

11261
2ej
2

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

"Los antagonistas del GABA interfieren en la ejecución de un
aprendizaje motor de prevención pasiva."

Tesis que presenta:

Psicol. María Eugenia Chávez Martínez.

Para Obtener el grado de:

Maestría en Ciencias Biomédicas.

(Area Fisiología).

1988.

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

I. RESUMEN	5
II. ABSTRACT	6
III. INTRODUCCION	7
1.- El aprendizaje (características generales)	7
2.- El cuerpo estriado (Anatomía, Histología, Conexiones, Neuroquímica, Funciones)	13
3.- Participación del cuerpo estriado en procesos de aprendizaje. Experimentos de bloqueo de la actividad eléctrica, química, etc.	26
3.1 Enfoque Neuroquímico	30
a.- actividad colinérgica	30
b.- actividad dopaminérgica	35
c.- actividad gabaérgica.....	40
3.2 El circuito nigroestriatal y su relación con el aprendizaje de prevención pasiva	48
IV. HIPOTESIS DE TRABAJO	52
1.- Antecedentes relevantes	52
2.- Hipótesis.....	59
V. EXPERIMENTO I	60
Material y Método	60
1.- Sujetos	60
2.- Aparatos.....	60
3.- Procedimiento.....	61
4.- Estadística.....	63
5.- Resultados.....	63
6.- Discusión.....	66
VI. EXPERIMENTO II	69
Material y Método	69
1.- Sujetos	69
2.- Cirugía	70
3.- Tratamientos	71
4.- Grupos.....	72
5.- Histología.....	72
6.- Resultados.....	72
7.- Discusión.....	85
VII. BIBLIOGRAFIA	95

I. RESUMEN

Existe una gran cantidad de evidencias que apoyan la hipótesis de que la actividad colinérgica del estriado (ES) participa en el desarrollo de procesos mnémicos. En esta estructura se establecen conexiones sinápticas entre neuronas colinérgicas y GABAérgicas; éstas últimas representan aproximadamente un 95% de la población celular del ES. En consecuencia, el objetivo del presente trabajo fue determinar si el GABA participa en aquellos procesos. En el primer experimento se determinó la intensidad mínima de estímulo nociceptivo necesaria para la adquisición de un condicionamiento de prevención pasiva, para así determinar la intensidad que se aplicaría en los experimentos subsecuentes. Cada sujeto (ratas macho) se introdujo en el compartimiento de seguridad de una cámara de dos compartimientos, durante 10 segundos, al término de los cuales se abrió una puerta que los separa y se midió la latencia con la que pasó al compartimiento de castigo, en donde recibió un choque eléctrico de 0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 o 1.0 mA durante cinco segundos. Veinticuatro horas después se midió, de nuevo, la latencia para pasar al compartimiento de castigo (retención). Se encontró que todos los grupos de animales aprendieron la tarea de prevención, excepto aquel que recibió 0 mA. En el segundo experimento se implantaron cánulas, bilateralmente, en el ES antero-dorsal (ESD) o ventral (ESV) o en la corteza cerebral parietal (CTZ) en grupos independientes de ratas. Seis a ocho días después, se les entrenó con 0.2 mA y dos minutos después de dicho entrenamiento se les microinyectó picrotoxina (PXT) en el ESD (0.062, 0.050 o 1.00 ug). En la prueba de retención a las 24 horas, se registró un efecto dosis-dependiente, entre las dosis de 0.062 y 0.50 ($P < 0.005$). En los casos en los que se administró la PXT en el ESV (0.25 o 1.00 ug), la retención se redujo en forma significativa respecto de los controles intacto e inyectado en la CTZ (1.00 ug). Por otra parte, con respecto al otro antagonista del GABA, la bicuculina (BIC), administrado en el ESV (0.25 o 1.00 ug) provocó un efecto dosis-dependiente sobre la retención, es decir, a mayor dosis menor retención ($P < 0.02$) en la prueba de 24 horas. La ejecución de estos dos grupos tratados con BIC, fue significativamente diferente de la de los controles integros entrenados con 0 o con 200 μ A. En conclusión, estos resultados apoyan la hipótesis de que los sistemas GABAérgicos estriatales participan en el proceso de consolidación de la memoria.

