit. en Goldberg y Hanin, 1976; Racagni, et al, 1974; Shea y Aprison, 1977) o mejor aún, el uso de la técnica de irradiación por micro-ondas que instantáneamente y en forma irreversible inactiva las enzimas cerebrales. (Stavinoha et al, 1973; cit. en Goldberg y Hanin, 1976; Racagni et al, 1974; Coyle y Yamamura, 1976; Haubrich et al, 1975).

Dado que la AChE se puede encontrar postsinápticamente y no guarda una distribución paralela a la de la ACh se ha tomado la actividad de la

ChAT como un mejor indicador de la presencia de neuronas colinérgicas.

(Goldberg y Hanin, 1976)

El uso de métodos histoquímicos, es otra forma de aproximarse al problema de la localización de las neuronas colinérgicas. Estos métodos consisten en la combinación de una gran variedad de técnicas que van desde perfusados del encéfalo, técnicas de centrifugación, homogeneizados, ensayos biológicos, electroforesis, fluorimetría, cromatografía de gases, microscopía electrónica y de luz, etc. (Goodman y Gilman, 1975; Goldberg y Hanin, 1977; Cooper, et al, 1977).

Finalmente, dentro de los métodos de estimulación y electrofisiología se distinguen diferentes aproximaciones: a) una consiste en estimular eléctricamente diferentes regiones cerebrales y medir la liberación de ciertas sustancias en el tejido cerebral (Yash y Yamamura, 1975; McLennan y York, 1966), b) la otra consiste en hacer lesiones intracerebrales y observar las alteraciones de los niveles de las sustancias colinérgicas en las diferentes regiones cerebrales (Simke y Saelens, 1977; Jones et al, 1973); y por último, c) se pueden hacer registros de la actividad eléctrica neuronal de diferentes regiones después de la aplicación de sustancias, a las cuales sean sensibles las neuronas colinérgicas (McLennan y York, 1966; Golberg y Hanin, 1977).

Utilizando esta variedad de técnicas, se ha podido observar que la A(CoA) es sintetizada en las terminales, específicamente en las mitocondrias. (Goodman y Gilman, 1975).

El incremento postmortem de la colina cerebral ha dificultado hacer determinaciones exactas de su distribución celular..

Existen datos que sugieren que el 70% de colina marcada es citoplasmática, y al menos parte del resto se puede encontrar en los sinaptosomas. (Golberg y Hanin, 1976).

Acetilcolintransferasa. Esta enzima es una proteína básica de un peso molecular de 65,000 que cataliza la etapa final de la síntesis de ACh por medio de la acetilación de la colina con la A(CoA). Se han encontrado grandes variaciones de la actividad de esta enzima en el tejido nervioso de mamíferos. En los nervios aferentes (ejem. asta dorsal de la médula espinal y nervio óptico) se han determinado niveles muy bajos, mientras que en los nervios periféricos (asta ventral espinal y ganglio cervical superior) se han determinado concentraciones mucho más altas. Así mismo, en las diferentes regiones del sistema nervioso central existe una gran diferencia en la capacidad de esta enzima para sintetizar la ACh. (Goodman y Gilman, 1975).

Esta enzima es sintetizada en el perikarión neuronal y es transportada a lo largo del axón a la terminal por mecanismos todavía no bien definidos. Se le ha encontrado en los sinaptosomas, particularmente en las vesículas sinápticas. Esto ha sido posible observarlo después de la ruptura de los sinaptosomas por choque hipo-osmótico. (Goldberg y Hanin, 1976).

Acetilcolinesterasa. Este agente es el responsable de la hidrólisis de la ACh liberada en el proceso de la transmisión colinérgica; sin embargo, pequeñas cantidades de ACh pueden ser captadas de nuevo por la membrana presináptica. Esta enzima se encuentra ampliamente distribuida, no sólo dentro del sistema nervioso, sino también fuera de él. Se le puede encontrar en las neuronas y en las uniones neuromusculares, en algunas membranas de los glóbulos rojos y en la placenta. Supuestamente esta amplia distribución asegura que el transmisor liberado sea rápidamente destruido. (Bachelard, 1976). En estudios de homogeneizados del cerebro de mamíferos se ha encontrado que subcelularmente aparece en fracciones mitocondriales y microsomales. Estas últimas consisten de retículo endoplasmático y membranas plasmáticas. (Cooper et al, 1977).

Acetilcolina. Se ha demostrado que la ACh actúa como transmisor en la unión neuromuscular y en la transmisión sináptica entre neuro-

nas preganglionares y posganglionares del sistema nervioso autónomo, (simpático y parasimpático). También existe evidencia que demuestra que la ACh sirve como transmisor en el sistema nervioso central. Dentro del encéfalo se le ha podido encontrar ACh en la corteza cerebral, en el cuerpo estriado, el hipotálamo, el tálamo, la protuberancia, el bulbo, y en otras regiones más. Estas determinaciones se han podido hacer en diferentes especies, que incluyen: la rata, el ratón, el cu- yo, el gato, el perro, vaca, mono y humano. (Goldberg y Hanin, 1976; Bachelard, 1976).

Subcelularmente la ACh cerebral se ha encontrado en tres distin- tos compartimentos; 1) del 15-20% del total de ACh se encuentra fuera de las terminaciones nerviosas; 2) del 80-85% se encuentra asociado a las terminaciones nerviosas (sinaptosomas); y 3) como la mitad de la ACh que se encuentra en las terminaciones nerviosas y que se ha podi- do liberar por choque hipo-osmótico, se encuentra libre en el citoplas- ma, y el resto se encuentra ligado, al menos parcialmente en las ve- - sículas sinápticas. (Collier et al, 1971).

En el núcleo caudado de ratas se ha podido determinar la presen- cia de A(CoA) (Shea y Aprison, 1977); de colina (Shea y Prison, 1977; Coyle y Yamamura, 1976; Racagni et al, 1974; Kim, 1973); de acetilco- lintransferasa (Wajda et al, 1973; Mc Geer et al, 1971, 1975; Coyle -

y Yamamura, 1976; Guyenet et al, 1975); y de acetil- —
linesterasa (Jacobowitz y Palkovits, 1974; Mc Geer, 1971; Guyenet,
1975).

Por otro lado existe evidencia que sugiere que las interneuronas estriatales sean la fuente de este material, es decir que la actividad colinérgica de este núcleo sea local. (Mc Geer et al, 1971, 1975).

Se ha observado, en ratas, que la lesión de las aferencias al caudado procedentes de la corteza cerebral, del tálamo y del área ventral tegmental no alteran los niveles estriatales de ACh (Butcher y Butcher, 1974), ni de acetilcolintransferasa y acetilcolinesterasa (Mc Geer et al, 1971).

Asimismo, la lesión de las vías eferentes del caudado hacia el globo pálido y hacia la sustancia nigra tampoco alteran los niveles estriatales de acetilcolintransferasa y acetilcolinesterasa (Mc Geer, et al, 1971) y de ACh (Butcher y Butcher, 1974).

En un trabajo más reciente, utilizando una técnica inmunohistoquímica se reportó la presencia de acetilcolintransferasa en los cuerpos celulares, las terminaciones nerviosas, y los axones del cuerpo estriado de rata. (Mc Geer et al, 1975).

Todos estos datos apoyan la existencia de interneuronas colinérgicas estriatales.

a.1. Farmacología de la Atropina y de la Escopolamina.

En los sistemas colinérgicos se han podido reconocer dos tipos de receptores; los nicotínicos y los muscarínicos. Dentro del sistema nervioso central, la transmisión colinérgica a nivel cortical y subcortical parece ser muscarínica, mientras que a nivel de la médula espinal parece ser principalmente nicotínica. Las drogas que inhiben la acción de la ACh, es decir, que antagonizan las acciones muscarínicas de la ACh, son conocidas como agentes antimuscarínicos o anticolinérgicos, principalmente. En general, estos agentes tienen su mayor efecto sobre los receptores muscarínicos, más que sobre los nicotínicos. (Goodman y Gilman, 1975; Bachelard, 1976).

Entre los agentes anticolinérgicos, los más conocidos son la atropina y la escopolamina. Estas drogas tienen su origen en los alcaloides de la belladona. Estos alcaloides son ésteres orgánicos formados por la combinación de un ácido aromático, un ácido trópico y complejas bases orgánicas ya sea tropina (tropanol) o la escopina.

La aplicación de atropina a dosis moderadas puede producir cambios en la frecuencia respiratoria y en la profundidad de la respiración, que son el resultado de la dilatación bronquial; también tiene efecto sobre

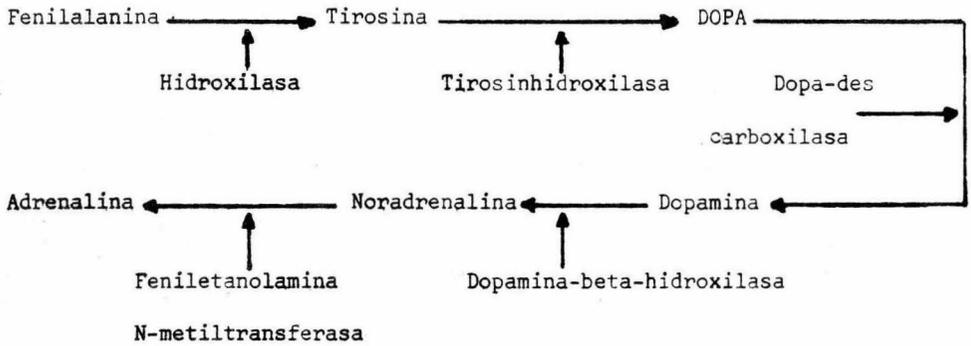
el intestino y corazón. Puede producir midriasis, y en el hombre se ha observado que produce ansiedad y alucinaciones visuales y auditivas. A dosis todavía mayores produce amnesia, euforia, confusión, pérdida de la conciencia, y una depresión de la respiración y del sistema nervioso central. (Goodman y Gilman, 1975; Goldberg y Hanin, 1976).

Sobre el electroencefalograma cortical se ha visto que produce un electroencefalograma de alertamiento o una desincronización. Las ondas son de muy alta frecuencia (mayores de 40 cps) y muy bajo voltaje.

b. Catecolaminas.

El término de catecolaminas o monoaminas se refiere en forma general a los compuestos orgánicos que contienen un núcleo catecol (un anillo bencénico con dos hidroxilos sustituidos en posición adyacente) y un grupo amina. Estos términos incluyen a la dihidroxifeniletilamina (dopamina, DA) y a sus productos metabólicos, noradrenalina o norepinefrina (NE) y adrenalina o epinefrina (E).

Las catecolaminas son sintetizadas en el encéfalo, en las células cromafines, en los nervios y en los ganglios simpáticos a partir de su aminoácido precursor, la tirosina. Este aminoácido se encuentra en la sangre de donde es captado y concentrado en el encéfalo y en algunos tejidos con inervación simpática. La hidroxilación de la tirosina es catalizada por la enzima tirosinhidroxilasa formando DOPA. La siguiente etapa es la remoción de CO_2 por la actividad de la dopa-descarboxilasa dando lugar a la dopamina (DA). Luego la dopamina es convertida por medio de la enzima dopamina-beta-oxidasa en noradrenalina (NE), - (por oxidación de la cadena lateral) y finalmente la adrenalina (E) es formada por la acción de la feniletanolamina, N-metiltransferasa.



(Bachelard, 1976; Cooper, 1977; Goodman, 1975)

b.1. Dopamina

Utilizando la técnica de fluorescencia se ha podido describir que en el humano, el mono, la rata, el ratón, el conejo, el gato y el perro, los niveles más altos de DA se encuentran en los ganglios basales principalmente en el núcleo caudado y en el putamen. (Jacobowitz y Palkovits, 1974; Lloyd, 1975; Carlson, et al, 1962).

Los últimos autores mencionados notaron que la fluorescencia en el núcleo caudado no mostraba una distribución homogénea, por lo que sugirieron que esta amina se encuentra localizada en estructuras submicroscópicas como el neuropilo. Lloyd (1975) encontró que la concentración de DA en el núcleo caudado (en humanos) se encuentra distribuida en forma homogénea en la mayor parte de esta estructura, y que sólo en la cola se encuentran concentraciones más bajas. Este mismo autor ha hecho notar la diferencia de concentraciones de DA en las diferentes especies, por ejemplo, en el estriado del gato y del conejo se observan niveles de 10-11 ug/g, mientras que en los primates, incluyendo al hombre, se encuentra como la mitad de este nivel.

Se ha podido detectar DA en cerebros fetales de humanos (Bertler, 1961), de gatos (Connor y Neff, 1970), de ratas (Coyle y Henry, 1973), y de conejos.

Connor y Neff, observaron que los niveles de DA del núcleo caudado de gatos se van incrementando con la edad; estos autores hicieron determinaciones en gatos recién nacidos y de diferentes edades, y encontraron que a la semana había un 15% de DA, al mes un 30% y que a los 2 meses se había alcanzado el 75% de las concentraciones encontradas en gatos adultos.

Uno de los puntos importantes que se han observado en los estudios sobre los patrones de distribución de las catecolaminas, es que cada neurotransmisor muestra una distribución muy diferente. En determinaciones hechas en cerebros de diferentes mamíferos (rata, conejo, gato, cuyo, perro, puerco, oveja), se ha visto que en las partes en las que aparece DA a concentraciones más altas son en el núcleo caudado y el núcleo lentiforme y que ahí las concentraciones de NE son muy bajas.

Otro de los puntos observados es que la NE, aunque en bajas concentraciones, es posible encontrarla en casi todo el cerebro mientras que la DA parece distribuirse en forma específica en algunos núcleos y que la adrenalina aparece con niveles insignificantes. La distribución de la DOPA-descarboxilasa es similar a la mostrada por la DA, por lo que se ha sugerido que las catecolaminas son formadas en los mismos sitios donde se han encontrado. El hecho de que los valores más altos de DA -

se encuentren en el cuerpo estriado, y que éste sea una de las partes importantes del sistema extrapiramidal, llevó a pensar que la DA se encontraba relacionada con el control de funciones motoras. (Bertler, y Rosengreen, 1959).

Estos datos se han visto apoyados por trabajos posteriores en donde se ha encontrado que en los humanos los niveles más altos de DA se encuentran localizados en aquellas estructuras involucradas en funciones motoras del organismo, como en los ganglios basales y en estructuras que se encuentran estrechamente relacionadas con esos núcleos, como la sustancia nigra. (Bertler, 1961).

b.2. Noradrenalina.

