

11261
25/6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

HETEROGENEIDAD FUNCIONAL GABAERGICA DEL
ESTRIADO EN LA MEMORIA DE LARGO PLAZO

T E S I S

Que para optar por el Grado de:
MAESTRIA EN CIENCIAS BIOMEDICAS
(Area de Fisiología)
presenta

RIGOBERTO SALADO CASTILLO

Director de tesis Dr. Roberto Agustín Prado Alcalá



FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1988

F-094



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.

INDICE

	Pág.
INTRODUCCION	1
CAPITULO I	
CONEXIONES AFERENTES Y EFERENTES DEL CUERPO ESTRIADO	5
Cuerpo estriado	5
Organización sináptica estructural del estriado	7
- Conexiones aferentes al estriado	13
- Eferencias del estriado	19
- Compartimentalización del estriado	21
El globo pálido	24
- Conexiones aferentes	25
- Conexiones eferentes	26
CAPITULO II	
NEUROBIOQUIMICA Y NEUROFARMACOLOGIA DEL CUERPO	
ESTRIADO	30
Acetilcolina	31
- Interacción de neuronas colinérgicas con otras vías nerviosas definidas químicamente en el siste- ma nervioso central	38
Acido gamma aminobutírico (GABA)	42
- Vías neuronales gabaérgicas	49
Catecolaminas	57
- Vías catecolaminérgicas en el sistema nervioso central.....	65
Otros neurotransmisores	67

	Pág.
CAPITULO III	
PARTICIPACION DEL CUERPO ESTRIADO EN PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA	70
- Acetilcolina	71
- Dopamina	75
- GABA	77
<i>Diferenciación regional del cuerpo estriado en relación con el aprendizaje y la memoria</i>	80
 CAPITULO IV	
ANTECEDENTES RELEVANTES E HIPOTESIS DE TRABAJO	87
 CAPITULO V	
MATERIAL Y METODOS	90
- Sujetos	90
- Cirugía	90
- Condicionamiento	92
- Microinyección	94
- Grupos	94
- Histología	95
- Análisis estadístico	96
- Registro electroencefalográfico	96
 CAPITULO VI	
RESULTADOS	99
- Análisis histológico	99
- Sesión de retención	99
- Núcleo caudado anterior contra núcleo caudado posterior	102
- Discusión parcial de resultados	103
- Núcleo caudado dorsal contra núcleo caudado ventral	105

	Pág.
- <i>Discusión parcial de resultados</i>	107
- <i>Núcleo caudado medial contra núcleo caudado lateral</i>	110
- <i>Discusión parcial de resultados</i>	110
- <i>Resultados electroencefalográficos</i>	112
CAPITULO VII	
DISCUSIÓN GENERAL	115
REFERENCIAS	132

INTRODUCCION

El aprendizaje y la memoria estan siendo investigados en una variedad de niveles, desde el molecular (Kandel, 1985) hasta el neuropsicologico (Bowen, 1976). La naturaleza interdisciplinaria de las ciencias neuroconductuales han enfocado su estudio en diferentes modelos que incluyen: "germinacion" colateral, adaptacion o aumento en el numero de receptores, depresion y facilitacion sinaptica, crecimiento dendritico en respuesta a la estimulacion sensorial y la recuperacion de funciones despues de una lesion cerebral, siendo estos hallazgos relevantes porque reflejan la plasticidad y potencialidades del sistema nervioso.

Ramon y Cajal en 1934 postulaba que las conexiones pre-existentes en el sistema nervioso eran reforzadas por el entrenamiento y que nuevas conexiones eran establecidas como resultado del crecimiento de las arborizaciones dendriticas. Asi se entiende que los elementos neurales crecen, se desarrollan e involucionan dependiendo de si son o no entrenados. Konorski en 1948, introdujo la idea de "plasticidad morfologica" de las conexiones sinapticas para explicar el condicionamiento clasico, mientras que Hebb en 1958 postulaba que el diagrama de las conexiones neuronales del cerebro era alterado por la experiencia. Para probar esta hipotesis es importante identificar el elemento modificable de la red neuronal y relacionar este a la conducta aprendida.

La forma tradicional para apoyar dicha hipótesis ha sido caracterizar la modificación conductual por sí misma, y entonces identificar el circuito neuronal responsable de la conducta ya que los sitios de cambios que subyacen a la modificación conductual pueden ser localizados y finalmente, analizar los mecanismos moleculares de la modificación conductual. Esta deducción ha sido utilizada exitosamente por Kandel y cols. (1983) en el sistema nervioso de invertebrados (Aplisia).

Goddard y cols., en 1969 también han observado que el efecto "Kindling" es perdurable, ya que persiste después de interrupciones muy grandes de estimulación, lo cual lo hace importante también como un modelo de aprendizaje y memoria, por lo que se ha sugerido que este fenómeno produce un cambio en la función cerebral.

Mientras tanto, en los mamíferos es generalmente difícil identificar los circuitos neuronales asociados con estos complejos fenómenos. Sin embargo la investigación no solo debe analizar información acerca de los detalles de los cambios sinápticos, sino también una descripción de los procesos de aprendizaje y memoria cuyos mecanismos psicofisiológicos nos interesa conocer y comprender, así como demostrar evidencias acerca de cómo se organiza la memoria en el cerebro, cómo cambia la memoria con el tiempo y que

regiones cerebrales estan involucradas.

Particularmente la memoria de largo plazo es el componente basico del conocimiento y se ha sugerido que sus engranes son estables y resistentes temporalmente (Prado-Alcala, 1985), y que estos deben estar al igual almacenados por mecanismos que estan bajo el control de la corteza cerebral.

Las observaciones de Lashley en 1924 son significativas porque han servido por muchos años como la sustentacion basica de que al menos algunas modalidades de memoria son almacenadas como modificaciones de la corteza. Tambien Pavlov en 1927 propone en su teoria sus propias observaciones con respecto a los efectos supresivos de una respuesta condicionada por lesiones en la corteza cerebral; sin embargo podria ser reestablecida su funcion si a los animales se les estimulaba "el primer sistema de senales" despues de la cirugia.

En la actualidad la manipulacion farmacologica de los neurotransmisores con agonistas y antagonistas apropiados provee una herramienta muy util en la investigacion de los procesos de aprendizaje y memoria y se ha demostrado que la expresion de la memoria es el resultado de la actividad de muchos sistemas neuroquimicos, que se han estudiado a traves de las alteraciones clinicas mas importantes de la memoria: las amnesias.

En toda la evidencia reciente se ha puesto de manifiesto que tambien las estructuras subcorticales participan en los procesos de aprendizaje y memoria, como ha sido demostrado a traves de los estudios de los sistemas dopaminergicos, colinergicos y gabaergicos los cuales tienen una distribucion heterogenea en el estriado (Neill y Grossman, 1970; Brust-Carmona y cols.,1984) sugiriendo la existencia de correlatos funcionales regionales. Consistente con esos hallazgos estan los datos neuroquimicos, neurofarmacologicos y conductuales de que las diferentes partes del estriado son funcionalmente heterogeneas con respecto a los procesos de aprendizaje y memoria (Prado-Alcala, 1985).

Todos estos antecedentes son relevantes para nuestro modelo experimental donde consideramos la posible interaccion entre estos sistemas neuroquimicos en el estriado, especialmente la accion ejercida por el Acido Gamma Aminobutirico (GABA) y postulamos una posible diferenciacion regional funcional en los procesos de memoria de largo plazo en un condicionamiento de prevencion pasiva.

CAPITULO I

CONEXIONES AFERENTES Y EFERENTES DEL CUERPO ESTRIADO.

Cuerpo Estriado.

En la actualidad no existe acuerdo unanime entre neuroanatomistas y clinicos acerca de las estructuras que integran los ganglios basales (Graybiel y Regadale, 1979). Ademas se ha considerado al sistema estriatal como sinonimo de extrapiramideal y existe la tendencia a considerar a los ganglios basales y sus nucleos relacionados, como el sistema extrapiramideal o su parte mas importante (Jung, 1960; Mantel, 1960).

La terminologia anatomica tiende a incluir bajo esta designacion a muchas o todas las estructuras de la materia gris subcortical del telencefalo: el nucleo caudado, el nucleo lentiforme (putamen y globo palido), el claustrum, el complejo nuclear amigdalino y de alguna manera enfatizan como pertenecientes a este grupo a la materia gris telencefalica ventral al nucleo caudado y lentiforme (lo que se denomina fondo del estriado y cercana a las estructuras olfatorias basales, la sustancia innominada y el nucleo ecumbens) (Haber, 1986). Los clinicos al hacer referencia a las estructuras de los ganglios basales se restringen a los dos grupos principales de nucleos del cuerpo estriado: los denominados nucleo caudado y lentiforme. Por la evidente

vinculación de estos núcleos con el sistema motor se considera razonable seguir la definición de acuerdo al uso más estricto, en la práctica médica, el cual divide además los ganglios basales en estriado (núcleo caudado y putamen) y el globo pálido y la sustancia negra, las principales vías de salida de información.

El cuerpo estriado puede ser dividido en una porción aferente, el estriado y una porción eferente, el globo pálido, los cuales pasaremos a describir.

El estriado: núcleo caudado y putamen.

En mamíferos tales como los roedores, la especie que se utilizó en nuestro experimento, el estriado forma una masa nuclear de gran extensión, el caudoputamen, que es penetrado por las fibras cruzadas de la capsula interna y donde los homólogos del núcleo caudado y el putamen, no han sido identificados (Graybiel y Ragsdale, 1979). En carnívoros y en primates el estriado es, estrictamente hablando, una estructura de mayor tamaño y la capsula interna forma una lámina gruesa de fibras que separa casi completamente el núcleo caudado del putamen (Keep y Powell, 1971a).

Sin embargo, a pesar de estas diferencias en el tejido estriado se pueden definir por lo menos tres características que se aplican tanto al núcleo caudado y putamen o con pocas

excepciones al estriado ventral, las cuales son:

El estriado tiene una composición celular particular, donde cerca del 95 al 98 % o más de las neuronas son de tamaño mediano (12-18 μ m) y a simple vista la distribución es homogénea, en ocasiones con células gigantes muy dispersas (20-30 μ m).

La histoquímica del estriado es única entre las regiones del prosencefalo, dada la compacta inervación al estriado ventral y dorsal por fibras que contienen dopamina (Dahlstrom y Fuxe, 1964; Anden y cols., 1966) y las altísimas concentraciones de acetilcolinesterasa en esas mismas regiones (Koselle, 1954; Jacobowitz y Palkovits, 1974).

El estriado recibe casi todas las aferencias extrínsecas al cuerpo estriado pero sus proyecciones eferentes se limitan al globo pálido y la sustancia negra. Esto puede ser una diferencia entre el caudado y el putamen propiamente dicho y el estriado ventral, porque en contraste con el estriado dorsal (caudo-putamen) el estriado ventral tiene una extensa distribución de fibras eferentes (Fig. 1).

ORGANIZACIÓN SINÁPTICA ESTRUCTURAL DEL ESTRIADO:

El estriado presenta una gran similitud en el gato y

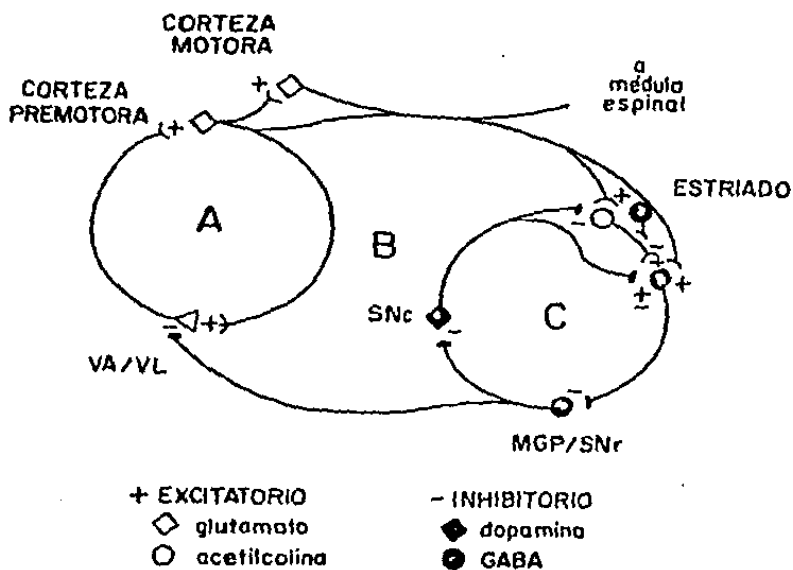


FIGURA 1:

DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DE LOS CIRCUITOS QUE CONECTAN LOS GANGLIOS BASALES Y ALGUNOS NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS.

A: CIRCUITO CORTICO-TÁLAMO-CORTICAL DE RETROALIMENTACIÓN POSITIVA.

B: CIRCUITO CORTICO-ESTRIADO-PÁLIDO-TÁLAMO-CORTICAL DE RETROALIMENTACIÓN POSITIVA.

C: CIRCUITO ESTRIADO-NIGRO RETICULAR-NIGRO COMPACTO-ESTRIADO DE RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA.

SNc=SUBSTANCIA NIGRA COMPACTA, SNr=SUBSTANCIA NIGRA FETICULADA, V/VL= N. TALÁMICOS VENTRAL ANTERIOR Y VENTRAL LATERAL, MGP=GLOBO PÁLIDO MEDIAL.

(MODIFICADO DE PEIRNEY Y YOUNG, 1985).

la rata. Las neuronas son relativamente uniformes en forma y tamaño (aproximadamente 10 a 15 μ m de diámetro), siendo gran parte del pericarion redondo u ovoides. Una masa considerable del cuerpo celular es ocupado por un núcleo redondo relativamente grande. La membrana nuclear raramente muestra indentaciones y cuando se presentan nunca forman lobulaciones conspicuas como en la sustancia negra. El núcleo es pobre en cromatina, y el nucleolo es generalmente pequeño. El citoplasma forma usualmente un borde delgado alrededor del núcleo. El retículo endoplasmico granulado es disperso y no presenta unidades multilaminares típicas. Pequeñas mitocondrias ovoides están dispersas a través del citoplasma. Las neuronas grandes pueden ser diferenciadas de las pequeñas por la presencia de un número grande de organelos (Bak y cols., 1975).

La característica más sobresaliente de los núcleos del estriado es la extrema homogeneidad de las neuropilas. Con excepción de los haces de fibras corticofugales que atraviesan el estriado de la rata, la neuropila muestra un número muy bajo de delgadas fibras mielinizadas. Un gran número de fibras cursan en diferentes direcciones. Las dendritas son relativamente delgadas y algunas con apariencia angular. Ellas frecuentemente se ramifican y a menudo las pequeñas dendritas secundarias surgen formando ángulos rectos a partir de las dendritas principales. Se ha encontrado frecuentemente una estrecha oposición entre dos dendritas,

especialmente en el estriado del gato. Generalmente no se encuentran especializaciones estructurales en los puntos de contacto. El enorme número de sinapsis axoespinosas se reconocen fácilmente debido al prominente espesamiento postsináptico (Bak y cols., 1975).

Actualmente se conocen 8 tipos de neuronas estriatales en la rata (Chang y cols., 1982). En esta revisión compararemos las clasificaciones de DiFiglia y cols., (1976) en el mono y la de Chang y cols., en la rata, ya que estas resumen tanto la nomenclatura usada actualmente como las últimas observaciones hechas sobre las neuronas intrínsecas del neocórtex (NE).

1.- Neurona Espinosa tipo I- Mediana I.

Es la célula más común en el neocórtex y desde el trabajo clásico de Kemp y Powell (1971a) se sabe que constituyen el 96 % de las neuronas de este núcleo. La espinosa I es de tamaño mediano (diámetro del soma 14 μ m en promedio, 12-18 μ m). El soma es esférico y de él se derivan de 4 a 7 dendritas primarias que forman un campo dendrítico esférico de 250 μ m. El soma y las dendritas proximales son lisas, pero aproximadamente a los 20 μ m del soma las dendritas se cubren de numerosas espinas (áreas que reciben contactos sinápticos de terminales axónicas), la densidad de las espinas es de 20-40 por 10 μ m de longitud dendrítica a una distancia de 60 μ m del soma, y posteriormente disminuyen

a 10-20 espinas por 10 um de longitud dendritica. El axon puede emerger del soma o de una dendrita proximal, emite de 3 a 4 colaterales cerca del soma que se ramifican extensamente entre o cerca del arbol dendritico; los axones principales siguen rutas tortuosas hasta unirse a la capsula interna (lo que indica que estas son neuronas de proyeccion).

Existen evidencias en favor de que las neuronas espinosas I sintetizan GABA como neurotransmisor. Por ejemplo, estudios inmunocitoquimicos empleando el anticuerpo contra la descarboxilasa del acido glutamico (GAD), muestran marcaje de estas celulas, lo que sugiere fuertemente su naturaleza gabaergica (Ribak, 1978).

2.- Neurona Espinosa tipo II-Mediana II.

Comprenden alrededor del 1 % de las celulas del neocortico. Esta celula puede variar considerablemente de tamaño y forma, por esta razon Chang y cols., (1982) clasifican como grande II y mediana II a la celula que corresponderia a la espinosa II de DiFiglia. Es comunmente alargada y contiene, a diferencia de la espinosa I, escasas espinas en el soma y en las dendritas proximales menor frecuencias de espinas. Sus dendritas alcanzan 600 um de longitud y en la parte distal carecen de espinas. El axon principal no se impregna mas alla del cono axonico (Chang y cols., 1982) o bien, es largo dando colaterales cercanas al

soma (DiFiglia y cols., 1976).

A pesar de que el neurotransmisor de estas células no se ha establecido con exactitud, se especula que son las células del neocórtex que contienen sustancia P como neurotransmisor (Bolam y cols., 1981).

3.-Neurona No Espinosa tipo I.

Esta célula, descrita por DiFiglia, podría corresponder a la mediana IV o mediana V de Chang y cols. (1982). Comprende el 1 % de la población neuronal del neocórtex, se distingue por su tamaño relativamente pequeño y su falta de espinas. Del soma se originan dendritas relativamente delgadas que se adelgazan y originan varicosidades conforme se bifurcan con una longitud aproximada de 150 μ m. El axón es corto y arborizado. El neurotransmisor asociado a la no espinosa I se desconoce pero existen evidencias de que células con estas características contienen GAD, por lo que se piensa que es la interneurona gabaérgica (Ribak y cols., 1979).

Las células mediana IV y mediana V comparten características morfológicas. Estas células tienen somas sin espinas y dendritas en todas direcciones; se diferencian entre sí en que la mediana IV tiene dendritas muy ramificadas y la mediana V tiene dendritas con varicosidades y están menos ramificadas.

4.-Neurona No Espinosa tipo II-Grande I.

Corresponde a las interneuronas gigantes del neocstriado, son vistas claramente en preparaciones teñidas con Nissl y representan probablemente tambien el 1-2 % de las celulas del neocstriado. El soma poligonal o fusiforme, de 25 um promedio (22-30 um) no posee espinas. Sus dendritas (3-5) son lisas y pueden alcanzar 250 um o mas de longitud (con varicosidades distales).

Algunas dendritas ramifican cerca del soma mientras que otras lo hacen a grandes distancias del cuerpo celular. El neurotransmisor asociado a esta celula es la acetilcolina (ACh), ya que esta celula contiene altos niveles de acetilcolinesterasa (Lehmann y Fibiger, 1979) y el uso del anticuerpo monoclonal contra colinacetiltransferasa la identifican como colinergica (Kisura y cols., 1980; Levey y cols., 1983).

5.-Neurona No Espinosa, tipo III-Mediana III.

Comprende el 1 % de las celulas del neocstriado. De su pequeño soma emergen dendritas lisas sin varicosidades y pobremente ramificadas, que pueden llegar a 250 um del soma. El axon corto se origina en el soma y se arboriza extensamente. El neurotransmisor utilizado por estas celulas

no se conoce.

6.-Neurogliforme-Pequeña.

Poco se sabe de esta célula ya que son raramente observadas. Tienen somas pequeños con procesos cortos numerosos en forma de esferas (radio 30 μ m). Sin embargo sus procesos son difíciles de identificar como dendritas o axones y su identidad neuroquímica es muy poco conocida. Por estas razones algunos la consideran como neuroglia.

Conexiones aferentes al estriado:

Las principales aferencias al estriado derivan de la corteza cerebral, el talamo y el mesencefalo.

Fibras corticoestriadas.

La mayor cantidad de aferencias al estriado provienen de la corteza cerebral (Heimer y Wilson, 1975). También se han descrito otras proyecciones provenientes de la neocorteza.

Existe acuerdo de que las proyecciones corticoestriadas deben ser importantes para brindar una localización topográfica del estriado y por consiguiente de sus proyecciones eferentes. Los extensos trabajos sobre estas aferencias por el grupo de Oxford usando el método de degeneración de fibras (Webster, 1961, 1965) Carman y cols.,

1963, 1965; Cowan y Powell, 1966) fueron resumidos por Kemp y Powell (1970, 1971b). Estos autores concluyeron que probablemente todas las partes del núcleo caudado y el putamen en el mono rhesus reciben entradas no solo de una área de la corteza cerebral ya que con excepción de la región somatosensorial II todas las áreas corticales proyectan tanto al núcleo caudado como al putamen, donde existe un arreglo ordenado de estas aferencias.

Sin embargo, en 1975 Kunzle demostró mediante estudios de marcación autorradiográfica que la organización topográfica del estriado dada por las proyecciones de la corteza motora varía considerablemente. De esta forma la corteza motora proyecta de manera casi exclusiva al putamen respecto al núcleo caudado, llegándose a considerar que a pesar de sus similitudes en la composición celular de estos núcleos, el putamen es la principal estación de relevo del estriado para la información proveniente de la corteza. Otras proyecciones por regiones se han descrito casi exclusivamente desde la corteza prefrontal al núcleo caudado en monos (Goldman y Nauta, 1977). En 1978 Yeterian encontró que las áreas corticales del lóbulo temporal y la corteza premotora (Kunzle, 1978) proyectan extensamente a ambas subdivisiones del estriado.

Estas evidencias sugieren que la organización corticoestriada depende de la función de las áreas corticales

mas que de su topografia, siendo fuertemente apoyado este punto de vista en los trabajos de Yeterian y Van Hoesen en 1978 (citados por Graybiel y Ragsdale, 1979), donde describen que las areas corticales conectadas por fibras de asociacion ipsilaterales comparten regiones comunes en el estriado. Sin embargo existen areas corticales especificas que proyectan al estriado, teniendo las fibras corticoestriadas un origen comun en la capa V de acuerdo a los estudios de transporte axonal retrogrado (Jones y cols., 1977; Kitai y cols., 1976).

Fibras talamoestriadas.

Las principales aferencias del talamo al estriado se originan en los nucleos intralaminares talamicos, siguiendo en importancia el complejo nuclear lateral, de acuerdo con los estudios realizados mediante metodos de degeneracion de fibras en gatos (Graybiel, 1973).

A traves de estudios electrofisiologicos realizados en ratas, Condes-Lara y Gutierrez (1986) encontraron que la estimulacion de la sustancia negra y el nucleo caudado bloquean las respuestas heterosensoriales y suprimen la actividad espontanea en los nucleos intralaminares, postulando la participacion de una estructura mediadora de estos efectos.

Por las conexiones de la sustancia negra con la corteza cerebral (Thierry y cols., 1973; 1983) asi como de la corteza

con el núcleo caudado (Webster 1961) se supone que la corteza cerebral, particularmente la corteza premotora central, tienen la función de modular los efectos de la estimulación del caudado y de la sustancia negra (Albe-Fessard y Condes-Lara, 1984). Estos investigadores (Condes-Lara y Gutierrez, 1986) concluyen que si los ganglios basales participan en el análisis de la información sensorial, y estas estructuras también participan en las funciones motoras, es posible que en estas estructuras el procesamiento sensorial influya sobre la función motora.

Otras proyecciones desde el núcleo centromediano al putamen han sido reportadas por Vogt en 1941, según cita de Graybiel y Ragsdale (1979) las cuales han sido confirmadas por estudios autorradiográficos en el mono (Kalil, 1978).

El núcleo centromediano, así como el putamen (Kunzle, 1975) recibe aferencias de la corteza motora y se piensa que es parte de un circuito reiterativo transtalamico de proyección motora directa desde la corteza al putamen.

Las aferencias del complejo centromediano parafascicular llegan al estriado tanto en monos (Kalil, 1978) como en gatos (Royce, 1978) al igual que las provenientes de la neocorteza.

Fowell y Cowan (1967) identificaron (además de la proyección del centromediano al putamen) que el núcleo

central lateral y parafascicular va a proyectar al núcleo caudado y la parte más rostral del complejo intralaminar proyecta a la región del núcleo acumbens.

Aferencias del mesencefalo al estriado.

Los tres sistemas aferentes restantes al estriado están asociados con las aminas biogénas.

Vía rafe-estriado.

Esta vía asciende al estriado desde el rafe mesencefálico, originándose en el núcleo del rafe dorsal (grupos celulares B7 de Dahlstrom y Fuxe). La localización de células nerviosas que contienen serotonina es completamente diferente de las células catecolaminérgicas. Estas neuronas serotoninérgicas se han encontrado casi exclusivamente en el núcleo del rafe (Dahlstrom y Fuxe, 1964). Se ha demostrado que esta vía tiene una colateral que termina en la pars compacta de la sustancia negra; esta última contiene dopamina (Bobillier y cols., 1976). Esta interacción rafe-sustancia negra sugiere una interacción compleja entre mecanismos dopaminérgicos y serotoninérgicos.

Vía nigroestriada.

Esta vía fue demostrada en 1964 por estudios de histofluorescencia llevados a cabo por la escuela sueca

(Dahlstrom y Fuxe, 1964).

La vía dopaminérgica se puede dividir en tres sistemas:

- La vía dopaminérgica nigroestriada que se origina en la propia pars compacta de la sustancia negra (grupos celulares A8 y A9 en la nomenclatura de Dahlstrom y Fuxe) y que proyectan al caudoputamen. Se ha demostrado que los sitios de terminación de las fibras aferentes dentro del estriado están dadas específicamente sobre las espinas dendríticas de neuronas de tamaño mediano del caudoputamen (Graybiel y Ragsdale, 1979).

- Una vía mesolímbica dopaminérgica que se origina desde células mediales a la pars compacta (grupo A10). Se ha demostrado que esta proyección ascendente de dopamina termina en el núcleo accumbens-tubérculo olfatorio (correspondiente al estriado ventral), así como a la amígdala y al septum. Estudios anatómicos en la rata concluyen que las vías nigroestriadas y mesolímbica de dopamina no están completamente separadas sino que se interrelacionan.

- La vía mesocortical, que también se origina en el grupo celular A10 y se proyecta hacia las cortezas prefrontal, sulcal y entorrinal.

Vía locus coeruleus-estriado.

Existen evidencias de una entrada noradrenergica desde el locus coeruleus, y posiblemente otros grupos celulares noradrenergicos al neostriado (Lindvall y Bjorklund, 1984). La noradrenalina esta presente en bajas concentraciones en el caudoputamen pero tiene una alta concentracion en el nucleo accumbens.

REFERENCIAS DEL ESTRIADO

Estriado dorsal.

Las fibras que se originan en el complejo caudoputamen proyectan casi exclusivamente al globo palido y a la pars reticulada de la sustancia negra. Estudios de microscopia electronica de las terminaciones de fibras estriado nigrales indican que ellas terminan sobre las dendritas de neuronas de la pars reticulada (Grofova y Rinink, 1970; Hattori y cols., 1975) pero no existen evidencias concluyentes sobre las eferencias del estriado a la pars compacta que contengan dopamina, aun cuando las dendritas que contienen dopamina se extienden a la pars reticulada.

Aunque la subdivision del globo palido en dos segmentos, globo palido interno (nucleo entopeduncular en felinos) y globo palido externo, no corresponde a la subdivision estriatal del nucleo caudoputamen, los trabajos de Szabo en el mono sin embargo indican fuertemente que las proyecciones

de los dos componentes del estriado no se superponen de manera considerable tanto en el globo palido como en la sustancia negra (Graybiel y Ragsdale, 1979).

Otros investigadores han concluido sobre la evidencia de estudios electrofisiologicos que las proyecciones del estriado son inhibitorias, lo cual se confirma por la evidencia farmacologica de que al menos la via estriadonigral puede usar acido gamma aminobutirico (GABA) como su neurotransmisor (Kim y cols., 1971; Hattori y cols., 1973). Si este sistema de fibras es una colateral, esto podria implicar que la via estriadopalidal tambien utiliza GABA (Obata y Yoshida, 1973).

Recientemente muchos investigadores han aceptado que las vias estriadonigral y estriadopalidal surgen principalmente de un subconjunto de neuronas en el estriado, las denominadas celulas gigantes (Keap y Powell, 1971).

Estriado Ventral.

Estudios autorradiograficos han demostrado que las terminaciones eferentes del nucleo acumbens no son las mismas que las del caudoputamen. Heimer y Wilson (1975) y Nauta y Domesick (1978) han descrito un conjunto paralelo de conexiones eferentes estriatales que incluyen:

- A la extension ventral del globo palido (palido ventral.)

- A los grupos celulares del mesencefalo que contienen dopamina (A8 y A10) y en la rata al menos en la vecindad de la pars compacta de la sustancia negra (Graybiel y Ragsdale, 1979).

- A un grupo extenso de otros componentes del sistema limbico tanto del mesencefalo como del prosencefalo. Aun mas significativa es la implicacion que tiene la mayor aferencia a la pars compacta y por consiguiente al sistema nigroestriado dopaminergico que viene (por via del nucleo acumbens) desde el sistema limbico, ya que el nucleo acumbens recibe proyecciones desde el hipocampo (Fox, 1943; Raisman y cols., 1966) y tambien desde la amigdalita (De Dinos e Ingram, 1972).