II. ABSTRACT

There is a considerable amount of evidence supporting the hypothesis that cholinergic activity of the striatum (S) is involved in mnemonic processes. There are synaptic connections between GABAergic and cholinergic neurons in this structure. Therefore, the aim of this work was to determine whether GABA participates in those processes. In the first experiment the least intensity of footshock necessary for the acquisition of passive avoidance conditioning was determined, in order to decide which intensity would be used in subsequent experiments. Each animal (male rats) was put inside the safety compartment of a two-compartment box for 10 seconds, after which the door between compartments was opened and the latency to cross with all four paws to the shock compartment was measured. Once in this compartment a footshock of 0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 or 1.0 mA was delivered for five seconds. Twenty-four hours later the latency to cross to the shock compartment was measured again (retention). It was found that all groups of animals learned the passive avoidance response, except the one that received 0 mA. In the second experiment cannulae were implanted, bilaterally, in the antero-dorsal striatum (DS), or in the ventral-anterior striatum (VS), or in the parietal cortex (CTX) of independent groups of rats. Six to eight days later, all rats were trained with a footshock of .2 mA, and injected two minutes later with picrotoxin (PXT) or bicuculine (BIC). The PXT injected into the DS (0.062, 0.50 or 1.00 ug) had a dose-dependent effect (0.062 v.s. 0.50, $P < 0.0015$; 0.50 v.s. 1.00, $P < 0.005$). With respect to PXT injected in VS (0.25 or 0.50 ug), retention was significantly reduced as compared with unimplanted and saline-treated rats (P 's < 0.05). Regarding BIC application to DS (0.25 or 1.0 ug), retention fell below that of unimplanted and saline groups (P 's < 0.05). When injected in VS, BIC had a dose-dependent effect ($P < 0.05$), i. e., higher doses produced a greater retention deficit. The results of this study give strong support to the hypothesis that striatal GABAergic activity is involved in memory consolidation processes.

III. INTRODUCCION

III.1. EL APRENDIZAJE (características generales)

La recepción y percepción de la información ambiental, el almacenamiento y la recuperación de la misma son algunas de las funciones de la estructura más compleja que existe, el cerebro. Estas funciones, resultado de la actividad de algunos de los circuitos neuronales, permiten al hombre adaptar su conducta al medio que le rodea y como consecuencia, le permiten sobrevivir.

Al adaptarse al medio ambiente, el hombre modifica su conducta a través de la experiencia, lo que acontece a lo largo de toda su vida. Tales modificaciones conductuales constituyen el aprendizaje. La capacidad humana para aprender, es verdaderamente notable, por ello, el hombre mismo no deja de admirarse constantemente tanto de su propia capacidad, como de la observada en otras especies del reino animal.

Las características del aprendizaje son admirables y representan un fuerte enigma que induce al hombre a estudiarlas. Tal situación podría definirse como la comprensión del hombre por el hombre mismo. Aptitudes como el aprendizaje, permiten efectuar la integración de la información aferente necesaria que conduce a lo que considero, es una de las más elevadas actividades que le han sido otorgadas al hombre, la capacidad para CREAR.

Crear o generar conocimientos nuevos, implica todo un proceso cognoscitivo elevado que surge, por ejemplo, durante

la inspiración necesaria para escribir un poema, o una obra musical, o en el extremo de los ejemplos, el proceso creativo que se presenta cuando gracias al conjunto integrado de antecedentes en un área dada del conocimiento, fue posible crear algo como la teoría de la relatividad. O, en otro nivel la elaboración de una hipótesis de investigación.