A pesar de que su inmediato precursor es la DA, ambos muestran una distribución muy diferente. La NE puede aparecer en casi todas las estructuras cerebrales, pero a unas concentraciones muy diferentes. Las concentraciones más altas aparecen en el diencéfalo y en el mesencéfalo principalmente en el hipotálamo y en el locus coeruleus, a más bajas concentraciones se puede encontrar en el septum y en la sustancia nigra. (Bertler and Rosengreen, 1959; Lloyd, 1975; Cooper et al, 1977).

Aunque en los ganglios basales se ha encontrado que el contenido de NE es muy bajo, se ha podido determinar que en el núcleo caudado los niveles de NE en la parte inferior son diez veces más altos que en el resto del cuerpo del núcleo. (Lloyd, 1975).

C. Serotonina.

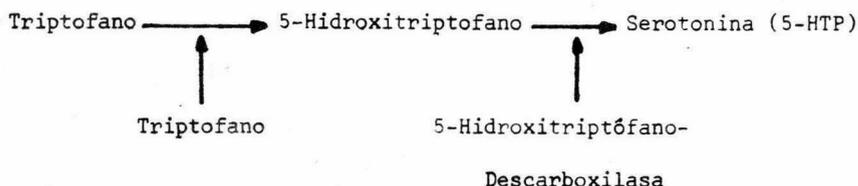
La 5 hidroxitriptamina o serotonina empieza su síntesis a partir de la captación del aminoácido triptófano. En la siguiente etapa, la molécula de la posición C 5 es hidroxilada por la enzima triptofanohidroxilasa, formando el 5 hidroxitriptófano (5-HTP). Se ha visto que esta enzima se encuentra en muy bajas concentraciones en la mayoría de los tejidos, incluyendo el encéfalo. Esta etapa de la síntesis puede ser bloqueada específicamente por la aplicación de la p-clorofenilalanina, la cual compete directamente con el triptófano y se liga en forma irreversible con la enzima. Cuando se ha aplicado p-clorofenilalanina i.p. en ratas, los niveles cerebrales de serotonina disminuyen y se recuperan alrededor de las dos semanas..

En la siguiente etapa el 5-HTP es descarboxilado por la enzima 5-hidroxitriptófano-decarboxilasa, para después liberar la serotonina.

Se ha considerado que la acción de la serotonina pueda terminar cuando es recaptada en el interior de la terminal presináptica.

La imipramina parece ser un potente inhibidor de este mecanismo de recaptación y su acción por lo tanto es la de potenciar los efectos cen

trales y periféricos de la serotonina. (Cooper, et al, 1974; Bachelard, 1976).



La serotonina que se encuentra en estado libre en el interior de la terminal presináptica puede ser degradada por la enzima monoaminoxidasa (MAO), que se encuentra en la membrana externa de las mitocondrias. Esta enzima puede ser inhibida por la acción de la iproniacida. (Goodman y Gilman, 1975).

Dentro del sistema nervioso central, los niveles más altos de serotonina aparecen en el tallo cerebral, principalmente en la glándula pineal y los núcleos del rafé, con niveles más bajos aparece en el hipotálamo, el núcleo caudado y el tálamo. (Bachelard, 1976).

La serotonina parece tener un papel importante en el sueño, especialmente en el de ondas lentas. También se le ha involucrado en la re

gulación de la temperatura, en la actividad motora, en la percepción sen
sorial (especialmente dolor), en la agresividad y en la conducta sexual.
(Cooper et al, 1974; Goodman y Gilman, 1975).

D. GABA (ácido gamma-aminobutírico).

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

Se ha encontrado que en el sistema nervioso central de los monos, los niveles más altos de GABA aparecen en la sustancia nigra, el globo pálido y en el hipotálamo; le siguen los tubérculos cuadrigéminos inferiores y superiores, el núcleo dentado, la sustancia gris periacueductal y una concentración media aparece en el putamen, en el tálamo medial. (Cooper, et al, 1974).

Se ha sugerido que el GABA puede ser un transmisor sináptico de las interneuronas del núcleo caudado. (Spehlmann, et al, 1977).

Los autores anteriormente citados, encontraron que la aplicación microiontoforética de picrotoxina (un inhibidor del GABA), y de GABA en la cabeza del núcleo caudado alteraban los potenciales evocados de este núcleo después de la estimulación eléctrica del mismo núcleo, - del núcleo ventral anterior del tálamo, de la corteza pericruciatá y de la sustancia nigra.

3. PARTICIPACION DEL NUCLEO CAUDADO EN EL CONTROL DE LAS FUNCIONES MOTORAS.

Como es bien sabido, el NC es una estructura que forma parte del sistema extrapiramidal. Este sistema junto con el sistema piramidal permiten que los organismos puedan tener un buen control y coordinación de los movimientos y de los ajustes posturales. A estos sistemas también se les conoce como vías, fascículos, haces o tractos piramidales y extrapiramidales.

A. Sistema Piramidal.

Este sistema es, desde el punto de vista filogenético, relativamente nuevo, ya que aparece a partir de los mamíferos. Una parte de las fibras de este tracto se originan en el área motora, específicamente en las células gigantes de Betz que forman la 5a. capa de células de la corteza cerebral. El resto de las fibras que forman el haz piramidal surgen de regiones corticales no relacionadas con el área motora clásica y abarcan el lóbulo parietal, temporal y occipital. (Houssay, 1974; Thompson, 1976, Grossman, 1967).

De ahí las fibras descienden por la cápsula interna y pedúnculo cere

bral; a nivel del bulbo raquídeo el 80% de las fibras cruzan al lado opuesto (decusación de las pirámides) y descienden por la parte lateral de la médula espinal, formando el haz corticoespinal lateral o haz piramidal cruzado. El resto de las fibras que no cruzan descienden por la parte anterior o ventral de la médula espinal formando el haz piramidal directo o corticoespinal anterior. (Ganong, 1976; Gardner, 1968).

Los axones piramidales parecen terminar principalmente en interneuronas; sin embargo, en los primates algunos de estos axones terminan directamente en las neuronas motoras.

El papel de este sistema parece ser principalmente excitador, y está encargado del control de movimientos precisos y finos. La sección unilateral de este tracto a nivel del bulbo produce una flacidez de los miembros contralaterales, ausencia de movimientos voluntarios, alteraciones en las reacciones posturales, y lo más importante, hay una pérdida de los movimientos precisos y finos que son necesarios para realizar cualquier tipo de patrón aprendido de coordinación motora. Se ha observado que es posible que haya recuperación del control del movimiento aún después de secciones bilaterales (Grossman, 1967; Thompson, 1976).

La estimulación eléctrica del tracto piramidal produce patrones -

complejos de movimiento y algunas respuestas autónomas como cambios en la frecuencia cardíaca, presión arterial, respiración, piloerección y dilatación pupilar. (Grossman, 1967; Houssay, 1974).

B. Sistema Extrapiramidal.

El sistema extrapiramidal es más primitivo que el sistema piramidal tanto desde el punto de vista filogenético como del ontogenético. (Houssay, 1974).

Esta vía se origina principalmente en la corteza motora prerrolándica y desciende hasta médula espinal. Está compuesta por los ganglios basales (estriado y globo pálido), mesencéfalo (núcleo rojo y sustancia nigra), formación reticular, algunos núcleos de los nervios craneales, subtálamo, tálamo (núcleos ventral anterior, ventral medial y ventral lateral) y cerebelo.

Los ganglios basales parecen ser el mayor centro integrativo del sistema extrapiramidal. El cuerpo estriado ejerce una gran influencia inhibitoria sobre los mecanismos corticales involucrados en la regulación de la actividad motora voluntaria. Esto se ha visto apoyado por la siguiente evidencia experimental.

a). Lesiones del estriado. Las lesiones del cuerpo estriado en general, y del núcleo caudado en particular, producen un aumento de la actividad motora. Si las lesiones del núcleo caudado son pequeñas, - hay pocas alteraciones de la actividad motora; sin embargo, si las lesiones son grandes se produce en los sujetos una hiperactividad, los movimientos son rápidos e involuntarios, hay hipotonía y una pobre - coordinación de movimientos y de ajustes posturales. Las lesiones del putamen producen movimientos involuntarios y repetitivos.

b). Estimulación del estriado. Los efectos observados después - de la estimulación del núcleo caudado pueden variar dependiendo de la intensidad y de la frecuencia del estímulo aplicado. Si es intensa, - tanto la estimulación química como la eléctrica puede hacer que aparezca cierto tipo de movimiento. Generalmente están caracterizados por movimientos de la cabeza y del cuerpo en sentido contralateral del lugar donde se estimuló, y movimientos circulares contralaterales.

En algunos estudios se ha reportado el efecto o reacción de "arrest". Esta reacción aparece cuando el sujeto es estimulado en el momento que ejecuta una acción y el resultado es que el sujeto inhibe sus movimientos, es decir, permanece inmóvil y se mantiene en esa posi

ción. (Villablanca y Marcus, 1975).

4. NUCLEO CAUDADO Y SU RELACION CON APRENDIZAJE Y MEMORIA.

Las técnicas que más frecuentemente se han utilizado para estudiar la relación que tiene una estructura nerviosa con el aprendizaje y la memoria, consisten en estudiar como se alteran estos procesos en ausencia de dicha estructura.

La primera técnica que se desarrolló históricamente fué la de lesión. Las lesiones pueden ser irreversibles o reversibles.

Las lesiones irreversibles pueden ser electrolíticas, mecánicas o químicas. Las lesiones electrolíticas consisten en aplicar una corriente de alta intensidad o alta frecuencia al tejido, éste actúa como resistencia de tal forma que se genera calor y se quema o destruye dicho tejido. Las lesiones mecánicas se pueden hacer cortando o aspirando dicho tejido. En el caso de las lesiones químicas se aplican substancias tóxicas que destruyen el tejido.

Para estudiar los procesos de adquisición se compara la ejecución de sujetos no lesionados con la de sujetos que recibieron algún tipo de lesión en ciertas estructuras antes del entrenamiento; y cuando se quiere estudiar la relación que tienen esas estructuras con los procesos de

retención, se lesionan los sujetos después del entrenamiento y se compara su ejecución con la de sujetos controles.

Esta técnica presenta el problema de que la lesión puede producir degeneración de fibras que conectan con otras estructuras, y por lo tanto, no se puede asegurar que el efecto observado sea debido a la lesión de una estructura específica.

Este problema se ha resuelto en parte con el uso de "lesiones" reversibles, las cuales desorganizan en forma temporal la actividad de cierta estructura. Estas técnicas tienen la ventaja de que los sujetos "lesionados" pueden ser su propio control. Estas lesiones se pueden hacer por medio de la aplicación de anestésicos locales a dicha estructura por la estimulación eléctrica o congelamiento de la misma o bien por la producción de depresión propagante inducida por la aplicación del KCl.

Sin embargo, con el uso de estas técnicas no se pueden dilucidar cuales son los mecanismos neuroquímicos de las estructuras cerebrales afectadas.

Para resolver este problema se han utilizado sustancias que bloquean o estimulan específicamente la acción de un neurotransmisor.

En el siguiente capítulo se revisan algunos trabajos en los que se ha estudiado la relación que tiene el núcleo caudado con los procesos - de aprendizaje y memoria utilizando algunas de las técnicas lesionadas.

A. Lesiones Irreversibles.

a). Efecto de lesiones electrolíticas o mecánicas.

Entre los primeros trabajos sobre el núcleo caudado y su relación con el aprendizaje se encuentran los de Rosvold y Delgado (1956), - en donde demuestran que después de la lesión del núcleo caudado (NC) hay un déficit en la ejecución de respuestas de alternación.

Chorover y Gross (1963) reportan un trabajo en donde comparan los - efectos de la lesión del NC y de la corteza posterior en ratas sobre una tarea de alternación espacial y de laberinto. En la tarea de alterna- - ción espacial se utilizó una caja que contenía dos palancas y en medio - de estas se encontraba un dispositivo para proporcionar comida; la res- - puesta correcta consistía en presionar una palanca después de haber dado una respuesta en la palanca contraria. Los datos fueron evaluados compa - rando el número de ensayos que se requerían para alcanzar cierto crite- - rio, y encontraron que las lesiones bilaterales del NC produjeron un dé- - ficit considerable en la adquisición y en la retención de la tarea de al - ternación espacial, y tuvieron poco efecto sobre la tarea de laberinto. Por otra parte, las lesiones bilaterales de la corteza posterior provoca - ron un gran déficit en la ejecución de laberinto y un pequeño déficit en

la de alternación espacial.

Cinco años más tarde, se demostró que existe una disociación de funciones entre la cola y varias partes de la cabeza del NC de monos (Divac, et al, 1967). Estos autores señalan que el aprendizaje de discriminación visual sólo se ve afectado cuando se lesionó la cola del NC, mientras que las ejecuciones de las tareas de alternación espacial se veían afectadas seriamente después de las lesiones de la región anterodorsal y posteroven-tral. Estos datos se vieron apoyados por los trabajos de Bättig (1960) - en donde demostró que las lesiones del NC no afectaban la ejecución de - una tarea de discriminación visual, pero sí tenían efecto sobre la ejecu-ción de respuestas alternadas y retardadas.

Entre los trabajos que existen sobre el NC y respuestas de evitación y escape, se encuentran los de Kirkby. En un primer trabajo, se encuen-tra que la ablación parcial bilateral del NC en ratas produce un déficit en la situación de evitación o prevención pasiva de respuestas sobre-en-trenadas, y que casi no tiene efecto cuando los sujetos han sido poco en-trenados. En prevención activa se encontró un deterioro en la adquisi- - ción de las respuestas de evitación y de escape. (Kirkby y Kimble, 1968).

En un trabajo posterior, se reportó que las ejecuciones en una tarea

de discriminación visula (luz-oscuridad), no se veían afectadas por lesiones bilaterales del NC y de la corteza, comparadas con las ejecuciones de los sujetos íntegros. En este mismo trabajo se reportaron los mismos resultados obtenidos por Divac, et al, (1967), en el sentido de que las ejecuciones del NC producen un déficit en la ejecución de res-puestas de prevención activa. (Kirkby, 1969).

Sin embargo, más tarde se describió que la lesión de la región anterodorsal del NC de ratas, produce un déficit en las tareas de prevención pasiva, pero que no tienen efecto sobre la ejecución de respu-estas de prevención activa. (Winocur y Mills, 1969).

Neilly y Grossman (1970), encontraron un déficit en la adquisición de respuestas de prevención activa después de que se hicieron pequeñas lesiones de las regiones ventrales y dorsales de la cabeza del NC.