Compartimentalizacion del estriado.

La arquitectura del nucleo caudoputamen es usualmente descrita como homogenea en relacion a la neocorteza. Esto no significa necesariamente que al estriado le falten subunidades en comparacion a las capas corticales, porque las columnas corticales son apenas visibles en cualquier sitio con tinciones de Nissl. Aun asi es sorprendente que de acuerdo a una variedad de hallazgos recientes, el nucleo caudoputamen parece estar compuesto de subunidades que son probablemente los equivalentes estriatales de las columnas o

capas corticales.

Aferentes.

Evidencias autorradiograficas en monos (Kunzle, 1975; Goldman y Nauta, 1977; Jones y cols., 1977) muestran que las fibras aferentes del estriado originadas en la corteza terminan en conglomerados regionales de formas variadas, de 0.5 a 1 mm. Resultados similares han sido encontrados en el agrupamiento de las fibras talamoestriadas en el mono rhesus (Kalil, 1978) y en el gato (Royce, 1978). Se desconoce si esta distribucion topografica aferente ocurre en la rata. La proyeccion dopaminergica al estriado aparentemente tambien termina en ramificaciones, ya que se han observado islas fluorescentes con apariencia rugosa de 1 mm en el nucleo caudado de fetos humanos (Nobin y Bjorklund, 1973) en ratas neonatas (Olson y cols., 1972) y en hallazgos inmunohistoquimicos en la rata (Fuxe y cols., 1978).

Eferentes.

Las evidencias de algunas formas de subdivision local de las neuronas del estriado estan basadas en sus conexiones eferentes, demostradas mediante experimentos de transporte axonal retrogrado en el mono (Moon Edley y cols., 1978; Graybiel y cols., 1979).

Se ha encontrado que al inyectar peroxidasa de rabano en el globo palido no se presenta homogeneidad en la marcacion que aparece en el nucleo caudado. No se sabe si ese patron de marcacion retrograda indica una separacion de interneuronas (en los espacios marcados ampliamente) de neuronas con conexiones extrinsecas (en los campos marcados densamente) o si por lo menos la marcacion desigual indica los diversos origenes de las fibras estriadonigrales y estriadopalidales.

Histoquímica de la acetilcolinesterasa.

Se ha encontrado un alto contenido de acetilcolinesterasa como una característica que define al estriado. Con respecto a esta enzima que se ha mapeado cuidadosamente, se ha demostrado que es casi significativamente igual a la distribución de dopamina histofluorescente en el estriado (Jacobowitz y Palkovits, 1974). La actividad de la acetilcolinesterasa similar a la histofluorescencia de dopamina parece encontrarse en el caudoputamen de la rata adulta, pero es en las ratas neonatas

donde esta parcializada principalmente (Butcher y Hodge, 1976).

El termino organizacion estriosomal ha sido introducido en relacion a esos cuerpos estriatales, por la analogia a la "organizacion columnar" (Graybiel y Ragsdale, 1978; Moon Edley y cols., 1978).

En la secuencia del desarrollo ocurren cambios dramaticos en el estriado desde muy temprano en la vida que van desde las parcializaciones de dopamina hasta un patron de fluorescencia dopaminergica uniforme en el adulto como sucede con la acetilcolinesterasa. Podria ser entonces que la organizacion estriosomal del caudoputamen dependa de fuerzas inductoras del desarrollo; lo mismo sucede en la aparicion de los neurotransmisores durante el desarrollo embrionario (Coyle y Campochiaro, 1976; Guyenet y cols., 1975).

El globo palido.

El globo palido, en relacion con el estriado, esta constituido exclusivamente de neuronas grandes (Fox y cols., 1974). Se habia considerado la unica via de salida de informacion de los ganglios basales, pero este supuesto teorico no era totalmente correcto porque la pars reticulada de la sustancia negra se reconoce que constituye un centro de relevo importante para la salida de informacion desde los ganglios basales. Sin embargo el globo palido como referencia

de los ganglios basales es fundamental ya que constituye una parte del cuerpo estriado y además, da origen a un gran sistema de fibras eferentes de los ganglios basales, la denominada ansa lenticularis.

El globo palido en todas las especies esta dividido en dos segmentos, por medio de la lamina medular interna conocidos como globo palido interno y globo palido externo. En primates y especialmente en el humano, el globo palido interno esta dividido además por una lamina medular accesoria en las porciones medial y lateral. En roedores, carnivoros y otros no primates, los dos segmentos principales del globo palido son menos compactos y no estan claramente definidos. En estas especies el equivalente del globo palido interno es el nucleo entopeduncular (Camargo, Sanjur y Camargo, 1982), de donde deriva su nombre porque sus celulas estan dentro de los pedunculos cerebrales.

La distincion entre los dos segmentos palidales es importantes, porque a pesar de que sus conexiones aferentes son similares, los dos segmentos tienen conexiones eferentes diferentes.

Conexiones aferentes:

Las aferencias principales del globo palido se derivan del nucleo caudoputamen. Existe otra aferencia al globo palido que se origina en el nucleo subtalamico como parte de

un circuito palido-subtalamo-palido. A traves de los estudios de degeneracion de fibras (Graybiel, 1973; Mehler y Nauta, 1974) se ha descrito una via desde la region del tegmento mesencefalico cercana al cuerpo geniculado medial que ha sido marcada como parte de un fasciculo reverso al globo palido externo. Ademas, en otros experimentos autorradiograficos, se han seguido fibras ascendentes desde la formacion reticular del puente y en la region del limite pontomedular que llegan hasta el globo palido (Graybiel, 1977).

Conexiones eferentes:

Segmento externo: El segmento palidal externo proyecta masivamente al nucleo subtalamico (Ranson y cols., 1941; Nauta y Mehler, 1966; Carpenter y Strominger, 1967). Se piensa que la via palido subtalamica es la unica proyeccion eferente del segmento externo. La posibilidad de una via palidonigral se sugiere por la evidencia autorradiografica de la microscopia electronica, donde el palido externo de la rata proyecta a las neuronas que contienen dopamina en la parte compacta de la sustancia negra (Hattori y cols., 1975). Sin embargo Fauli y Mehler (1976) en sus estudios de marcacion retrograda en ratas, encontraron neuronas marcadas en el globo palido externo unicamente despues de inyecciones que involucraban el nucleo subtalamico.

El grupo de Carpenter (Kim y cols., 1976) a través de estudios autorradiográficos realizados en monos apoyan la posibilidad de que esta vía palidonigral surja en la materia gris sublenticular, una parte de la sustancia innominada que casi siempre corresponde en parte al globo palido ventral identificado en la rata.

Segmento interno: Todas las eferencias palidales que se conocen, incluyendo la vía palido talámica, se originan en el segmento palidal interno; excepto la vía palido subtalámica. Esas proyecciones eferentes se distribuyen al talamo, al mesencefalo y probablemente al campo H de Forel y a la subdivisión lateral de la habenula.

Las fibras eferentes del globo palido externo forman dos tractos diferentes en el primate; a los que inicialmente se les dio nombres separados, el ansa lenticularis y el fascículo lenticularis, pero que recientemente se ha demostrado que tienen orígenes en diferentes partes del globo palido (Graybiel, 1977).

Fibras palidotalámicas.

Las principales eferencias del globo palido interno proyectan al talamo. Las fibras palidales terminan en la parte lateral del complejo nuclear ventral anterior y ventral lateral y en el núcleo centromediano (Nauta y Mehler, 1966; Carpenter y Strominger, 1967; Mehler y Nauta, 1974; Kim y cols., 1976). El complejo ventral lateral y ventral anterior

representa la principal estación de relevo desde el globo palido hacia la corteza motora-premotora.

Fibras palidotegmentales.

En el mono, algunas fibras del palido interno terminan en una parte relativamente restringida del tegmento peribraquial dorsolateral denominada "pars compacta del nucleo tegmental pedunculo pontino" de acuerdo a estudios citoarquitectonicos del tallo cerebral humano (Olszewski y Baxter, 1954). Es notable que el tegmento pedunculo pontino recibe una aferencia importante desde la pars reticulada de la sustancia negra en el gato (Papez, 1941), pero no en el mono.

Fibras palidoprerubrales.

El nucleo rojo sirve como una estación de relevo para el cuerpo estriado como tambien del cerebelo, pero esta suposición no se ha validado correctamente. Actualmente se conoce un sistema eferente subtalemico que proyecta a la region cercana al nucleo oculomotor desde la porción dorsomedial del campo prerubral (Graybiel, 1977).

Fibras palidohabenulares.

Existen evidencias que apoyan la existencia de una

proyeccion lateral preoptica-hipotalamica a la habenula lateral; asi es como se han observado las convergencias directas de entradas palidales y limbicas. La habenula lateral a su vez proyecta al rafe mesencefalico, incluyendo a los grupos celulares que contienen dopamina (Herkenham y Nauta, 1977).

Palido Ventral: Las eferencias de esta estructura hasta ahora son desconocidas.

CAPITULO II

NEUROBIOQUIMICA Y NEUROFARMACOLOGIA DEL CUERPO ESTRIADO

Durante los ultimos veinte años, se han dado exitosos avances en nuevas tecnologías tales como la inmunohistoquímica, métodos de marcación de receptores y mediciones bioquímicas más sensibles las cuales han ayudado a localizar moléculas involucradas en la transmisión nerviosa. Esos métodos han permitido caracterizar a los ganglios basales como una estructura muy rica en un número diferente de probables moléculas neurotransmisoras.

Los ganglios basales contienen un número considerable de moléculas transmisoras clásicas, aminoácidos y neuropeptidos. Estos incluyen las vías de proyección desde el tallo cerebral al estriado las cuales contienen las catecolaminas y serotonina; aferencias desde la corteza y tálamo los cuales contienen aminoácidos; interneuronas colinérgicas y peptidérgicas y neuronas de proyección que contienen aminoácidos y péptidos localizados en el globo pálido y la sustancia negra. Los aminoácidos glutamato y aspartato proveen una entrada excitatoria en el estriado, mientras que la neurotransmisión gabaérgica es inhibitoria. Los neuropeptidos altamente concentrados en los ganglios basales incluyen la encefalina, dinorfina, sustancia P, somatostatina, neuropeptido Y y colecistocinina (Heber, 1986).

La neuropatología del cuerpo estriado y los cambios asociados en los niveles de cada neurotransmisor se ha demostrado que están asociados a un número de enfermedades tales como el Mal de Parkinson (Tenovuo y cols.,1984; Taquet y cols.,1983; Studdler y cols., 1982; Fahn y cols., 1971, Grafe y cols., 1985; Maurborgne y cols.,1983) Corea de Huntington (Beal y col., 1984; Enson y cols., 1980a; Enson y cols., 1980b; Ferrante y cols., 1985; Grafe y cols., 1985; Spokes y cols., 1979) y Síndrome de Gilles de la Tourette (Haber y cols., 1986).

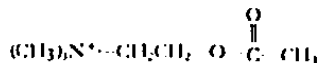
Este capítulo describe las bases bioquímicas de los neurotransmisores clásicos y la neurofarmacología implicada con referencia a las conexiones neuronales en el cuerpo estriado.

Acetilcolina.

La acetilcolina se distribuye ampliamente en distintas porciones cerebrales, principalmente las relacionadas con la coordinación motora (cuerpo estriado, cerebelo y sistema límbico). En general se identifica como el neurotransmisor de las motoneuronas, de glándulas, de músculos y de ganglios periféricos colinérgicos (Siegel, 1981).

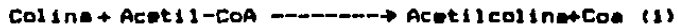
La estructura de la acetilcolina fue deducida del

análisis cristalográfico por Pauling y cols. (1974).



Este neurotransmisor tiene dos tipos de receptores, nicotínicos y muscarínicos, los cuales producen respuestas rápidas y lentas respectivamente. El lado metilo del ion tiene una alta afinidad por receptores muscarínicos y el lado carboxilo tiene una alta afinidad por receptores nicotínicos (Pauling, 1974).

Las neuronas colinérgicas sintetizan, almacenan y liberan acetilcolina. Tales neuronas también sintetizan colinacetiltransferasa, la enzima que cataliza la formación de acetilcolina (reacción 1), y acetilcolinesterasa, la más importante de las enzimas que cataliza la hidrólisis de la acetilcolina (reacción 2):



(Siegel y cols. 1981; Cooper y cols. 1986).

La acetil-CoA para la síntesis de la acetilcolina, puede provenir de la glucosa, a través de la glucólisis y del sistema de la piruvicooxidasa; a partir del citrato por reversión de la enzima condensante (citrato sintetasa), por el desdoblamiento enzimático del citrato o a partir del acetato mediante la acción de la acetatotiocinasa.

Independientemente de su fuente, la acetil CoA es primordialmente sintetizada en las mitocondrias. Debido a que la colinacetiltransferasa parece hallarse en el citoplasma sinaptosomal, otro problema sin resolver todavía era el de saber como es transportada la acetil-CoA fuera de las mitocondrias para participar en la síntesis de acetilcolina. Actualmente se conoce que la acetil-CoA generada en la matriz mitocondrial llega al citoplasma en forma indirecta a través del citrato, el cual si puede atravesar la membrana mitocondrial interna utilizando el sistema de transporte de ácidos tricarbóxicos. En el citoplasma se regenera la acetil-CoA a partir del citrato (Browning, 1976).

La biosíntesis de colina, a partir de sus precursores, implica la participación de sustancias tales como la glicina y la serina, ya que a partir de esta, por descarboxilación, se forma la importante base etanolamina, la cual, por metilaciones sucesivas, constituye la metil, la dimetil y la trimetiletanolamina o colina (Laguna-Pina, 1981).

Evidencias recientes sugieren que contrario a lo que pasa en el hígado la colina no puede ser sintetizada de "novo" en el tejido nervioso mediante metilaciones sucesivas de la etanolamina. Es transportada por la sangre al sistema nervioso tanto en forma libre como unida a fosfolípidos (quizas como fosfatidilcolina).

Después de la hidrólisis de la acetilcolina liberada, aproximadamente 35 a 50 % de la colina es transportada hacia el interior de la terminal presináptica por un sistema de transporte activo de alta afinidad el cual es dependiente del Na, para ser reutilizada en la síntesis de nueva acetilcolina, siendo esta una forma de regulación del neurotransmisor, a través del producto final (Kuhar y cols., 1973). citados por Harvey en 1984.

La colina restante puede ser catabolizada o, en forma alterna, puede ser incorporada en fosfolípidos que puedan más tarde servir como fuente de colina (Siegel, 1981).

También se puede determinar el recambio de acetilcolina de los tejidos en condiciones normales ya sea midiendo tanto:

- la tasa a la cual la colina está siendo convertida en acetilcolina, o

- la tasa a la cual la acetilcolina está siendo convertida en colina.

Sin embargo, en la practica ninguna de estas mediciones es facil (Racagni y cols., 1974).

La colinacetiltransferasa, purificada parcialmente a partir del encefalo de la rata, tiene un peso molecular de aproximadamente 65,000, con una aparente constante de Michaelis (Km) para la colina de 7.5×10^{-4} y para la acetil-CoA de 1.0×10^{-5} M. En la actualidad existe controversia acerca de la magnitud de la reversibilidad de esta reaccion (Cooper y cols. 1987).

Receptores Colinergicos.

Los receptores muscarinicos y nicotinicos conservan mucho de su especificidad farmacologica combinandose selectiva y reversiblemente con la acetilcolina y con las numerosas drogas que sinergizan o antagonizan su accion " in vivo ".

Actualmente se conoce que no todos los receptores colinergicos son postsinapticos. Se sabe que muchos de ellos tienen una localizacion presinaptica y estan involucrados en el control de retroalimentacion (Siegel, 1981; Cooper y cols., 1987).

Las respuestas nicotinicas son tipicamente rapidas,

tardando pocos milisegundos y siempre son excitatorias por lo menos inicialmente, pudiendo ser provocadas por nicotina como por acetilcolina y bloqueadas por drogas como el curare o por un exceso de nicotina o acetilcolina (Krnjevic, 1974).

La acción nicotínica de la acetilcolina (Krnjevic, 1974) es la misma donde quiera que aparezca: esta abre canales de membrana para cationes. Aumenta tanto la conductancia al Na^+ como al K^+ ; la conductancia al Na^+ , la cual en ausencia de acetilcolina es solamente una pequeña fracción con respecto a la conductancia al K^+ , ahora excede a esta. En esta forma si la depolarización local alcanza el umbral se genera un potencial de acción.

Las respuestas muscarínicas son típicamente lentas, tardando segundos, pudiendo ser tanto excitatorias como inhibitorias. Las respuestas muscarínicas pueden ser evocadas por muscarina, alcaloides de hongos, como también por acetilcolina (Diaz, 1985).

Las consecuencias de la activación del receptor muscarínico difiere de tejido a tejido (Siegel, 1981). En muchos casos, la apertura o cierre de ionóforos es por lo general el evento primario. Si la conductancia al Na^+ es aumentada o la conductancia al K^+ esta disminuida, la respuesta sera excitatoria; si la conductancia al Na^+ esta disminuida o la del K^+ esta aumentada, la respuesta sera inhibitoria. Esos cambios de conductancia pueden ser

observados en cualquier tipo de célula; en neuronas centrales, los cambios en la conductancia al K^+ son responsables tanto para la excitación como para la inhibición (Krnjevic, 1974).

Inhibidores de la síntesis de acetilcolina.

Hasta el presente los únicos inhibidores confiables de la síntesis de acetilcolina "in vivo" son los compuestos que compiten con la colina por el transportador de alta afinidad. Estos son las bases cuaternarias (Browman y cols. 1972). El mejor conocido es el hemicolinium-3, pero hasta ahora no se ha probado que sea la única droga efectiva en bloquear la entrada de colina dentro del citosol presináptico. Otro inhibidor de interés es el trietil análogo de la colina, como la trietilcolina, y actúa generando un falso neurotransmisor afectando la capacidad de almacenamiento de acetilcolina en vesículas.

Liberación de la acetilcolina.

Mucha de la información que se posee acerca de la liberación de acetilcolina viene de experimentos electrofisiológicos. Katz, en 1966, demuestra que la acetilcolina está en paquetes multimoleculares o cuantas en algunas y probablemente todas las sinapsis colinérgicas. Cuando la terminal nerviosa está en reposo, las cuantas son

liberadas individualmente y con una distribución temporal azarosa.

Cuando la terminal nerviosa se despolariza parcialmente, por ejemplo aplicando K^+ una corriente catódica, los cuanta son liberados. La probabilidad de que un quantum de acetilcolina se libere en un sitio dado depende del potencial presináptico transmembranal (Mountcastle, 1974; Kandel, 1981).

Interacciones de neuronas colinérgicas con otras vías nerviosas definidas químicamente en el sistema nervioso central:

En 1941 se encontró que la acetilcolina se localizaba en altas concentraciones en el estriado de animales (Mac Intosh, 1941). La misma observación fue hecha para la colinacetiltransferasa (Hebb y Silver, 1956) y acetilcolinesterasa (Burgin y Chipman, 1951). Altos niveles de colinacetiltransferasa (Hebb y Silver, 1956) y acetilcolinesterasa (Foldes, Zsigmond, Foldes y Erdos, 1962) también fueron encontrados en el núcleo caudado de humanos.

Las lesiones de todas las aferencias conocidas al neostriado no reducen los niveles de acetilcolina, colinacetiltransferasa o acetilcolinesterasa lo cual indica que esas aferencias no son responsables de la actividad colinérgica del neostriado. Además las lesiones de las aferencias conocidas al globo pálido y la sustancia negra

llevo al mismo resultado (Mc Geer y cols., 1971). Estudios inmunohistoquímicos para la colinacetiltransferasa señalan que existe una gran población de neuronas de tamaño mediano que contienen esta enzima de síntesis. La probabilidad que esas sean interneuronas se apoya con los estudios de tinción de colinacetiltransferasa a través de microscopía electrónica donde se han observado terminaciones nerviosas asimétricas con vesículas redondas (Hattori y cols., 1976).

En vista de la evidencia experimental que demuestra la presencia de una vía dopaminérgica nigroestriada (Ungerstedt, 1971) y la probable existencia de interneuronas colinérgicas estriadales (Mc Geer, 1971; Lynch y cols., 1972; Mac Geer, 1973) es probable que la entrada dopaminérgica al neostriado participe en el funcionamiento de alguna de las neuronas estriadales colinérgicas. Se ha estimado que cada soma de las neuronas dopaminérgicas da origen a aproximadamente 500,000 terminales o conexiones sinápticas en el neostriado (Anden, Fuxe, Hamberger y Hokfelt, 1966). Estudios con histofluorescencia sugieren que el sistema dopaminérgico inerva cada célula en el neostriado.

Las técnicas de lesión combinadas con tinciones por el método de Golgi también han indicado que las proyecciones neuronales de la sustancia negra inervan cada tipo de célula en el neostriado, 95 % o más de las cuales son interneuronas (Keep y Powell, 1971).

Numerosos experimentos indirectos empleando farmacos han sugerido que las neuronas nigro-neoestriatales sirven para modular la actividad colinergica.

Usando diversas tecnicas bioquimicas muchos investigadores tambien han observado que la actividad del sistema colinergico estriatal parece estar correlacionada inversamente con la actividad del sistema dopaminergico. Asi pues, un aumento en la actividad del sistema dopaminergico parece coincidir con una disminucion en la actividad colinergica (Sethy, Kuhar, Van Woert y Aghajanian (1973) citados por Browning (1976).

Estudios reportados por Sherman y cols., (1978) señalan que la utilizacion de drogas neurolepticas (fenotiazinas y butirofenonas) para el bloqueo de receptores dopaminergicos en neuronas colinergicas estriatales llevan a un aumento en la utilizacion de acetilcolina, que no es acompañada por un aumento en la captura de alta afinidad de colina al medirse "in vitro" y que los niveles de acetilcolina no se mantienen constantes. Esos resultados sugieren que el acople síntesis-secreción no puede operar en interneuronas colinergicas del estriado.

La hipotesis de que los cambios en el recambio y niveles de acetilcolina inducidos por la administracion de agonistas y antagonistas de dopamina son debidos a la capacidad de esas

drogas para alterar las influencias dopaminérgicas y no a un efecto directo sobre neuronas colinérgicas, se apoya en el hecho de que esas drogas, aunque producen efectos marcados en el estriado, no tienen efecto sobre los niveles de acetilcolina o su recambio en áreas no inervadas por el sistema dopaminérgico, por ejemplo el hipocampo y partes de la corteza (Cheney, Costa, Racagni y Trabucchi, 1974; Rommelspacher y Kuhar, 1974).

El sistema de neurotransmisión colinérgica está también influenciado por el desarrollo, envejecimiento (Enfermedad de Alzheimer) y por el aprendizaje (Prado-Alcala, 1985).

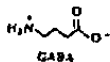
En la demencia tipo Alzheimer, esta se ha asociado con una pérdida específica de la función colinérgica. En los experimentos en humanos donde se ha administrado colina oralmente se pueden revertir los efectos amnésicos de la escopolamina; pero ni la colina ni la escopolamina tienen un efecto sobre la memoria de corto plazo.

Aunque la colina tiene un efecto significativo sobre la memoria bajo condiciones de bloqueo colinérgico esos efectos son pequeños cuando se comparan con potentes colinómiméticos, tales como la fisostigmina (Mohs, 1981). En la enfermedad de Alzheimer, la cual ha sido asociada con una pérdida dramática de la enzima necesaria para sintetizar la acetilcolina presinápticamente y la dispersión relativa de

los receptores colinérgicos, es probable que los precursores puedan ser efectivos en los pacientes con Alzheimer, únicamente si son dados con otros agentes que incrementan la liberación de acetilcolina. La fisostigmina también mejora los procesos de memoria de largo plazo en humanos normales y en pacientes con síndrome amnésico (Drachman, 1978; Bruce, 1977).

Los resultados positivos obtenidos con colinomiméticos, corroboran los datos farmacológicos, bioquímicos, psicológicos y electrofisiológicos, del importante papel de la acetilcolina en la pérdida de la memoria con la edad (Bartus y cols. 1982).

Acido Gama Amino Butírico (GABA)



Se ha descrito en cuanto a la bioquímica del GABA que la glucosa, principal fuente energética del cerebro, es el precursor más importante del GABA y probablemente la principal fuente "in vivo". El piruvato y otros aminoácidos también pueden servir como precursores.

El primer paso en la biosíntesis del GABA es la transaminación del α -cetoglutarato, un intermediario del ciclo de Krebs, a ácido glutámico. El ácido glutámico es entonces descarboxilado por la glutamato descarboxilasa (GAD)

con fosfato de piridoxal (Vit. B6) como cofactor, para formar GABA. El GABA es transaminado por GABA α -oxoglutarato transaminasa (GABA-T) para formar semialdehido succinico, pero la transaminacion se puede dar unicamente si el α -cetoglutarato es el aceptor del grupo amino. Este transforma el α -cetoglutarato en el precursor del GABA, el glutamato, por eso se esta garantizando una disponibilidad del sustrato. Asi pues una molecula de GABA puede ser destruida metabolicamente si una molecula de precursor que se ha formado toma su lugar. El semialdehido succinico formado del GABA es rapidamente oxidado a acido succinico por la semialdehido succinico deshidrogenasa (SSADH) para entrar nuevamente al ciclo de Krebs.

El glutamato formado no puede ser convertido a GABA en la glia, dado que falta GAD. A su vez, este es transformado por la glutamina sintetasa a glutamina, despues de la cual esta puede ser devuelta a la terminal nerviosa. En la terminal nerviosa la enzima glutaminasa convierte la glutamina a glutamato, conservando la disponibilidad del precursor (Diaz, 1985; Siegel 1981, Cooper y cols.1986).

El GAD, la enzima clave en la formacion de GABA, ha sido purificada a partir del cerebro del raton (Wu, J.Y., 1976). Esta enzima tiene un peso molecular de 85,000 y requiere fosfato de piridoxal como cofactor. El Km es 0.7 mM para el glutamato y 0.05 mM para el fosfato de piridoxal, siendo mas

bajo que en el tejido "in vivo".

El GABA-T tambien ha sido purificado de homogenados de cerebro de raton (Wu, J.Y., 1976). Tiene un peso molecular de 109,000, y similar a la enzima GAD requiere fosfato de piridoxal como cofactor. El Km para el GABA es de 1.1 mM.

Receptores gabaergicos.

En los ultimos años se han llevado a cabo una gran cantidad de estudios bioquimicos para caracterizar los receptores de GABA. Se supone que la union de alta afinidad del neurotransmisor a sitios receptores postsinapticos se puede distinguir facilmente de los sitios de union de captura presinaptica en base al papel jugado por el Na . La captura presinaptica es dependiente del Na , mientras que la postsinaptica es independiente.

Tanto los estudios fisiologicos y de marcacion indican la existencia de un tipo mas de receptor a GABA (Johnston y Allan, 1984). La terminologia "receptor a GABA" usualmente se refiere a un sitio de reconocimiento sobre la membrana postsinaptica, el cual al acoplarse al GABA o a un agonista apropiado, causa un cambio en la permeabilidad de la membrana a los iones inorganicos, especialmente el cloro.

Este cambio en la permeabilidad al cloro causa una hiperpolarizacion de la neurona en el caso de la inhibicion

postsináptica o despolarización en el caso de la inhibición presináptica.

Los receptores de GABA se han definido estrictamente sobre la base de su sensibilidad a los antagonistas del GABA, como la bicuculina y la picrotoxina. La bicuculina actúa como un antagonista competitivo directo de GABA a nivel del receptor, mientras que la picrotoxina actúa como un antagonista no competitivo, supuestamente debido a su facilidad para bloquear ionóforos activados de GABA (Dísen, 1982). Otras drogas convulsivantes actúan presinápticamente para alterar la disponibilidad del GABA sináptico.

Como se ha mencionado anteriormente existe una fuerte evidencia para una multiplicidad de receptores gabaérgicos. Los receptores para GABA se han encontrado tanto presináptica (axoaxónica) como postsinápticamente (axodendrítica y axosomática). La activación de esos receptores puede ser estudiada "in vivo" usando electrofisiología o métodos conductuales o "in vitro" usando preparaciones aisladas (Cooper y cols. 1986).

Estudios de marcación han demostrado dos subtipos diferentes de receptores gabaérgicos que varían en su afinidad para el ligando agonista pero que poseen una farmacología similar. Esos sitios de GABA conocidos como sitios de unión de alta y baja afinidad están basados en sus

diferentes constantes de disociación.

Basados en estas propiedades, dos grandes subpoblaciones de receptores gabaérgicos han sido definidas y designadas como receptores GABA-A y GABA-B (Johnston y Allan, 1984). Se ha demostrado que el receptor GABA-A es sensible a la bicuculina (Bowery, 1983), asociado al receptor de benzodiazepinas y acoplado a los canales de cloro. El receptor GABA-B es insensible a la bicuculina, regulado por nucleótidos de guanina y unido a canales de calcio.

Muchas clases de drogas parecen interactuar con receptores de GABA. Un subgrupo de receptores de GABA, probablemente el receptor de baja afinidad, parece ser el receptor intimamente asociado con el sitio de unión a benzodiazepinas (Skerritt y cols., 1982).

Las benzodiazepinas también parecen potenciar la liberación tónica de GABA por desplazamiento de un inhibidor endógeno de enlace al receptor de GABA, permitiendo que más GABA endógeno alcance y se una al receptor (Polc y cols., 1982). Así pues las benzodiazepinas son a veces también clasificadas como agonistas de GABA (Costa y Guidotti, 1979; Skerritt y cols., 1982).

Una acción de agonistas de GABA puede también ser provocada por drogas que no afectan directamente a los receptores de GABA pero que afectan los ionóforos de GABA, como se ha propuesto para el pentobarbital (Nicolli, 1978; Mac

Donald y Barker, 1979; Olsen, 1981; Supavilai y cols., 1982).