Brust-Carmona y Zarco-Coronado (1971), estudiaron el efecto de hacer diferentes lesiones del lóbulo temporal, abarcando el hipocampo y el NC, sobre la adquisición y mantenimiento de una respuesta instrumental condicionada y la inhibición condicionada de dicha respuesta. Ob-servaron que sólo cuando la lesión estuvo en el NC se pudo ver un mar-cado déficit en la inhibición condicionada, y dependiendo del tamaño -

de la lesión podía verse afectada la respuesta condicionada. En cambio, las lesiones de las otras estructuras no tuvieron gran efecto sobre la adquisición y el mantenimiento de dichas respuestas.

Se ha estudiado el efecto de las lesiones del NC en monos infantiles y juveniles sobre la ejecución de respuestas retardadas, alternación retardada y discriminación visual y se ha observado que cuando se lesiona la región anterodorsal de este núcleo, hay un déficit que es más acentuado en los sujetos más jóvenes, en la ejecución de las tareas de alternación retardada y en las de respuestas retardadas. Por el contrario, este tipo de lesiones no tiene ningún efecto en las tareas de discriminación. (Goldman y Rosvold, 1972).

En otro estudio se comparó el efecto de las lesiones del NC y de diferentes regiones del lóbulo frontal de ratas sobre hiperactividad y sobre el aprendizaje de respuestas retardadas. Los resultados obtenidos indican que en donde se desarrolló una mayor actividad y un déficit en la ejecución de las tareas fué en el grupo donde se había lesionado el NC, mientras que en los grupos donde se lesionó corteza frontal no se observó alteración en la ejecución de las respuestas, aunque si se observó un ligero aumento de la actividad motora, pero no comparable al mostrado después de la lesión del NC. (Hannon y Bader, 1974).

Se ha observado el efecto de la lesión del NC y de la sustancia nigra sobre el aprendizaje de evitación en ratas (prevención activa en un sentido, prevención activa en dos-sentidos y prevención pasiva), y se ha podido ver que hay un déficit en la ejecución de dichas tareas. El efecto observado fué mayor cuando se lesionó la sustancia nigra que cuando se lesionó la región anteroventral del núcleo caudado. (Mitcham y Thomas, 1972).

Prado-Alcalá, et al, (1974) observaron que las lesiones bilaterales y unilaterales del cuerpo estriado de ratas, dañaron la adquisición y la retención de la ejecución de una tarea de prevención pasiva.

En ese mismo año, (Winocur, 1974) se reportó que las lesiones de la porción anterodorsal y posteroventral producían un déficit en la ejecución de la respuesta de prevención pasiva. En la tarea de prevención activa se encontró un déficit sólo cuando la lesión abarcó la porción posteroventral del NC.

Maldonado (1977), observó que las lesiones de las regiones anterior y posterior del NC, producía un déficit en la ejecución de la tarea de prevención pasiva, y que ésto era más notorio cuando se lesionó la región posterior.

Desde antes de que se reportaran estos últimos trabajos, se empezó a notar que los resultados reportados sobre prevención pasiva y prevención activa, no mostraban una consistencia y algunos autores trataron de aclarar este punto. (Kirkby, 1970; Winocur y Mills, 1970; Thomas y Hill, 1973).

En las revisiones que se han reportado, los datos parecen sugerir que las diferencias encontradas después de la lesión del NC sobre el aprendizaje de diferentes tareas de evitación, se pueden deber a las diferentes regiones del NC lesionadas y a las diferencias de la intensidad del estímulo nociceptivo. (Thomas y Hill, 1973).

b). Efecto de Lesiones Químicas.

En la mayoría de los estudios reportados, se ha utilizado la aplicación de la 6-Hidroxidopamina, que es una sustancia que parece destruir en forma específica terminaciones nerviosas catecolaminérgicas.

Se ha observado que la aplicación intracisternal de 6-Hidroxidopamina (6-OHDA) en ratas, produce déficits en la adquisición y retención de una tarea de laberinto en T, así como una disminución en la ingestión de alimentos y una reducción de los niveles de dopamina. (Howard, et -

al, 1974).

Otros trabajos han demostrado que la aplicación intracisternal, o intraventricular de 6-OHDA produce déficits en la adquisición y retención de respuestas de prevención.

Se estudió el efecto de la aplicación de 6-OHDA intraventricularmente sobre una tarea de prevención activa, y se vió que después de su aplicación hubo una disminución de las respuestas de evitación. (Lavery y Taylor, 1970).

Cooper, et al, (1973), describieron que la aplicación intrac~~est~~ernal de 6-OHDA, provocó un déficit en la adquisición de una respuesta de prevención activa, pero que no tuvo efecto sobre la adquisición de una respuesta de prevención pasiva.

El problema con la interpretación de estos trabajos es que cuando se aplica esta sustancia no se controla la difusión a una gran cantidad de estructuras. Sin embargo, hay algunos trabajos en donde ha sido aplicada en estructuras específicas.

Dentro de esta línea se encuentra el trabajo de Fibiger et al, -

(1973) en donde describen que la aplicación de 6-OHDA en la sustancia nigra en ratas produjo un déficit en la capacidad de adquirir una respuesta de prevención activa.

Más tarde se reportó el efecto de la aplicación de esta sustancia en el área ventral tegmental, el glóbo pálido, en el núcleo caudado dorsal y en el núcleo caudado ventral, sobre la adquisición de una tarea de prevención activa. Se observó que hubo una disminución en el peso de los sujetos que habían recibido la inyección de 6-OHDA en el área ventral tegmental y en el globo pálido y un decremento en la adquisición de la ejecución de la respuesta de prevención activa en todos los sujetos. (Cooper, al, 1974).

Saldaña y Silva (1976), después de la aplicación de 6-OHDA en el NC y en la sustancia nigra en ratas, no encontraron déficits en la ejecución de tareas de prevención pasiva y prevención activa.

Más recientemente se ha reportado que la aplicación de esta sustancia en el NC y en la sustancia nigra produce un déficit en la adquisición de una respuesta de prevención activa. (Delacour, et al, 1977).

B. Lesiones Reversibles.

a). Anestésicos Locales.

Brust-Carmona, et al, (1971), estudiaron el efecto de la aplicación de anestésicos (novocaína y prolocaína) en la cabeza del NC, sobre una respuesta condicionada motora, de aproximación a un comedero y sobre la inhibición condicionada de dicha respuesta. Comparando las ejecuciones de las respuestas entre los sujetos que se les aplicó anestésicos y a los que se les aplicó NaCl, se observó que había una disminución de las respuestas correctas de inhibición condicionada en los sujetos inyectados con anestésicos; mientras que la respuesta condicionada motora de aproximación no se modificó importantemente en ninguno de los grupos.

b). Cloruro de Potasio (KCl).

Prado-Alcalá, et al, (1973), estudiaron el efecto del bloqueo reversible del NC por la aplicación de KCl 3M, sobre la ejecución y mantenimiento de respuestas condicionadas motoras. Lo que encontraron fué que había un déficit en la emisión de la respuesta condicionada motora, que se podía recuperar después de pasado el efecto de la aplicación de

dicha sustancia.

En un trabajo posterior se demostró que la aplicación de KCl en el cuerpo estriado de ratas, producía un déficit en la adquisición de una respuesta de prevención pasiva. (Prado-Alcalá, et al, 1974).

c). Estimulación Eléctrica.

Como se ha descrito, existe evidencia que sugiere que la memoria de corto plazo o que algún tipo de aprendizaje pueden ser mantenidas por la actividad eléctrica cerebral. Los estudios en los que se ha aplicado choques electroconvulsivos (ECV) después de alguna experiencia muestran que en los sujetos se observa un déficit en la ejecución de la respuesta previamente adquirida.

La actividad eléctrica cerebral responsable del proceso de consolidación de la memoria, parece estar confinada a ciertas estructuras cerebrales como el núcleo caudado, el hipocampo ventral, el tálamo y algunas otras incluidas en el tallo cerebral.

Wyers et al, (1968) estudiaron el efecto de la estimulación eléctrica de diferentes estructuras cerebrales sobre la ejecución de una tarea

de prevención pasiva en ratas. Los sujetos fueron entrenados a presionar una palanca para obtener una solución con sacarosa, alcanzando cierto criterio, todos los sujetos recibieron un choque eléctrico (10-30 mA) en las patas después de presionar la palanca. Después se les estimuló el NC bilateralmente con un estímulo único, mismo que fué aplicado a diferentes tiempos que iban de .1 a 30 segs. después del choque nociceptivo. Los sujetos fueron probados veinticuatro horas más tarde, y se observó que todos los sujetos estimulados en el NC mostraron un déficit significativo en la ejecución, comparada con la ejecución mostrada por los sujetos no estimulados. Wyers extendió su investigación y observó el efecto de estimular diferentes estructuras, entre las cuales se encontraban el hipocampo ventral, la capsula interna, la subcorteza y el cuerpo caloso entre otras. Los sujetos recibieron el mismo entrenamiento y se siguió el mismo procedimiento para estimular las estructuras. En este caso sólo se observó amnesia retrógrada cuando se estimuló el hipocampo ventral. Se controló que el déficit en la retención no fuera debido a la propagación de corriente a otras estructuras, tomando registros electroencefalográficos.

En un trabajo posterior se trató de determinar la duración y naturaleza de la amnesia retrógrada producida por la estimulación eléctrica del NC (Wyers, et al, 1971) y se encontró que aparentemente existe una

relación entre el tiempo de aplicación de la estimulación y el déficit producido en la retención. Esto es, a medida que se incrementa el intervalo entre la experiencia y la aplicación del estímulo al NC el efecto de dicho estímulo sobre la memoria es menor. A sujetos ya entrenados al aproximarse a un tubo para obtener agua, se les aplicaba un choque nociceptivo en el momento que la tomaban y se estimulaba eléctricamente en ambos NC con un estímulo único. Veinticuatro horas más tarde medían el tiempo que tardaban los sujetos en acercarse al tubo a tomar agua (latencia) y esto les daba una índice de la retención de la experiencia. Cuando el estímulo en el NC fué aplicado cinco minutos después de la presentación del choque nociceptivo las latencias obtenidas fueron más cortas comparando con las latencias mostradas por el grupo control que no recibió estimulación en el NC. Mientras que cuando el estímulo al NC fué aplicado quince minutos después del choque, no tuvo ningún efecto sobre la retención.

En otro trabajo se estudió el efecto de la estimulación única y repetitiva en el complejo caudado-putamen en ratas sobre una tarea de laberinto. Los sujetos fueron entrenados a recorrer el laberinto para obtener comida al llegar al final de uno de los brazos del mismo. Después de cada ensayo los sujetos fueron estimulados bilateralmente en el NC con diferentes secuencias y número de estímulos. Se observó que

la estimulación múltiple fué más efectiva que la estimulación única para producir alteraciones sobre retención. Los sujetos estimulados necesitaron un número mayor de ensayos para alcanzar un criterio de ejecución preestablecido. (Peeke y Herz, 1971).

Una explicación alternativa a la que se dió en función de una alteración en el proceso de retención era que cuando se estimulaba eléctricamente el núcleo caudado se estaba alterando la actividad motora y por eso los sujetos ejecutaban la tarea más lentamente y necesitaban un número mayor de ensayos.

La forma en que se podría demostrar lo contrario, es que como índice de déficit de la retención los sujetos tuvieran que dar respuestas más cortas. En un experimento se entrenó a varios grupos de ratas a tomar agua y después se les sometió a un procedimiento de extinción durante cinco minutos y se les estimuló eléctricamente el complejo caudado-putamen a diferentes frecuencias (dos grupos), otros dos grupos no fueron estimulados. Se encontró que al igual que en la adquisición la estimulación eléctrica del NC es efectiva para producir un déficit en la adquisición. Este déficit en la retención no puede ser atribuido a que la estimulación inhibe la actividad motora y por eso los sujetos dan respuestas más lentas, ya que en este caso los sujetos dieron

respuestas más rápidas que los sujetos controles puesto que presentaron con mayor frecuencia la respuesta de acercarse para beber que había sido sometida al procedimiento de extinción. Por último, el déficit en la retención fué mayor cuando la frecuencia de estimulación fué más alta. (Herz y Peeke, 1971).

En un trabajo posterior hecho en gatos se observó que la estimulación eléctrica a bajas frecuencias de los núcleos inespecíficos del tálamo fué más efectiva para producir déficit en la ejecución de una tarea de evitación que la estimulación del NC. Contrariamente a lo observado por Wyers, estos autores encontraron que cuando se estimuló el NC con una frecuencia mayor, el déficit obtenido fué menor y proponen que en cada especie puede haber un rango de frecuencias óptimas que sean capaces de alterar la actividad neural, y por lo tanto, el proceso de consolidación. (Wilburn y Kesner, 1972).

En un trabajo más reciente (Grinberg, et al, 1973) se propone que la estimulación del NC altere el proceso de integración perceptual, y se demuestra que cuando el caudado putamen es estimulado con pulsos únicos cuando los sujetos están observando la ejecución de otros sujetos - ya entrenados a presionar una palanca para obtener agua, esta estimulación evita que los sujetos experimentales muestren una buena ejecución

comparada con las ejecuciones de los sujetos no estimulados.

Livesey y Wilson, (1975) entrenaron gatos en una tarea de alternación retardada y en los casos en los que se estimuló la región antero-dorsal del NC después del entrenamiento se pudo apreciar un déficit en la ejecución de los sujetos que no se observó en los sujetos no estimulados. Cuando durante el entrenamiento se marcaba el panel en el que se debía de dar la respuesta, no se encontraron diferencias entre el grupo estimulado y el grupo no estimulado. Por último cuando se estimuló durante el entrenamiento de esa misma tarea se observó un déficit en la adquisición en los sujetos que fueron estimulados.

C. Bloqueo Farmacológico Específico.

a). Anticolinérgicos.

Se ha estudiado el efecto de la aplicación de agentes anticolinérgicos en el núcleo caudado sobre la adquisición y la retención de diferentes tareas instrumentales.

Neill y Grossman (1970) compararon el efecto de la aplicación de escopolamina en la región dorsal y ventral del NC en ratas sobre la adquisición de una tarea de prevención activa. Antes del entrenamiento se les aplicó a los sujetos de 5 a 10 ug de cristales de escopolamina, cinco minutos después se les entrenaba a evitar un choque de 0.3 mA - del cual podían escapar saltando a otro compartimiento. Los sujetos recibieron veinte ensayos por día durante catorce días. Estos autores observaron que la inyección de escopolamina sobre la porción dorsal del NC deterioraba la adquisición de la respuesta de prevención activa, - mientras que cuando se aplicó en la porción ventral había una facilitación.

Prado-Alcalá et al, (1972) observaron que la aplicación de atropina en el NC produjo un déficit en la ejecución de dos respuestas instru

mentales en gatos, en la primera tarea el sujeto tenía que caminar después de la presentación de un estímulo para obtener un reforzador y en la segunda, para poder obtenerlo tenía que presionar una palanca. La aplicación de esta misma sustancia en los ventrículos laterales no produjo una disminución significativa en el número de respuestas emitidas por los sujetos.