Algunas drogas actúan directamente sobre el receptor de GABA como el muscimol y la isoguvacina, mientras que algunas actúan presinápticamente para modificar la liberación y metabolismo del GABA que interactuando con sus propios receptores, tales como son la gabaculina, el ácido nípecotico y el baclofen (Cooper y cols. 1986.).

Regulación de la síntesis y liberación del GABA.

Hay suficiente evidencia para la producción, almacenamiento y actividad farmacológica del GABA consistente con su probable papel como un neurotransmisor inhibitorio, pero no ha sido posible demostrar una asociación de GABA con vías inhibitorias específicas en la corteza.

Hasta el presente no existe evidencia de que el GABA pueda ser liberado del cerebro de mamíferos bajo condiciones fisiológicas. Muchos reportes pretenden haber demostrado la liberación espontánea de GABA desde la superficie del cerebro (Siegel, 1981). Sin embargo también se ha propuesto que la cantidad de GABA liberado desde la corteza es dependiente de la actividad del cerebro (Cooper y cols. 1986).

No existe un mecanismo de recaptura del GABA en mamíferos que haya sido completamente demostrado, pero este se puede obtener en rebanadas de cerebro y sinaptosomas e

implica que algun fenomeno de captura es funcional en el cerebro intacto para reciclar el GABA y terminar su accion. Este mecanismo podria tambien explicar por que ha sido dificil coleccionar GABA liberado desde las terminales nerviosas. Algunos estudios en el nucleo caudado señalan que la concentracion de GABA extracelular es baja y se explica debido a que la actividad espontanea de este nucleo es pobre, ademas de que dicho neurotransmisor es captado por la glia (Girault, 1986).

Bertilsson y Costa citados por Cooper y cols. (1986) desarrollaron un metodo para la medicion del recambio del GABA en el sistema nervioso central. Dependiendo de la region del cerebro que se analizo el tiempo de recambio variaba desde 2 hasta 15 minutos. La tasa de recambio del GABA es 15 veces mas alta que la de acetilcolina y cerca de 1,000 veces mayor que el recambio de dopamina.

El tratamiento de ratas con morfina sistémica o β -endorfina intraventricular causa una disminucion en el recambio del GABA en el nucleo caudado y un gran aumento en el recambio del GABA en el globo palido y sustancia negra (Moroni y cols., 1979). Sin embargo las inyecciones intracerebrales de opiáceos modifica la tasa de recambio de GABA en el nucleo caudado y globo palido (Moroni y cols., 1978).

Recientemente se han encontrado evidencias de que existe

una autorregulación presináptica de la liberación del GABA, ya que el muscimol inhibe totalmente la liberación de este neurotransmisor provocada por K^+ en la sustancia negra compacta, pero no así la liberación inducida en las mismas condiciones en la sustancia negra reticulada. El efecto observado en la sustancia negra compacta es inhibido por la bicuculina. Estos resultados muestran que no todas las terminales gabaérgicas poseen el mismo tipo de autorreceptor (Florán y Aceves, 1985).

Por último en el neocórtex la liberación de GABA parece tener un componente glial ya que un porcentaje importante de la liberación del GABA en el neocórtex es dependiente de calcio (Bargas, 1982).

Vías neuronales gabaérgicas.

Estudios realizados en el sistema nervioso central de mamíferos han demostrado que el GABA se encuentra principalmente en interneuronas inhibitorias con axones cortos. Por ejemplo, la mayoría de la actividad de GAD y de GABA se ha encontrado presente en interneuronas inhibitorias de la corteza cerebral, hipocampo y médula espinal. Hasta el presente se conocen únicamente dos proyecciones de axones largos que utilizan GABA como neurotransmisor. Esos dos sistemas incluyen las células de Purkinje del cerebelo y sus proyecciones a los núcleos cerebelares y vestibulares y un

sistema de neuronas en el estriado con axones que proyectan a la sustancia negra. Esta ultima region del cerebro (sustancia negra) contiene las concentraciones mas altas de GABA y BAD (Fahn y Cote, 1968; Tulloch, 1978).

La actividad del acido glutamico descarboxilaza en la parte reticulada es ligeramente mayor que la encontrada en la parte compacta (Fonnum y cols., 1974).

En la rata la mayor entrada gabaergica parece surgir desde el globo palido, mientras que en el gato se ha observado que la sustancia negra tiene dos entradas gabaergicas separadas: una via caudodnigral y una via putamen-nigral (Fonnum y cols., 1974). Se ha encontrado a traves de estudios electrofisiologicos e histologicos esta misma via gabaergica estriado-nigral (Feltz, 1971; Precht y Yoshida, 1971; Yoshida y Precht, 1971).

Otros estudios microiontoforéticos (Aghajanian y Bunney, 1974) demostraron que el GABA puede inhibir el disparo de celulas de la zona compacta cuando se aplican corrientes de microinyeccion relativamente bajas. Por lo tanto, si esas neuronas dopaminergicas reciben una entrada gabaergica funcional, la activacion de esta entrada podria servir para reducir la actividad de las neuronas dopaminergicas (Anden y Stock, 1973). Es posible que una de sus funciones puede ser inhibir las neuronas dopaminergicas en la sustancia negra y asi pues aumenta finalmente la salida colinergica desde el

necesariado.

La estimulación del estriado lleva a una inhibición del disparo de células en la sustancia negra (Dray y cols., 1976) la cual también es sensible al bloqueo de los receptores gabaérgicos con picrotoxina administrada en el estriado. (Figura 2).

Los experimentos de Garcia-Munoz (1977) sin embargo señalan que las fibras estriado-nigrales no controlan el recambio de dopamina, ni regulan el efecto del haloperidol o de la amorfina sobre las neuronas dopaminérgicas. Por lo tanto si las fibras estriado-nigrales no son una vía de retroalimentación, ¿qué hacen allí? Un segundo mecanismo que ha propuesto implica la liberación de dopamina desde las dendritas, o desde axones colaterales en la sustancia negra. Bunney y Aghajanian (1975) citados por Tulloch y cols., (1978), encontraron que la dopamina inhibe la tasa de disparo de células dopaminérgicas cuando es aplicada iontoforéticamente y existen reportes de contactos dendro-dendriticos dentro de la sustancia negra (Bjorklund y Lindvall, 1975; citados por Tulloch y cols., (1978) los cuales sugieren que estas células pueden actuar por inhibición de unas a otras.

Desde los estudios realizados por Stanhl y Urquhart, citados por Spohnmann y cols., (1977) se ha encontrado que el



FIGURA 2:

Demostración de una vía inhibitoria mediada por GABA desde el estriado a la sustancia negra. A.C.E: Registro de la frecuencia del disparo espontaneo de la célula mostrando en el control A, el efecto depresor de la aplicación iontoforética (40 nA, 15 seg; que se muestra en la línea bajo el trazo). B.D.F: Inhibición del disparo espontaneo por estimulación del caudado (punto bajo el registro). B. es control. C y D demuestran antagonismo, por aplicación iontoforética de picrotoxina a la respuesta mediada por GABA y por estimulación del núcleo caudado. E y F fueron registrados 10 minutos posteriores a la aplicación de picrotoxina.
Tomado de: Grossman, A.R. Walker, R.J. and Woodruff, G.N. Brit. J. Pharmacol. 1973.

GABA y el GAD están reducidos en el núcleo caudado en casos de Corea de Huntington, la cual es caracterizada por la pérdida de interneuronas en el núcleo caudado sugiriendo que el GABA estriatal juega un papel importante en la fisiopatología de los desórdenes del movimiento.

Posiblemente algunas terminales que contienen GABA en el núcleo caudado son fibras colaterales recurrentes desde las conexiones estriadonigrales. Esas conexiones fueron primero consideradas gabaérgicas porque la picrotoxina bloqueaba los potenciales provocados así como la depresión del disparo neuronal producido en la sustancia negra por estimulación del núcleo caudado. Sin embargo, es improbable que las colaterales recurrentes sean tomadas en cuenta porque tengan altas concentraciones y efectos propagados de GABA en el núcleo caudado, ya que menos del 5 % de las neuronas del caudado dan origen a fibras eferentes. Por lo tanto, las lesiones en las conexiones del núcleo caudado no reducen los niveles de GABA y de GAD en este núcleo, sugiriendo que muchas de las terminaciones nerviosas que contienen GABA en el núcleo caudado son interneuronas.

Spelmann y cols. (1977) encontraron que la aplicación microinfréctica de GABA y sus antagonistas, picrotoxina, alteraba los potenciales provocados en el núcleo caudado por estimulación cercana en el sitio de registro, la cual es mucho más extensa que los potenciales provocados por estimulación de vías aferentes, sugiriendo que el GABA es un

neurotransmisor de interneuronas.

Scatton y Bartholini (1980) citados por Haber, (1986) diseñaron un experimento para confirmar la interaccion intraestriatal entre el GABA y las neuronas colinérgicas y se midieron los niveles de acetilcolina del estriado despues de una infusion directa de muscimol o picrotoxina en el estriado. A los 30 minutos despues de la aplicacion intraestriatal del muscimol (100 ng) se produjo un aumento significativo en los niveles de acetilcolina, mientras que la picrotoxina (250 ng) produjo una disminucion.

Parece por consiguiente que el GABA puede modular la actividad de neuronas estriatales colinérgicas.

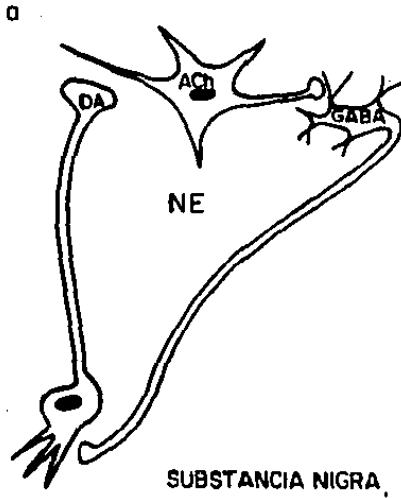
- Por un efecto indirecto mediado a traves de las neuronas nigro-estriatales dopaminérgicas, y

- Por un efecto ejercido dentro del estriado.

El segundo mecanismo implica que los agonistas de GABA deben afectar las neuronas estriatales colinérgicas independientemente de los cambios de la actividad dopaminérgica, e.ja. despues de la aplicacion de apomorfina o haloperidol (Figura 3).

Se ha revelado por estudios electrofisiologicos de lesion

FIGURA 3: MODELOS PROPUESTOS PARA LA INTERACCIÓN DVACh EN EL NE.



A: LAS TERMINALES DE LAS CÉLULAS DOPAMINÉRGICAS DE LA SN FORMAN SINÁPSIS CON LA INTERNEURONA ACh LA CUAL SE CONECTA CON LA CÉLULA GABAÉRGICA DE PROYECCIÓN,

B: ENTRADA PARALELA DE FIBRAS DOPAMINÉRGICAS Y COLINÉRGICAS SOBRE LA NEURONA GABAÉRGICA DE PROYECCIÓN (ESPINOSA MEDIANA) E INTERACCIÓN FUNCIONAL DE TERMINALES DOPAMINÉRGICAS CON LA TERMINAL COLINÉRGICA (RECEPTOR 2).

OTROS RECEPTORES INVOLUCRADOS:

6 y 4: AUTORECEPTORES A DA Y ACh, RESPECTIVAMENTE.

5 y 2: HETERORECEPTORES.

1 y 3: RECEPTORES POSTSINÁPTICOS.

(MODIFICADO DE LEHMAN Y LAUGER, 1983).

1=I1 y I2

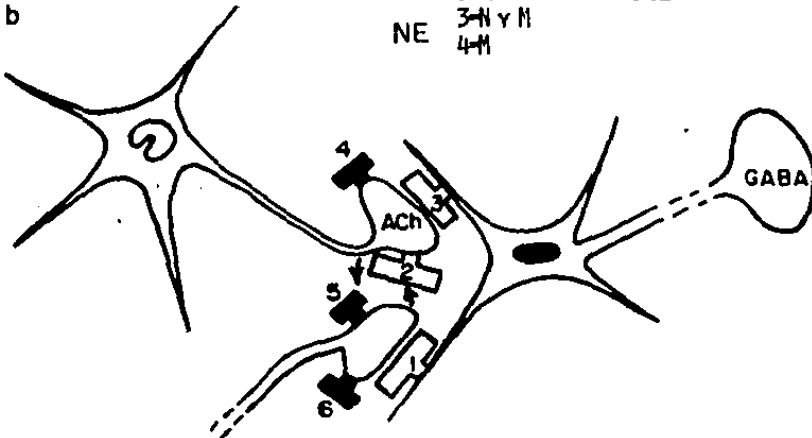
5=?

2=I2

6=I2

3=N y M

4=M



y neuroquímicos (Mc Geer y Mc Geer, 1975) que el estriado contiene numerosas interneuronas gabaérgicas.

Estudios de Lesión:

La posibilidad de que el GABA actúe como un neurotransmisor en el núcleo caudado se sugiere por la alta concentración de GABA y su enzima sintetizante GAD en este núcleo. La interrupción de conexiones gabaérgicas estriado-nigrales no produce disminución de la concentración de GABA o actividad de GAD en el núcleo caudado por lo que parece que el GABA estriatal está contenido en interneuronas (Norcross y Spelman, 1981).

Estudios Neuroquímicos:

Se han realizado estudios sobre los efectos de antagonistas de GABA intraestriatal sobre neuronas de DA nigroestriatal. Se ha demostrado claramente la inhibición de la activación de TH estriatal por la aplicación intranigral de agonistas de GABA por lo que ha sido de interés determinar si un efecto similar podría ser obtenido después de aplicación intraestriatal de antagonistas de GABA. Los compuestos seleccionados han sido: 1) El antagonista del receptor de GABA, la bicuculina y 2) un inhibidor de la síntesis de GABA, isoniazida; esos compuestos fueron microinyectados directamente en la cabeza del caudado putamen (unilateralmente) 10 minutos antes de la administración

intraperitoneal de haloperidol.

Los resultados de ese estudio demuestran que ambos tratamientos intraestriatales evitan la disminución inducida por haloperidol en el Km de la tirosina hidroxilasa mediada por cofactor. De otra forma como se pudiera esperar, esos tratamientos no evitan la activación de TH nigro estriatal cuando es ubicada en la sustancia negra. Las microinyecciones de isoniazida resultaron en una disminución mayor del 50 % en los niveles de GABA en el núcleo caudado inyectado. Estos datos son consistentes con los propuestos de que las proyecciones de GABA estriadonigrales son sujetas a inhibición por interneuronas de GABA estriatales.

El bloqueo de receptores de GABA estriatales, o una reducción en los niveles de GABA puede retirar esta inhibición y permitir la liberación de GABA dentro de los sitios postsinápticos en la sustancia negra. El estudio de uno de esos sitios denominado las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas, indica que las acciones gabaérgicas nigrales, de hecho, pueden aumentar por una reducción en el tono gabaérgico en el estriado (Gale y Casu, 1981).

Estudios Electrofisiológicos:

El efecto de aplicación microiontoforética de GABA y su antagonista picrotoxina, sobre el disparo de neuronas en el

nucleo caudado fue estudiado por corrientes de microinyección de GABA que aumentaban produciendo una disminución y bloqueo eventual del disparo de neuronas del núcleo caudado. La picrotoxina bloqueaba la acción de GABA en una forma notable mediante un antagonismo competitivo.

Estos estudios están de acuerdo con aquellos reportados en diferentes partes de la sustancia negra en varias especies, sugiriendo que el receptor el cual media el efecto depresor de GABA en el núcleo caudado tiene propiedades similares a receptores de GABA del estriado caracterizados en estudios "in vitro" (Norcross y Spelman, 1981).

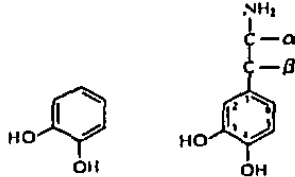
Todos los datos apoyan el punto de vista de que existe un control gabaérgico intraestriatal de la transmisión colinérgica. Recientes evidencias demuestran una disminución por GABA de la salida de acetilcolina en rebanadas del estriado estimulado con pulsos eléctricos que apoyan este supuesto teórico.

Todavía queda por establecer si además de las interneuronas gabaérgicas del estriado (Mc Geer y cols., 1975) las colaterales de neuronas gabaérgicas descendentes inciden directamente sobre neuronas colinérgicas o si la influencia gabaérgica es mediada por otras neuronas no dopaminérgicas (Scatton y Bartholini, 1980) citado por Haber (1986).

Una tercera hipótesis plantea la posibilidad de una inhibición de neuronas gabaérgicas de salida por otras neuronas gabaérgicas de salida a través de sus colaterales (Penney, 1983; Figura 4).

CATECOLAMINAS

El término "catecolaminas" se refiere, generalmente a todos los compuestos orgánicos que contienen un núcleo catecol (un anillo benzenico con dos sustituyentes hidroxilos adyacentes) y un grupo amino. En la práctica el término "catecolaminas" usualmente implica a la dihidroxifeniletilamina (Dopamina, DA) y sus productos derivados, norepinefrina (NE) y epinefrina (E).



Estructuras de las catecolaminas y el núcleo catecol.

Biosíntesis de las catecolaminas:

Las catecolaminas son sintetizadas en el cerebro, células cromafines, nervios y ganglios simpáticos desde su aminoácido precursor, tirosina, por una secuencia de pasos enzimáticos, postulados inicialmente por Blaschko en 1939 y finalmente confirmado por Nagatsu y cols., en 1964. Ellos

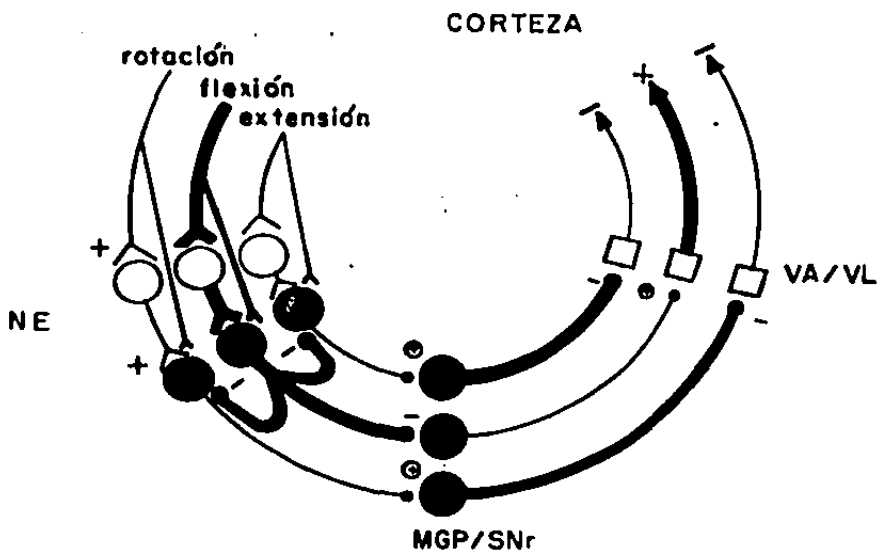


FIGURA 4:

ESQUEMA QUE RESALTA LA INHIBICIÓN QUE SE LLEVA A CABO EN EL NE PARA MANTENER UN DETERMINADO MOVIMIENTO Y SUPRIMIR OTRO/ POR MEDIO DE LA ESTIMULACIÓN PROVENIENTE DE LA CORTEZA A LA INTERNEURONA COLINÉRGICA Y A LA NEURONA GABAÉRGICA DE PROYECCIÓN, LO CUAL PRODUCE INHIBICIÓN DE OTRAS GABAÉRGICAS POR MEDIO DE COLATERALES AXÓNICAS DE ESTAS MISMAS, Y LA DESINHIBICIÓN (INHIBICIÓN DE NEURONAS INHIBITORIAS) REPRESENTADA POR SIGNOS POSITIVOS EN CÍRCULOS.

MGP-GLOBO PÁLIDO MEDIAL, VA/VL-N. TALÁMICOS VENTRAL ANTERIOR Y VENTRAL LATERAL, SNR-SUBSTANCIA NIGRA RETICULADA.

(MODIFICADO DE PENNEY Y YOUNG, 1983).

encuentran que una enzima, la tirosina hidroxilasa, estaba involucrada en la conversión de L-tirosina a 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA). En mamíferos, la tirosina puede ser derivada de la fenilalanina de la dieta por una hidroxilasa (fenilalanina hidroxilasa) encontrada inicialmente en el hígado.

La tirosina hidroxilasa, es una enzima estereoespecífica, que a su vez requiere O_2 , Fe y un cofactor de tetrahidrobiopteridina.

El K_m para la conversión enzimática de tirosina a DOPA por tirosina hidroxilasa adrenal purificada es cerca de 2×10^{-6} M y en una preparación de sinaptosomas cerebrales cercana a 0.4×10^{-6} .

Se ha demostrado que esta enzima es el paso autolimitante en la biosíntesis de las catecolaminas, por lo que es lógico que la intervención farmacológica a este nivel podría causar una reducción de la biosíntesis de norepinefrina. Esta enzima por lo tanto se puede bloquear con α -metil-p-tirosina (Siegel, 1981).

La segunda enzima involucrada en la biosíntesis de catecolaminas es la DOPA-descarboxilasa. Esta enzima es muy importante para la formación de norepinefrina y requiere fosfato de piridoxal (vitamina B6) como cofactor. El valor aparente del K_m para esta enzima es de 4×10^{-6} M.

En 1960 fue cuando se conoció la enzima que transformaba la dopamina en norepinefrina, cuando se aisló de la médula adrenal. Esta enzima se denomina Dopamina B-Hidroxilasa y requiere O_2 molecular, además de utilizar ácido ascórbico como cofactor. El K_m de esta enzima para su sustrato dopamina es cercano a 5×10^{-3} M. La Dopamina B-Hidroxilasa es una proteína que contiene Cu^{++} . Además la Dopamina B-Hidroxilasa puede actuar sobre una variedad de sustratos y un número de metabolitos análogos estructuralmente pueden desplazar a la norepinefrina en las terminales nerviosas y actuar como falsos neurotransmisores (ejm. α -metildopa) (Goodman y Gilman, 1981). También ha sido posible tratar animales con disulfiram y producir una reducción en la norepinefrina cerebral y una elevación en la dopamina cerebral.

En la médula adrenal la norepinefrina es N-metilada por la enzima Feniletanolamina- N-Metiltransferasa para formar epinefrina. Para realizar esta actividad se requiere la presencia de un donador de metilos, la S-adenosilmetionina (Cooper y cols., 1986).

DOPAMINA

Metabolismo.

En los mamíferos, las enzimas de mayor importancia en la degradación metabólica de catecolaminas son la

monoamino-oxidasa (MAO) y la catecol-O-metiltransferasa (COMT). La COMT fue descubierta por Axelrod en 1957 y requiere de la S-adenosilmetionina e iones de Mg para su actividad.

Se ha encontrado que en el sistema nervioso simpatico periferico la MAO actua sobre la norepinefrina y la noretanefrina, produciendo el acido vanililmandelico, que es el metabolito importante de la norepinefrina que se ha detectado en la orina. En el sistema nervioso central predomina sin embargo la reduccion del aldehido intermediario formado por la accion de la MAO sobre las catecolaminas o sus metabolitos y el principal metabolito de norepinefrina encontrado en el cerebro es el derivado del glicol, el 3-metoxi-4-hidroxi-fenil-etilenglicol (MHPG) (Schanberg y cols., 1968).

Los principales metabolitos de dopamina encontrados en el sistema nervioso central son el acido homovanilico (HVA), el acido dihidroxifenilacetico (DOPAC) y una pequena cantidad de 3-metoxitiramina (Diaz, 1985). Las drogas antipsicoticas, las cuales aumentan el recambio de dopamina (en parte por su facilidad para aumentar la actividad de neuronas dopaminergicas y su liberacion) tambien aumentan la cantidad del HVA en el cerebro y liquido cefalorraquideo (Schildkraut, 1982).

Tambien se ha encontrado un aumento en los niveles cerebrales de HVA, ante la estimulación eléctrica de la vía nigroestriatal. En cambio se ha observado una reducción del HVA en la enfermedad de Parkinson. Korf y cols., en 1977 señalan que ante la estimulación del cerebro medio anterior se produce aumento del HVA y DOPAC en la sustancia negra.

En el cerebro de ratas se ha demostrado que la acumulación a corto plazo del DOPAC en el estriado puede ser un reflejo más exacto de la actividad en neuronas dopaminérgicas de la vía nigro-estriada. Estudios en ratas han demostrado que la estimulación de la vía nigroestriada y la administración de drogas antipsicóticas producen un aumento en los niveles del DOPAC y HVA.

Regulación de la síntesis y liberación de catecolaminas.

Entre los mecanismos descritos para la regulación de la síntesis se encuentra el de la inhibición del paso limitante de la síntesis, realizada por la enzima tirosina hidroxilasa. Los estudios clásicos realizados por Udenfriend y cols. (citados por Cooper y cols., 1986), demostraron que las catecolaminas pueden actuar como inhibidores de la tirosina hidroxilasa por mecanismos de retroalimentación.

En la década de los 60 surge un nuevo modelo conceptual. En los periodos en los que hay un aumento en el flujo de impulsos, se libera y se metaboliza más neurotransmisor a la

vez que se depletan los almacenes de norepinefrina disponibles a la tirosina hidroxilasa, se elimina la inhibición por producto final al igual que aumenta la actividad enzimática de la tirosina hidroxilasa (Siegel, 1981).

De la misma manera durante los periodos de reposo, cuando la utilización del neurotransmisor esta disminuida, la norepinefrina se acumula, y disminuye la actividad de la tirosina hidroxilasa (Diaz, 1985).

El termino recambio senala la tasa completa por la cual todas las aminas almacenadas en un tejido son reutilizadas. Asi pues la tasa de recambio no es necesariamente igual a la tasa de biosíntesis (Diaz, 1985). Sin embargo, la estimación de la tasa de recambio puede ser utilizada como un indice del estado funcional de varias poblaciones de neuronas catecolaminérgicas, aunque no es un indice de la capacidad de biosíntesis neuronal. Se ha demostrado que la captura de catecolaminas es activa y procede en contra de un gradiente de concentración y su liberación es dependiente de calcio.

Receptores catecolaminérgicos centrales.

Algunas drogas pueden afectar la liberación de catecolaminas:

- Actuando presinápticamente para alterar el ciclo vital del neurotransmisor (síntesis, almacenamiento, liberación,

etc.) (Stoof, 1983; Seman y cols., 1986).

- Actuando postsinápticamente para bloquear la acción del neurotransmisor a nivel de los receptores postsinápticos, (Stoof y Keabian, 1984; Seman y cols., 1986). y

- Actuando a nivel de los autorreceptores del cuerpo celular, para afectar la actividad fisiológica de las neuronas catecolaminérgicas. La actividad de neuronas catecolaminérgicas puede también ser influenciada por receptores postsinápticos a través de circuitos de retroalimentación neuronal negativo como se ha descrito en el cuerpo estriado (Penney y Young, 1983).

En general, los receptores a catecolaminas pueden ser subdivididos en dos grandes categorías: aquellos que están localizadas directamente sobre neuronas catecolaminérgicas (a menudo referidas como receptores presinápticos) y los receptores sobre otros tipos de células las cuales son denominados simplemente receptores postsinápticos, dado que ellos son postsinápticos a las neuronas catecolaminérgicas, la fuente del ligando endógeno (Stoof, 1983).

Se han dividido a los receptores noradrenérgicos en dos categorías, A y B (alfa y beta), sobre la base de la potencia relativa de varios agonistas, que activan a los receptores, y de varios antagonistas que los bloquean. Recientemente se

dividió a los receptores en dos subtipos, B1 y B2, igualmente a los receptores α_1 y α_2 lo mismo que a receptores dopaminérgicos en D1, los cuales activan la adenilciclase y D2 los cuales la inhiben (Watanabe y cols., 1985; Niznik y cols., 1986). La apomorfina estimula los receptores dopaminérgicos pre y postsinápticos (Seeman y cols., 1986).

La administración aguda de drogas antipsicóticas (bloqueadoras del receptor de dopamina) incrementan la actividad de células dopaminérgicas, el recambio de dopamina, su catabolismo y acelera la biosíntesis. Igualmente los neurolepticos los cuales bloquean el receptor de dopamina, aumentan la liberación y el recambio de acetilcolina (Buyenet y cols., 1974a; 1974b); porque en condiciones fisiológicas existe una entrada tónica inhibitoria de la vía dopaminérgica nigroestriada sobre la actividad colinérgica estriatal (Agid y cols., 1975).

Existen también muchas clases de drogas antidepresivas, los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO, tales como la pargilina), las drogas tricíclicas y los agentes atípicos los cuales interactúan tanto con neuronas noradrenérgicas como dopaminérgicas. Por definición esos agentes inhiben la enzima MAO, la cual está involucrada en la desaminación oxidativa de catecolaminas, causando un aumento en los niveles endógenos tanto de dopamina como de norepinefrina cerebral (Schildkraut, 1982). Desde un punto de vista bioquímico, los antidepresivos tricíclicos parecen

interactuar fundamentalmente con neuronas noradrenergicas mas bien que con las neuronas dopaminergicas.

Vias catecolaminergicas en el sistema nervioso central.

Sistemas dopaminergicos.

Los sistemas dopaminergicos se pueden clasificar en tres grandes categorias en funcion de la longitud de las fibras dopaminergicas eferentes:

- Los sistemas ultracortos: neuronas similares a las amacrinas interplexiformes y las celulas dopaminergicas periglomerulares (Cooper y cols., 1986).

- Los sistemas de longitud intermedia: incluyen celulas dopaminergicas tubero-hipofisarias, neuronas hipotalamicas y el grupo periventricular medular, el cual incluye aquellas celulas en el perimetro del nucleo motor dorsal del vago, en nucleo del tracto solitario y las celulas dispersas en la radiacion tegmental de la materia gris periacueductal.