En otro trabajo se comparó el efecto de la estimulación eléctrica y del bloqueo colinérgico de diferentes estructuras cerebrales en una tarea de prevención pasiva. Se estimuló el caudado-putamen y el hipocampo dorsal después de que se les aplicó un choque nociceptivo en el momento que ejecutaban la respuesta previamente entrenada. Veinticuatro horas más tarde se probó la retención y se observó que en ambos grupos había un déficit. En un segundo experimento se inyectó escopolamina en ambas estructuras después del entrenamiento y sólo se vió un déficit en la ejecución de los sujetos cuando la escopolamina fué aplicada en el NC. Los autores interpretaron sus resultados diciendo que en cada estructura pueden estar involucrados diferentes mecanismos químicos para la producción de amnesia retrógrada. (Haycock, et al, 1973).

Bermúdez-Rattoni, et al, (1976) estudiaron el efecto de la aplicación de escopolamina en el NC de ratas sobre la ejecución de una respues

ta condicionada instrumental (presión de palanca). Encontraron que los sujetos inyectados con esta sustancia tuvieron un déficit significativo en la ejecución de la respuesta condicionada en comparación con sus propias ejecuciones en los días en que no se les inyectó y con las de sujetos controles.

Kaufman et al, (1977) encontraron resultados similares; observaron que la aplicación de escopolamina en el NC de ratas producía un gran decremento en la ejecución de una misma respuesta en sujetos poco entrenados. Esta sustancia no tuvo efecto, cuando fué aplicada a sujetos sobrentrenados.

Prado-Alcalá y Cobos-Zapián (1977) apoyaron estos datos utilizando un diferente bloqueador aplicado en gatos. Estos autores inyectaron atropina en el NC y en la amígdala en gatos con diferente grado de entrenamiento en una respuesta de presión de palanca. Encontraron que hubo una disminución del número de apretones de palanca en los sujetos en los que se inyectó atropina a los quince días del entrenamiento, mientras que cuando se aplicó a los treinta días no hubo cambios en la ejecución de los sujetos. Tanto la inyección de atropina a los quince días, en la amígdala, como la inyección de NaCl en el NC no produjeron alteraciones en la ejecución de los sujetos.

Más recientemente (Fernández, 1978) se ha estudiado el efecto de la aplicación de diferentes dosis de atropina en el NC sobre la adquisición y retención de una tarea de prevención pasiva y se ha encontrado que tanto la adquisición, como la retención sufren un déficit que es dependiente de la dosis.

D. Estimulación Farmacológica Específica.

a). Colinérgicos.

Brust-Carmona et al, (1974) observaron que la aplicación de acetilcolina en el NC en gatos entrenados a presionar una palanca produjo una mejora en la ejecución de dicha respuesta, en otras palabras, la tasa de respuestas de los sujetos inyectados con acetilcolina fué superior a las mostradas por los sujetos que fueron inyectados con NaCl.

Estos datos se vieron apoyados por los resultados obtenidos por Cobos-Zapiaín et al, (1976). En este estudio se utilizaron gatos que habían sido entrenados a presionar una palanca para obtener un reforzador y fueron asignados en cuatro grupos. Un grupo fué de sujetos íntegros no operados, el resto de los sujetos se les implantó cánulas en el NC y se les inyectó NaCl, colina y acetilcolina respectivamente. Se encontró que los sujetos inyectados con acetilcolina y colina mostraron una facilitación en la ejecución de la respuesta que no se observó en los sujetos no operados y en los inyectados con NaCl.

Se ha extendido el estudio el efecto de la aplicación de colina en el NC en diferentes especies y paradigmas y los resultados parecen confir

mar los datos anteriores. Fernández et al, (1977) observó que la aplicación de colina en el NC en ratas produjo una facilitación en la ejecución de una respuesta de prevención pasiva.

II. HIPOTESIS DE TRABAJO.

A. Antecedentes Relevantes.

Hay evidencias que apoyan que el NC es una estructura que juega un papel importante en la adquisición y mantenimiento de respuestas instrumentales.

En los estudios en donde se ha utilizado la técnica de lesión en ratas, se ha observado que cuando ésta estructura es dañada, hay un déficit en la ejecución de respuestas de alternación espacial (Chorover y Gross, 1963), prevención pasiva (Prado-Alcalá et al, 1974; Winocur y Mills, 1969; Kirkby y Kimble, 1968) y prevención activa (Neill y Grossman, 1970; Winocur, 1974).

Con el uso de otras técnicas se ha demostrado que el bloqueo reversible del NC por la aplicación de anestésicos y de KCl 3M produce efectos similares, es decir produce déficits en la adquisición y mantenimiento de respuestas instrumentales. (Brust-Carmona et al, 1971; Prado-Alcalá et al, 1973, 1974).

Por otro lado, existen datos que demuestran la presencia de neuro-

nas colinérgicas en el NC de ratas, ya que se han encontrado altas concentraciones de acetilcolina (Shea y Aprison, 1977; Coyle y Yamamura, - 1976; Racagini et al, 1974; Kim, 1973), colina (Shea y Aprison, 1977; - Racagni et al, 1974), acetilcolinesterasa y acetilcolintransferasa (Mc Geer et al, 1971; Guyenet et al, 1975). Además la estimulación eléctrica de esta estructura produce un aumento de la liberación de acetilcolina (Yash y Yamamura, 1975; Mac Lennan y York, 1966).

Los datos de Neilly Grossman, (1970); Prado-Alcalá (1972) y de Haycock et al, (1973) han permitido postular que algunas respuestas instrumentales pueden estar mediadas por la actividad colinérgica del NC, estos autores han demostrado que la aplicación de agentes anticolinérgicos en el NC interfiere con la adquisición y el mantenimiento de algunas respuestas instrumentales. Por otro lado, y en apoyo a esto se ha observado que la aplicación de acetilcolina y de colina en el NC producen una mejoría en la ejecución de las respuestas de presión de palanca (Brust-Carmona et al, 19 ; Cobos-Zapíaín et al, 1977) y de prevención pasiva (Fernández et al, 1977).

Tanto en los estudios de lesión como en aquellos en los que se ha bloqueado colinérgicamente el NC parece no haber un acuerdo general sobre los efectos de estas dos manipulaciones sobre las tareas de preven-

ción pasiva y prevención activa. Parece ser que una de las variables más importantes responsable de esta aparente contradicción es el área del caudado que se esté estudiando. Se ha propuesto que las diferentes regiones del NC puedan estar involucradas en diferentes funciones. (Neill y Grossman, 1970; Winocur, 1974).

Con el propósito de contribuir al esclarecimiento de este problema, se planteó el presente experimento en el cual el principal objetivo fué estudiar el efecto del bloqueo colinérgico de diferentes regiones del NC sobre el aprendizaje de una respuesta de prevención pasiva y de una respuesta de prevención activa.

B. Hipótesis.

Dado que la integridad funcional y anatómica del NC parece ser esencial en la adquisición y mantenimiento de respuestas instrumentales y que cada región del NC parece estar involucrada en diferentes funciones, el bloqueo de la actividad colinérgica de diferentes regiones del NC inducido por la aplicación de atropina producirá efectos diferenciales sobre la ejecución de una tarea de prevención pasiva y una tarea de prevención activa.

III. SECCION EXPERIMENTAL.

A. Sujetos.

Se utilizaron 58 ratas albinas machos de la cepa Wistar, con un peso de 250-300 gramos al inicio del experimento. Todos fueron mantenidos en cajas individuales con acceso libre a agua y comida.

B. Material.

Para el entrenamiento se utilizó una caja de acrílico de 52 centímetros de largo, 24 centímetros de ancho y 22 centímetros de altura. Esta caja está dividida en dos compartimentos por medio de una puerta corrediza. El compartimento de la derecha (compartimento A, o de seguridad) tiene una longitud de 22 cm., sus paredes son de color rojo y tiene piso de acrílico. Al compartimento de la izquierda se le denominó B, o de castigo, y mide 30 cm. de largo, sus paredes son de color azul y en el piso tiene varillas de acero inoxidable de 7 mm. de diámetro, la distancia entre las varillas es de aproximadamente 15 mm. Estas varillas que podían ser electrificadas, se encontraban conectadas con un estimulador de corriente directa y constante y con un sistema de programación -

electromecánica que permitía la aplicación automática de un choque eléctrico y el registro de las latencias.

Cánulas. Para hacer las inyecciones intracraneales, se utilizaron cánulas que fueron confeccionadas con dos agujas. Una dental (#27), y otra hipodérmica (#21), ambas de acero inoxidable. La aguja dental se introdujo en la aguja hipodérmica y se cortaron dejando una longitud de 6 mm. Una vez hecho ésto, se pegaron por pares con acrílico dejando una separación entre las puntas de las cánulas de 6 mm., a excepción de las cánulas que se usaron para el grupo posterior (ver procedimiento) donde la distancia fué de 8 mm.

Microinyector y Microjeringa. Para la inyección se usó un microinyector, hecho de una aguja dental (#27) conectada con un tubo de polietileno del número 20, que a su vez se acoplaba a una microjeringa que era manejada con un micromanipulador tipo "Mauser" marca Palmer.

C. Procedimiento.

a. Implantación.

Los sujetos fueron anestesiados con eter, después de haberles inyectado atropina ip., (1 mg. por 100 grs. de peso) para evitar secreciones de la vía respiratoria. Se les rasuró la cabeza y se fijaron en un

aparato estereotáxico Kopf, por medio de dos barras que se introducían en el meato auditivo y un freno que consiste en una barra donde se introducen los dientes incisivos del animal y una pinza que presiona la nariz por la parte superior.

Se limpió la cabeza con Merthiolate y se hizo una incisión sobre la línea media, de tal forma que quedaron visibles las suturas oseas - Bregma y Lambda, después de haber raspado el periosteo (tejido que cubre al hueso). Los puntos de las suturas craneales (Bregma y Lambda) y los del meato auditivo se utilizaron como referencia estereotáxica. Las coordenadas se obtuvieron del atlas Koning y Klippel (1963).

Una vez localizados los puntos de las coordenadas en el cráneo, - se hizo un trépano para cada cánula y uno para un tornillo de fijación con ayuda de un taladro dental. Cuando se introdujeron las cánulas y el tornillo se fijaron al cráneo por medio de acrílico dental. Terminada la implantación se les inyectó intramuscularmente 0.3 ml. de benzetacil.

Los sujetos fueron asignados a los siguientes grupos.

- 1). Grupo experimental anterior atropina.
- 2). Grupo control anterior NaCl.
Coordenadas: A-P = 9.2, L = 3, H = 3.5
- 3). Grupo experimental medio atropina.
- 4). Grupo control medio NaCl.
Coordenadas: A-P = 7.5, L = 3, H = 3.5.
- 5). Grupo experimental posterior atropina.
- 6). Y un grupo control de sujetos íntegros.

b. Inyección.

Una vez aflojados los tapones de las cánulas (aguja #27), se inyectó atropina (60 ug.) disuelta en solución salina o bien NaCl, ambas en un volumen constante de 3 ul., a una razón de 1 ul. cada veinte segundos. Se introdujo el microinyector a una cánula y se inyectaron en ese núcleo caudado los 3 ul. de la sustancia en un minuto. Terminada la inyección el microinyector permaneció un minuto más en la cánula y en 30 segundos se cambiaba el microinyector al otro núcleo caudado y se repetía el procedimiento de inyección.

En todos los grupos se alternó el sitio de inyección, de tal forma que a la mitad de los sujetos se les inyectó primero el núcleo caudado

derecho y al resto, primero el núcleo caudado izquierdo.

c. Entrenamiento.

Una semana después de la implantación todos los sujetos fueron entrenados de acuerdo a la siguiente secuencia.

c.1. Prevención pasiva. Este entrenamiento constó de tres sesiones en total. En la primera sesión, se aflojaron los tapones de las cánulas y cinco minutos después se introdujo al sujeto al compartimento de seguridad (CS), donde permaneció diez segundos, pasado este tiempo, - se corría la puerta permitiendo que el sujeto pasara libremente al com-partimento de castigo (CC); en el momento en que el sujeto tenía las cuatro patas en el CC se cerraba la puerta y se aplicaba un choque de co- rriente directa de 1 mA durante 5 segundos. Manteniendo la aplicación - del choque se abría la puerta y se permitía que el sujeto escapara al CS donde permanecía treinta segundos. Transcurrido este tiempo, se regresaba al sujeto a su caja de mantenimiento y se daba por terminada la sesión.

Se midió el intervalo que transcurrió desde que se abrió la puerta hasta que el sujeto pasó al compartimento de castigo (latencia). Un minuto después de que los sujetos recibieron el choque, fueron inyectados

en ambos NC, La segunda y tercera sesiones se realizaron a las 24 y 48 horas, respectivamente, después del día del entrenamiento. En estas - dos sesiones los sujetos se introdujeron al CS durante diez segundos, - se abría la puerta y se registraron las latencias. Si los sujetos pasaban al CC no se les aplicaba el choque y se regresaban a sus cajas individuales. Si a los 600 segundos no pasaban al CC se daba por terminada la sesión y se les asignaba un puntaje de 600.segs.

La diferencia de las latencias registradas en cada sesión nos dá - un índice del aprendizaje. Durante la primera sesión las latencias son muy cortas, en promedio 20 segundos, mientras que en las siguientes sesiones se incrementan considerablemente (cerca de 600 segundos).

c,2, Prevención Activa, Dos días después del entrenamiento en prevención pasiva, los mismos sujetos fueron entrenados en prevención activa. Este entrenamiento era de una sesión constituida por 20 ensayos.

Diez minutos antes de la sesión los sujetos fueron inyectados siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. En este caso, los sujetos fueron introducidos al CC durante 15 segundos, después se abría -

la puerta y si en diez segundos no pasaba al CS se aplicaba un choque - de las mismas características descritas en el experimento anterior y se mantenía hasta que el sujeto pasaba al CS donde permanecía 30 segundos, y se registraba la latencia. Se regresaba al sujeto manualmente al CC y se iniciaba el siguiente ensayo. Obviamente, los sujetos íntegros no fueron sometidos al procedimiento de microinyección.

Perfusión. Terminado el experimento, las ratas implantadas fueron sacrificadas con una sobredosis de Nembutal y perfundidas con solución isotónica (0.9%), y luego con una solución de formaldehído al 10%. En esta última solución se conservó la cabeza durante un mínimo de una semana. Después se extrajo el cerebro del cráneo para iniciar el análisis histológico. En este punto, los cerebros fueron congelados y se hicieron cortes seriados de 50 μ para identificar la localización de las cánulas. De cada cuatro cortes se tomó una muestra que se fijó en un portaobjeto y después se tiñó con la técnica de Nissl.

La verificación histológica del lugar donde estaban las cánulas, se hizo con ayuda del atlas de Koning y Klippel (1963).

Análisis Estadístico. Los datos obtenidos se analizaron utilizando pruebas estadísticas inferenciales paramétricas. Una de las caracte

rísticas principales que se deben de reunir para poder utilizar este tipo de pruebas es que la muestra de cada uno de los grupos se distribuya en forma normal. Esto es, debe de haber homogeneidad entre las varianzas.

Se utilizó la prueba F (Fisher-Análisis de varianza) para determinar si había diferencia entre las medias obtenidas entre cada uno de los grupos; en los casos en que se encontraron diferencias, se utilizó la prueba t para muestras independientes para comparar entre cada posible par de grupos si había o no diferencia.

En el caso de prevención pasiva se compararon los promedios de las latencias entre todos los grupos en la sesión de adquisición y en la primera y segunda sesión de retención.

En prevención activa se compararon utilizando las mismas pruebas los promedios de las latencias de cada uno de los ensayos entre todos los grupos, el número total de aciertos por cada grupo y el número de sujetos de cada grupo que presentó acierto en cada uno de los ensayos. Un acierto era considerado como tal cuando las latencias fueron menores de diez segundos y por lo tanto los sujetos no recibieron choque.

Para ambos casos el nivel que se utilizó para rechazar la hipótesis nula fué de .05 y para las pruebas t se buscaron los valores de tabla de una cola (one tailed).

D. Resultados.

a. Prevención Pasiva.

Sesión de Adquisición. Al comparar entre sí las latencias de todos los grupos, no se encontraron diferencias significativas (F=0.501). En general, todos los grupos mostraron latencias cortas durante esta sesión, de alrededor de 15 segundos, como puede apreciarse en la figura I.

Primera sesión de retención. El análisis estadístico demostró que los tratamientos aplicados produjeron una diferencia altamente significativa entre los grupos (F = 2.573, $p < 0.02$).

Al comparar cada par de grupos (prueba t) se encontró que entre el grupo anterior y el medio, inyectados con atropina, no hubo difere

rencias significativas. A su vez, cada uno de estos grupos mostró latencias más reducidas que cada uno del resto de los grupos ($p < 0.05$ para cada comparación). Por otra parte, entre el resto de los grupos (atropina posterior, NaCl-anterior, NaCl-medio y el grupo de sujetos íntegros) no se encontraron diferencias confiables.

Dado que no se encontraron diferencias entre los grupos anterior y medio, inyectados con atropina, los datos conductuales de ambos grupos se reunieron para así formar un solo grupo. Por lo tanto, el resto de los análisis estadísticos se presentaran en función de los siguientes grupos.

Grupo 1. Anterior-Atropina (A-A), integrado por la fusión de las ratas que originalmente formaban los grupos anterior-atropina y medio-atropina, $n = 20$.

Grupo 2. Posterior-Atropina (P-A), $n = 11$.

Grupo 3. Anterior-NaCl (A-NaCl), $n = 11$.

Grupo 4. Sujetos íntegros (I), $n = 16$.

Al repetir ambas pruebas estadísticas (F y t), comparando las latencias

cias entre todos los grupos y entre cada par de grupos, respectivamente, y como era de esperarse, se encontró una ejecución diferencial inducida por los tratamientos ($F = 4.743$; $p < 0.05$) y al comparar el grupo A-A con cada uno del resto de los grupos, se encontró una alta diferencia significativa, con una probabilidad de ocurrencia al azar siempre menor a 0.025 . Ya fué reportado en el tercer párrafo de ésta sección que entre el resto de los grupos, (P-A, A-NaCl e I) no se encontraron diferencias confiables (ver figura 1 y tabla 1).

Segunda sesión de retención. En la segunda sesión de retención se obtuvieron practicamente los mismos resultados estadísticos encontrados al analizar la primera sesión de retención. En otras palabras, el único grupo que mostró diferencias en la ejecución fué el grupo inyectado con atropina en la porción anterior del núcleo caudado. ($F = 4.815$, $p < 0.05$). (Figura 1, Tabla 2).

b. Prevención Activa.

Al comparar el promedio de las latencias entre todos los grupos, durante cada uno de los 20 ensayos, se encontró que no aparecieron

diferencias significativas entre los grupos ($p < 0.05$) para cada comparación, excepto durante el décimo primer ensayo ($F = 2.92$, $p < 0.05$). Sin embargo, al hacer comparaciones entre las latencias entre cada posible par de grupos durante éste ensayo, no se encontraron diferencias entre ninguno de ellos (Figura 2).

Un segundo análisis consistió en comparar el número total de aciertos en los 20 ensayos, entre todos los grupos. De nuevo todos los grupos mostraron ejecuciones muy similares ($F = 1.085$, $p < 0.05$). (Figura 3).

Por último, se analizó el número de sujetos que en cada grupo tuvieron aciertos durante cada uno de los 20 ensayos y se representó en porcentaje. En confirmación de los dos análisis anteriores, tampoco en este caso aparecieron diferencias significativas entre los grupos ($p < 0.05$; Figura 4).

Como puede observarse en la figura 2, conforme se desarrollaba la sesión de entrenamiento, se produjo una disminución progresiva en la latencia de respuestas de los sujetos en todos los grupos, tal como debería esperarse en un proceso de aprendizaje gradual. En el primer ensayo el promedio de las latencias para todos los grupos fué del orden de

0 segundos, disminuyendo paulatinamente hasta 3 a 4 segundos en el décimo ensayo, permaneciendo a éste nivel hasta el último ensayo.

Análisis histológico. El estudio de las preparaciones histológicas de los sujetos implantados con cánulas, demostró que en aquellos que formaron los grupos anteriores originales, las puntas de las cánulas quedaron alojadas en el tercio dorsal de la cabeza del núcleo caudado, entre las coordenadas antero-posteriores 7890 u - 6940 u; en el grupo medio, las puntas de las cánulas quedaron también en el tercio dorsal del caudado, pero entre las coordenadas antero-posteriores 6940 u - 6465 u. En el caso del grupo posterior, las cánulas se encontraron en la porción dorsal de la "cola" del núcleo caudado, entre los límites antero-posteriores correspondientes a 6465 u - 5910 u.

Todas estas coordenadas se refieren a las descritas en el atlas de Koning y Klippel (1963).

Cortes cerebrales representativos se muestran en la figura 5.

FIGURA 1

Promedio de las latencias obtenidas en el entrenamiento en la sesión de adquisición, primera sesión de retención y se gunda sesión de retención de cada uno de los grupos.

PREVENCIÓN PASIVA

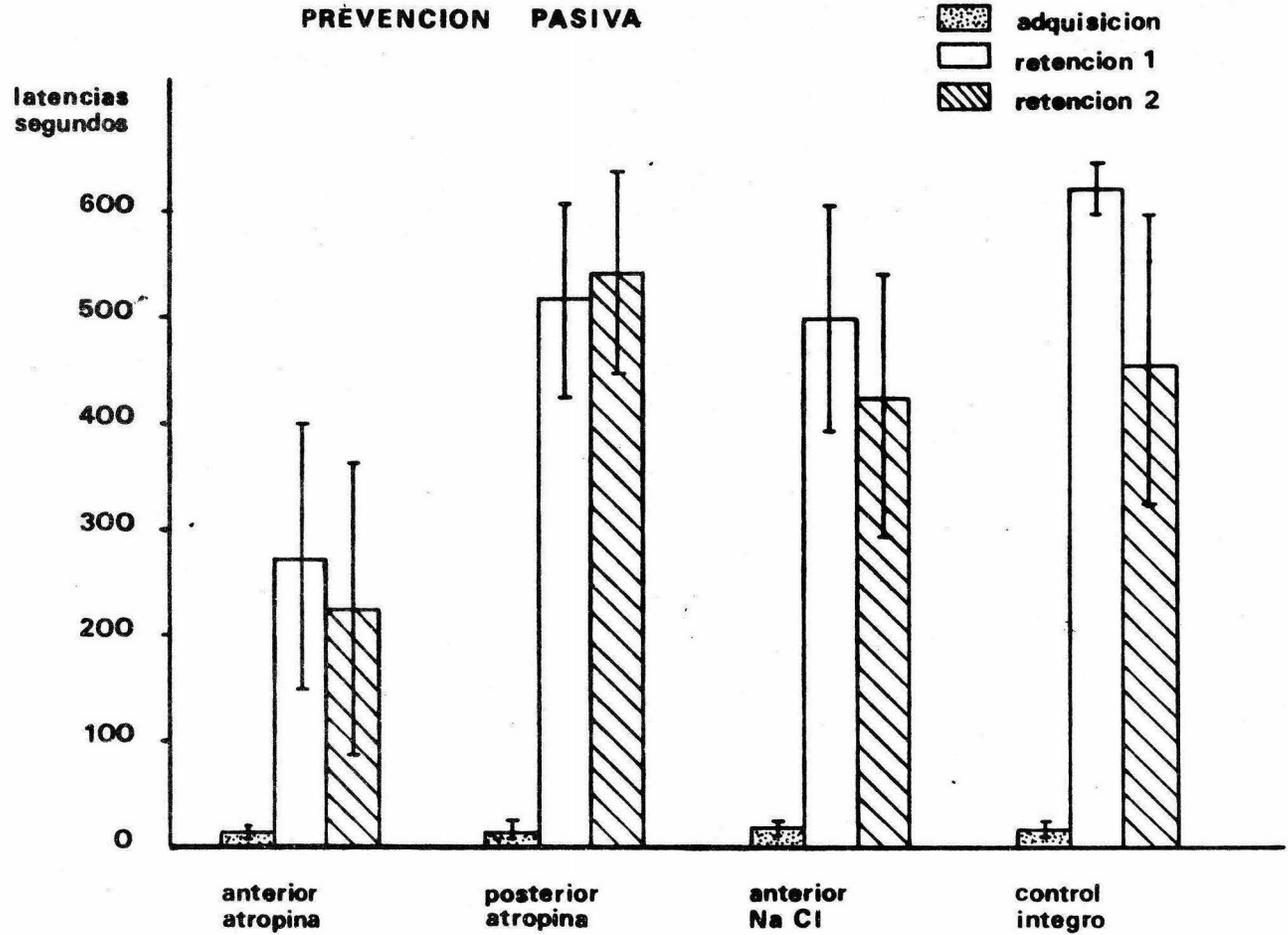


fig.1

FIGURA 2

Promedio de las latencias de cada uno de los grupos a lo largo de los veinte ensayos en la prueba de prevención - activa.

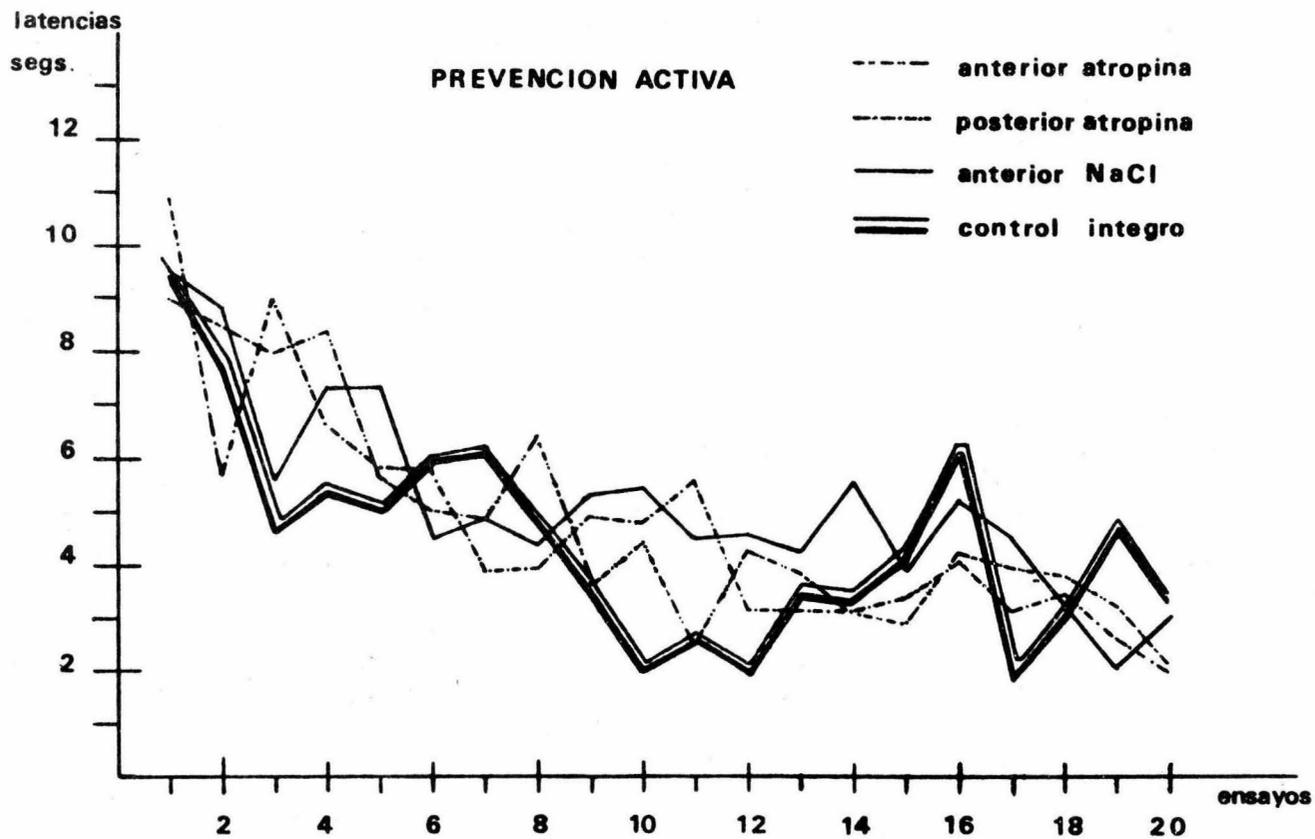


fig. 2

FIGURA 3

Promedio de los aciertos de los distintos grupos en los veinte ensayos en la prueba de prevención activa.