- Sistemas de longitud larga: Estos sistemas son las proyecciones largas que unen celulas dopaminergicas tegmentales ventrales y de la sustancia negra con los tres principales conjuntos de nucleos terminales: el neostriado (sistema nigroestriatal); la corteza limbica y otras

estructuras límbicas (las regiones del septum, tubérculo olfatorio, núcleo acumbens, complejo amigdalino y corteza piriforme). Los dos últimos grupos frecuentemente se les ha denominado proyecciones dopaminérgicas mesocorticales y mesolímbicas respectivamente (Harvey, 1981).

Sistemas noradrenérgicos.

Realmente todas las vías noradrenérgicas que han sido estudiadas a la fecha son vías eferentes de las neuronas del locus coeruleus; que producen una inhibición de la descarga espontánea en cerebelo, hipocampo y corteza cerebral (Cooper y cols., 1986).

Existen evidencias de una entrada noradrenérgica desde el locus coeruleus y posiblemente otros grupos celulares noradrenérgicos al neocórtex (Lindvall y Bjorklund, 1984). La noradrenalina se ha encontrado en altas concentraciones en el núcleo acumbens (Graybiel y Ragdale, 1979).

Se han propuesto muchas funciones para las neuronas noradrenérgicas centrales. Algunas de las hipótesis que tienen más datos que las apoyan se refieren a su papel en las psicosis afectivas, en el aprendizaje y la memoria, en el reforzamiento, en la regulación del ciclo sueño-vigilia (Morgagne y Stern, 1974; Jouvet, 1974; Hobson y cols., 1976) y en los procesos nociceptivos y de ansiedad. También se le ha atribuido gran importancia en la regulación del flujo

sanguíneo y el metabolismo cerebral (Astrup, 1981).

Otros neurotransmisores.

En el mesencefalo se han encontrado neuronas de proyección aferente desde el núcleo del rafe dorsal las cuales contienen serotonina. Los axones que contienen serotonina terminan a través del estriado, y consisten de fibras muy finas las cuales se ramifican extensamente, a través de los ganglios basales (Pasik, y cols., 1984a). Aunque en el mono se ha observado inervación tanto en el núcleo caudoputamen, núcleo accumbens y ambos segmentos palidales, la variación regional es evidente (Pasik y cols., 1984a; 1984b). Sin embargo los estudios bioquímicos en necropsias humanas revelan que el putamen tiene la concentración más alta de serotonina en el prosencefalo (Webster y cols., 1984).

El estriado también contiene cantidades moderadas de colecistocinina (Studler y cols., 1982; Dorn, 1983). Es probable que una proporción considerable de colecistocinina estriatal este localizada en terminales axónicas de neuronas de la sustancia negra. Similar a otros neuropeptidos en el estriado, la colecistocinina también presenta una distribución regional (Haber, 1986).

Terminaciones nerviosas que contienen somatostatina han sido observadas en el estriado de ratas, monos y humanos

(Cooper y cols., 1981). Altas concentraciones de neuropeptido Y (NPY) se han encontrado en el estriado, teniendo el nucleo caudado las mas altas concentraciones seguidas del nucleo acumbens y el putamen. El globo palido contiene cantidades relativamente bajas de este peptido (Adrian y cols., 1983; Dawbarn y cols., 1984). Es probable que este neuropeptido se encuentre en interneuronas estriatales (Graybiel y Ragsdale, 1983).

Ocasionalmente se han observado fibras de B-endorfina en el estriado especialmente en la region ventromedial. Se piensa que estas se originan de neuronas de B-endorfina hipotalamicas (Haber, 1986).

Los aminoacidos excitatorios glutamato y aspartato tambien estan asociados con las aferencias cortico-estriadas (De Feudis y cols., 1970; Perry y cols., 1971; Young y cols., 1983). El glutamato tambien se ha sugerido como candidato para la proyeccion talamo-estriatal (Haber, 1986).

Muchos neuropeptidos tambien han sido localizados en los ganglios basales aunque algunos en cantidades muy pequenas. Los peptidos encontrados en mas altas concentraciones incluyen a los opioceos endogenos, encefalina y dinorfina (Khachaturian, 1984) y sustancia P (Beach y Mc Geer 1984; Haber y Elde 1981; Haber y Watson 1985). Usando metodos inauchohistoquimicos se ha demostrado que tanto la encefalina y sustancia P aparecen con GAD en neuronas estriado-nigrales (Dertel y Mugnaini, 1984).

CAPITULO III

PARTICIPACION DEL CUERPO ESTRIADO EN PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA.

La supervivencia de los animales a través de los siglos, ha dependido de su capacidad de adaptación al medio ambiente. Esta adaptación resulta del correcto funcionamiento de sus respuestas reflejas y sobre todo, de sus respuestas modificadas por experiencias previas. Esta capacidad que tienen los animales de modificar sus respuestas ante ciertos estímulos representa el aprendizaje. Se entiende por aprendizaje el proceso, en virtud del cual una actividad o se origina o se cambia con tal que las características del cambio registrado en la actividad no puedan explicarse con fundamento en las tendencias innatas de respuesta, la maduración o estados transitorios del organismo (por ejemplo, la fatiga, habituación, drogas, etc.).

Memoria, en la acepción más amplia del término, puede considerarse como la capacidad del sistema nervioso para almacenar información del mundo externo e interno. Indudablemente, la memoria participa de manera fundamental en los procesos de aprendizaje.

Estudios recientes han puesto de manifiesto que las estructuras subcorticales participan en forma importante en los procesos de aprendizaje y memoria, como ha sido

demostrado a través del estudio de los sistemas gabaérgicos, colinérgicos y dopaminérgicos los cuales tienen una distribución heterogénea en el estriado (Bermúdez-Rattoni y cols., 1986; Prado-Alcala y cols., 1985a).

Los experimentos más sobresalientes se sitúan alrededor de esta interacción neuroquímica y del balance funcional dinámico de cada neurotransmisor, los cuales describiremos a continuación, para el caso del estriado:

Acetilcolina.

La investigación de los eventos neuroquímicos en el estriado y estructuras relacionadas con el aprendizaje y la memoria han llevado a proponer que el sistema colinérgico estriatal está involucrado en dichos procesos superiores. La interferencia con la actividad colinérgica del estriado, inducida después del entrenamiento o antes de la prueba, produce deficiencias significativas en la retención de una tarea de prevención pasiva (Haycock y cols., 1973; Prado-Alcala y cols., 1980a).

Los efectos conductuales de drogas anticolinérgicas aplicadas en el núcleo caudado anterior no solo deterioran la adquisición de la prevención pasiva sino también la de la prevención activa (Neill y Grossman, 1970) y una variedad de tareas reforzadas positivamente, como las de aprendizaje en

laberinto (Prado-Alcala y cols., 1972) la presión de palanca bajo un programa de reforzamiento continuo (Prado-Alcala y cols., 1972; Prado-Alcala y cols., 1980), alternancia espacial (Prado-Alcala y cols., 1978) y automoldeamiento (Bermudez-Rattoni y cols., 1979). Sin embargo la aplicación de drogas anticolinérgicas en otras regiones cerebrales son inefectivas en producir esos deterioros, a saber: la corteza cerebral (Bermudez-Rattoni, 1979; Prado-Alcala y cols., 1980b), la amígdala (Prado-Alcala, 1977), el hipocampo (Haycock y cols., 1973), los ventrículos cerebrales (Prado-Alcala y cols., 1972) y las porciones posteriores y ventrales del núcleo caudado (Prado-Alcala y cols., 1980; Neill, 1970).

En contraste con lo anterior, la aplicación de colina, precursor de la acetilcolina, dentro del estriado mejora la ejecución en prevención pasiva y presión de palanca (Fernandez y cols., 1977; Prado-Alcala y cols., 1979a). Por otra parte el entrenamiento en prevención pasiva induce un aumento significativo en la síntesis de acetilcolina en esta estructura (Barker y cols., 1982). Esos resultados sugieren fuertemente que la actividad colinérgica del estriado está básicamente involucrada en la adquisición y el mantenimiento de conductas instrumentales.

Experimentos relacionados han demostrado que la aplicación de drogas anticolinérgicas en el caudado de gatos y ratas interfiere con la ejecución de conductas

instrumentales recién aprendidas y que después de un período de sobrentrenamiento no hay déficits en la ejecución de las mismas tareas (Prado-Alcalá y cols., 1977; 1980b).

La interferencia generalizada con la actividad neural del núcleo caudado inducida por inyecciones directas de altas concentraciones de KCl, lleva a un estado amnésico y el entrenamiento prolongado también protege de este efecto (Prado-Alcalá y cols., 1979b; 1980b). Esos datos apoyan la hipótesis de que:

- El sistema colinérgico del estriado está involucrado de manera crítica en la adquisición y estados iniciales de mantenimiento del aprendizaje, y

- Después del sobrentrenamiento hay una transferencia en el control de las conductas aprendidas del sistema colinérgico del estriado a otros sistemas neuroquímicos fuera del estriado (Prado-Alcalá y cols., 1978b; 1979b).

Estos resultados también han sido reportados por Giordano y cols. (1986), quienes obtuvieron una curva dosis-respuesta durante la aplicación de 30, 45, 60 o 90 μ g de atropina y encontraron que a la dosis mínima en que se producía caída de la respuesta (60 μ g), al aplicar diferentes intensidades de choque eléctrico (0.25, 0.50, 1.00 mA) se observaba que únicamente los animales entrenados con 0.25

mA y tratados con atropina presentaban un deficit de memoria, excepto los probados con las otras intensidades, lo cual indica que estaban sobreentrenados. Otros experimentos realizados en gatos mediante presion de palanca han demostrado que se obtienen los mismos resultados al inyectar sulfato de atropina, excepto cuando estan sobreentrenados, pero no produce efecto cuando se aplica en la amigdala, y aumentan las respuestas cuando se aplica haloperidol, que bloquea la inhibicion dopaminergica en el estriado (Prado-Alcala y Cobos-Zaplain, 1977).

Bermudez-Rattoni y cols., (1986), señalan que la inyeccion de escopolamina en las regiones antero-dorsal y postero dorsal del estriado despues de una tarea de automoldeamiento lleva a producir un retardo marcado en la adquisicion de la respuesta condicionada.

Sandberg y cols., en 1984, citados por Bermudez-Rattoni (1985) demostro que existen deficit en la adquisicion y retencion en prevencion pasiva producidos por la aplicacion intraestriatal de AF64A, una droga que produce un daño selectivo a largo plazo de las neuronas colinergicas (Sandberg y cols., 1983). Las lesiones con acido kainico (Sandberg y cols., 1978) tambien producen deterioro sobre el aprendizaje y la memoria cuando se aplican en el nucleo caudado, al igual que ofrece un modelo experimental de la enfermedad de Huntington.

Los gradientes de retencion dependientes del tiempo tambien han sido observados al bloquear con atropina en el nucleo caudado anterior a los 2, 3:45 y 7:30 minutos despues, del periodo de entrenamiento en prevencion pasiva, pero no se observo ningun deficit cuando se bloqueo a los 15 o 30 minutos. (Prado-Alcala y cols., 1981). Estos estudios llegan a inferir que el bloqueo de la actividad colinergica del nucleo caudado inducida poco despues del entrenamiento interfiere con la consolidacion de la memoria de largo plazo, pero no con los procesos de memoria de corto plazo (Prado-Alcala y cols., 1984a). Otros resultados sugieren que existen deficit en el aprendizaje de prevencion activa cuando hay saturacion de receptores colinergicos por administracion de colina (Prado-Alcala y cols., 1984b).

Dopamina.

Las lesiones pre-entrenamiento ipsilaterales del haz dopaminergico nigro-neoestriado con 6-hidroxidopamina, bloquea la deficiencia de memoria inducida por la estimulacion (Fibiger, 1976).

Las lesiones unilaterales o bilaterales del haz dopaminergico nigro-neoestriado por si mismos no afectan la adquisicion o retencion de la tarea de prevencion pasiva; asi el deficit de memoria observado despues de la estimulacion electrica del caudoputamen no fue reducido por lesiones

ipsilaterales del haz dopaminérgico nigro-neoestriado. Esos resultados indican que el déficit en la retención producida por estimulación de la sustancia negra compacta fue mediado por el haz dopaminérgico nigro-neoestriado (Fibiger, 1976).

Sin embargo, en vista de que las lesiones de esta proyección no afecta la adquisición o retención de la prevención pasiva, se sugiere que este sistema no está críticamente involucrado en el aprendizaje y la memoria. Mas bien, se ha hipotetizado que la estimulación de la sustancia negra compacta resulta en un exceso de liberación de dopamina en el estriado el cual interfiere con los eventos neuroquímicos y neurofisiológicos en esta estructura, los cuales son sustratos importantes para la memoria a largo plazo., como ha sido demostrada para la entrada tónica inhibitoria de la vía dopaminérgica sobre la actividad colinérgica estriatal (Agid y cols., 1975).

En 1977, Javoy y cols., determinaron si el efecto de la picrotoxina sobre los niveles de acetilcolina era mediada por neuronas dopaminérgicas y para esto inyectaron la sustancia química 10 días después de la destrucción química de la vía dopaminérgica nigroestriada utilizando 6-OHDA (8 ug/4 ul). Sin embargo, la eliminación de la vía dopaminérgica controlaba el aumento de la acetilcolina estriatal inducida por picrotoxina. Esto sugiere que las neuronas gabaérgicas que inervan el estriado no están involucradas directamente en el control de la actividad de las neuronas colinérgicas

estriatales. La picrotoxina puede ejercer su efecto sobre las neuronas colinérgicas estriatales a través de la vía dopaminérgica nigro-estriada, bloqueando receptores gabaérgicos a nivel nigral. La interrupción del control gabaérgico inhibitorio en la sustancia negra induce una activación de las neuronas dopaminérgicas, lo cual resulta finalmente en una inhibición de la actividad de las neuronas estriatales colinérgicas (Javoy y cols., 1977).

Acido gamma amino butírico (GABA).

Actualmente se ha hecho énfasis sobre la participación del GABA en los procesos de aprendizaje y memoria. El bloqueo de la acción inhibitoria mediada por GABA sobre las neuronas nigrales, mediante la inyección de picrotoxina en las mismas, causa una alteración temporal en la actividad neuronal nigral produciendo efectos amnésicos (Kim y Routtenberg, 1976).

Los resultados encontrados con la inyección de picrotoxina a diferentes intervalos de tiempo apoyan la hipótesis de que la consolidación de la memoria es un proceso dependiente del tiempo y se propone que la picrotoxina inyectada 5 minutos después del aprendizaje actúa selectivamente sobre los procesos de consolidación de la memoria más bien que sobre la recuperación.

En los experimentos realizados por Kim y Routtenberg (1976) se demostró que la inyección intranigral de picrotoxina a dosis altas (0.2 ug) produce ocasionalmente una convulsión conductual moderada pero era menos efectiva en inducir un déficit de retención, mientras que las dosis más bajas de picrotoxina no producen signos de convulsiones conductuales. Por lo tanto era probable que los efectos amnésicos observados en animales tratados con picrotoxina estuviesen asociados a las convulsiones entonces el efecto amnésico debería aumentar más bien que disminuir cuando se aumenta la dosis de picrotoxina.

Sin embargo los resultados indican que a mayor dosis de picrotoxina es menor el déficit en la retención. Pero cuando la estriquina (0.125 ug/40. S ul, pH= 8.0) una droga convulsivante la cual no es antagonista de GABA era inyectada en la sustancia negra, la ejecución de retención de esos animales no difirió de sus controles (Kim y Routtenberg, 1976).

La aplicación intraperitoneal de ácido amino-oxyacético (AOAA) y picrotoxina también tiene efectos sobre las respuestas de discriminación por evitación condicionada a la luz y a la oscuridad (Shoji, Matsumoto, Watabe e Ishikawa, 1983). Cuando se administra el AOAA después del entrenamiento se mejora significativamente la respuesta ya que esta droga aumenta el GABA intracerebral, mientras que la picrotoxina reduce la tasa de respuestas correctas. Cuando la inyección se administra 60 minutos posteriores al

entrenamiento no hubo efectos significativos sobre la respuesta. Ninguna de las drogas afecta la total actividad o la ingesta de agua en las sesiones de entrenamiento. De acuerdo a estos hallazgos las neuronas gabaérgicas pueden jugar un papel muy importante para la formación de la memoria de largo plazo (Shoji, Matsumoto, Watabe e Ishikawa, 1983).

En experimentos realizados en el núcleo caudado antero dorsal, Chavez-Martínez (comunicación personal) encontró que mediante el bloqueo con picrotoxina hay un efecto dosis-respuesta de tal forma que con dosis crecientes se presenta un mayor decremento en la ejecución de una tarea de prevención pasiva. El bloqueo con bicuculina en la misma área del estriado demostró también un efecto dosis-respuesta.

Recientemente se ha reportado el hecho de que aparentemente el núcleo caudado en gatos juega un papel en la regulación de la "percepción de la luminosidad" o en la organización de las respuestas relacionadas con la luminosidad, porque los tiempos de latencia en atravesar el compartimiento de castigo aumentan proporcionalmente con el aumento de la intensidad luminosa (estímulo condicionado) bajo la administración de una microinyección de estricnina (100 ug/ 5 ul de NaCl al 0.9 %). Si atravesaban el compartimiento y recibían el estímulo incondicionado, no lo atravesaban durante la prueba de retención lo cual significa que ellos fueron capaces de adquirir el condicionamiento en

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

prevencion pasiva y se mantiene a pesar de la administracion de una segunda microinyeccion de estriquina (Tellez-Villagra y cols., 1980).

Estos resultados contradicen los efectos obtenidos con picrotoxina, la cual deja a los animales incapaces de inhibir su actividad motora y por consiguiente atraviesan el compartimiento de castigo donde previamente habian recibido la estimulacion nociceptiva (Vazquez y cols., 1979). Tal vez la organizacion neuronal dentro del nucleo caudado esta altamente relacionada con la transmision gabaergica para la inhibicion motora. En cambio la transmision traves de la glicina esta mas relacionada a la regulacion de los procesos de percepcion y atencion.

Diferenciacion regional del cuerpo estriado en relacion con el aprendizaje y la memoria:

La experimentacion reciente ha producido resultados conflictivos en relacion con el papel conductual del nucleo caudado a traves de lesiones (Kirkby, 1969; Schwartzbaum y Donovick, 1968; Kirkby y Kimble, 1968, Albert y Bignami, 1968) citados por Winocur (1974).

Winocur y Mills (1969, 1970) proponen que el nucleo caudado en la rata esta diferenciado anatomicamente con respecto al condicionamiento de evitacion. Ellos encontraron

que las ratas con lesiones del núcleo caudado anterodorsal fueron capaces de aprender una respuesta de prevención activa en condiciones normales pero fue alterada cuando se requirió inhibir esa respuesta para establecer el condicionamiento en prevención pasiva. Hallazgos posteriores (Winocur, 1974) señalan que las regiones anterodorsal del núcleo caudado no son esenciales para la adquisición de una respuesta de prevención activa de una vía como había sido propuesto anteriormente por Winocur y Mills (1969). Potegal (1969) describe que las porciones posteriores están críticamente involucradas en la mediación de la orientación espacial. Neill y Grossman (1970) reportan que las áreas ventral y dorsal del caudado pueden ser diferenciadas por su participación selectiva en el control inhibitorio de diferentes tipos de conducta.

También se ha encontrado que las lesiones del caudado postero-ventral afectan severamente un condicionamiento de prevención activa de una vía. En el condicionamiento de prevención pasiva se observó una deficiencia en la respuesta, cuando se lesionó el área postero-ventral del mismo núcleo, mas aun que en el área anterodorsal, ya que la ejecución no mejoro mas alla del segundo día de entrenamiento (Winocur, 1974).

En el experimento de condicionamiento de evitación de dos vías fue el grupo con lesión anterodorsal el que presentó mas deficiencia.

El núcleo caudado ha sido identificado como una gran fuente de influencias inhibitorias sobre la función motora y podría ser una fuente probable de la denominada respuesta de inhibición (Hodes, Peacock y Health, 1951; Rubinstein y Delgado, 1963; Buchwald, Myers, Lauprecht y Heuser, 1961; Liles y Davis, 1969); citados por Neill y Grossman (1970). Carlton (1963) citado por Neill y Grossman (1970) señala que la vía central que actúa como mediadora de esta influencia inhibitoria puede ser caracterizada por sinapsis colinérgicas a todos los niveles cerebrales.

Algunos hallazgos reportados señalan que el bloqueo con escopolamina de los componentes colinérgicos del caudado ventral producen efectos facilitatorios sobre la conducta de escape en contradicción a los efectos inhibitorios de las lesiones ventrales (Neill y Grossman, 1970) al igual que diferencias significativas entre el caudado ventral y dorsal, ante la administración del mismo bloqueador en tareas de prevención activa.

Utilizando reforzadores negativos bajo un paradigma de condicionamiento de prevención activa (Prado-Alcalá, Cruz-Morales y López Miro, 1980a) han encontrado datos que aparentemente contradicen los resultados de Neill y Grossman (1970). Por ejemplo al inyectar un agente anticolinérgico (40 µg de atropina) en las mismas regiones exploradas por

Neill y Grossman no encontraron efecto alguno sobre la ejecución de la respuesta de prevención. En otro estudio, el mismo tratamiento indujo un decremento conductual significativo solamente cuando el bloqueador se inyectó en la región posterior de la estructura en mención (Prado-Alcala, Cepeda, Verduzco, Jimenez y Vargas-Ortega, 1984b).

Estas discrepancias pueden ser explicadas por las diferencias en los procedimientos utilizados en cada uno de los experimentos referidos (Prado-Alcala, 1985a). En el experimento de Neill y Grossman, las ratas fueron probadas en una tarea de prevención activa de dos vías, con 14 sesiones diarias de 20 ensayos cada una y la intensidad del choque fue de 0.3 mA. En el segundo caso (Prado-Alcala y cols. 1980) la tarea de prevención activa de una vía se dio en una sesión de 20 ensayos, y la intensidad del choque fue de 1.0 mA; por lo tanto consideran que Neill y Grossman habían sometido a sus animales a una tarea más difícil, y ninguno de sus grupos controles alcanzaron más del 60 % de respuestas correctas, después de un total de 280 ensayos. Sin embargo, Prado-Alcala obtuvo en cada uno de los 4 grupos investigados puntajes tan altos, por arriba del 80 % de respuestas de evitación, a partir del décimo ensayo y en el tercer experimento (Prado-Alcala, 1984) las ratas también aprendieron la respuesta condicionada que era de dos vías.

Los experimentos de Kirkby y Polgar (1974) refutan la carencia de decrementos en el aprendizaje en las ratas con

lesiones del caudado dorsal en los experimentos de Winocur y Mills (1969), pues no hubo diferencias significativas en el aprendizaje de una tarea de evitación activa de una vía en ratas con lesiones en áreas ventrales o dorsales del caudado, mientras que en un aprendizaje de evitación activa de dos vías, se deterioro aun mas en las ratas con lesión del caudado dorsal. Otros investigadores (Divac, Rosvold y Szwarcbart, 1967; citados por Kirkby y Polgar (1974), destacan la importancia de las porciones dorsales del núcleo caudado anterior en tareas de aprendizaje.

Por lo tanto no es inesperado que lesiones que involucren diferentes partes del cuerpo estriado puedan tener diferentes efectos. Las porciones dorsal y ventral del estriado, por ejemplo, no son homogéneas con respecto a sus conexiones con otros sistemas neurales (Knook, 1965; citados por Kirkby y Polgar, 1974). Además existen evidencias de que cada una de esas áreas tiene sensibilidades específicas a diferentes neurotransmisores (Neill y Grossman, 1970).

El análisis mas sistemático acerca de los procesos de memoria lo constituyen los experimentos de bloqueo de la actividad colinérgica relacionados con el aprendizaje de prevención pasiva en un ensayo (Prado-Alcala, 1985a).

En 1973, Haycock y cols., reportaron que la aplicación de una droga anticolinérgica en la región anterior del

estriado produce un deterioro en la retención en prevención pasiva. Posteriormente, se demostró que existe una relación "dosis-efecto" entre la aplicación, en el estriado, de diferentes cantidades de atropina y el grado de amnesia retrograda producida por esa droga (Giordano y Prado-Alcala, 1984; Prado-Alcala, Fernandez y, Solodkin, 1985b).

Un nuevo hallazgo señala que la respuesta de prevención pasiva no se afecta cuando la atropina es microinyectada en la región posterior del núcleo caudado (Prado-Alcala, Cruz Morales y Lopez Miro, 1980). El mismo efecto diferencial se ha reportado en tareas de alternación espacial después de probar los efectos de la escopolamina aplicada en las mismas regiones (anterior y posterior) del núcleo caudado (Prado-Alcala, Bermudez-Rattoni; Velazquez-Martinez y Bacha, 1978).

De acuerdo con estos resultados se puede postular una diferenciación regional en el núcleo caudado, no únicamente con respecto a las conductas reforzadas positivamente y a la prevención activa, sino también en el aprendizaje de prevención pasiva.

Los datos derivados de estos y otros experimentos sugieren que:

- La actividad colinérgica de la porción anterior del

nucleo caudado es esencial para el desarrollo de los procesos que subyacen a la consolidación de la memoria de una tarea de prevención pasiva, mientras que la actividad colinérgica del caudado posterior no se ha observado que intervenga en estos procesos, y

- Los efectos de interferencia con la actividad colinérgica del núcleo caudado en la ejecución de una tarea de prevención activa son dependientes de la tarea ya que se ha observado una relación directa entre la dificultad de la tarea y el grado de déficit conductual.

CAPITULO IV

ANTECEDENTES RELEVANTES E HIPOTESIS DE TRABAJO

A través de estudios farmacológicos de lesión neuroquímica o electrolítica (Winocur, 1974; Prado-Alcala, 1985), se ha podido corroborar que es indispensable la integridad anatomofuncional del estriado para que se realicen los procesos de adquisición y estados iniciales del mantenimiento de un condicionamiento de prevención pasiva.

También existe un proceso de consolidación de la memoria de corto a largo plazo, que se lleva a cabo dentro de los 15 minutos siguientes a la experiencia de aprendizaje y que podría depender de la actividad colinérgica del núcleo caudado (Prado y Alcala y cols., 1985). Sin embargo el bloqueo colinérgico produce diferentes grados de deficiencia en el aprendizaje de prevención pasiva de acuerdo a la región estudiada, produciéndose un deterioro más marcado de la respuesta cuando el bloqueo se induce en las regiones anteriores con respecto a las posteriores (Prado-Alcala, 1980a).

Esta actividad colinérgica del estriado depende de una densa población de interneuronas colinérgicas (Butcher, 1974; Mc Geer, 1971; Sheel-Kruger y cols., 1980) las cuales:

- Son inhibidas tónicamente por la vía dopaminérgica

nigro-estriada aferente (Lloyd, 1978).

- Pueden recibir una entrada inhibitoria serotoninergica desde el nucleo del rafe (Euvrard, 1977; Samenin, 1978). Las neuronas gabaergicas pueden afectar tambien la actividad de las interneuronas colinergicas estriatales.

Esta influencia se ha postulado que es mediada por la via dopaminergica nigroestriada. Asi pues las neuronas gabaergicas originadas en el nucleo caudado (Bak, 1975; Fonum, 1974) y el globo palido (Hattori y cols., 1975), inervan la sustancia negra e inhiben las celulas dopaminergicas (Precht y cols., 1971; Yoshida y cols., 1971).

La picrotoxina encontrada en varias plantas de la familia Menispermaceae, es un inhibidor de las respuestas inhibitorias mediadas por GABA y esta formada de una mezcla 50:50 de dos compuestos; el mas activo es la picrotoxina y el menos activo la picrotin (Olsen, 1982). En contraste con la bicuculina, la actividad convulsivante de la picrotoxina no es mediada por inhibicion del receptor de GABA, porque el sitio en el cual se ha observado que actua la picrotoxina es en el canal anionico. El efecto esencial es bloquear cambios en la conductancia del cloro, por lo que se ha constituido en un antagonista del GABA.

La supresion por picrotoxina de esta influencia

inhibitoria gabaérgica podría incrementar la actividad dopaminérgica, la cual resulta en una inhibición de interneuronas colinérgicas estriatales (Javoy y cols., 1977; Ladinsky y cols., 1976).

Entonces se podría postular que la aplicación de este antagonista de GABA en el estriado, también debería bloquear la inhibición ejercida por las interneuronas de GABA (Spelhman, 1977) sobre las interneuronas de acetilcolina.

Basandonos en las consideraciones anteriores se decidió explorar los efectos de la aplicación de este bloqueador gabaérgico, la picrotoxina, en siete regiones diferentes del estriado en ratas sometidas al entrenamiento de una tarea de prevención pasiva (Figura 5).

Hipotesis de Trabajo:

LA APLICACION DE PICTROTOXINA EN DIFERENTES REGIONES DEL ESTRIADO PRODUCIRA DIFERENTES GRADOS DE AMNESIA RETROGRADA EN UNA TAREA DE PREVENCIÓN PASIVA.