PREVENCION ACTIVA

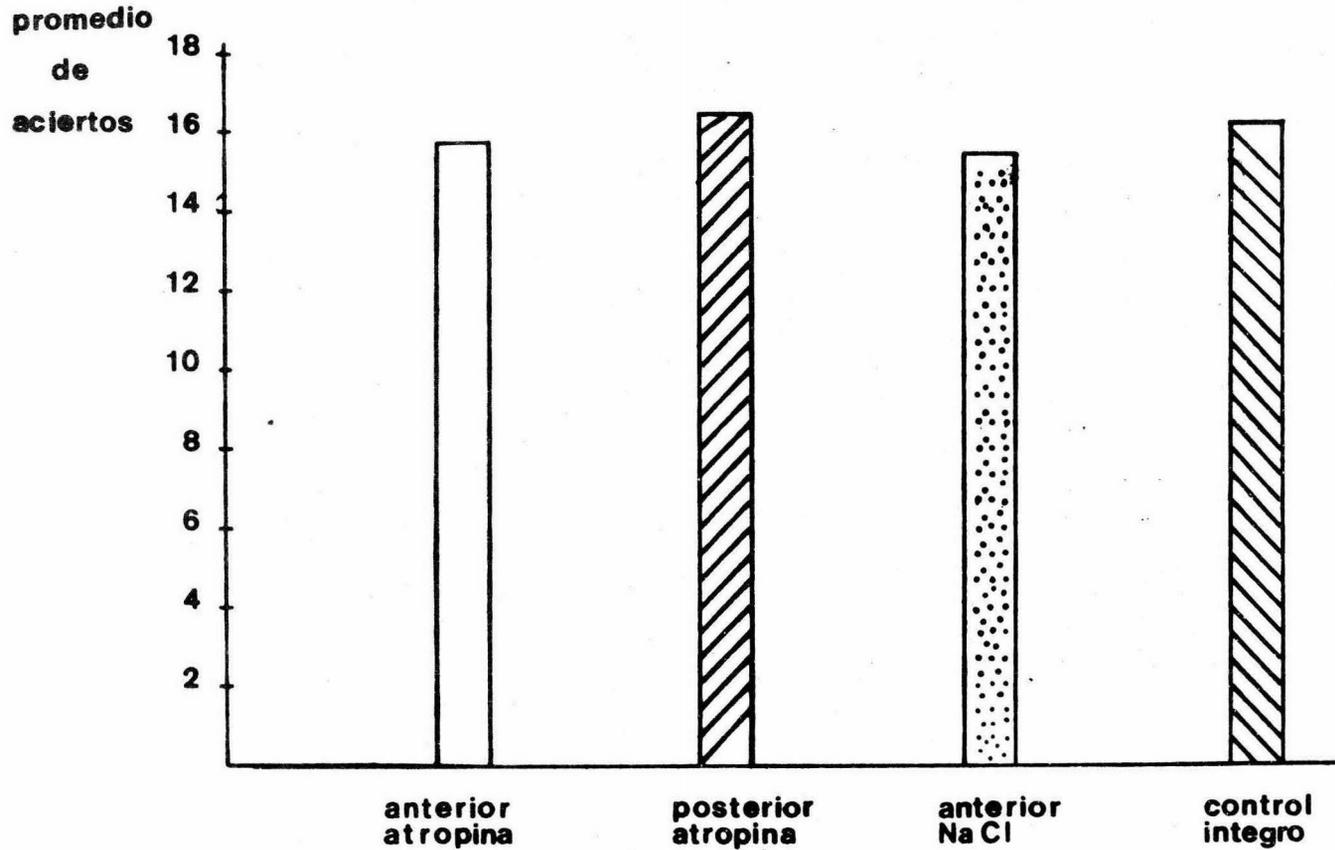


fig. 3

FIGURA 4

Promedio del porcentaje de aciertos de cada grupo a lo largo de los veinte ensayos en la prueba de prevención activa.

PREVENCIÓN ACTIVA

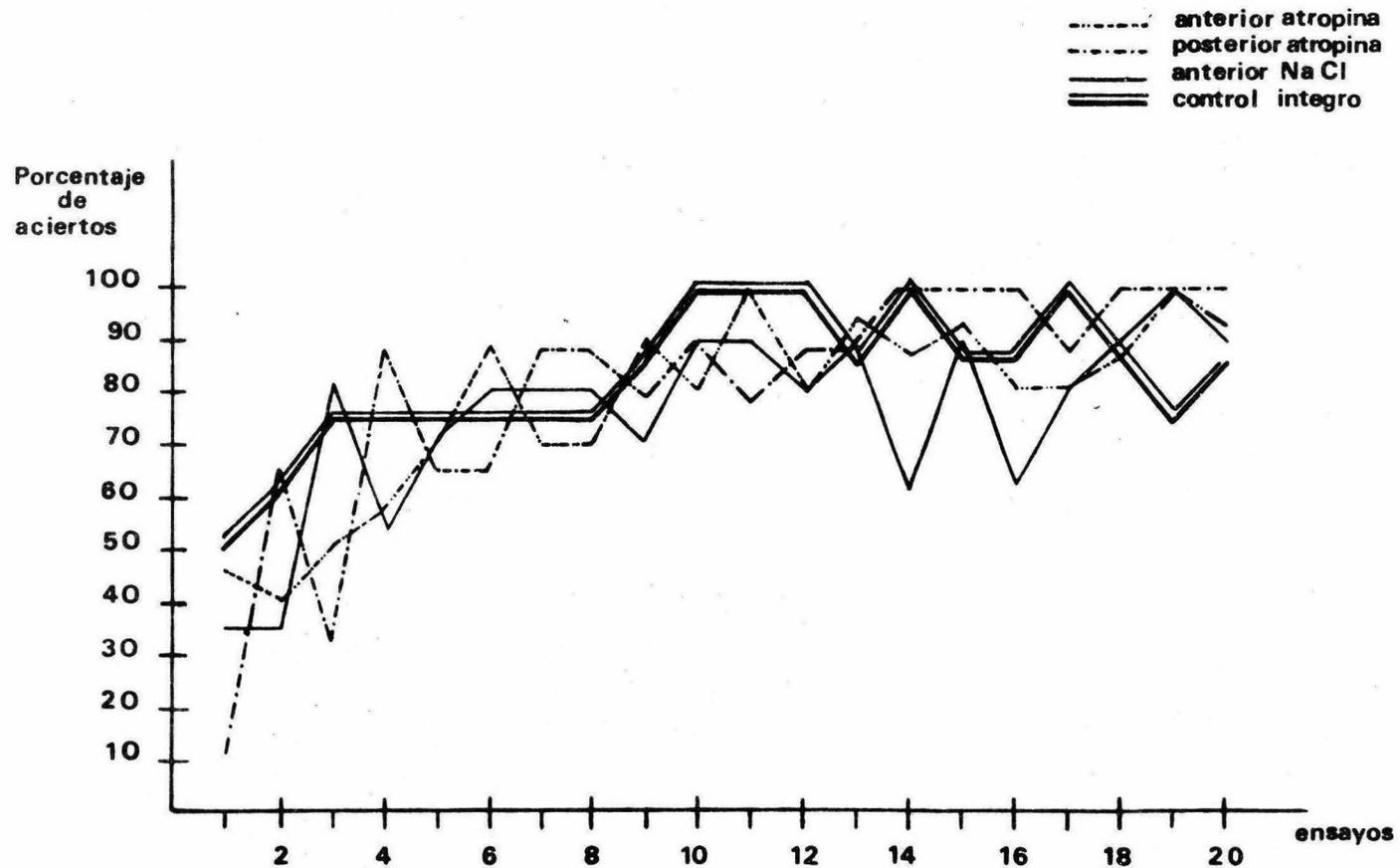


fig. 4

FIGURA 5

Fotografías de cortes cerebrales, de los sujetos, que representa el lugar en el que estuvieron las cánulas en cada uno de los grupos.



GRUPO
ANTERIOR



GRUPO
MEDIO



GRUPO
POSTERIOR

| GRUPO | ANT. ATROP. | POST. ATROP. | ANT. NaCl | INTEGROS |
|--------------|--------------------|---------------|---------------|----------|
| N | 20 | 11 | 11 | 16 |
| LATENCIA | 273.3 | 518.1 | 501.3 | 512.0 |
| POST. ATROP. | t=2.665 p<0.010 | | | |
| ANT. NaCl. | t=2.406 p<0.025 | t=0.190 NS | | |
| INTEGROS | t=2.967 p<0.005 | t=0.078 NS | t=0.132 NS | |

TABLA #1. Representa los valores de t obtenidos después de comparar en cada par de grupos los resultados de la primera sesión de re-retención.

| GRUPO | ANT. ATROP. | POST. ATROP. | ANT. NaCl | INTEGROS |
|--------------|--------------------|---------------|---------------|----------|
| N | 20 | 11 | 11 | 16 |
| LATENCIA | 227.8 | 540.6 | 422.1 | 429.4 |
| POST. ATROP. | t=3.547 p<0.05 | | | |
| ANT. NaCl | t=2.051 p<0.025 | t=1.319 NS | | |
| INTEGROS | t=2.405 p<0.025 | t=1.317 NS | t=0.078 NS | |

TABLA #2. Representa los valores de t obtenidos después de comparar en cada par de grupos los resultados de la segunda sesión de retención.

E. Discusión.

Los resultados presentados en este trabajo apoyan fuertemente la hipótesis de que la actividad colinérgica del núcleo caudado, en general, y la de la región anterior de esta estructura en particular, juega un papel esencial en los procesos de retención de una conducta de prevención pasiva. Se demostró que durante la sesión de adquisición todos los grupos de sujetos mostraron latencias similares, por lo tanto, podemos inferir que la implantación de cánulas no produjo alteraciones motoras aparentes. Además, este resultado permite postular que dado que todos los grupos mostraron igual capacidad para emitir la respuesta motora, cualquier diferencia posible durante las sesiones de retención (posteriores a los tratamientos) fué debida a la aplicación del tratamiento.

Se puede decir que el déficit en la retención observado en el grupo anterior, inyectado con atropina, fué debido a la interferencia producida en los procesos de consolidación de la memoria, ya que se pueden descartar posibles defectos motores, motivacionales, perceptuales, etc., que pudieran haberse derivado de la aplicación de atropina. Esta postulación se basa en dos hechos: 1) la inyección del fármaco se realizó después de la sesión de aprendizaje, y las pruebas de retención se realizaron 24 y 48 horas más tarde, cuando los efectos directos del agente

anticolinérgico muy probablemente habían desaparecido; 2) dado que durante el entrenamiento de prevención activa, los sujetos fueron inyectados antes de la sesión de adquisición y que no se encontraron diferencias significativas en las latencias de respuesta entre los grupos de sujetos, también se puede concluir que la inyección de atropina, bajo estas condiciones experimentales, fué incapaz de alterar los procesos aferentes y eferentes involucrados en la ejecución de la respuesta.

Los déficits encontrados en los procesos de retención corroboran los reportados en otros estudios similares al actual en los que tanto la atropina (Fernández, 1978) como la escopolamina (Haycock, 1973) también indujeron amnesia en una tarea de prevención pasiva. Estos resultados son congruentes con los descritos por Prado-Alcalá et al, (1975) en donde lesiones electrolíticas relativamente grandes, producidas en la cabeza del NC de ratas también abolió el condicionamiento aquí estudiado. A otro nivel, la hipótesis de que la actividad colinérgica del NC es esencial para la ejecución de respuestas instrumentales, también ha encontrado apoyo en experimentos en los que la inyección de atropina o de escopolamina en este núcleo produce un decremento significativo en respuestas mediadas por reforzadores positivos (Bermúdez-Rattoni, Velázquez-Martínez y Prado-Alcalá, 1976; Prado-Alcalá, et al, 1972; Kaufmann et al, 1977; Prado-Alcalá y Cobos-Zapíaín, 1977). Así mismo, la aplicación di-

recta en el NC de colina o de acetilcolina induce una mejoría en la ejecución de respuestas instrumentales en ratas (Fernández, et al, 1977) y en gatos (Cobos-Zapíaín, et al, 1977).

Con los datos que existen hasta este momento se puede decir que el déficit observado en la tarea de prevención pasiva por la aplicación de atropina es específico sobre el núcleo caudado, ya que por un lado se ha demostrado que la actividad colinérgica del NC es intrínseca (Mc Geer et al, 1971, 1975) y por el otro se ha observado que tanto la aplicación de atropina en la amígdala cerebral, en los ventrículos laterales (Prado-Alcalá et al, 1977, 1972) y en la corteza parietal (Fernández et al, 1977) y de escopolamina en la corteza (Bermudez-Rattoni et al, 1976) y en el hipocampo (Haycock et al, 1973) no producen alteraciones en la ejecución de respuestas instrumentales.

En contraste con lo anterior, los resultados encontrados al analizar los efectos de la inyección de atropina en el NC sobre la respuesta de prevención activa, están en clara discordancia con los reportados por otros autores. Neill y Grossman (1970) reportaron que la aplicación de cristales de escopolamina en la misma región (anterior) explorada en esta tesis, produjo un decremento significativo en la ejecución de respuestas de prevención activa. Esta discrepancia aparente puede ser ex-

plicada en función de los siguientes factores.

1. En el caso de Neill y Grossman, el entrenamiento se realizó durante catorce sesiones diarias, de veinte ensayos cada una. En este trabajo se dieron veinte ensayos en una única sesión.

2. Los autores mencionados utilizaron una intensidad de choque de 0.3 mA. En el presente experimento la intensidad del choque fué de 1.0 mA.

3. Neill y Grossman estudiaron un procedimiento de prevención activa de "dos vías", y en este caso se estudió uno de "una vía".

De lo anterior se puede afirmar que a pesar de que en ambos estudios se emplearon paradigmas de prevención activa, en el estudio de referencia los animales estuvieron expuestos a una tarea de mayor dificultad en comparación con la tarea presentada por los sujetos en este experimento. Esto de por sí puede explicar las diferencias encontradas. En otras palabras, se puede proponer que para el caso de respuestas de prevención activa de relativa fácil adquisición ("una vía"), la actividad colinérgica del NC no es esencial.

4. El bloqueo colinérgico en el experimento de Neill y Grossman fué inducido por la aplicación de cristales de escopolamina. En este estudio, el bloqueo se realizó por la microinyección de una solución de atropina. Desde el punto de vista metodológico, la primer técnica empleada es menos adecuada que la nuestra, ya que parte de los resultados descritos podrían interpretarse no como efectos anticolinérgicos de la escopolamina, sino debidos a efectos osmóticos. En otras palabras, al aplicar una sal en forma de cristal, ésta producirá un efecto osmótico sobre las neuronas (haciendo que haya una importante pérdida de líquido intracelular) tal que probablemente inducirá un mal funcionamiento de las mismas.

Por otro lado, nuestros datos concuerdan con los descritos utilizando técnicas de lesión, en donde se ha observado que las lesiones de la región anterodorsal del NC no producen déficit en la ejecución de respuestas de prevención activa de "una vía". (Winocur y Mills, 1969).

Además estos datos ayudan a aclarar la aparente contradicción existente en cuanto al papel que tiene el NC sobre la adquisición de respuestas de prevención activa.

Algunos autores han señalado que la lesión del NC produjo déficits en la ejecución de respuestas de prevención activa (Kirkby y Kimble, - 1968; Kirkby 1969; Mitcham y Thomas, 1972; Neill y Grossman, 1970) mientras que otros autores han demostrado que esta lesión no produce déficits. (Winocur y Mills, 1969). Sin embargo, se ha hecho notar que en los trabajos en donde se han observado impedimentos en la tarea de pre ven ción act iva las lesiones estuvieron localizadas en la región post er ior. (Winocur y Mills, 1970).

Esto ha sido apoyado por el trabajo de Winocur (1974) en donde ob servó un déficit en la ejecución de respuestas de pre ven ción act iva de "una vía" y de "dos vías" sólo cuando la lesión abarcó la región post er ior del NC.

F. Conclusiones.

Con los datos presentados en este trabajo se puede afirmar que la región anterodorsal del NC es esencial para la ejecución de la tarea de prevención pasiva. Mientras que parece no ser importante para la adquisición de respuestas de prevención activa.

IV. Resumen.

Se ha demostrado que el bloqueo de la actividad colinérgica del núcleo caudado (NC) da como resultado un déficit en la ejecución de respuestas condicionadas instrumentales en gatos y en ratas. También se ha estudiado el papel que juega en el aprendizaje de prevención pasiva y prevención activa, y se ha encontrado que existe una diferenciación funcional con respecto a estos paradigmas.

Neill y Grossman (1970) encontraron un déficit en la adquisición de la respuesta de evitación activa cuando bloquearon colinérgicamente la porción ventral, asimismo, encontraron un déficit cuando se lesionaron electrolíticamente ambas regiones.

Winocur y Mills (1969) reportan que las lesiones de la porción anterodorsal del NC no afectan al condicionamiento de prevención activa. Más tarde se describe (Winocur, 1974) que las lesiones de la porción anterodorsal y posteroventral producen un déficit en la ejecución de la respuesta de prevención pasiva. En prevención activa se encontró un déficit solo cuando la lesión fue en la porción posteroventral.

Dados estos antecedentes, en este trabajo se trató de evaluar el -

efecto del bloqueo colinérgico de diferentes porciones del NC en el establecimiento y mantenimiento de respuestas de prevención pasiva y prevención activa.

Para el experimento se utilizaron 58 ratas albinas machos cuyo peso fluctuó entre 250-300 g, se mantuvieron en jaulas individuales con acceso libre a comida y agua. Las ratas fueron divididas en 7 grupos, 6 de los cuales fueron implantados crónicamente con cánulas en ambos NC y se asignaron de la siguiente forma.

2 grupos con cánula en la porción anterior.

2 grupos con cánula en la porción media.

2 grupos con cánula en la porción posterior.

1 grupo de sujetos (Ss) íntegros.

A la mitad de los grupos implantados se les inyectó atropina y al resto NaCl. Una semana después de la operación se iniciaron las pruebas. Para el entrenamiento se utilizó una caja de acrílico dividida por la mitad en 2 compartimentos, el de la izquierda tenía rejillas que podían ser electrificadas y se le denominó Compartimento de Castigo (CC), y al de la derecha se le denominó Compartimento de Seguridad (CS). Cinco minutos antes de la primera sesión, o sesión de adquisición, se -

aflojaron las cánulas y se manipulaba al sujeto, posteriormente se introducía al CS, pasados 10 segundos se abría la compuerta y se medía la latencia (el tiempo que tardaba en pasar al CC), en el momento en que pasaba se cerraba la puerta y se aplicaba un choque de corriente directa de un miliamper durante 5 segundos. Un minuto después de recibido el choque se inyectó atropina (60 ug) o NaCl en un volumen constante de 3 ul a una razón de 1 ul por 20 segundos. Terminado el minuto de la inyección, se dejaba el microinyector en la cánula durante un minuto después se retiraba y se seguía el mismo procedimiento para inyectar el otro NC.

En las siguientes sesiones (24 y 48 horas después) se seguía el mismo procedimiento del entrenamiento pero sin aplicar el choque y se medía la latencia.

Dos días después de las pruebas de evitación pasiva, todos los Ss - fueron entrenados en prevención activa, cada sujeto recibió una sesión de 20 ensayos. Diez minutos antes de la sesión los Ss fueron inyectados siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, terminado este tiempo - se introducía a los Ss al CC durante 15 segundos, inmediatamente después se corría la compuerta y si el sujeto no pasaba en 10 segundos al CS se le administraba un choque de corriente directa de 1mA hasta que pasara a dicho compartimento y se medía la latencia. En este compartimento perma

neía 30 segundos y después se empezaba el siguiente ensayo. Después de las pruebas conductuales los Ss fueron sacrificados para hacer el análisis histológico.

Un análisis previo de los datos obtenidos en prevención pasiva mostró que los grupos anterior y medio de atropina, no diferían significativamente entre sí, por lo cual se les fusionó en un solo grupo (anterior atropina) para el resto de los análisis. Comparando las latencias en la sesión de retención de cada uno de los grupos se encontró un déficit estadísticamente significativo en el grupo anterior atropina con respecto al resto de los grupos. Entre los grupos inyectados con NaCl, posterior atropina y el grupo de íntegros no se encontraron diferencias significativas, es decir, estos grupos adquirieron la respuesta de excitación ya que hubo un incremento en las latencias en las últimas dos sesiones (de retención) con respecto a la sesión de adquisición.

En prevención activa se compararon las latencias de cada ensayo con respecto a los demás grupos y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

De ésto se puede decir que la porción anterior del núcleo caudado - parece ser importante en el aprendizaje de prevención pasiva, mientras -

que la porción posterior no lo es. Esto concuerda con lo descrito por Winocur (1974) que encontró un déficit en la adquisición de la respuesta de evitación pasiva después de lesionar la región anterodorsal, pero no está de acuerdo con lo descrito por el mismo autor acerca de que la región posteroventral también produce un déficit en la adquisición de dicha respuesta. Esto se puede explicar porque en un caso se bloqueó la actividad colinérgica y en el otro se lesionó electrolíticamente y porque en un caso la porción afectada fué la posteroventral y en nuestro caso las cánulas siempre se encontraron en la porción dorsal.

Los resultados en prevención activa no concuerdan con algunos trabajos como el de Winocur y Mills (1969) y Neill y Grossman (1970), donde se reporta una pérdida en la respuesta de evitación activa cuando se afecta la porción posteroventral y anterodorsal respectivamente. Esta diferencia se puede explicar por el hecho de que la prueba utilizada por los anteriores autores parece tener un grado mayor de dificultad que la nuestra. Esto se apoya en el estudio de Silva y Saldaña (1975), en donde después de lesionar el núcleo caudado con 6-hydroxidopamina y utilizando el mismo paradigma en el nuestro, no se encontró una pérdida de la respuesta de prevención activa.

En conclusión se puede decir que es importante la actividad coliné

gica del núcleo caudado en la mediación del aprendizaje de prevención pa
siva y parece haber una diferenciación regional en el núcleo caudado con
respecto a cada uno de los paradigmas empleados.

V. BIBLIOGRAFIA

ARDILA, R. *Psicología del Aprendizaje*. Siglo veintiuno Eds., S.A., México, 3a. ed. 1972.

BACHELARD, H.S. *Bioquímica del Encéfalo*. Ed. El Manual Moderno, México, 1976.

BACK, I.J., CHOI, W.B., HASSLER, R., USUNOFF, K.G. and WAGNER, A. Fine Estructural Synaptic Organization of the Corpus Striatum and Substantia Nigra in Rat and Cat. *Advances in Neurology*, Vol. 9, 25-41. Raven Press New York, 1975.

BARR, M. *El Sistema Nervioso Humano*. Un punto de vista anatómico. Harla S.A. México, 1973.

BATTIG, K., ROSVOLD, H.E., 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.

BERMUDEZ-RATTONI, F., VELAZQUEZ-MARTINEZ, D.N., PRADO-ALCALA, R.A. Núcleo

Caudado y Aprendizaje. VII Efectos de la microinyección de escopolamina sobre el condicionamiento operante. XIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Agosto, 1976, Durango, Dgo.

BERTLER, A. Occurrence and localization of catechol amines in the human brain. *Acta Physiol. Scand.* 1961, 51, 97-107.

BERTLER, A. and ROSENGREN E. Occurrence and distribution of catechol amines in the brain. *Acta Physiol. Scand.* 1959, 47, 350-361.

BROWN, R. and HERNSTEIN, R.J. *Psychology*. Little Brown Company, London, 1976.

BROWN, P.L., JENKINS, H.M. Auto-shaping of the pigeon's key-peck. *JEAB.* 1968, 11, 1-8.

BRUST-CARMONA, H. and ZARCO-CORONADO, I. Instrumental and inhibitory conditioning in cats. II Effect of paleocortical and caudate nucleus lesion. *Bol. Estud. Méd. Biol., México* 27, 61-70, 1971.

BRUST-CARMONA, H., PRADO ALCALA, R.A., GRINBERG-ZYLBERBAUM, J. Bloqueo reversible de respuestas condicionadas motoras por la aplicación

de anestésicos locales en el núcleo caudado. Boln. Inst. Estud. Méd. Biol. Univ. Nac. México. 27: 109-111, 1971.

BRUST-CARMONA, H., PORTES, J.L. y MASHER, I.: Instrumental and inhibitory conditioning in cats. II. Effects of paleocortex and nucleus caudatus lesions. Bol. Est. Méd. Biol., Méx., 27:61-69, 1971.

BRUST-CARMONA, H., PRADO ALCALA, R., GRINBERG, Z.J., ALVAREZ LEEFMANS, J., ZARCO-CORONADO, I. Modulatory effects of acetylcholine and catecholamines in the caudate nucleus during motor conditioning. Neurohumoral coding of brain function. Advances in Behavioral Biology. 10:171-187, 1974.

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

CARLSSON, A., FALK, B. and HILLARP, N.: Cellular localization of brain monoamines. Acta Physiol. Scand., Vol. 5, 1-25, 1962.

COBOS-ZAPIAIN, G., ERIKSEN PERSSON, G., COVARRUBIAS NEWTON, A.J., PRADO-ALCALA, R.A.: Núcleo Caudado y Aprendizaje. V. Efectos facili-

tadores de agentes colinérgicos sobre el condicionamiento operante, en gatos. XIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Agosto, 1976. Durango, Dgo.

COFER, C.N. y APPLEY, M.N.: Psicología de la Motivación. Ed. Trillas México, 1971.

COLLIER, B., POON, P. and SALEHMOGHADDAM, S. The formation of choline by brain in vitro. J. of Neurochemistry, 1972, Vol. 19, 51-60.

CONNOR, J.D., and NORTON NEFF.,: Dopamine concentration in the caudate nucleus of developing cat. Life Sciences. Vol. 9, Part. 1, 1165-1168, 1978.

COOPER, J.R., BLOOM, F.E., ROTH, R.H.: Las bases bioquímicas de la neurofarmacología. Ed. El Manual Moderno, México, 1977.

COOPER, B., BREESE, G.R., GRANT, L.D., HOWARD, J.L.: Effects of 6-hydroxydopamine treatments on active avoidance responding: Evidence for involvement of brain dopamine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 185: 358-370, 1973.

COOPER, B.R., HOWARD, J.L., GRANT, L.D., SMITH, R.D. and BREESE, G.R.:
Alteration of avoidance and ingestive behavior after destruction
of central catecholamine pathways with 6-hydroxydopamine. *Pharmac*
Biochem. Behav. 2 (5), 639-649, 1974.

COYLE, J.T., HENRY, D. Catecholamines in fetal and newborn rat brain. *J.*
Neurochem. 21:61-67, 1973.

COYLE, J.T., YAMAMURA, H.I.: Neurochemical aspects of the ontogenesis
of cholinergic neurons in the rat brain. *Brain Research*, 118,
429-440, 1976.

CROSBY, C.E., HUMPHREY, T. and LANER, W.E.: Telencephalon. Part 2, 356-
393. First Printing, April, 1962, The Mac-Millan Co., New York.

CHOROVER, S.L., GROSS, CH. G.: Caudate nucleus lesions. Behavioral
effects in the rat. *Science*, 141, 826-827, 1963.

DELACOUR, J., ECHAVARRIA, M.T., SENAULT, B. and HOUCINE, O.: Specificity
of avoidance deficits produced by 6-hydroxydopamine lesions of
the nigrostriata system of the rat. *J. of Comparative and*
Physiological Psychology, 1977, Vol. 9, No. 4, 875-885.

DIVAC, I.H., ROSVOLD, E., and SZWARCBART, M.K.: Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. *J. of Comparative and Physiological Psychology*, 1967, Vol. 63, No. 2, 184-190.

DIVAC, I.: Caudate nucleus and relearning of delayed alterations on delayed alternations in cats. *Physiol. Psychol.* 1974, Vol. 2, No. 2, 104-106.

FERNANDEZ, S.M.I.: Efectos de la activación y el bloqueo de la actividad colinérgica del núcleo caudado sobre una respuesta de prevención pasiva. Tesis profesional, México, 1978.

FIBIGER, H.C., PHILLIPS, A.G. and ZIS, A.P.: Deficits in instrumental responding after 6-hydroxydopamine lesions of the nigro-neostriatal dopaminergic projection. *Pharmac. Biochem. Behav.* 2 (1), 87-96, 1974.

GANONG, W.W. *Manual de Fisiología Médica*, Ed. El Manual Moderno, México, D.F., 1976.

GARDNER, E.: *Fundamentos de Neurología*, Nueva Editorial Interamericana 5a. edición, México, 1970.

GARRET, E.: Las Grandes Realizaciones en la Psicología Experimental.
Fondo de Cultura Económica, México, 1969.

GELDARD, F.A.: Fundamentos de Psicología. Harla, S.A., México 1971.

GOLDMAN, P.S. and ROSVOLD, H.E.: The effects of selective caudate
lesions in infant and juvenile rhesus monkeys. Brain Research,
43, 1972, 53-66.

GOLDBERG, A.M. and HANIN, I. Biology of Cholinergic Function. Raven
Press, New York, 1976.

GOODMAN, L.S. and GUILMAN, A.: The Pharmacological Basis of Therapeu-
tics. Mac Millan, New York, 1975.

GRINBERG-ZYLBERBAUM, J., CARRANZA, M.G., CEPEDA, G.V., VALE, T.C. and
STEINBERG, N.N.: Caudate nucleus stimulation impair the processes
of perceptual integration. Physiol. Behav. 12 (6), 913-918, 1974.