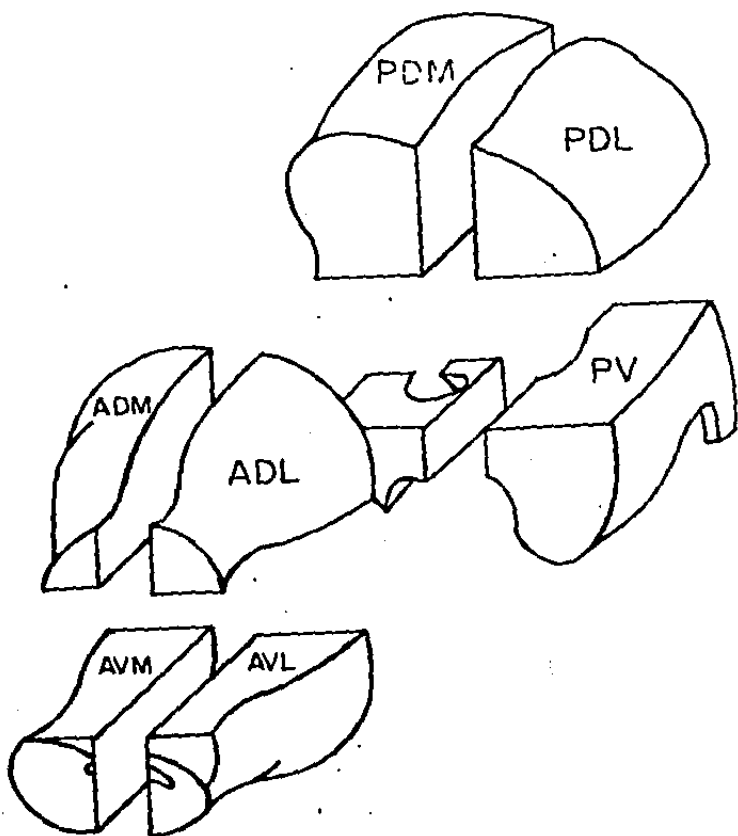


FIGURA 5.

REPRESENTACIÓN TRIDIMENSIONAL DEL NÚCLEO CAUDADO DIVIDIDO ARBITRARIAMENTE EN SIETE REGIONES: AVM, ANTERO VENTRO MEDIAL; AVL, ANTERO VENTRO LATERAL; ADM, ANTERO DORSO MEDIAL; ADL, ANTERO DORSO LATERAL; PDM, POSTERO DORSO MEDIAL; PDL, POSTERO DORSO LATERAL; PV, POSTERO VENTRAL.

CAPITULO 5

MATERIAL Y METODOS

Sujetos: Se utilizaron 109 ratas machos de la cepa Norvegicus Albinus Wistar de 250 a 300 gramos de peso. Estas ratas eran mantenidas en su confinamiento individual (jaulas de acrilico) con acceso libre a agua y comida, bajo condiciones de iluminacion constante.

Cirugia.

Mediante la cirugia estereotaxica convencional, se implantaron unilateralmente canulas de acero inoxidable de doble pared a 100 ratas; la pared interna estaba formada por una aguja dental # 27 y la externa por una aguja hipodermica # 21.

La colocacion de las canulas se llevo a cabo utilizando el atlas estereotaxico de Pellegrino y Cushman, (1979), quedando ubicadas en las siguientes coordenadas.

nucleo caudado antero dorso medial (ADM): anterior (a)= bregma; lateral (l)= 2.3; altura (alt)= 3.5;

nucleo caudado antero dorso lateral (ADL): a= bregma; l= 3.6; alt= 4.0;

nucleo caudado antero ventro medial (AVM): a= bregma; l= 2.3; alt= 5.5;

nucleo caudado antero ventro lateral (AVL): a= bregma; l= 3.7; alt= 5.5;

nucleo caudado postero dorso medial (PDM): posterior (p)= 0.8; l= 4.5; alt= 3.5

nucleo caudado postero dorso lateral (PDL): p= 0.8; l= 4.2; alt= 4.0;

nucleo caudado postero ventral (PV): p= 0.8; l= 4.5. ; alt= 5.8;

corteza parietal: p= 0.8; l= 4.5; alt= 0.5

La intervencion quirurgica se realizo con el animal anestesiado con una dosis de pentobarbital sodico inyectado intraperitonealmente (40 mg/kg) disuelto en solucion salina isotonica, que contenia sulfato de atropina (0.2 mg/ml) para evitar secreciones en los sujetos bajo anestesia.

Posteriormente se fijo la rata en el aparato estereotaxico y se procedio a efectuar una incision, de 2 cm. de largo en direccion anteroposterior sobre la piel que cubre el craneo. Luego se levanto el tejido periostico para hacer

un orificio por donde se introdujo la canula. Se realizo una perforacion en el hueso frontal y otra en la region posterior del hueso parietal con el objeto de colocar 2 tornillos. Estos sirvieron para anclar las canulas utilizando para ello cemento acrilico.

Para disminuir la probabilidad de ocurrencia de infecciones postoperatorias, se inyecto 5 cc de benzetacil (i.p.) (150, 000 u). Al finalizar la intervencion quirurgica se mantuvo a las ratas en sus jaulas individuales durante cinco dias, para permitir su recuperacion antes de iniciar el entrenamiento en prevencion pasiva.

Condicionamiento

Camara de condicionamiento. El entrenamiento se efectuo en una camara de prevencion que consta de dos compartimentos: uno de seguridad separado por una puerta deslizable del otro compartimento, de castigo. El compartimento de seguridad tiene barras paralelas en el piso y el de castigo esta formado por dos laminas de acero inoxidable con una separacion de 1 cm entre ellas; cada lamina esta doblada formando las paredes laterales del compartimento, y estan conectadas a un estimulador de corriente directa constante. Con la ayuda de un sistema de programacion electromecanica se permite la aplicacion sistematica del choque electrico asi como la medicion de latencias.

Procedimiento de condicionamiento

Sesion de adquisicion. La primera sesion llamada de adquisicion, consistio en lo siguiente: se introdujo al sujeto al compartimiento de seguridad y 10 segundos mas tarde se abrio la puerta que divide a ambos compartimentos, permitiendo al sujeto pasar al compartimiento de castigo. Una vez que el animal paso a este compartimiento se cerro la puerta y se aplico un choque de 0.3 mA. Despues de cinco segundos y manteniendo el choque, se abrio la puerta, permitiendo escapar al sujeto hacia el compartimiento de seguridad, cerrando nuevamente la puerta. Se desconecto el choque y 30 segundos despues se regreso a la rata a su jaula individual, dandose por terminada la sesion. Se midio la latencia entre el momento que se abrio la puerta por primera vez y el momento en que el sujeto entro al compartimiento de castigo. De igual manera, se midio la latencia de escape hacia el compartimiento de seguridad.

Sesion de retencion. Veinticuatro horas despues de la sesion de adquisicion se realizo una prueba de retencion: se introdujo al sujeto en el compartimiento de seguridad y a los 10 segundos se abrio la puerta y se midio el tiempo que tardo en pasar al compartimiento de castigo, y sin aplicar el choque nociceptivo se le regreso a su jaula. Si transcurrian 10 minutos sin que el sujeto pasara al compartimiento de castigo se daba por terminada la sesion, se le regresaba a su jaula y

le era asignado un puntaje de 600 segundos.

Microinyeccion. La picrotoxina utilizada se diluyo en solucion salina isotonica (1 ug/ul) y todas las microinyecciones fueron realizadas, dos minutos despues de la sesion de adquisicion (excepto un grupo control tratado con picrotoxina una hora despues de la sesion de adquisicion) a razon de 1 ug/ul durante un minuto. La microinyeccion se llevo a cabo con una bomba de perfusion lenta marca SAGE modelo 355, acoplada a una microjeringa Hamilton de 50 ul., conectada a traves de un tubo de polietileno calibre PE-20 a un inyector de la misma longitud y diametro que la canula interna que servia de tapon. Hubo un grupo control que recibio 1 ul de NaCl en el NCPV. Al terminar la microinyeccion, se mantuvo durante otro minuto el inyector en la canula para permitir una mejor difusion de la solucion.

Grupos

En los animales de los grupos experimentales se implanto una canula en una de las siete areas diferentes del nucleo caudado descritas anteriormente (ADM, ADL, AVM, AVL, PDM, PDL, y PV). Se establecieron cuatro grupos de control: el primero recibio una microinyeccion unilateral de solucion salina isotonica dos minutos despues de la sesion de adquisicion en el nucleo caudado postero ventral. Para comprobar que los efectos del bloqueo gabaergico eran

especificos para las areas tratadas del nucleo caudado, un grupo fue microinyectado con picrotoxina en la corteza parietal. El tercer grupo fue microinyectado con picrotoxina en el nucleo caudado postero ventral (donde mas se deterioro la respuesta) una hora despues de la sesion de adquisicion, para dilucidar que ninguno de los efectos sobre la memoria fuesen debidos a alguna interferencia con la actividad locomotora y el cuarto grupo estuvo constituido por sujetos integros, que no recibieron ningun tratamiento.

En los 10 grupos, las implantaciones fueron unilaterales, de tal forma que la mitad de los sujetos de cada grupo fueron inyectados en el hemisferio derecho, mientras que la otra mitad lo fue en el hemisferio izquierdo (Tabla 1).

Histologia:

Al finalizar los experimentos todos los sujetos sometidos a la implantacion de canulas fueron sacrificados con una sobredosis de pentobarbital sodico, luego se les perfundio intracardiamente con solucion salina isotonica y posteriormente se inyecto por la misma via formaldehido al 10 %. Una vez fijado el cerebro se hicieron cortes histologicos por congelamiento de 100 u de grosor para luego teñirlos con la tecnica de Nissi y poder asi determinar la localizacion de la punta de las canulas.

GRUPOS	LATERALIDAD	N	TOTAL
NCADM	I	10	
	D	5	15
NCADL	I	3	
	D	5	8
NCAVM	I	4	
	D	4	8
NCAVL	I	6	
	D	5	11
NCPDM	I	6	
	D	3	9
NCPDL	I	6	
	D	4	10
NCPV	I	6	
	D	5	11
INTEGROS			10
NCPV (NaCl al 0.9%)	I	4	
	D	5	9
CORTEZA-PARIETAL (PICROTOXINA)	I	4	
	D	5	9
NCPV-1H (PICROTOXINA)	I	6	
	D	3	9

TABLA I

EN ESTA TABLA SE ILUSTRAN LA DISTRIBUCIÓN MUESTRAL DE LAS DIFERENTES REGIONES ESTUDIADAS DEL NÚCLEO CAUDADO, CON REPRESENTACIÓN UNILATERAL, TANTO EN LOS GRUPOS EXPERIMENTALES, COMO CONTROLES.

Analisis estadistico:

Para determinar si existia homogeneidad de varianzas entre todos los grupos independientes se aplico una prueba de homogeneidad de varianzas (prueba de Barlett). Con el proposito de comparar si existian diferencias significativas en las latencias de retencion como resultado de los tratamientos aplicados se utilizo la prueba F de Fisher. En los casos donde pudieron demostrarse diferencias se compararon los pares de grupo mediante la prueba t para muestras independientes. Cuando la varianza de un grupo y la varianza de otro fueran diferentes entonces se aplico la t aproximada de Welch. Todos los analisis estadisticos se efectuaron con la ayuda de una computadora Cromemco System 1.

Registro electroencefalografico:

Con el proposito de determinar si por efecto del tratamiento (aplicacion de picrotoxina) se generaban crisis convulsivas que pudiesen estar interfiriendo con la consolidacion de la informacion adquirida durante el entrenamiento de prevencion pasiva, se procedio a valorar este efecto sobre los procesos mnemicos, mediante registros electroencefalograficos.

Se utilizaron cinco ratas machos de la cepa Norvegicus Albinus Wistar, cuyos pesos oscilaban entre 250 y 300

gramos, las cuales fueron anestesiadas con Ketalar I.P. (60 mg/kg) e implantadas crónicamente con electrodos de acero inoxidable en las siguientes regiones: Amígdala basolateral izquierda: antero-posterior=bregma; lateral= 5.3 y altura = 7.0 (Pellegrino y Cushman, 1979), corteza parietal derecha e izquierda y corteza frontal izquierda. Los electrodos corticales se fabricaron con alambre de acero inoxidable y fueron colocados en el cráneo para un registro electrocorticográfico epidural.

El electrodo bipolar de amígdala basolateral fue construido con alambre de acero inoxidable (80 μ m de diámetro) aislado con barniz excepto 0.5 mm entre los dos polos. Los electrodos se unieron a un conector que se fijó en el cráneo utilizando acrílico dental. Además se implantó crónicamente una cánula guía de acero inoxidable en las regiones de núcleo caudado antero ventro medial (2 ratas) y/o postero ventral (3 ratas) derecho. Las señales electrofisiológicas fueron amplificadas y registradas en un polígrafo.

La actividad de las estructuras corticales (frontal y parietal) y subcorticales (amígdala basolateral) se filtro en un rango de 1 a 30 Hz. La velocidad del papel poligráfico para el registro de la actividad bioeléctrica fue de 5 mm/seg.

Previo a la aplicación de la picrotoxina se hizo un

registro control durante 10 minutos y posteriormente se aplico con la bomba de infusion esta sustancia a una dosis de 1 ug/ul en el nucleo caudado derecho antero ventro medial y/o postero ventral durante un minuto, y manteniendo el registro constante una hora despues de finalizada la microinyeccion.

Todas las ratas fueron sacrificadas y se les extrajo el cerebro para el analisis histologico mediante la tecnica anteriormente descrita.

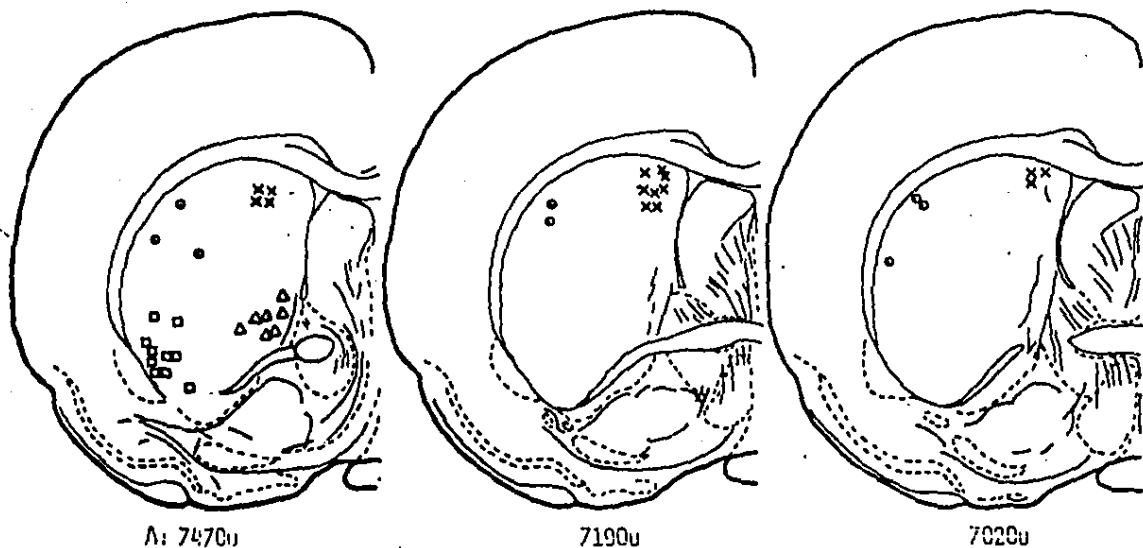


FIG. 6: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA LOCALIZACIÓN DE LAS PUNTAS DE LAS CÁNULAS EN SUJETOS TRATADOS CON PICROTOXINA (1 μ g/UL) DOS MINUTOS POSTERIORES A LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN: NCADH (x), NCAVM (Δ), NCAVL (\square), NCADL (\circ).

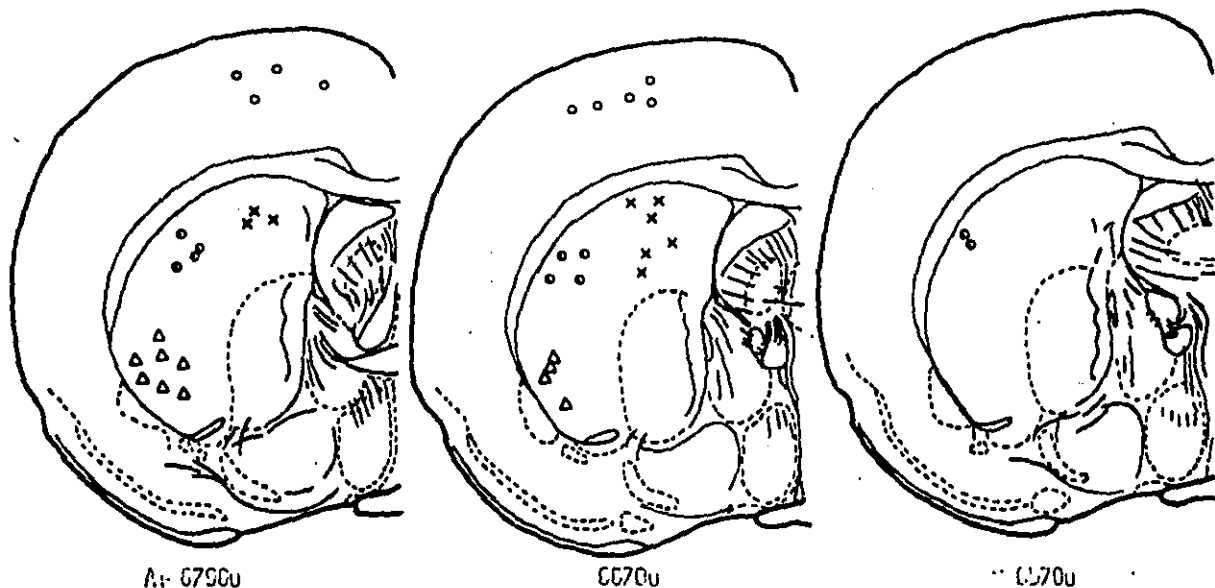


FIG. 7: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA LOCALIZACIÓN DE LAS PUNTAS DE LAS CÁNULAS EN SUJETOS EXPERIMENTALES TRATADOS CON PICROTOXINA (1 μ G/UL) DOS MINUTOS POSTERIORES A LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN: MCPDL (o), MCPM (x), MCPV (Δ) Y EN EL GRUPO CONTROL TRATADO CON PICROTOXINA, MCPD-CTX (o).

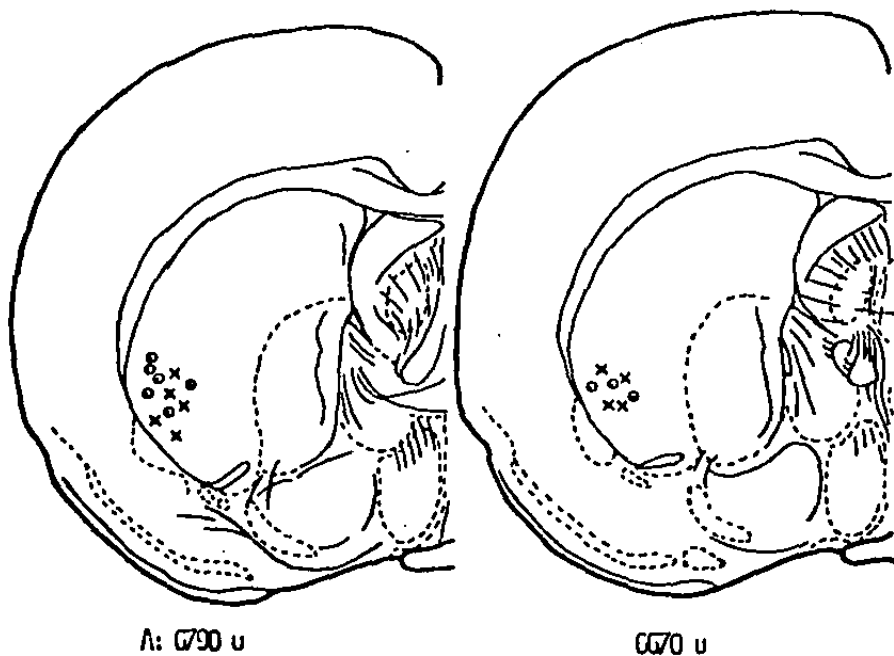


FIGURA 8:

REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA LOCALIZACIÓN DE LAS PUNTAS DE LAS CÁNULAS EN SUJETOS CONTROLES TRATADOS CON SOLUCIÓN SALINA ISOTÓNICA (1 μ L) 2 MINUTOS POSTERIORES A LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN Y PICTOTOXINA (1 μ G/ μ L) UNA HORA DESPUÉS DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN, NaCl-NCPV(\circ), PICRO 1H, NCPV (x).

de varianza entre todos los grupos ($\chi^2 = 13.155$, g.l. = 10, $p = 0.216$). Entonces se procedio a utilizar prueba F (analisis de varianza) para comparar la retencion de todos los grupos entre si ($F = 4.692$, g. l. 98 $p = 0.0007$). De esta manera se demostro que los tratamientos produjeron diferentes efectos sobre la capacidad de retencion.

En los casos donde no se rechazo la hipotesis de igualdad de varianzas se continuo con una prueba de comparacion de medias para muestras independientes (t), comparandose todas las posibles combinaciones de pares de grupos; la prueba t corregida de Welch fue utilizada cuando se rechazo la hipotesis de igualdad de varianzas (Tabla 2).

Al comparar los grupos controles entre si ($p < .05$) no se encontraron diferencias significativas.

En los grupos experimentales, los siguientes grupos difirieron significativamente entre si:

La region del nucleo caudado postero dorso lateral, NCPDL; difirio con respecto al nucleo caudado antero ventro medial, NCAVM; y al nucleo caudado antero dorso medial, NCADM.

La region del nucleo caudado postero ventral, NCPV, presento diferencias respecto a las siguientes regiones:

GRUPOS	INTEGROS	No CI NCPV	PICRO CTX	PICRO-IH NCPV	NCAVM	NCADM	NCPDM	NCAVL	NCADL	NCPDL	NCPV
N	10	9	9	9	8	15	9	11	8	10	11
\bar{X}	474.910	476.133	473.622	439.911	358.625	282.886	243.755	165.109	152.825	107.630	72.572
D.E.	246.174	132.993	136.527	233.426	266.681	270.276	272.247	240.695	262.563	207.192	127.009
E.E.	77.847	44.331	45.509	77.808	94.286	69.785	90.749	72.572	92.930	65.519	38.294
No CI NCPV	t= .027 N.S.										
PICRO CTX	t= .028 N.S.	t= .039 N.S.	-								
PICRO-IH NCPV	t= .317 N.S.	t= .465 N.S.	t= .373 N.S.								
NCAVM	t= .960 N.S.	t= 2.647 P<.025	t= 2.524 P<.025	t= .670 N.S.							
NCADM	t= 1.80 P<.05	t= 4.354 P<.0005	t= 4.186 P<.0005	t= 1.446 N.S.	t= .642 N.S.						
NCPDM	t= 1.94 P<.05	t= 5.236 P<.0005	t= 5.045 P<.0005	t= 1.640 N.S.	t= .876 N.S.	t= .342 N.S.					
NCADL	t= 2.94 P<.005	t= 7.010 P<.0005	t= 6.773 P<.0005	t= 2.574 P<.01	t= 1.654 N.S.	t= 1.148 N.S.	t= .685 N.S.				
NCADL	t= 2.878 P<.01	t= 7.285 P<.0005	t= 7.042 P<.0005	t= 2.387 P<.025	t= 1.555 N.S.	t= 1.109 N.S.	t= .698 N.S.	t= .105 N.S.			
NCPDL	t= 3.609 P<.0025	t= 4.551 P<.0005	t= 4.88 P<.0005	t= 3.288 P<.0025	t= 2.250 P<.025	t= 1.734 P<.05	t= 1.234 N.S.	t= .583 N.S.	t= .408 N.S.		
NCPV	t= 5.167 P<.0005	t= 6.922 P<.0005	t= 6.794 P<.0005	t= 4.720 P<.0005	t= 7.459 P<.0005	t= 5.484 P<.0005	t= 4.463 P<.0005	t= 2.413 P<.025	t= 2.092 P<.05	t= .914 N.S.	

TABLA 2: ESTA MATRIZ ILUSTR A LOS RESULTADOS ESTADISTICOS OBTENIDOS AL COMPARAR LAS MEDIAS DE CADA PAR DE GRUPO.

PRUEBA DE BARLETT $\chi^2 = 13.155$, GL.10, P= 0.216 PRUEBA F= 4,692, GL.98 P= 0.00007

N.S. No SIGNIFICATIVO, T +T CORREGIDA DE WELCH.

nucleo caudado antero ventro medial, NCAVM; nucleo caudado antero dorso medial, NCADM; nucleo caudado postero dorso medial, NCPDM; nucleo caudado antero ventro lateral, NCAVL y el nucleo caudado antero dorso lateral, NCADL. El resto de los grupos no difirio significativamente entre si.

Comparando los grupos controles con los experimentales solamente no hubo diferencias significativas en los siguientes grupos: Picrotoxina en una hora (PICRO 1-H), con respecto a las regiones del NCAVM, NCADM y NCPDM y el grupo integro contra el NCAVM (Tabla 2).

Es importante destacar que no hubo diferencias significativas al analisis estadistico en las pruebas de comparacion interhemisferica entre el nucleo caudado postero ventral derecho e izquierdo inyectado con picrotoxina ($t = 0.64070$, $p > .05$) ni entre las mismas regiones inyectadas con solucion salina isotonica, NaCl 0.9 % ($t = 0.62089$, $p > .05$).

Sin embargo se presentaron diferencias significativas entre las ratas inyectadas con picrotoxina y las inyectadas con solucion salina isotonica en el nucleo caudado postero ventral derecho ($t = 7.204$, $p < .05$); lo mismo ocurrio cuando se compararon las regiones homologas del hemisferio izquierdo ($t = 4.343$, $p < .05$).

En congruencia con lo anterior, en la region izquierda

inyectada con picrotoxina y la derecha con solución salina isotónica del núcleo caudado postero ventral presentaron diferencias significativas ($t= 4.343$, $p > .05$), al igual que el análisis contrabalanceado en el núcleo caudado postero ventral ($t= 4.888$, $p < .05$).

Para una mejor comprensión de los resultados correspondientes a este experimento se decidió estudiar las diferentes comparaciones de grupos por separado con su respectiva descripción y análisis parcial de los resultados como sigue:

- comparación de las regiones del núcleo caudado anterior contra el núcleo caudado posterior.

- comparación de las regiones del núcleo caudado dorsal contra ventral.

- comparación de las regiones del núcleo caudado anterior dorsal contra ventral.

- comparación de las regiones del núcleo caudado posterior dorsal contra ventral.

- comparación de las regiones del núcleo caudado medial contra lateral.

Núcleo caudado anterior contra el núcleo caudado

posterior:

Al aplicar la prueba de Bartlett se encontro homogeneidad de varianzas entre los grupos estudiados ($\chi^2 = 1.631$, g.l. 2, $p = 0.554$) y siguiendo el analisis estadistico se demostro que el tratamiento aplicado produjo una diferencia significativa ($F = 7.393$, g.l. = 79, $p = 0.002$).

Al comparar cada par de grupos (prueba t) se observaron diferencias significativas entre el grupo integro y los microinyectados con picrotoxina en el nucleo caudado anterior (ADM, ADL, AVM y AVL) ($t = 2.545$, g.l. 50, $p < .01$). Entre el grupo integro y el grupo microinyectado con picrotoxina en el nucleo caudado posterior (PDM, PDL y PV) tambien hubo diferencias significativas ($t = 4.220$, g.l. 38, $p < .0005$). Por otra parte, la administracion de la misma sustancia produjo diferencias significativas entre el nucleo caudado anterior y el nucleo caudado posterior ($t = 1.824$, g.l. 70, $p < .05$).

En la tabla 3 y la figura 9 pueden apreciarse las diferencias.

Discusion parcial de resultados:

De acuerdo con los hallazgos encontrados en estos y otros experimentos se puede proponer que el nucleo caudado de

TIJBLA: 3

GRUPOS	IIITECROS	IICA	IICP
n	10	42	30
\bar{X}	474.9	241.7	135.6
D.E.	246.2	205.1	211.5
E.E.	77.9	40.9	33.6
IIITECROS		t=1.624, P < .05	t=2.545, P < .01
IICA			t=4.220, P < .005

COMPARACIÓN DE LATECIAS DE RETENCIÓN DE SUJETOS TRATADOS CON PICROTOXINA 1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, INYECTADA UNILATERALMENTE 2 MINUTOS DESPUÉS DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN EN LAS REGIONES DEL IICA, IICP E IIITECRO.

PRUEBA DE BARLETT - $\chi^2 = 1.631$, g.l. = 2, P = 0.574.

PRUEBA F = 7.395, g.l. = 79, P = 0.002

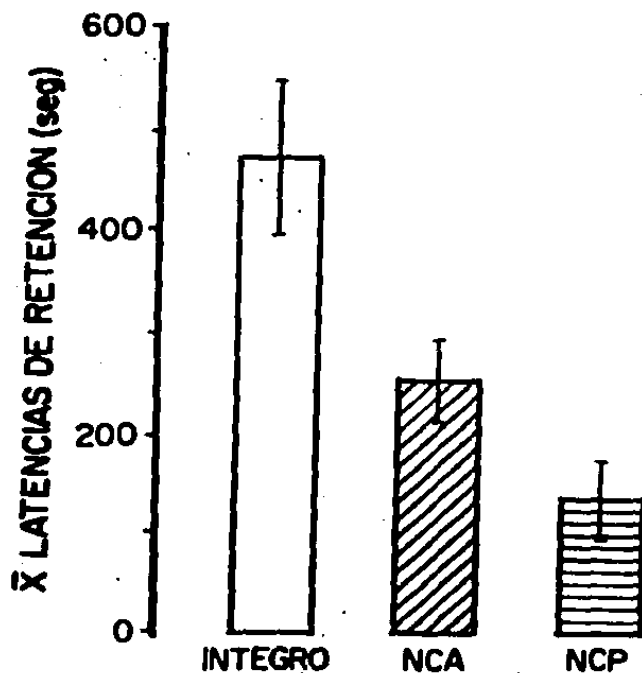


FIGURA 9:

PROMEDIOS OBTENIDOS EN LA COMPARACIÓN DE LATENCIAS DE RETENCIÓN ENTRE LOS GRUPOS INTEGRO, NÚCLEO CAUDADO ANTERIOR (NCA) Y NÚCLEO CAUDADO POSTERIOR (NCP) TRATADOS CON PICROTOXINA (1 ug/ul). NCA (ADM, ADL, AMI, AVL), NCP (PDM, PDL, PV).

la rata esta anatomicamente diferenciado con respecto al condicionamiento de evitacion (Winocur y Mills, 1969).