GROSSMAN, S.P. A Textbook of Physiological Psychology, John Wiley & Sons,
Inc. New York, 1967.

GUYENET, P.G., BEAUJOUAN, J.C. and GLOWINSKI, J.: Ontogenesis of —
neostriatal Cholinergic Neurons in the rat brain and development
of their sensitivity to neuroleptic drugs. Arch. Pharmacol, 288,
329-334, 1975.

HANNON, R., BADER, A.: A comparison of frontal pole, anterior, median
and caudate nucleus lesions in the rat. Physiol. & Behav. Vol.
13, 513-521, 1974.

HAUBRICH, D.R., WANG, P.F.L., HERMAN, R.L., and CLODY, D.E.:
Acetylcholine synthesis in rat brain: Dissimilar effects of —
clozapine and chlorpromazine. Life Sci., 17:739-748, 1975.

HAYCOCK, J.W., DEADWYLER, S.A., SIDEROFF, S.I., Mc GAUGH, J.L.: Retro-
grade amnesia and cholinergic systems in the caudate putamen
complex and dorsal hippocampus of the rat. Experimental Neuro-
logy, 41, 201-213, 1973.

HATTORI, T., Mc GEER, P.L., Mc GEER, E.G.: Synaptic morphology in the
neostriatum of the rat; possible serotonergic synapse. Neuro- -
chemical Research, 1, 451-467, 1976.

HEARST, E. The classical-Instrumental Distinction: Reflex, voluntary

behavior and categories of associative learning, 181-223, en -
ESTES, W.K. Handbook of learning and cognitive processes. Vol. 2
Lawrence Earbloum Asociated Publishers, Halldale, New Jersey 1975.

HERZ, M.J., PEEKE, H.V.S.: Impairment of extincion with caudate nucleus
stimulation. Brain Research, 33, 519-522, 1971.

HILGARD, E.: Teorías del Aprendizaje. Fondo de Cultura Económica. Méxi-
co, 1966.

HILGARD, E., BOWER, G.H.: Theories of Learning, Century Psychology —
series. Prentice Haall, New Jersey, 1975.

HOUSSAY, B.A. Fisiología Humana. Ed. El Ateneo, 4a. ed. Buenos Aires,
Argentina, 1974

HOWARD, J.L., GRANT, L.D., AND BREESE, G.R.: Effects of intracisternal
6-hydroxidopamine treatment on acquisition and performance of -
rats in a double T-maze. J. of Comparative and Physiological -
Psychology, 1974, Vol. 86, No. 6, 995-1007, 1974.

JACOBOWITZ, D.M., PALKOVITS, M.: Topographic atlas of catecholamene and

acetylcholinesterase containing neurones in the rat brain. I. Forebrain (Telencephalon, Diencephalon). J. of Comp. Neur., - 157: 13-28, 1974.

JOHN, E.R.: Mechanisms of memory. Academic Press, New York, 1967.

JONES, B.E., GUYENET, P., CHERAMY, A., GAUCHY, C. and GLOWINSKI, J.: The in vivo release of acetylcholine from cat caudate nucleus after pharmacological and surgical manipulations of dopaminergic nigrostriatal neurones. Brain Research, 64, 355-369, 1973.

KAUFMAN-CARBIA, P., MOSCONA, R., PRADO-ALCALA, R.A.: Efectos de la inyección de escopolamina en el núcleo caudado sobre la conducta instrumental, dependientes del grado de entrenamiento. XIII Congreso Latinoamericano de Ciencias Fisiológicas, Resúmenes, Julio México, 1977.

KEMP, J.M., and POWEL, T.P.S. The structure of the caudate nucleus of the cat; light and electron microscopy. Phil Trans. R. Soc. - Lond. B. 262, 383-401, 1971. Great Britain.

KEMP, J.M., and POWEL, T.P.S.: The synaptic organization of the caudate

nucleus. Phil. Trans. R. Soc. Lond. 262, 403-412, 1971b., Great Britain.

KEMP, J.M., and POWEL, T.P.S.; The site of termination of afferent fibres in the caudate nucleus. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B., 262, 413-427, 1971a., Great Britain.

KEMP, J.M., and POWEL, T.P.S.: The connexion of the striatum and globus pallidus: synthesis and speculation. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 262, 441-457, 1971d., Great Britain.

KIRKBY, R.J.: Caudate nucleus lesions and perseverative behavior. Physiology and Behavior, 4:451-454, 1969.

KIRKBY, R.J., and KIMBLE, D.P.: Avoidance and scape behavior following striatal lesions in the cat. Experimental Neurology, 20:215-227, 1968.

KIM, J.S.: Effects of 6-hydroxydopamine on acetylcholine and GABA metabolism in rat striatum. Brain Research, 55, 472-475, 1973.

KIMBLE, A.G.: Condicionamiento y Aprendizaje, Hilgard y Marquis. Ed. -

Trillas, México, 1969.

KONING, J.F.A. and KLIPPEL, R.A.: The rat brain a stereotaxic atlas of the forebrain and loxers parts of the brainstem. Williams and Wilkins, Baltimore, 1963.

LAVERTY, R. and TAYLOR, K.M.: Effects of intraventricular 2,4,5-trihydroxy phenylethylamine (6-hydroxydopamine) on rat behavior and brain catecholamine metabolism. Br. J. Pharmac. 40, 836-846, 1970.

LINDSAY, P.H., NORMAN, D.A.: Human Information Processing. Academic Press New York, 1972.

LIVESEY, P.J. and RANKINE-WILSON, J.: Delayed alternation learning under electrical (blocking) stimulation of the caudate nucleus in the cat. J. of Comparative and Physiological Psychology, Vol. 68 No.1 342-354, 1975.

LLOYD, G.: Special chemistry of the basal ganglia. L. Monoamines. Pharmac Therap. B., Vol. 1, No.1, 49-61, Great Britain, 1975.

MAH, C.J., ALBERT, D.J., and JAMISON. Memory storage: Evidence that -

convulsive consolidation continues following electroconvulsive shock. *Physiol. Behav.* 8, 283-286, 1972.

Mc GEER, E.G., FIBIGER, H.C., WICKSON, V.: Differential development of caudate enzymes in the neonatal rat. *Brain Research*, 32, 433-440, 1971.

Mc GEER, P.L., Mc GEER, E.G., FIBIGER, H.C., and WICKSON, V: Neostriatal choline acetylase and acetylcholinesterase following selective - brain lesions. *Brain Research*, 35, 308-314, 1971.

Mc GEER, E.G., Mc GEER, P.L., GREWAAL, D.S., and SINGH, V.K.: Striatal cholinergic interneurons and their relation to dopaminergic nerve endings. *J. Pharmacol. (Paris)*, 6,2, 143-152, 1975.

Mc GAUGH, J.L. and LANDFIELD, P.W.: Delayed development of amnesia following electroconvulsive shock. *Physiol. Behav.* 5, 1109-1113, 1970.

Mc GAUGH, J.L.: Electroconvulsive shock: effects on learning and memory in animals. *Psychobiology of convulsive therapy*, 85-97, 1974.

Mc LENNAN, H. and YORK, D.H.: Cholinergic Mechanisms in the caudate nucleus. *J. Physiol*, 187, 163-175, 1966.

MALDONADO, M.G.: Efectos de la localización y del tamaño de lesiones electrolíticas en el núcleo caudado sobre el condicionamiento de prevención pasiva en ratas. Tesis Profesional, México, D.F., 1977.

MASATAKA, W.: Effects of ECS on one-trial operant and classical conditioning. *Japanese Psychological Research*. Vol. 4, No. 1, 21-31, 1972.

MILLER, N.E.: Learning of visceral and glandular responses. *Science*, - 163, 434-445, 1969.

MITCHAM, J.C., and THOMAS Jr. R.K.: Effects of Substantia Nigra and Caudate Nucleus lesions on avoidance learning in rats. *Journal of comparative and Physiological Psychology*. Vol. 81, No. 1, - 101-107, 1972.

NEISSER, U.: *Cognitive Psychology*, Meredith Publishing Co., New York, 1967.

- NEILL, D.B. and GROSSMAN, S.P.: Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of dorsal and ventral caudate in rats. *J. Comp. - Physiol. Psychol.*, 71, 311-317, 1970.
- NORMAN, D.A.: El procesamiento de información en el hombre. Ed. Paidós Buenos Aires, Argentina, 1973.
- PEEKE, H.U.S., and HERZ, M.J.: Caudate nucleus stimulation retroactively impairs complex maze learning in the rat. *Science*, V. 173, 80-82, 1971.
- POSTMAN, L. And KEPPEL, G.: *Verbal learning and memory*. Penguin Books, England, 345-353, 1970.
- PRADO ALCALA, R.A., GRINBERG-ZYLBERBAUM, J., ALVAREZ-LEEFMANS, F.J., GOMEZ, G.A., SINGER, S. and BRUST-CARMONA, H. A possible caudate - cholinergic mechanism in two instrumental conditional responses. *Psychopharmacologia*, 25:339-346, 1972.
- PRADO ALCALA, R.A., GRINBERG-ZYLBERBAUM, J., ALVAREZ-LEEFMANS, J., and BRUST-CARMONA H.: Suppression of motor conditioning by the injection of 3M KCL in the caudate nucleus of cats, *Physiol.* —

Behav., 10, 59-64, 1973.

PRADO-ALCALA, R.A., GRINBERG, Z.J., ARDITTI, Z.L., GARCIA, M.M., PRIETO, H.G., and BRUST-CARMONA, H.: Learning deficits produced by chronic and reversible lesions of the corpus striatum in rats, - *Physiol. Behav.*, 15, 283-287, 1975.

PRADO-ALCALA, R.A. and COBOS-ZAPIAIN, G.G.: Learning deficits induced by cholinergic blockade of the caudate nucleus as a function of experience. *Brain Research*, 138, 190-196, 1977.

RACAGNI, G., CHENEY, D.L., TRABUCCHI, M., WANG, C. and COSTA, E.: Measurement of acetylcholine turnover rate in discrete areas of rat brain *Life Sci.* 15; 1961-1975, 1975.

RANSON, S.W. and CLARK, S.L.: *Anatomía del Sistema Nervioso* Ed. Interamericana, 10a. ed. México, 1959.

REESE, H.W., and LIPSITT, L.P.: *Psicología Experimental*. Ed. Trillas, - México, 1974.

REYNOLDS, G.S.: *Compendios de condicionamiento operante*. Ed. Ciencia de la Conducta, México, 1973.

ROSVOLD, H.E. and DELGADO, J.M.R.: The effect on delayed-alternation test performance of stimulating or destroying electrically — structures within the frontal lobes of the monkey's brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 49, 365-372, 1956.

SALDAÑA, L.M., SILVA, R.M.: Efectos diferenciales sobre el aprendizaje instrumental producidos por lesiones con 6-hidroxidopamina en la vía nigrostriatal. Tesis Profesional, México, D.F., — 1976.

SCHNEIDER, A.M. and TARSHIS, B.: An introduction to physiological — psychology. Randon House, New York, 1975.

SHAPIRO, M.M.: Salivary conditioning in dogs during fixed-interval — reinforcement contingent upon lever pressing. *J. Exp. Anal. — Behav.*, 4, 361-364, 1961.

SHEA, P.A. and APRISON, H.: The distribution of acetyl-CoA in specific areas of the CNS of the rat as measured by a modifications of a radio-enzimatic assay for acetylcholine and choline. *J. of Neurochemistry*, 28, 51-58, 1977.

- SIMKE, J.P. and SAELENS, J.K.: Evidence for a cholinergic fiber tract connecting the thalamus with the head of the striatum of the rat. Brain Research, 126, 487-495, 1977.
- SINGH, D. and MORGAN, C.T.: Currents status of physiological Psychology Readings. Wadsworth Publishing Company, 1972.
- SKINNER, B.F.: The behavior of organisms. Appleton-Century Crofts, 1938.
- SPEHLMANN, R., NORCROSS, K. and GRIMMER, E.J.: GABA in the caudate nucleus: A possible synaptic transmitter of interneurons. Separatum Experinetia, 33, 623, 1977.
- TALLAND, J.G.: Disorders of memory and learning. Penguin Books, 1968.
- THOMAS, R. and HILL, A.S.: The caudate nucleus and avoidance learning. A revaluation. Bull. Psychon. Soc., Vol. 1 (5B), 346-348, 1973.
- THOMPSON, R.F.: Fundamentos de la Psicología Fisiológica. Ed. Trillas, México, D.F., 1976.

- THOMPSON, R.F.: Introducción a la Psicología Fisiológica. Ed. TEC-CIEN, México, D.F., 1977.
- TIINBERGEN, N.: El estudio del instinto. Siglo Veintiuno Editores. México, D.F., 1970.
- VILLABLANCA, J.R. and MARCUS, R.J.: The basal ganglia. A brief review and interpretation. Acta Neurol. Latinoamericana, 21:157-183, 1975.
- WAJDA, I.J., MANIGAULT, I., HUDICK, J.P. and LAJTHA.: A regional and subcellular distribution of choline acetyltransferase in the brain of rats. J. Neurochem. Vol. 21, 1385-1401, 1973.
- WILBURN, M.W. and KESNER, R.P.: Differential amnestic effects produced by electrical stimulation of the caudate nucleus and nonspecific thalamic system. Experimental Neurology, 34, 45-50, 1972.
- WINOCUR, G. and MILLS., J.A.: Effects of caudate lesions on avoidance behavior in rats. J. of Comparative and Physiological Psychology, Vol. 68, No. 4, 552-557, 1969.

WINOCUR, G., and MILLS, J.A.: The caudate nucleus and active avoidance;
Reply to Kirkby. Psychon. Sci. Vol. 18, No. 5, 269-270, 1970.

WINOCUR, G.: Functional dissociation within the caudate nucleus of rats,
J. of Comparative and Physiological Psychology, 86, 3, 432-439, -
1974.

WOLMAN, B.: Teorías y Sistemas Contemporáneos en Psicología. Ed. Martí
nez Roca, S.A., España, 1971.

WYERS, E.J., PEEKE, H.V.S., WILLISTON, J.S. and HERZ, M.J.: Retroactive
impairment of passive avoidance learning by stimulation of the -
caudate nucleus. Experimental Neurology, 22, 350-366, 1968.

WYERS, E.J., and DEADWYLER, S.A.: Duration and nature of retrograde -
amnesia produced by stimulation of caudate nucleus. Physiol. -
Behav. 6, 2, 97-103, 1971.

YASH, T.L., and YAMAMURA, H.I. "The release in vivo of [3 H] acetylcho-
line from cat caudate nucleus and cerebral cortex by atropine -
pentylentetrazol, K⁺ depolarization and electrical stimulation.
J. Neurochem. Vol. 25, 123-130, 1975.