Se ha encontrado igualmente que las lesiones del caudado postero ventral afectan severamente un condicionamiento en prevencion activa de una via. En el condicionamiento de prevencion pasiva ocurrio una deficiencia de la respuesta al ser lesionada el area postero ventral que fue de mayor grado que en el area anterodorsal, ya que la ejecucion no mejoro mas alla del segundo dia (Winocur, 1974; Prado-Alcala, 1985).

Al respecto se podria pensar que para el caso de tareas de prevencion pasiva la participacion de las regiones anteriores son menos importantes en el establecimiento de este mecanismo: ello se debe probablemente a que la actividad gabaergica, predomina en las regiones mas ventrales, mientras que hay una inervacion de sustancia P desde las regiones mas rostrales (Gale y Casu, 1981), donde casi mas del 80 % del GABA contenido en la sustancia negra es derivado de las terminales que surgen desde celulas localizadas en estructuras prosencefalicas incluyendo el estriado y globo palido, mientras que el contenido de la sustancia P de sustancia negra, esta asociado con terminales aferentes cuyas celulas estan localizadas en el estriado rostral.

Otros estudios llevados a cabo por Prado-Alcala y cols., (1984) señalan que drogas anticolinergicas inyectadas en la

region posterior del nucleo caudado produce un decremento conductual significativo de la respuesta de prevencion activa. Prado-Alcala, Morales y Miro en 1980 tambien encontraron que la aplicacion de una droga anticolinergica en la region anterior del estriado produce un deterioro en prevencion pasiva y sin embargo no se afecta cuando es aplicada en la region posterior.

Puede suponerse entonces que este efecto sea dependiente de la tarea a la que esta sometido el sujeto; ademas concuerdan con una distribucion de neuronas con diferentes funciones y una diferenciacion neuroquimica donde las regiones anteriores dorsales tienen principalmente accion facilitatoria a traves de la acetilcolina (Neill y Grossman, 1970) y las ventrolaterales son inhibitorias a traves de GABA y Dopamina (Brust-Carmona y cols., 1984).

Nucleo caudado dorsal contra ventral.

Al igual que en la comparacion de los grupos anteriores cuando se aplico la prueba de Barlett se demostro la homogeneidad de varianza entre los grupos estudiados ($\chi^2 = 0.426$, g. 1. = 2, $p = 0.812$), sin embargo se encontraron diferencias en la comparacion entre los grupos estudiados ($F = 5.016$, g.l. = 1.79, $p = 0.009$).

Diferente de lo que ocurrio entre los primeros grupos se presentaron diferencias significativas entre el grupo integro

y los que fueron microinyectados con picrotoxina en la region del nucleo caudado dorsal (ADM, ADL, PDM y PDL) ($t = 2.418$, g.l. = 50, $p < .025$). Se tomo como referencia al grupo integro y este grupo fue comparado con los grupos microinyectados con la misma sustancia en la region del nucleo caudado ventral (AVM, AVL y PV). El grupo integro y los microinyectados con picrotoxina en la region ventral del nucleo caudado evidenciaron niveles de significancia estadistica ($t = 3.349$, g.l. = 38, $p < .0025$).

En la tabla 4 y en la figura 10 se ilustra la comparacion de las dos regiones experimentales del caudado, en su porcion dorsal (ADM, ADL, PDM y PDL) y ventral (AVM, AVL y PV). En esta condicion experimental no se presentaron diferencias estadisticamente significativas ($t = 1.15$, g.l. = 70).

Para corroborar las similitudes encontradas en los grupos en estudio se compararon los grupos anteriores dorsales y anteriores ventrales entre si y con el grupo integro, y mediante el mismo procedimiento se analizaron las regiones posteriores dorsales y ventrales.

A traves de estas comparaciones se pudieron obtener los siguientes resultados:

El grupo control integro difirio significativamente del anterior ventral ($t = 2.266$, g.l. = 27 $p < .025$) y del

TABLA: 4

GRUPOS	INTECROS	IC/PO	IC/IV
n	10	42	30
\bar{X}	474.9	252.5	182.8
D.E.	246.2	264.7	236.6
E.E.	77.9	40.9	45.2
INTECROS		t=2.413, p < .025	t=3.349, p < .0025
IC/PO			t=1.15, (I.S.)

COMPARACIÓN DE LATENCIAS DE RETENCIÓN DE SUJETOS TRATADOS CON PICROTOXINA 1 UG/UL, INYECTADA UNILATERALMENTE 2 MINUTOS DESPUÉS DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN EN LAS REGIONES DEL IC/PO, IC/IV E INTECRO.

PRUEBA DE BARLETT = $\chi^2 = 0.426$, g.l. = 2, p = 0.812.

PRUEBA F = 5.016, g.l. = 1.79, p = 0.009.

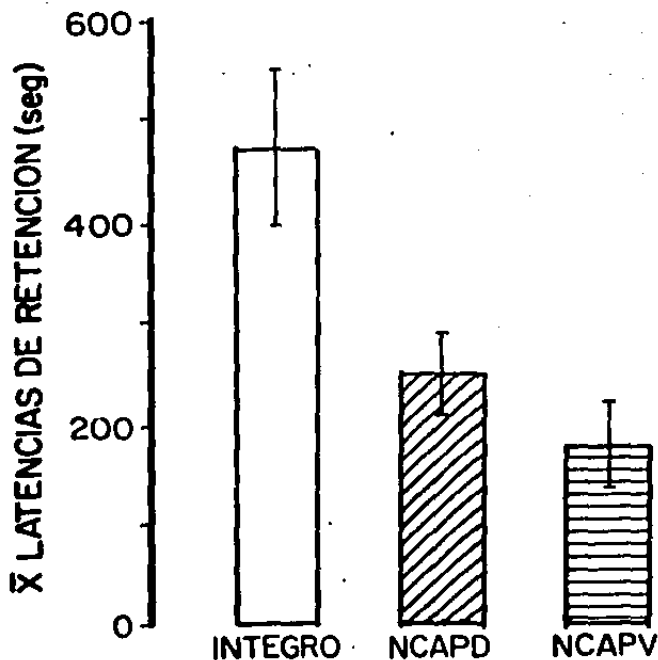


FIGURA 10

PROMEDIOS OBTENIDOS EN LA COMPARACIÓN DE LATENCIAS DE RETENCIÓN ENTRE LOS GRUPOS INTEGRO, NÚCLEO CAUDADO ANTERO POSTERO DORSAL (NCAPD) Y NÚCLEO CAUDADO ANTERO POSTERO VENTRAL (NCAPV) TRATADOS CON PICROTOXINA (1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$). NCAPD (ADM, ADL, PDM, PDL). NCAPV (AVM, AVL, PV).

anterior dorsal ($t= 2.385$, $g.l.= 31$, $p < .025$) pero no difirieron entre si la region anterior dorsal contra la ventral (Tabla 5 y Figura 11).

El grupo control integro difirio significativamente del posterior dorsal ($t= 3.172$, $g.l.= 50$, $p < .0025$) y del postero ventral (3.698 , $g.l.= 38$, $p < .001$) y difirieron significativamente entre si la region postero dorsal y la postero ventral ($t= 2.596$, $g.l.= 30$, $p < .01$) (Tabla 6 y Figura 12).

Discusion parcial de resultados:

En la figura 14 puede observarse una atenuacion gradual del deficit en la ejecucion condicionada de prevencion pasiva segun la topografia estudiada: integros, APD y APV.

Sin embargo es necesario hacer enfasis de que hasta donde nuestros resultados lo permiten este experimento constituye una segunda evidencia para tratar de definir los limites regionales de los efectos del bloqueo gabaergico del nucleo caudado dorsal y ventral sobre los procesos de la memoria de largo plazo, aunque en este caso no fue significativa la diferencia entre las regiones APD y APV. Otros investigadores han encontrado un gradiente regional bastante parecido al descrito en el presente experimento. En particular Minocur (1974) estudio en ratas los efectos de

TABLA: 5

GRUPOS	INTEGROS	ICAV	ICAD
n	10	19	25
\bar{X}	474.9	246.6	257.7
D.E.	246.2	263.6	209.1
E.E.	77.9	60.5	50.1
INTEGROS		t=2.206, p < .025	t=2.365, p < .025
ICAV			t=0.108, N.S.

COMPARACIÓN DE LATENCIAS DE RETENCIÓN DE SUJETOS TRATADOS CON PICROTOXINA 1 $\mu\text{g}/\text{ul}$, INYECTADA UNILATERALMENTE 2 MINUTOS DESPUÉS DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN EN LAS REGIONES DEL ICAV, ICAD E INTEGRO.

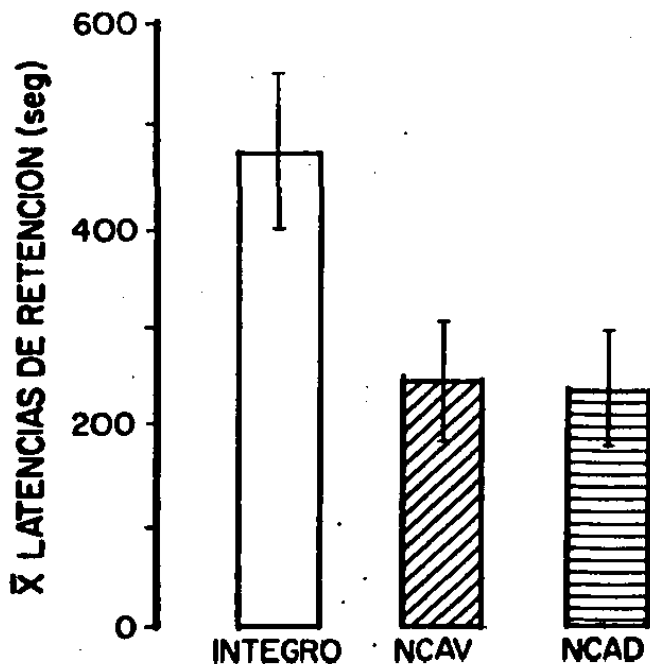


FIGURA 11:

PROMEDIOS OBTENIDOS EN LA COMPARACIÓN DE LATENCIAS DE RETENCIÓN ENTRE LOS GRUPOS INTEGRÓ, NÚCLEO CAUDADO ANTERO VENTRAL (NCAV) Y NÚCLEO CAUDADO ANTERO DORSAL (NCAD) TRATADOS CON PICROTOXINA (1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$). NCAV (AVL, AVL), NCAD (ADL, ADL).

TABLA: 6

GRUPOS	INTECROS	NCPD	NCPV
N	10	19	11
\bar{X}	474.9	172.1	72.6
D.E.	246.2	243.5	127
E.E.	77.9	55.9	38.3
INTECROS		$t=3.172, P<.0025$	$t=3.093, P<.001$
NCPD			$t=2.596, P<.01$

COMPARACIÓN DE LATENCIAS DE RETENCIÓN DE SUJETOS TRATADOS CON PICROTOXINA 1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, INYECTADA UNILATERALMENTE 2 MINUTOS DESPUÉS DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN EN LAS REGIONES DEL NCPD, NCPV E INTECRO.

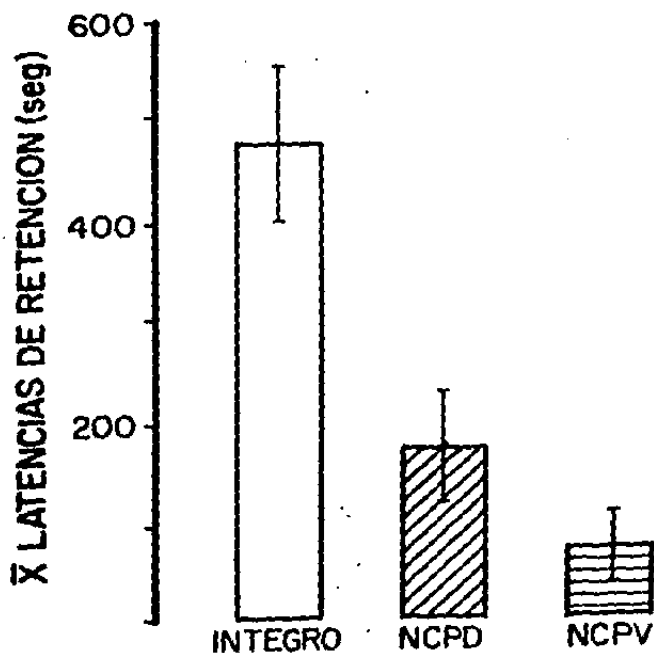


FIGURA 12:

PROMEDIOS OBTENIDOS EN LA COMPARACIÓN DE LATENCIAS DE RETENCIÓN ENTRE LOS GRUPOS INTEGRO, NÚCLEO CALDADO POSTERO DORSAL (NCPD) Y NÚCLEO CALDADO POSTERO VENTRAL (NCPV) TRATADOS CON PICROTOXINA (1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$), NCPD (PDH-PDL).

lesiones del caudado postero-ventral encontrando que se afectaba severamente el condicionamiento de prevención activa de una vía. En el condicionamiento de prevención pasiva fue observada una deficiencia en la respuesta al ser lesionada el área postero ventral la cual fue de mayor magnitud que aquella producida en el área entero-dorsal.

Otros estudios como los de Kirkby y Polgar (1974) contradicen la carencia de los decrementos en el aprendizaje de ratas con lesiones del caudado dorsal en los experimentos de Winocur y Mills (1969). Ellos informan que no hubo diferencias significativas en el aprendizaje de una tarea de evitación activa de una vía en ratas con lesiones en las áreas ventrales o dorsales del caudado, mientras que en un aprendizaje de evitación activa de dos vías, el deterioro fue mayor en las ratas con lesiones del caudado dorsal que en las regiones ventrales.

Díaz, Rusvold y Bzwarcbart (1967) (citados por Kirkby y Polgar, 1974) también han destacado la importancia de la región dorsal:

Nosotros coincidimos en que al igual que las lesiones, los bloqueos farmacológicos producen diferentes efectos en diferentes partes del estriado. Knook (1965) (citado por Kirkby y Polgar, 1974), señala que las porciones dorsal y ventral del estriado no son homogéneas con respecto a las conexiones con otros sistemas neurales. Además existen

evidencias de que cada una de esas áreas tiene sensibilidades específicas a diferentes neurotransmisores (Neill y Grossman, 1970). Brust-Carmona y cols. en 1984 encontraron una relación morfofuncional en la cabeza del núcleo caudado registrando la actividad unitaria extracelular en gatos intactos y en gatos que habían recibido inyecciones bilaterales de 6-OHDA en la sustancia negra 30 días previos. En las regiones dorsales, los potenciales fueron pequeños y repetitivos con intervalos casi siempre constantes y los diámetros de los somas fueron relativamente pequeños. En las regiones ventro laterales los potenciales fueron más grandes y aparecieron en salvas; los diámetros somales fueron relativamente grandes. Para la región centromedial se encontró una distribución Gaussiana con neuronas de diverso diámetro que incluía desde pequeñas hasta grandes.

También observaron que la densidad de las neuronas fue mayor en la región dorsal que en la ventral. En las regiones ventrales no solamente había neuronas de mayor diámetro sino que usualmente aparecieron en grupos de 3 y algunas veces 4 o 5 células. Muchas neuronas presentaron una secuencia potencial post sináptico excitatorio-potencial post sináptico inhibitorio (PPSE-PPSI) pero algunas únicamente PPSE y muy poco PPSI.

Estas últimas neuronas tienden a estar localizadas ventralmente en la cabeza del caudado (Purpura y Malliani, 1967).

Nucleo caudado medial contra lateral:

Mediante la prueba de Barlett se demostró que existe homogeneidad de varianzas en los grupos experimentales tratados en esta sección ($X^2=0.600$, g.l.= 2 $p=0.746$); pero las diferencias estadísticamente significativas se encontraron al comparar los grupos entre sí ($F=7.278$, g.l.68, $p=0.002$).

Al analizar las latencias comparando los grupos experimentales y el control se encontraron diferencias significativas en todos los grupos estudiados. En el primer caso al comparar los grupos del núcleo caudado medial (ADM AVM PDM) con los grupos del núcleo caudado lateral (ADL AVL PDL) se obtuvieron diferencias significativas ($t=2.339$, g.l.= 59, $p < .025$). De igual forma la región del núcleo caudado medial (ADM AVM PDM) difirió significativamente del grupo control íntegro ($t=1.950$, g.l.=40, $p < .05$).

Estas mismas diferencias significativas son encontradas al comparar la región del núcleo caudado lateral (ADL AVL PDL) con el grupo control íntegro ($t=3.894$, g.l.=37, $p < .0005$). (Tabla 7 y Figura 13).

Discusión parcial de resultados:

Como se observa en la tabla 7 y la figura 13 el hecho

TABLA: 7

GRUPOS	INTECOS	IC/PII	IC/APL
N	10	32	29
\bar{X}	474.9	290.3	141.9
D.E.	246.2	204.6	223.9
E.E.	77.9	46.8	42.5
INTECOS		t=1.950, p<.05	t=3.604, p<.0005
IC/PII			t=2.339, p<.025

COMPARACIÓN DE LATENCIAS DE RETENCIÓN DE SUJETOS TRATADOS CON PICROTOXINA 1 $\mu\text{g}/\text{UL}$, INYECTADA UNILATERALMENTE 2 MINUTOS DESPUÉS DE LA SESIÓN DE ADQUISICIÓN EN LAS REGIONES DEL IC/PII, IC/APL E INTECO.

PRUEBA DE BARLETT = $\chi^2 = 0.000$, g.l. = 2, p= 0.746.

PRUEBA F= 7.273, g.l. = 03, p= 0.002.

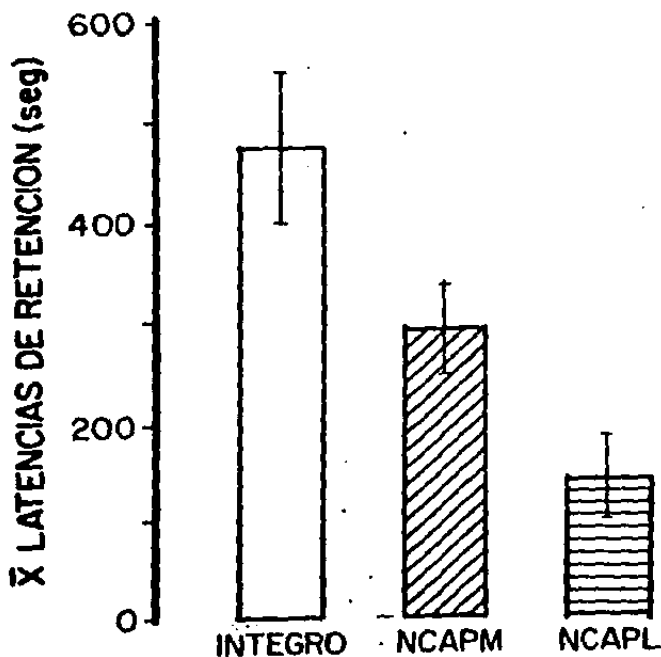


FIGURA 13: PROMEDIOS OBTENIDOS EN LA COMPARACIÓN DE LATENCIAS DE RETENCIÓN ENTRE LOS GRUPOS INTEGRO, NÚCLEO CAUDADO ANTERO POSTERO MEDIAL (NCAPM) Y NÚCLEO CAUDADO ANTERO POSTERO LATERAL (NCAPL) TRATADOS CON PICROTOXINA (1 UG/UL). NCAPM (ADI - AVM - PVI) NCAPL (ADL - AVL - PDL).

sobresaliente en estos resultados es la diferente participacion de las porciones mediales y laterales en la tarea de prevencion pasiva, ya que se observo un gradiente medial-lateral de interferencia con la retencion de la tarea (fig. 14) que nos hace suponer la existencia de un gradiente de receptores gabaergicos en el estriado, o probablemente sea el grado de especificidad del receptor, pero necesitaríamos la verificacion experimental.

Morelli y Del Fiacco, citados por Haber en 1986, hicieron estudios inmunohistoquimicos y encuentran tambien que las neuronas que contienen GAD son particularmente numerosas en la parte lateral de todo el nucleo, tanto dorsal como ventral. Cuerpos celulares dispersos fueron encontrados en el area central del cuerpo del caudado y la cola que se aproximaban tambien dorsal y medialmente a la superficie palidal y ventral del nucleo.

Sin embargo, Girault y cols. (1986) discuten el hecho aparente de que las concentraciones extracelulares de GABA en el estriado son homogeneas, aunque existe una diferenciacion regional (dorso-ventral) con respecto al funcionamiento de los receptores al GABA. A pesar de que en este estudio no se analizaron las regiones posteriores del estriado, podemos pensar que en dichas regiones tambien existe una diferenciacion regional gabaergica.

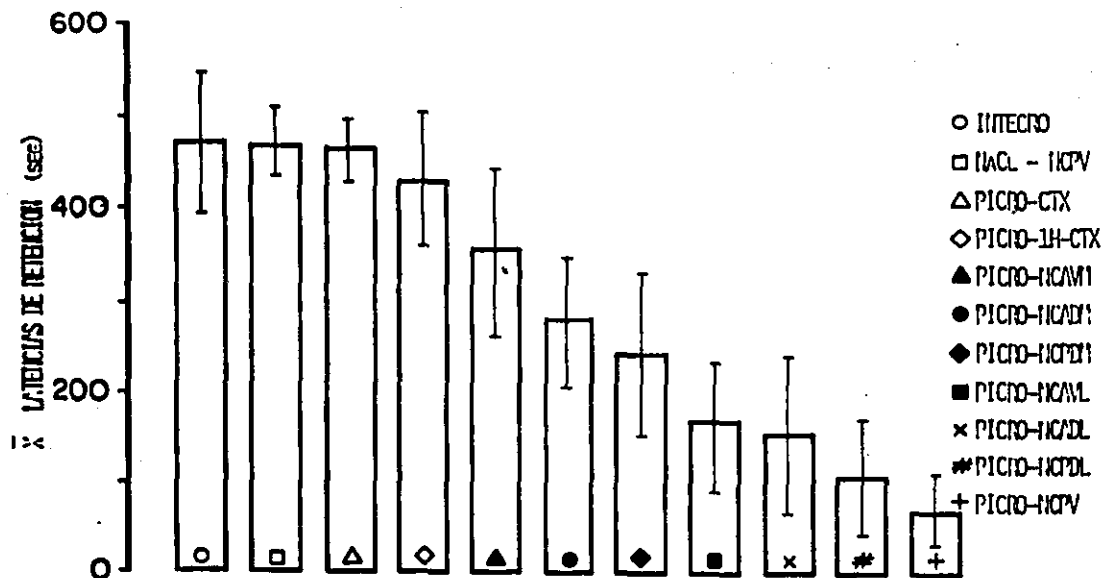


FIG: 14

PROMEDIOS DE LAS LATENCIAS DE RETENCIÓN DE LOS GRUPOS CONTROLES Y EXPERIMENTALES ENTRENADOS EN PREVENCIÓN PASIVA Y TRATADOS CON PICTOTOXINA Y NAOL EN DIFERENTES REGIONES DEL NÚCLEO CAUDADO O EN CORTEZA PARIETAL. EN LOS GRUPOS EXPERIMENTALES SE OBSERVA UN GRADIENTE DE EJECUCIÓN CONDUCTUAL MEDIAL-LATERAL.

Otros estudios que no involucran los neurotransmisores de nuestro interés señalan que también la somatostatina y neuropéptido Y están más concentrados en los cuadrantes estriatales ventromediales y dorsolaterales lo mismo que una variación poco notable en la dirección rostro caudal. Hubo diferencias significativas en la distribución medio lateral de somatostatina y neuropéptido Y a todos los niveles.

Resultados Electroencefalográficos:

El análisis descriptivo de la actividad electrocorticográfica en las siete derivaciones estudiadas: corteza parietal derecha, CxP-D; corteza biparietal, CxBP; corteza temporo-parietal, CxTP; corteza temporo-parietal, CxTP; corteza fronto parietal izquierda, CxFP-I; amígdala, Aeg y corteza frontal, CxF; presenta los siguientes resultados:

Aplicación de picrotoxina en el núcleo caudado postero ventral:

El trazo electrocorticográfico durante el registro basal (Figura 15) muestra un patrón desincronizado (rápido y de bajo voltaje) en todas las derivaciones utilizadas. Este patrón corresponde a la banda B., característica del animal despierto, considerándose un trazo totalmente normal. En la derivación de corteza frontal se aprecia una actividad espicular de baja amplitud y escasa, la cual no propaga a

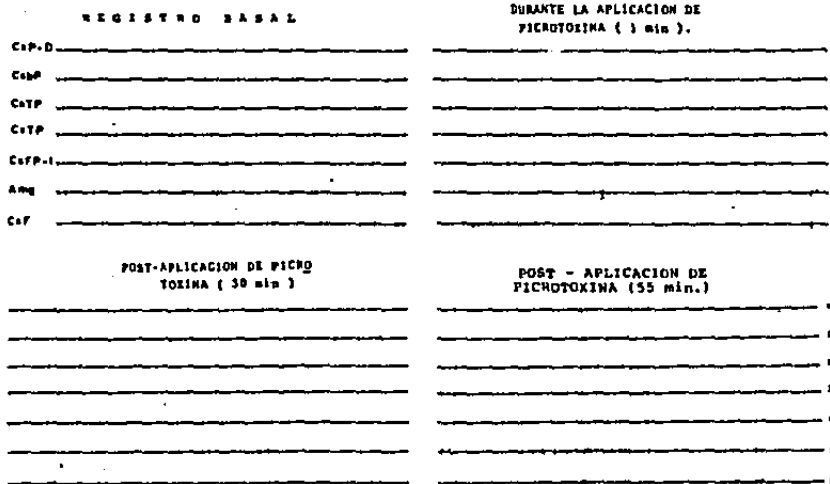


FIGURA 15:

Ilustra la actividad electrocorticografica y de amígdala basolateral en una rata microinyectada con picrotoxina (1ug/ul) en el núcleo caudado pcstero ventral. CxP-D, corteza parietal derecha; CxBP, corteza biparietal; CxTP, corteza temporc-parietal; CxFP-l, corteza fronto-parietal izquierda; Amg, amígdala basolateral; CxF, corteza frontal. La señal de calibración corresponde a: 50uV --- (crdenada) y 5mm/seg (abscisa).

ninguna otra region. Durante la aplicacion de la picrotoxina (1ug/ul) tampoco se observaron modificaciones en relacion al registro basal.

En el registro post aplicacion (30' y 55') se presenta un patron electrocorticografico desincronizado y ocasionalmente actividad sincronica. Sin embargo este patron refleja solamente el estado de vigilia del sujeto (soenolencia). Esta actividad sincronica (lenta y de mayor amplitud) se observa claramente hacia la parte media del trazado (55') siendo completamente normal si consideramos que la rata se registro durante el dia. En el registro continuo nunca se observaron descargas de espi gas epilepticas (de gran amplitud y puntiiformes).

Aplicacion de picrotoxina en el nucleo caudado antero ventro medial:

Se observa un patron electrocorticografico similar a los sujetos inyectados en el nucleo caudado antero ventro medial (Figura 16).

Aplicacion de picrotoxina intraperitoneal:

Durante el registro basal observamos un patron electrocorticografico normal (Figura 17). En el registro de la primera hora post aplicacion de picrotoxina (1.5 mg/kg, i.p.) aparecio una actividad de usos repetidos con

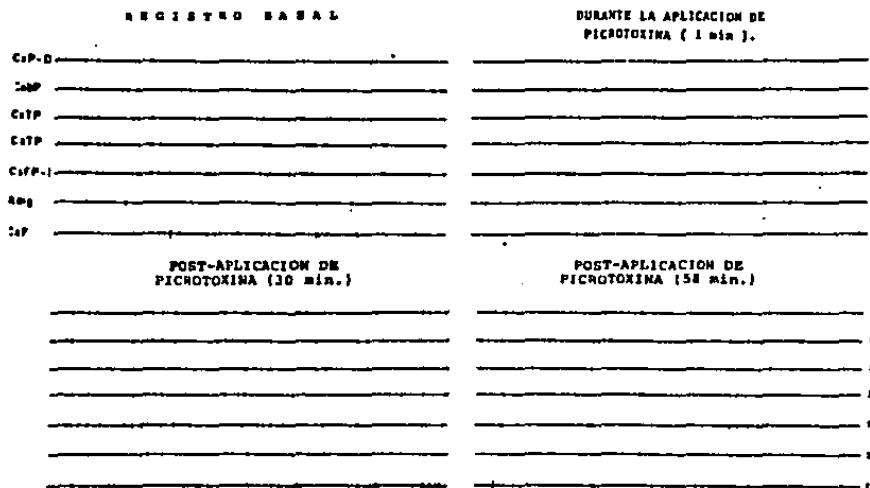
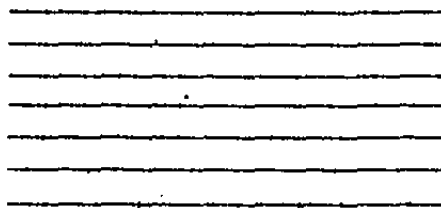


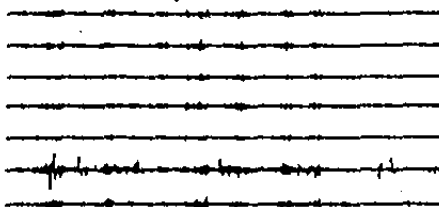
FIGURA 16:

Ilustra la actividad electrocorticografica y de amígdala basolateral en una rata microinyectada con picrotoxina (1ug/ul) en el núcleo caudado antero ventro medial. CxP-D, corteza parietal derecha; CxBP, corteza biparietal; CxTP, corteza temporo-parietal; CxFP-I, corteza fronto-parietal izquierda; Amg, amígdala basolateral; CxF, corteza frontal. La señal de calibración corresponde a: 50uV (ordenada) y 5mm/seg (abscisa).

REGISTRO BASAL



PICROTOXINA 1.5 mg/kg i.p. (60 min.)



PICROTOXINA 1.5 mg/kg i.p. (120 min.)

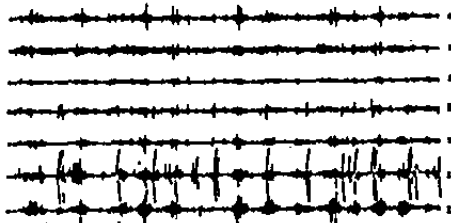


FIGURA 17:

Ilustra la actividad electrocorticografica y de la amígdala basolateral en una rata inyectada con picROTOXINA (1.5mg/kg, i.p.). CxP-D, corteza parietal derecha; CxP, corteza biparietal; CxTP, corteza temporo-parietal; CxFP-I, corteza fronto-parietal izquierda; Amg, - amígdala basolateral; CxF, corteza frontal. La señal de calibración corresponde a : 50uV (ordenada), y 5mm/seg (abscisa).

componentes espiculares dentro de estos especialmente en el registro de amígdala basolateral del lóbulo temporal donde se aprecia espigas puntiformes de moderada amplitud. Esta actividad espicular aparece inicialmente en la amígdala (aproximadamente 10' antes) con características similares: espigas aisladas de moderada amplitud.

A través del registro durante la aplicación de una segunda dosis (1.5 mg/kg, i.p.) a los 120' se aprecia un incremento en la frecuencia y amplitud del patrón electroencefalográfico previamente descrito. La actividad espicular es de moderada amplitud en las cinco primeras derivaciones, mientras que en la amígdala del lóbulo temporal la actividad espicular es de gran amplitud. En la misma forma se presenta un incremento en la amplitud y frecuencia de la actividad sigma la cual es sincrónica, llega a un máximo y decreciente su amplitud similar a la descrita en los husos y considerando que el sujeto no se encontraba dormido.

Esta actividad no corresponde a los husos normales de sueño; mas bien se podría considerar como hiperhusos características de algunas benzodiazepinas administradas durante periodos muy largos. Conductualmente este animal se encontraba en estado de vigilia y además la actividad electroencefalográfica espicular se asociaba a sacudidas mioclonicas generalizadas. Este patrón conductual es característico de la actividad epiléptica.

CAPITULO 7

DISCUSION GENERAL

De todos los experimentos planteados se puede dejar claramente establecido que los procesos de consolidacion de la memoria a largo plazo en el cuerpo estriado son dependientes no solo de los niveles de acetilcolina sino tambien de una interaccion neuroquimica entre diferentes sistemas, dentro del cual se encuentra involucrado el GABA, a traves de la regulacion de procesos inhibitorios. Ademas se confirma que el estriado presenta una heterogeneidad funcional sobre los procesos mnemicos que regula, mediados a traves de la interaccion gabaergica con el resto de los neurotransmisores, especialmente acetilcolina.

De acuerdo a los hallazgos encontrados podemos establecer dos supuestos teoricos con respecto a los mecanismos neuroquimicos mediante el bloqueo gabaergico en la respuesta de prevencion pasiva:

1.- A traves de una respuesta mediada por interneuronas GABA en el nucleo caudado. Parece por consiguiente que el GABA puede modular la actividad de neuronas colinergica estriatales a traves de dos mecanismos (Scatton y Bartholini, 1980):

a. Por un efecto indirecto mediado a traves de las

neuronas dopaminérgicas nigro-estriadas.

Una posibilidad de interpretación en este circuito viene de las lesiones pre-entrenamiento, ipsilaterales del haz dopaminérgico nigro-neoestriado con 6-OHDA que bloquean la deficiencia de memoria inducida por la estimulación (Fibiger y cols., 1976).

Esos resultados indican que el déficit en la retención producidos por estimulación de la sustancia negra compacta fue mediado por el haz dopaminérgico nigro-neoestriado.

También la picrotoxina (10 M) aplicada en la sustancia negra incrementa 2 a 5 veces la liberación de H-DA durante la aplicación de la droga. Esos resultados sugieren que algunas neuronas gabaérgicas están involucradas en el control de la liberación de dopamina actuando sobre cuerpos celulares dopaminérgicos o dendritas dentro de la sustancia negra (Cheramy, Nicoullon y Glowinski, 1977).

Otros estudios electrofisiológicos y farmacológicos sugieren fuertemente que las neuronas gabaérgicas ejercen una influencia inhibitoria sobre la actividad de neuronas dopaminérgicas (Feltz, 1971; Precht y Yoshida, 1971, Yoshida y Precht, Dray cols., 1976).

Sin embargo la información anatómica actual no concuerda

con los datos bioquímicos, farmacológicos y conductuales que apoyen el modelo dopamina, DA; Acetilcolina, Ach; GABA ya que se sabe que las terminales dopaminérgicas hacen sinapsis con espinas dendríticas de células de proyección y hasta ahora no se han reportado sinapsis dopaminérgicas con dendritas sin espinas o somas de neuronas gigantes (que correspondería a la interneurona colinérgica). Tampoco se han observado sinapsis axo-axónicas en el neocórtex (Keap y Powell, 1971), aunque actualmente se han descrito entre dopamina y glutamato, además de la proyección de la vía de glutamato sobre la vía de GABA de salida.

No obstante se ha visto que algunas terminales se encuentran a distancia hasta de 200-400 Å respecto a otras terminales lo cual lleva a pensar que la interacción de la Dopamina sobre las terminales colinérgicas se llevaría a cabo por la difusión del neurotransmisor, ejerciéndose la acción de este sobre los receptores sin necesidad de la participación de sinapsis convencionales. Por otro lado la interneurona colinérgica establece sinapsis con las dendritas de la espina mediana (Freund y cols., 1985) lo cual ha llevado a modificar el modelo de unión DA-Ach-GABA como se ilustra en la figura 3.

Esta forma de ver la interacción DA-Ach es consistente con evidencias anatómicas y fisiológicas en general. El nuevo modelo postula entradas paralelas de las fibras dopaminérgicas y colinérgicas sobre la neurona espinal.

mediana (Langer y Lehman, 1983) (Figura 3).

Los efectos de agonistas y antagonistas dopaminérgicos sobre la transmisión colinérgica está mediada a través de receptores dopaminérgicos del tipo D2 localizados en las terminales colinérgicas (Langer y Lehmann, 1983). De esta manera la inhibición tónica de la DA sobre la ACh se postula para un funcionamiento motor normal.

La desaférentación dopaminérgica al neostriado produce cambios importantes en los niveles de acetilcolina en el núcleo. En ratas adultas con lesión de la sustancia negra se puede restablecer la función dopaminérgica por medio de trasplantes de tejido embrionario (de sustancia negra), recuperándose de esta manera los trastornos conductuales (giro) y los niveles de dopamina (Fray, y cols. 1983; Bjorklund y Stenevi, 1979).

b. Por un efecto ejercido dentro del estriado.

El segundo mecanismo implica que los agonistas o antagonistas de GABA deben afectar las neuronas colinérgicas estriadales independientemente de los cambios de la actividad dopaminérgica.

Todavía queda por establecer si además de las interneuronas gabaérgicas del estriado (Mc Gear y cols.,

1975) las colaterales de neuronas gabaérgicas descendentes inciden directamente sobre neuronas colinérgicas o si la influencia gabaérgica es mediada por otras neuronas no dopaminérgicas (Scatton y Bartholini, 1980).

2.- Un efecto no mediado por interneuronas gabaérgicas:

Posiblemente algunas terminales que contienen GABA en el núcleo caudado son fibras colaterales recurrentes desde las conexiones estriato nigrales; esas conexiones fueron primero consideradas gabaérgicas porque la picrotoxina bloqueaba los potenciales focales evocados y la depresión del disparo neuronal producido en la sustancia negra por estimulación del núcleo caudado. Sin embargo, es improbable que las colaterales recurrentes sean tomadas en cuenta porque tengan altas concentraciones y efectos propagados de GABA en el núcleo caudado, ya que menos del 5 % de las neuronas del caudado dan origen a fibras eferentes (Spelhman, 1976).

Por otro lado existen resultados que indican que la disfunción producida en el globo pálido no produce deterioro en la consolidación de la memoria, ya que la aplicación de Xilocaina 5 minutos antes del entrenamiento en prevención pasiva no abolió la capacidad de retención, sin embargo, la aplicación del tratamiento 2 minutos antes de la prueba de retención en el condicionamiento en prevención pasiva al indicar una mala ejecución de la respuesta condicionada implica que el globo pálido solamente interviene en el

proceso de recuperacion de la informacion almacenada necesaria para la adquisicion de dicho condicionamiento (Garcia-Montano y Prado-Alcala, 1987). Esto sugiere que nuestros resultados no se explicarian por la interaccion gabaergica entre nucleo caudado y globo palido.

Sin embargo cualesquiera que sea el mecanismo existen estudios reportados que senalan que la utilizacion de drogas neurolepticas para bloquear receptores dopaminergicos en interneuronas colinergicas estriatales llevan a un aumento en la utilizacion de acetilcolina, que no es acompañada por un aumento en la captura de colina de alta afinidad como ha sido medida in vitro y que los niveles de acetilcolina no se mantienen constantes. Esos resultados sugieren que el acople secrecion-sintesis no puede operar en interneuronas que tienen acetilcolina estriatal (Sherman, 1978); coincidiendo a la vez con el hecho de que durante el proceso de consolidacion de la memoria de largo plazo estan disminuidos los niveles de acetilcolina por efecto del bloqueo gabaergico, dando por resultado amnesia retrograda a la evaluacion en 24 horas.

REFERENCIAS

Adrian, T.E.; Allen, J.M.; Bloom, S.R.; Ghatei, M.A.; Rossor, M.N.; Roberts, G.W.; Crow, T.J., Tatemoto, and Polak, J.M. Neuropeptide Y distribution in human brain. *Nature* 306: 584-585, 1983.

Aghajanian, G.K. and Bunney, B.S. Central dopamine neurons: Neurophysiological identification and responses to drugs. In: *Frontiers in Catecholamine Research*, Udin, E; Snyder, S (Eds.) Pergamon Press, Oxford, 643-648, 1973.

Aghajanian, G.K. and Bunney, B.S. Dopaminergic and non-dopaminergic neurons of the substantia nigra: Differential responses to putative transmitters. In: *Proceedings 9th Congress of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. Excerpta Medica Foundation. Boissier, J.R; Hippus, Hand Pichot, P. (Eds.) Excerpta Medica, Amsterdam, 444-452, 1974.

Aghajanian, G.K. and Bunney, B.S. Dopamine autoreceptors: Pharmacological characterization by microiontophoretic single cell recording studies. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 297: 1-7, 1977.

Agid, Y., Guyenet, P., Glowinski, J., Beaujonan, J.C. and Javoy, F. Inhibitory influence of the nigrostriatal dopamine system on the striatal cholinergic neurons in the rat. *Brain Res.* 86: 488-492, 1975.

Albe-Fessard, D., Condes-Lara, M., Sanderson, P. and Levante, A. Tentative explanation of the special role played by the areas of paleospinothalamic projection in patients with deafferentation pain syndromes. In: *Kruger, L. and Liebeskind, J.C. (Eds.): Advances in Pain Research and Therapy*, 6: 167-182, 1984.

Anden, N.E., Dahlstrom, A; Fuxe, K; Larsson, K; Olson, L. and Ungerstedt, U. Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. *Acta Physiol. Scand.* 67: 313-326, 1966a.

Anden, N.E., Fuxe, K; Hamberger, B., and Hokfelt, T. A quantitative study on the nigro-neostriatal dopamine neuron system in the rat. *Acta Physiol. Scand.* 67: 306-312, 1966b.

Anden, N.E. and Stock, G. Inhibitory effect of gamma-hydroxybutyric acid and gamma-aminobutyric acid on the dopamine cells in the substantia nigra. Naunin-Schmiedeberg's Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 279: 89-92, 1973.

Astrup, J., Siesjo, B.K. and Symon L. Thresholds in cerebral ischemia the ischemic penumbra. Stroke, 12: 723-725, 1981.

Bak, I.J., Choi W.B., Hassler, R., Usunoff, K.G. and Wagner A. Fine structural synaptic organization of the corpus striatum and substantia nigra in rat and cat. Advances in Neurology, 9: 25-41, 1975.

Bargas, J. Estudio comparativo de la liberacion de 3HGABA en los nucleos caudoputamen, sustancia negra, y globo palido del cerebro de rata. Tesis de maestria. CINVESTAV I.P.N., 81: 1982.

Barker, L.A., Glick, S.D. Green, J.P. and Khandelwal, J. Acetylcholine metabolism in the rat hippocampus and striatum following one trial passive training. Neuropharmacology. 21: 183-185, 1982.

Bartus, R.T., Dean III, R.L. and Lippa, A.B. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. Science, 217: 408-417, 1982.

Beach, T.G. and Mc Geer, E.G. The distribution of substance P in the primate basal ganglia: An immunohistochemical study of baboon and human brain. Neuroscience, 3: 29-52, 1984.

Beal, M.F., Bird, E.D., Langlais, P.J. and Martin, J.B. Somatostatin is increased in the nucleus accumbens in Huntington's disease. Neurology, 34: 663-665, 1984.

Bermudez-Rattoni, F. and Prado-Alcala, R.A. Cholinergic blockade of the caudate nucleus and autoshaping in rats. Soc. Neurosci. Abstr., 5: 314, 1979.

Bermudez-Rattoni, F., Mujica-Gonzalez, M. and Prado-Alcala, R.A. Is cholinergic activity of the striatum involved in the acquisition of positive y motivated behaviors? Pharmacology Biochemistry and Behavior, 24: 715-719, 1986.

Bjorklund, A. and Stenevi, U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res.*, 177: 555-560, 1979.

Bobillier, P., Sequin, S., Petitjean, F., Salvert, D., Tourat, M. and Jouvet, M. The raphe nuclei of the cat brain stem: A topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography. *Brain Res.* 113: 449-486, 1976.

Bolan, J.P., Somogyi, P., Totterdell, S. and Smith, A.D. A second type of striatonigral neuron: A comparison between retrogradely labelled and Golgi-stained neurons at the light and electron microscopic levels. *Neuroscience*, 6: 2141-2157, 1981.

Bowen, F.P. Behavioral alteration in patients with basal ganglia lesions. *The Basal Ganglia*. Yahr, M.D. (Ed), New York: Raven Press, 169-176, 1976.

Bowey, N.G. Baclofen: 10 years on. *Trends Pharm. Sci.* 3: 400-403, 1983.

Browan, W.C. and Marschall, I.G. Inhibitors of acetylcholine synthesis. In J. Cheymol (Ed), *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Section 14, Vol.1 Neurovascular blocking and stimulating agents. Oxford: Pergamon Press. 357-390, 1972.

Browning, E.T. Acetylcholine synthesis: Substrate availability and the synthetic reaction. In *Biology of cholinergic function*. Goldberg, A.M. and Hanin, I. 187-201, 1976.

Brust-Carmona, M., Gasteiger, E.L., Roig, J.A., Zarco-Coronado, I. and Estrada, Y. Caudate unit activity and somal diameters in intact and nigral lesioned cats. *Brain Res. Bulletin*, 12: 43-50, 1984.

Bunney, B.S., Walter, J.R., Roth, R. and Aghajanian, G.K. Dopaminergic neurons: effect of antipsychotic drugs and amphetamine on single cell activity. *J. Pharm. Exp. Ther.* 183: 560-571, 1973.

Bunney, B.S. and Aghajanian, G.K. Dopaminergic influence in the basal ganglia: Evidence for a striatonigral feedback regulation. In *The Basal Ganglia*. Yahr M.D. (Ed), Raven Press, N.Y. 249-267, 1976a.

Bunney, B.S. and Aghajanian, G.K. D-amphetamine induced inhibition of central dopaminergic neurons: mediation by a striatonigral feedback pathway. *Science*, 192: 391-393, 1976b.

Bunney, B.S. and Aghajanian, G.K. D-amphetamine induced depression of central dopamine neurons: Evidence for mediation by both autoreceptors and a striatonigral feedback pathway. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 304: 255-261, 1978.

Burgen, A.S.V. and Chipman, L.M. Cholinesterase and succinic dehydrogenase in the central nervous system of the dog. *J. Physiol.* 114: 296-305, 1951.

Butcher, S.G. and Butcher, L.L. Origin and modulation of acetylcholine activity in the neostriatum. *Brain Res.* 71: 161-171, 1974.

Butcher, L.L. and Hodge, G.K. Postnatal development of acetylcholinesterase in the caudateputamen and substantia nigra of rats. *Brain Res.* 106: 223-240, 1976.

Camargo, B. Sanjurjo, A. y Camargo, M. Participación del núcleo entopeduncular en un aprendizaje de prevención activa. *Memorias: II Congreso Gran Colombiano y VI Jornadas Nacionales de Ciencias Biológicas.* Guayaquil, Ecuador; p.p. 57; 1982.

Carpenter, M.B. and Strominger, N.L. Efferent fibers of the subthalamic nucleus in the monkey. A comparison of the efferent projections of the subthalamic nucleus, substantia nigra and globus pallidus. *Amer. J. Anat.*, 121: 41-72, 1967.

Collingridge, G.L. James, T.A. and MacLeod, N.K. Antidromic latency variations of nigral compacta neurones. *Experientia*, 36: 970-971, 1980.

Condes Lara, M. y Gutierrez Aguilar, R. La neurofisiología del dolor. *Salud Mental*, 9: 78-84, 1986.

Costa, E. and Guidotti, A. Molecular mechanisms in the receptor action of benzodiazepines. *Ann Rev. Pharmacol. Toxicol.* 19: 531-545, 1979.

Coyle, J.T. and Caspochiaro, P. Ontogenesis of dopaminergic-cholinergic interactions in the rat striatum: A neurochemical study. *Journal of Neurochemistry* 27: 673-678, 1976.

Cooper, P.E., Fernstrom, M.H., Rorstad, O.P., Leeman, S.E., Martin, J.B. The regional distribution of somatostatin, substance P and neurotensin in human brain. *Brain Res.* 218: 219-232, 1981.

Cooper, J.R., Bloom, F.E. and Roth, R.H. The biochemical basis neuropharmacology. Ed. Oxford University Press., New York, 1986.

Chang, H.T., Wilson, C.J. and Kitai, S.T. A Golgi study of rat neostriatal neurons: light microscopic analysis. *J. Comp. Neurol.* 208: 107-126, 1982.

Cheney, D.L., Costa, E., Racagni, G. and Trabucchi, M. Dopaminergic regulation of acetylcholine turnover rates in rat striatum. *Br. J. Pharmacol.* 52: 427-428, 1974.

Cheramy, A., Nicoullon, A. and Glowinski, J. Effects of peripheral and local administration of picrotoxin on the release of newly synthesized 3H-Dopamine in the caudate nucleus of the cat. *Archives of Pharmacology*, 297: 31-37, 1977.

Cheramy, A., Leviel, V. and Glowinski, J. Dendritic release of dopamine in the substantia nigra. *Nature*, 289: 537-542, 1981.

Chesselet, M.F., Cheramy, A., Reisine, T.B. and Glowinski, J. Morphine and delta opiate agonists locally stimulate *in vivo* dopamine release in cat caudate nucleus. *Nature (Lond)*, 291: 320-322, 1981.

Dahlstrom, A. and Fuxe, K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol. Scand.* 62 (Suppl). 252: 155, 1964.

Dawbarn, D., Hunt, B.P. and Emson, P.C. Neuropeptide Y1 regional distribution chromatographic characterization and immunohistochemical demonstration in post-mortem human brain. *Brain Res.* 296: 168-173, 1984.

DeFeudis, F.V., Delgado, J.M.R., and Roth, R.H. Content, synthesis and collectability of aminoacids in various structures of the brains of rhesus monkeys. *Brain Res.* 181

15-23, 1970.

Deniau, J.M., Hammond, C., Riezk., A. and Feger, J. Electrophysiological properties of identified out put neurons of the rat substantia-nigra (pars compacta and pars reticulata): Evidence for the existence of branched neurons. *Exp. Brain Res.* 32: 409-422, 1978.

De Dimos, J.S. and Ingram, W.R. The projection field of the stria terminalis in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 146: 303-334, 1972.

Diaz, J.L. y Salin, R.J. Bases neuroquimicas y psicofarmacologicas de la psiquiatria y la psicologia, 1985.

DiFiglia, M., Pasik, P. and Pasik, T. A Golgy study of neuronal types in the neocortium of monkeys. *Brain Res.* 114: 245-256, 1976.

Drachman, D.A. Memory and cognitive function in man: Does the cholinergic system have a specific role *Neurology*, 27: 783-790, 1977.

Dray, A., Gonye T.J. and Oakley, N. Caudate stimulation and substantia nigra activity in the rat. *Journal of Physiology*, 259: 825-849, 1976.

Dray, A. and Straughan, D.W. Synaptic mechanism in the substantia nigra. *J. Pharm.* 28: 400-405, 1976.

Dorn, A., Schmidt, K., Schmidt, W., Bernstein, H.G., Rinne, A. and Rose I. Localization of cholecystokinin immunoreactivity in the human brain with special reference to ontogeny. *J. Hirnforsch* 26: 167-171, 1985.

Emsen, P.C., Rehfeld, J.F., Langevin, H. and Rossor, M. Reduction in cholecystokininlike immunoreactivity in the basal ganglia in Huntington's disease. *Brain Res.* 497-500, 1980a.

Emsen, P.C., Arregui, A., Clement-Jones, V., Sandberg, B.E.B. and Rossor, M. Regional distribution of methionine-enkephalin and substance P-like immunoreactivity in normal human brain and in Huntington's disease. *Brain Res.* 199: 147-160, 1980b.

Euvrard, C., Javoy, F., Herbet, A. and Glowinski, J. Effect of quipazine, a serotonin-like drug, on striatal

cholinergic interneurons. *Europ. J. Pharmac.* 41: 281-289, 1977.

Fahn, S., Libsch, L.R. and Cutler, R.W. Mordamines in the human neostriatum Topographic distribution in normals and in Parkinson's disease and their role in akinesia, rigidity, chorea, and tremor. *J. Neurol. Sci.* 14: 427-455, 1971.

Faulk, R.L.M and Mehler, W.R. Studies of the fiber connections of the substantia nigra in the rat using the method of retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neurosci. Abstr.* 2: 62, 1976.

Feltz, P. Gamma-aminobutyric acid and caudato-nigral inhibition. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 49: 1113-1115, 1971.

Fernandez, S.M., Solodkin, M.H. and Prado-Alcala, R.A. Blockade and activation of caudate cholinergic activity. *Soc. Neurosci. Abstr.* 3: 232, 1977.

Ferrante, R.J., Kowall, N.W., Beal, M.F., Richardson, E.P., Bird, E.D. and Martin, J.B. Selective sparing of a class of striatal neurons in Huntington's disease. *Science* 230: 561-563, 1985.

Fibiger, H.C. and Phillips, A.G. Retrograde amnesia after electrical stimulation of the substantia nigra: Mediation by the dopaminergic nigro neostriatal bundle. *Brain Res.* 116: 23-33, 1976.

Fliant Beal, M., Geetinder, K., Chattha, J. and Martin, J.B. A comparison of regional somatostatin and neuropeptide Y distribution in rat striatum and brain *Brain Res.* 377: 240-245, 1986.

Floran, B. and Aceves, J. Gabaergic presynaptic receptors in terminals in substantia nigra compacta but not in nigra reticulata. *Neurosci. Abstr.* 11: p.283, 1985.

Fonnum, F., Grofova, I., Rinvik, K., Storm-Mathisen, J. and Walberg, F. Origin and distribution of glutamate decarboxylase in substantia nigra of the cat. *Brain Res.* 71: 77-87, 1974.

Foldes, F.F., Zeigmond, E.K., Foldes, V.M. and Erdos, E. The distribution of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in the human brain. *J. Neurochem.* 9: 559-568, 1962.

Fox, C.A. The stria terminalis, longitudinal association bundle and precommissural fornix in the cat. *J. Comp. Neurol.* 79: 277-295, 1943.

Fox, C.A., Andrade, A.N., Lu Qui, I.J. and Rafols, J. The primate globus pallidus: A Golgi and electron microscope study. *J. Hirnforsch.* 15: 75-93, 1974.

Fray, P.J., Dunnett, S.B., Iversen, S.D., Bjorklund, A. and Stenevi, U. Nigral transplants reinnervating the dopamine-depleted neostriatum can sustain intracranial self-stimulation. *Science.* 219: 416-419, 1983.

Freund, T.F., Bolam, J.P., Bjorklund, A., Stenevi, U., Dunnett, S.B., Powell, J.F. and Smith, A.D. Efferent synaptic connections of grafted dopaminergic neurons reinnervating the host neostriatum: A tyrosine hydroxylase immunocytochemical study. *J. Neuroscience.* 5: 603-616, 1985.

Fuxe, K., Hokfelt, J., Agnati, L.F., Johansson, D., Goldstein, M., Perez de la Mora, M., Possani, L., Tapia, R., Teran, L. and Palacios, R. Mapping out central catecholamine neurons: Immunohistochemical studies on catecholamine-synthesizing enzymes. In *Psychopharmacology: A Generation of Progress.* Lipton, M.A., Di Mascio, A. and Killam, K.F. (Eds) 67-94, 1978.

Gale, K. and Casu, M. Dynamic utilization of GABA in substantia nigra: Regulation by dopamine and GABA in the striatum, and its clinical and behavioral implications. *Molecular and Cellular Biochemistry* 39: 369-405, 1981.

Garcia-Munoz, M., Nicolaou, N.M., Tulloch, I.F., Wright, A.K. and Arbuthnot, G.W. Striato nigral fibres feedback loop or out put pathway? *Nature*, 265:363-365, 1977.

Garcia-Montano, M.V. y Prado-Alcala, R.A. *Memorias del XXX Congreso Mexicano de Ciencias Fisiologicas.* Xalapa-Veracruz, 1987.

Geffen, L.B., Jessell, T.M., Cuellio, A.C. and Iversen, L.L. Release of dopamine from dendrites in rat substantia nigra. *Nature*, 260: 258-260, 1976.

Giorgiueff, M.F., LeFloch, M.L., Glowinski, J. and Besson, M.J. Involvement of cholinergic presynaptic receptor of nicotinic and muscarinic types in the control of the spontaneous release of dopamine from striatal dopaminergic terminals in the rat. *J. Pharm. Exp. Ther.* 200: 535-544, 1977.

Giordano, M. and Prado-Alcala, R.A. Cholinergic blockade of the caudate nucleus and passive avoidance. Protection against retention deficits by increasing the value of the negative reinforcer. *Society for Neuroscience Abstract.* 10: 257, 1984.

Giordano Magda and Prado-Alcala, R.A. Retrograde amnesia induced by post-trial injection of atropine into the caudateputamen. Protective effect of the negative reinforcer. *Pharmacology. Biochemistry and Behavior.* 24: 905-909, 1986.

Girault, J.A., Speepinato, U., Savaki, H.E., Glowinski, J. and Besson, M.J. In vivo release of (3H) γ Aminobutyric acid in the rat neostriatum. I. Characterization and topographical heterogeneity of the effects of dopaminergic and cholinergic agents. *Neuroscience*, 19(4): 1101-1108, 1986.

Goddard, G.V., McIntyre, D.C. and Leach, C.K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.* 25: 295-330, 1969.

Goddard, G.V., and Douglas, R.M. Does the engram of kindling model the engram of normal long term memory? *J. Canad. Sci. Neurol.* 385-394, 1975.

Goldman, P.S., and Nauta, W.J.H. An intricately patterned prefronto-caudate projection in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 171: 369-386, 1977.

Goodman Gilman, A., Goodman, L.S. and Gilman, A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Panamericana, Argentina, 1981.

Grace, A.A., and Bunney, B.S. Nigral dopamine neurons: Intracellular recording and identification. *Science*, 210: 654-656, 1980a.

Grace, A.A., Hommer, D.W. and Bunney, B.S. Peripheral and striatal influences on nigral dopamine cells: mediation by reticulata neurons. *Brain Res. Bull.* 5: 105-109, 1980b.

Grace, A.A., and Bunney, B.S. Intracellular and

extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons: 1. Identification and characterization. *Neuroscience*, 10: 301-315, 1983a.

Grace, A.A., and Bunney, B.S. Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons: 2. action potential generating mechanisms and morphological correlates. *Neuroscience*, 10: 317-331, 1983b.

Grace, A.A., and Bunney, B.S. Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons: 3. Evidence for electrotonic coupling, *Neuroscience*, 10: 333-348, 1983c.

Grafe, M.R., Forno, L.S. and Eng, L.F. Immunocytochemical studies of substance P and Met-enkephalin in the basal ganglia and substantia nigra in Huntington's, Parkinson's and Alzheimer's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 44: 47-59, 1985.

Graybiel, A.M., and Ragsdale C.W. Fiber connections of the basal ganglia. *Prog Brain Res.* 51: 239-282, 1979.

Graybiel, A.M. The thalamo-cortical projection of the so-called-posterior nuclear group: A study with anterograde degeneration methods in the cat. *Brain Res.* 49: 229-244, 1973.

Graybiel, A.M. Direct and indirect precolic motor pathways of the brainstem. An autoradiographic in the cat. *J. Comp. Neurol.* 175: 37-38, 1977.

Graybiel, A.M., and Ragsdale, C.W. Striosomal organization of the caudate nucleus. I. Acetylcholinesterase histochemistry of the striatum in the cat, rhesus monkey and human being. *Neurosci Abstr.* 4: 44, 1978.

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

Graybiel, A.M., and Ragsdale, C.W. Biochemical anatomy of the striatum. In: Emson, P.C. (ed) *Chemical anatomy*. Raven Press, New York, 1983.

Grofova, I. and Rinvik, E. An experimental electron microscopic study on the striato nigral projection in the cat. *Exp. Brain Res.* 11: 249-262, 1970.

Groves, P.M., Wilson, CH.J., Young, S.J. and Rebec, G.V. Self inhibition by dopaminergic neurons. *Science*, 190: 522-529, 1975.

Groves, P.M., Fenster, G.A., Tepper, J.M., Nakamura, S. and Young, S.J. Changes in dopaminergic terminal excitability induced by amphetamine and haloperidol. *Brain Res.* 221: 425-431, 1981.

Guyenet, F., Agid, Y., Javoy, F., Beaujouan, J.C. and Glowinski, J. Action selective des neuroleptiques sur les neurones cholinergiques du neostriatum chez le rat. Antagonisme vis a vis de l'apomorphine, *C.R. Acad. Sci.(Paris)*, 276: 2679-2682, 1974a.

Guyenet, P., Agid, Y., Javoy, F., Beaujouan, J.C., Rossier, J. and Glowinski, J. Effects of dopaminergic receptor agonists and antagonists on the activity of the neostriatal cholinergic system. *Brain Res.* 84: 227-244, 1974b.

Guyenet, P.G., Beaujouan, J.C. and Glowinski, J. Ontogenesis of neostriatal cholinergic neurones in the rat and development of their sensitivity to neuroleptic drugs. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 288: 329-334, 1975.

Guyenet, P.G. and Aghajanian, G.K. Antidromic identification of dopaminergic and other output neurons of the rat substantia nigra. *Brain Res.* 150: 69-81, 1978.

Haber, S. and Elde, R. Correlation between met-enkephalin and substance P immunoreactivity in the primate globus pallidus. *Neuroscience*, 6: 1291-1298, 1981.

Haber, S.N. and Watson, S.J. The comparative distribution of enkephalin dynorphin and substance P in the human globus pallidus and basal forebrain. *Neuroscience* 14: 1011-1024, 1983.

Haber, S.N. Neurotransmitter in the human and nonhuman

primate basal ganglia. Human Neurobiol. 5: 159-168, 1986.

Harvey, J.A. Physiological and pharmacological analysis of behavior. In: Neuropsychology of aggression Plenum Publishing Corporation. Whalen, R.E. (ed). 125-147, 1981.

Hattori, T., Mc Geer, P.L., Fibiger, H.C. and Mc Geer, E.G. On the source of GABA containing terminals in the substantia nigra. Electron microscopic, autoradiographic and biochemical studies. Brain Res. 54: 103-114, 1973.

Hattori, T., Fibiger, H.C. and Mc Geer, P.L. Demonstration of a pallido-nigral projection innervating dopaminergic neurons. J. Comp. Neurol 162: 487-504, 1975.

Hattori, T., Singh, V.K., Mc Geer, E.G. and Mc Geer, P.L. Immunohistochemical localization of choline acetyltransferase containing neostriatal neurons and their relationship with dopaminergic synapses. Brain Res. 102: 164-173, 1976.

Haycock, J.W., Deadwyler, S.A., Sideroff, S.I. and Mc Baugh, J.L. Retrograde amnesia and cholinergic systems in the caudate-putamen complex and dorsal hippocampus of the rat. Experimental Neurology, 41: 201-203, 1973.

Hebb, C.G. and Silver, A. Choline acetylase in the central nervous system of man and some other mammals. J. Physiol. 134: 718-728, 1956.

Hebb, D.O. A textbook of psychology. Philadelphia: Saunders, 1958.

Heimer, L. and Wilson, R.D. The subcortical projections of the allocortex: Similarities in the neural associations of the hippocampus, the piriform cortex, and the neocortex. In Golgi Centennial Symposium, M. Scantini (Ed) Raven Press, New York, 177-193, 1975.

Hobson, J.A., Mc Carley, R.W. and Mc Kenna, T.M. Cellular evidence bearing on the pontine brainstem hypothesis of desynchronized sleep control. Prog. Neurobiol. 6: 280-376, 1976.

Jacobowitz, D.M. and Palkovits, M. Topographic atlas of catecholamine and acetylcholinesterase containing neurons in the rat brain. I. Forebrain (telencephalon,

Javoy, F., Euvrard, C., Herbet, A. and Glowinski, J. Involvement of the dopamine nigrostriatal system in the microtoxin effect on striatal acetylcholine levels. *Brain Research*, 126: 382-386, 1977.

Johnston, G.A.R. and Allan, R.D. GABA agonist Neuropharmacology, 23: 831-832, 1984.

Jones, E.G., Coulter, J.D., Burton, H. and Porter, R. Cells of origins and terminal distribution of corticostriatal fibers arising in the sensorymotor cortex of monkeys. *J. Comp. Neurol.* 173: 53-80, 1977.

Jouvet, M. The role of monoaminergic neurons in the regulation and function of sleep. In: *Basic sleep mechanism*. Petre-Quadens, O. and Scleg, J.D. (Ed) Academic Press. New York and London. 207-232, 1974.

Jung, R. and Hassler, R. The extrapyramidal motor system. In *Handbook of Physiology. Neurophysiology*, Sec.1, vol. III Chapter xxxv. American Physiological Society, Washington, 1960.

Kalil, K. Patch like termination of thalamic fibers in the putamen of the rhesus monkey: An autoradiographic study. *Brain Res.* 140: 333-339, 1978.

Kandel, E.R. and Schwartz, J.H., *Principles of Neural Sciences*. Elsevier North Holland, U.S.A. 1985.

Katz, B. *Nerve, Muscle and Synapse*. Mc Graw Hill, New York, 1966.

Kemp, J.M. and Powell, T.P.S. The corticostriate projection in the monkey. *Brain*, 93: 525-546, 1970.

Kemp, J.M. and Powell, T.P.S. The structure of the caudate nucleus of the cat: light and electron microscopic. *Phil. Trans. B.* 262: 383-401, 1971a.

Kemp, J.M. and Fowell, T.P.S. The site of termination of afferent fibers in the caudate nucleus. *Phil. Trans B.* 262: 413-427, 1971b.

Kemp, J.M. and Powell, T.P.S. The connexions of the striatum and globus pallidus: Synthesis and speculation. Phil. Trans. B. 262: 441-457, 1971c.

Khachaturian, H., Lewis, M.E., Haber, S.N., Akil, H. and Watson, S. Proopiomelanocortin peptide immunocytochemistry in Rhesus Monkey brain. Brain Res. Bull. 13: 785-800, 1984.

Kim, J.B., Bak, I.J., Hessler, R. and Okada, Y. Role of gamma-aminobutyric acid (GABA) in the extrapyramidal motor system 2. Some evidence for the existence of a type of GABA-rich strionigral neurons. Exp. Brain Res. 14: 95-104, 1971.

Kim, R., Nakano, K., Jayaraman, A and Carpenter, M.B. Projections of the globus pallidus and adjacent structures: An autoradiographic study in the monkey. J. Comp. Neurol. 169: 263-290, 1976a.

Kim, H.J. and Routtenberg, A. Retention disruption following post-trial picrotoxin injection into the substantia nigra. Brain Res. 113: 620-625, 1976b.

Kisura, H., Mc Geer, P.L., Peng, F. and Mc Geer, E.B. Choline acetyltransferase-containing neurons in rodent brain demonstrated by immunocytochemistry. Science, 208: 1057-1059, 1980.

Kirkby, R.J. and Polger, B. Active avoidance in the laboratory rat following of the dorsal or ventral caudate nucleus. Physiological Psychology. 2: 301-306, 1974.

Kital, S.T., Koosis, J.D. and Wood, J. Origin and characteristic of the cortico-caudate efferents: An anatomical and electrophysiological study. Brain Res. 118: 137-141, 1976.

Koelle, G.B. The histochemical localization of cholinesterase in the central nervous system of the rat. J. Comp. Neurol. 100: 201-236, 1954.

Konorski, J. Conditioned reflexes and neuron organization. Londres: Cambridge Univ. Press., 1948.

Korf, J., Grasdijk, L. and Westerink, B.H.C. Effects

of electrical stimulation of the nigrostriatal pathway of the rat on dopamine metabolism, *J. Neurochem.* 26: 579-584, 1976.

Korf, J., Ziekman, M. and Westerink, B.H.C. Metabolism of dopamine in the substantia nigra after antidromic activation. *Brain Res.* 120: 184-187, 1977.

Krnjevic, K. Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates. *Physiol. Rev.* 54: 418-540, 1974.

Kunzle, H. An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 y 9) in macaca fascicularis. *Brain Behav. Evol.* 15: 185-234, 1978.

Kunzle, H. Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. *Brain Res.* 88: 195-210, 1975.

Ladinsky, H., Consolo, S., Bianchi, S. and Jori, A. Increase in striatal acetylcholine by picrotoxin in the rat: Evidence for a GABA ergic-dopaminergic-cholinergic link. *Brain Res.* 108: 351-361, 1976.

Laguna Pina, J. *Bioquimica. La Prensa Medica Mexicana, S.A. Mexico, 1981.*

Lehman, J. and Fibiger, H.C. Acetylcholinesterase and the cholinergic neuron. *Life Sci.* 25: 1939-1947, 1979.

Lehman, J. and Langer, S.Z. The striatal cholinergic interneuron: Synaptic target of dopaminergic terminals?. *Neuroscience*, 10: 1105-1120, 1983.

Levey, A.I., Wainer, B.H., Mufson, E.J. and Mesulam, M.M. Localization of choline acetyltransferase and acetylcholinesterase in the rat. *Neuroscience*, 9: 19-21, 1983.

Lindvall, O. and Bjorklund, A. Dopamine and norepinephrine containing neurons systems: Their anatomy in the rat brain. In *Chemical Neuroanatomy* Emson, P.C. (ed) Raven Press, New York, 1984.

Lloyd, K.G. Neurotransmitter interactions related to

central dopamine neurons. In Youdim, M.B.H., Lovenberg, W., Sharnan, D.F. and Lagnado, J.R. (Eds) *Essay in Neurochemistry and Neuropharmacology*. 3: 131-207, 1978.

Lashley, K.S. Studies of cerebral function in learning. V The retention of motor habits after destruction of the so-called motor areas in primates. *Arch. Neurol. Psychiatr* 12: 249-276, 1924.

Macdonald, R.L. and Barker, J.L. Enhancement of GABA-mediated postsynaptic inhibition in cultured mammalian spinal cords neurons: a common mode of anticonvulsant action. *Brain Res.* 167: 323-336, 1979.

Mac Intosh, F.C. The distribution of acetylcholine in the peripheral and central nervous system. *J. Physiol.* 99: 436-442, 1941.

Manter, J.T. *Neuroanatomia y Neurofisiologia Clinica Ed. Interamericana, S.A., Mexico*, 1960.

Mauborgne, A., Javoy-Agid, F., Legrand, J.G., Agid, Y. and Cesselin, F. Decrease of substance P-like immunoreactivity in the substantia nigra and pallidum of Parkinsonian brain. *Brain Res.* 268: 167-170, 1983.

Mechler, W.R. and Nauta, W.J.H. Connections of the basal ganglia and of the cerebellum. *Confin. Neurol. (Basel)*, 36: 205-222, 1974.

Mc Geer, P.L., Mc Geer, E.G., Fibiger, H.C. and Wickson, V. Neostriatal choline acetylase and cholinesterase following selective brain lesions. *Brain Res.* 35: 308-314, 1971.

Mc Geer, P.L. and Mc Geer, E.G. Evidence for glutamic acid decarboxylase-containing interneurons in the neostriatum. *Brain Res.* 91: 331-335, 1975.

Mohs, R.C., Davis, K.L. and Levy, M.I. Partial reversal of anticholinergic amnesia by choline chloride. *Life Sciences*, 29: 1317-1323, 1981.

Moon Edley, S., Graybiel, A.M. and Ragsdale, C.W. Striosomal organization of the caudate nucleus. II Evidence that neurons in the striatum are grouped in highly branched

mosaics. *Neurosci. Abstr.* 4-47, 1978.

Morgagne, P.J. and Stern, W.C. Theoretical view of REM sleep function: Maintenance of catecholamine systems in the Central Nervous System. *Behavioral Biology*, 11: 1-32, 1974.

Moroni, F., Peralta, E., Cheney, D.L. and Costa, E. On the regulation of γ aminobutyric acid turnover in the nucleus caudatus, globus pallidus and substantia nigra of the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 207: B70-B77, 1978.

Moroni, F., Peralta, E. and Costa E. Turnover rates of GABA in striatal structures: Regulation and pharmacological implications. In *GABA-Neurotransmitters, Pharmacological and Pharmacological Aspects.* (Krogsgaard-Larsen, P., Schmel-Kruger, J. and Kofod, H. eds). Academic Press, New York, pp 95, 1979.

Mountcastle, V.B., *Medical Physiology.* The C.V. Mosby Company (Volume 1) U.S.A. 1974.

Nakamura, S., Iwatsubo, K., Tsui, C.T. and Iwama, K. Neuronal activity of the substantia nigra (pars compacta) after injection of kainic acid into the caudate nucleus. *Exp. Neurol.* 66: 682-691, 1979.

Nauta, W.J.H. and Mehler, W.R. Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Res* 11: 3-42, 1966.

Nauta, W.J.H. and Domick, V.B. Crossroad of limbic and striatal circuitry: Hypothalamo-nigral connections. In *Limbic Mechanisms,* Livingston, K.E. and Hornykiewicz, O. (Eds) 75-93, 1978.

Neill, D.B. and Grossman, S.P. Behavioral effects of lesions on cholinergic blockade of the dorsal and ventral caudate of rats. *Journal of comparative and Physiological Psychological*, 71: 311-317, 1970.

Nicoll, R.A. Selective actions of barbiturates on synaptic transmission. In: Lipton, M.A., DiMascio, A. and Killam, K.F. (eds). *Psychopharmacology: A generation of progress.* Raven Press, New York, 1337-1348, 1978.

Nobin, A. and Bjorklund, A. Topography of the monoamine neuron systems in the human brain as revealed in

fetuses. *Acta Physiol. Scand.* 88 (Suppl.388) 1-40 1973.

Obata, K. and Yoshida M. Caudate evoked inhibition and actions of GABA and other substances on cat pallidal neurons. *Brain Res.* 44: 455-459, 1973.

Olszewski, J. and Baxter, D. *Cytoarchitecture of the human stem.* Lippincott, Philadelphia, 1954.

Olson, L., Seiger, A. and Fuxe, K. Heterogeneity of striatal and limbic dopamine innervation: Highly fluorescent island in developing and adult rats. *Brain Res.* 44: 283-288, 1972.

Olsen, R.W. GABA- benzodiazepine-barbiturate receptor interactions. *J. Neurochem.* 37: 1-13, 1981.

Olsen, R.W. Drug interactions at the GABA receptor-ionophore complex. *Ann Rev. Pharmacol. Toxicol.* 22: 245-277, 1982.

Papez, J.W. A summary of fiber connections of the basal ganglia with each other and with other portions of the brain. In: *The diseases of the basal ganglia*, Putnam, T.J., Frantz, A.M. and Ranson, S.W. (Eds), William and Wilkins, Baltimore, Md, 21-68, 1941.

Pasik, P., Pasik, T., Holstein G.R. and Saavedra, J.P. Serotonergic innervation of the monkey basal ganglia: An immunocytochemical, light and electron microscopy study. *Int McKensie J.S., Kenn R.E., Wilcock L.N. (eds) The basal ganglia.* Plenum Press, New York 115-129, 1984a.

Pasik, P., Pasik, T., Pecci-Saavedra, J., Holstein, G.R. and Yahr, M.D. Serotonin in pallidal neurons circuit: An immunocytochemical study in monkeys. *Adv. Neurol.* 40: 63-76, 1984b.

Pauling, P. The shapes of cholinergic molecules. In *Wasse P.D. (ed), Cholinergic Mechanisms.* New York: Raven Press, 241-249, 1974.

Pavlov, I.P., Schiermann, A.L. y Kormilov, K.N. *Psicologia Reflexologica.* Paidós, 10-42 Argentina. 1963.

Pavlov, I. Conditioned reflexes. New York: Oxford Univ. Press, 1927.

Pellegrino, L.J. Pellegrino, A.B., Cushman A.J. A stereotaxic atlas of the rat brain. New York: Plenum Press, 1979.

Penney, J.B. and Young, A.B. Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. Ann Rev. Neurosc. 6: 73-94, 1983.

Perry, T.L., Berry, K., Hansen, S., Diamond, S. Mok, C. Regional distribution of amino acids in human brain obtained at autopsy. J. Neurochem. 18: 513-519, 1971.

Polc, P., Bonetti, E., Schaffner, R. and Haefely, W. A three state model of the benzodiazepine receptor explains the interactions between the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788, Benzodiazepine, B-carbolines, and phenobarbitone. Archives of Pharmacology, 321: 260-264, 1982.

Prado-Alcala, R.A., Grinberg, I.J., Alvarez-Leefmans F.J., Gomez, A., Singer S. and Brust-Carmona, M. A possible caudate-cholinergic mechanism in two instrumental conditioned responses. Psychopharmacologia, 26: 339-346, 1972.

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

Prado-Alcala, R.A., Bermudez-Rattoni, F., Velasquez-Martinez, D.N. and Bacha, M.G. Cholinergic blockade of the caudate nucleus and spatial alternation performance in rats: Overtraining induced protection against behavioral deficits. Life Sci. 23: 889-896, 1978a.

Prado-Alcala, R.A., Bermudez-Rattoni, F., Velasquez-Martinez, D.N. and Bacha, M.G. Cholinergic blockade of the caudate nucleus and spatial alternation performance in rats: Overtraining induced protection against behavioral deficits. Life Sci. 23: 889-896, 1978b.

Prado-Alcala, R.A. and Cobos-Zapain, G.G. Improvement of learned behavior through cholinergic stimulation of the caudate nucleus. Neuroscience Letters,

14: 253-258, 1979a.

Prado-Alcala, R.A. and Cobos-Zaplan, B.B. In interference with caudate nucleus activity by potassium chloride. Evidence for a "moving" engram. Brain Res. 172: 577-583, 1979b.

Prado-Alcala, R.A., Cruz-Morales, S.E. and Lopez Miro, F.A. Differential effects of cholinergic blockade of anterior and posterior caudate nucleus on avoidance behaviors. Neuroscience Letters, 18: 339-345, 1980a.

Prado-Alcala, R.A., Kaufmann, P. and Moscona, R. Scopolamine and KCI injections into the caudate putamen. Overtraining-induced protection against deficits of learning. Pharmacol. Biochemistry Behav. 12: 249-253, 1980b.

Prado-Alcala, R.A., Signoret, L., and Figueroa, M. Time dependant retention deficits induced by post-training injections of atropine into the caudate nucleus. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 15: 633-636, 1981.

Prado-Alcala, R.A., Signoret-Edward, L., Figueroa, M., Giordano, M. and Barrientos, M.A. Posttrial injection of atropine into caudate nucleus interferes with long term but not with short time retention of passive avoidance. Behavioral and Neural Biology, 42: 81-84, 1984a.

Prado-Alcala, R.A., Cepeda, G., Verduzco, L. Jimenez, A. and Vargas-Ortega, E. Effects of cholinergic stimulation of the caudate nucleus on active avoidance. Neuroscience Letters, 51: 31-36, 1984b.

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

Prado-Alcala, R.A., Fernandez-Bamblancat, M. and Solodkin Herrera, M. Injections of atropine into the caudate nucleus impair the acquisition and the maintenance of passive avoidance. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 22: 243-247, 1985b.

Precht, W. and Yoshida, M. Blockage of caudate evoked inhibition of neurons in the substantia nigra by picrotoxin. Brain Research, 32: 229-233, 1971.

Potegal, M. Role of the caudate nucleus in spatial

orientation of rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 69: 756-764, 1969.

Powell, T.P.S. and Cowan, W.M. The interpretation of the degenerative changes in the intralaminar nuclei of the thalamus. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30: 140-153, 1967.

Racagni, G., Cheney, D.L., Trabucchi, M., Wang, C. and Costa, E. Measurement of acetylcholine turnover rate in discrete areas of rat brain. Life Sciences, 15: 1961-1975, 1974.

Raisman, G., Cowan, W.M. and Powell, T.P.S. An experimental analysis of the efferent projection of the hippocampus. Brain, 89: 83-108, 1966.

Ramon y Cajal, S. Les preuves objectives de l' unite anatomique des cellules nerveuses. Trab. Lab. Invest. biol. Univ. Madr., 1934, 29, 1-37 (Traduccion al frances: Purkiss, M.V. y Fox, C.A., Madrid: Instituto "Ramon y Cajal", 1954).

Ranck, J.B. Extracellular stimulation. In: Electrophysiological Techniques: Short Course, Soc. Neurosci. Atlanta, G.A. 1-66, 1979.

Ranson, S.W., Ranson Jr., S.W. and Ranson M. Fiber connections of the corpus striatum as seen in Marchi preparations. Arch Neurol. Psychiat. 46: 230-249, 1941.

Ribak, C.E., Vaughn, J.E., Saito, K., Barber, K. and Roberts, E., Immunocytochemical localization of glutamate decarboxylase in rat substantia nigra. Brain Res. 116: 287-298, 1976.

Ribak, C.E. Immunocytochemical localization of glutamic acid decarboxylase (GAD) in the rat corpus striatum. Anat. Rec. 190: S21, 1978.

Romelspacher, H. and Kuhar, M.J. Effects of electrical stimulation on acetylcholine levels in central cholinergic nerve terminal. Life Science, 1974.

Royce, G.J. Autoradiographic evidence for a discontinuous projection to the caudate nucleus from the centromedian nucleus in the cat. Brain Res. 146: 145-150, 1978.

Samanin, R., Qualtrone, A., Peri, G., Ladinsky, H. and Consolo, B. Evidence of and interaction between serotonergic and cholinergic neurons in the corpus striatum and hippocampus of the rat brain. Brain. Res. 151: 73-82, 1978.

Sandberg, K., Hanin, I., Fisher, A. and Coyle, J.T. Selective cholinergic neurotoxins: AF64A's effects in rat striatum. *Brain Res.* 293: 49-55, 1984.

Scarnati, E., Forchetti, C., Ciancarelli, G., Pacitti, C. and Agnoli, A. Responsiveness of nigral neurons to the stimulation of striatal dopaminergic receptors in the rat. *Life Sci.* 26: 1203-1209, 1980.

Schildkraut, J.J. Estado actual de la hipótesis catecolaminérgica de los trastornos afectivos. In: *Psicofarmacología. A los treinta años de progreso.* Lipton, M.A., DiMascio, A. and Killam, K.F. (eds), Revolucionaria. Cuba, 1327-1337, 1982.

Schanberg, S.M., Breese, G.R., Schildkraut, J.J., Gordon, E.K., Kopin, I.J. 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol sulfate in brain and cerebrospinal fluid. *Biochem. Pharmacol.* 17: 2006-2008, 1968.

Scheel-Kruger, J., Magelund, A.G., Olinas, M., Przewlocka, B. and Christenson, A.V. Behavioral function of GABA in basal ganglia and limbic system. *Brain Research Bulletin* 5 (suppl 2): 261-267, 1980.

Sherman, K.A., Hanin, I. and Zigmond, M.J. The effect of neuroleptics on acetylcholine concentration and choline uptake in striatum. Implications for regulation of acetylcholine metabolism. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 206: 677-686, 1978.

Shoji, S., Matsumoto, A., Watabe, S. and Ishikawa, K. GABAergic neurons and formation of long-term memory. *Symposium: Biochemistry and Pharmacology of memory. XXIII Congreso Internacional de Psicología.* Acapulco. Vol.1: 132, 1983.

Siegel, G.J. *Basic Neurochemistry.* Little, Brown and Company Boston, 1981.

Skerritt, J.H., Willow, M. and Johnston, G.A.R. Diazepam enhancement of low affinity GABA binding to rat brain membranes. *Neurosci. Lett.* 29: 63-66, 1982.

Spelmann, R., Norcross, K. and Grimmer, E.J. GABA in the caudate nucleus: A possible synaptic transmitter of interneurons. *Experimentia* 33: 623-624, 1977

Spelmann R. and Norcross K. Microiontophoretic study of the GABA receptor in the feline caudate nucleus. *Brain Res.* 219: 345-353, 1981.

Spokes, E.G.S., Garrett, N.J. and Iversen, L.L. Differential effects of agonist status on measurements of GABA

and glutamate decarboxylase in human post-mortem brain tissue from control and Huntington's chorea subjects. *J. Neurochem.* 33: 773-778, 1979.

Stoof, J.C., Den Breejen, E.J.S. and Mulder, A.H. GABA modulates the release of dopamine and acetylcholine from caudate nucleus slices. *European Journal of Pharmacology.* 57: 35-42, 1979.

Studler, J.M., Javoy-Agid, F., Cesselin, F., Legrand, J.C. and Agid, Y. CCK-B-immunoreactivity distribution in human brain: Selective decrease in the substantia nigra from Parkinsonian patients. *Brain Res.* 243: 176-179, 1982.

Supavilai, P., Mannonen, A. and Karobath, M. Modulation of GABA binding sites by CNS depressants and CNS convulsants. *Neurochem Int.* 4: 259-268, 1982.

Taqet, H., Javoy-Agid, F., Hamon, M., Legrand J.G., Agid, Y. and Cesselin, F. Parkinson's disease affects differently Met 5- and Leu 5-enkephalin in the human brain. *Brain Res.* 280: 379-382, 1983.

Takeuchi, H., Young, B.J. and Groves, P.M. Dopaminergic terminal excitability following arrival of the nerve impulse: The influence of amphetamine and haloperidol. *Brain Res.* 245: 47-56, 1982.

Tellez-Villagra, C., Vazquez, F., De La Mora P. and Brust-Carmona H. Modification of motor activity, passive avoidance conditioning and evoked potentials by microinjections of strychnine in both caudate nuclei in cats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 14: 193-199, 1980.

Tenovou, O., Rinne, U.K. and Viljanen, M.K. Substance P immunoreactivity in the post-mortem Parkinsonian brain. *Brain Res.* 303: 113-116, 1984.

Thierry, A.M., Stinus, L., Blanc, G. and Glowinski, J. Some evidence for the existence of dopaminergic neurons in the rat cortex. *Brain Res.* 50: 230-234, 1973.

Thierry, A.M., Blanc, G., Sobel, A., Stinus, L. and Glowinski, J. Dopaminergic terminals in the rat cortex. *Science*, 182: 499-501, 1983.

Tulloch, I.F., Arbuthnott, G.W., Wright, A.K. Garcia Munoz, M. and Nicolaou, N.M. The striato nigral fibres and the feedback control of dopamine metabolism. *Psychological Medicine*, B1: 471-482, 1978.

Ungerstedt, U. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand.* 267: 1-48, 1971.

Vazquez, F., Tellez, C., De La Mora, P. and Brust-Carmona, H. Modification of motor activity, passive avoidance conditioning and evoked potentials by microinjections of picrotoxin in both caudate nuclei in cats. *Pharmac. Biochem. Behav.* 11: 499-503, 1979.

Webster, K.E. Cortico striate interrelations in the albino rat. *J. Anat.* 95: 532-540, 1961.

Wester P., Hardy, J.A., Marcusson, J., Nyberg, P. and Winblad, B. Serotonin concentrations in normal aging human brains: Relation to serotonin receptors. *Neurobiol. Aging*, 5: 199-203, 1984.

Wilson, CH. J., Young, B.J. and Groves, P.M. Statistical properties of neuronal spikes trains in the substantia nigra: cell types and their interactions. *Brain Res.* 136: 243-260, 1977.

Wilson, Ch.J., Fenster, G.A., Young, B.J. and Groves, P.M. Haloperidol-induced alteration of post firing inhibition in dopaminergic neurons in rat substantia nigra. *Brain* 179: 165-170, 1979.

Winocur, G. and Mills, J.A. Effects of caudate lesions on avoidance behavior in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 68: 522-557, 1969.

Winocur, G. and Mills, J.A. The caudate nucleus and active avoidance: Reply to Kirkby. *Psychonomic Science*. 18: 270, 1970.

Winocur, G. Functional dissociation within the caudate nucleus of rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 86: 432-439, 1974.

Wise, S.P. and Jones, E.O. Cells of origin and terminal distribution of descending projections of the rat somatic sensory cortex. *J. Comp. Neurol.* 175: 129-158, 1977.

Wu, J.Y. Purification, characterization and kinetic studies of GAD and GABA-T from mouse brain. In Roberts E., Chase, T. N. and Tower, D.B. (eds). *GABA in Nervous System Function*. New York: Raven Press, 7-60, 1976.

Yeterian, E.H. and Van Hoesen, G.W. Cortico striate projections in the rhesus monkey: The organization of certain cortico-caudate connections *Brain Res.* 139: 43-63, 1978.

Yoshida, M. and Precht. Monosynaptic inhibition of neurons of the substantia nigra by caudate-nigral fibers. *Brain Res.* 32: 225-229, 1971.

Young, A.B., Penney, J.B., Dauth, G.W., Bromberg, M.B.

and Gilman, S. Glutamate or aspartate as a possible neurotransmitter of cerebral corticofugal fiber in the monkey. Neurology 33: 1513-1516, 1983.