¿Cómo funciona el cerebro del hombre cuando se encuentra procesando estas conceptualizaciones complejas?. Contestar una pregunta de esta índole quizá solo sea posible cuando la ciencia descifre el funcionamiento de cada uno de los diferentes sistemas del cerebro. Esto, en términos de sus mecanismos funcionales, y de la interacción de estos con sus bases tanto físicas, como bioquímicas y farmacológicas, entre otras.

Uno de estos aspectos, el neuroquímico está relacionado con el número, tipo y características de las sustancias neurotransmisoras presentes en los circuitos neuronales, los cuales se activan durante los diferentes aspectos del comportamiento de los seres vivos, por ejemplo, en el aprendizaje. Quizá el mismo aprendizaje es un poderoso motivo que induce al hombre a contestarse una serie de preguntas tales como: ¿A qué parte del cerebro llega la información aprendida?. ¿De qué depende que algunas cosas se recuerden tan fácilmente y otras no?. ¿Porqué algunas personas tienen tan buena memoria?.

Con el propósito de intensificar el conocimiento de algunos aspectos sobre los mecanismos neuronales involucrados

en el aprendizaje y la memoria, surgió el presente trabajo experimental, el cual consiste en el estudio de uno de los dos tipos de memoria que de acuerdo con Hebb existen: de corto y de largo plazo.

En este contexto, la memoria de corto plazo permite recordar sucesos inmediatos, como por ej. series de números o letras, las placas de un coche o un número telefónico. Esta información que se emplea de inmediato, puede olvidarse en pocos minutos.

Probablemente, esta memoria breve, depende de las operaciones de circuitos neuronales que funcionan en vías complejas de reingreso en la corteza cerebral, como fué postulado por Eccles (1975), tal como se ilustra en forma esquemática en la figura 1.

Los puntos de esta figura son células nerviosas esquematizadas y dispuestas en acúmulos, con muchas líneas en paralelo, tal disposición recuerda a un tráfico por carreteras de carriles múltiples. A través de sus conexiones sinápticas, las neuronas trazan en el espacio y en el tiempo un trayecto que transmite la información. Tal información es recuperable por lo que según Lashley (1950), se trataría de un engrama dinámico. Sin embargo, este engrama no explica la memoria que se conserva aún después de que toda actividad eléctrica neuronal se ha suprimido, como ocurre durante estados de coma, después de un choque electroconvulsivo, durante la anestesia profunda o el frío intenso. A esta memoria se le caracteriza como de largo plazo. Tanto los reflejos condicionados como la

memoria de largo plazo en el hombre, sobreviven a todos estos tratamientos.

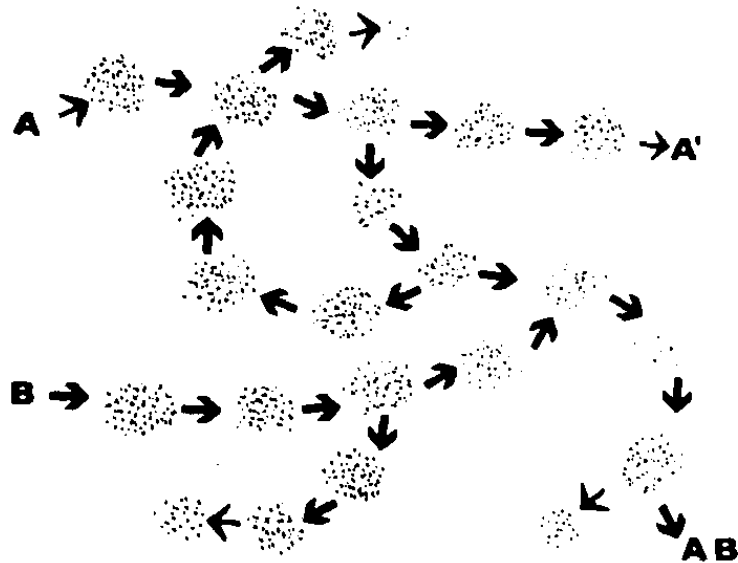


Fig. 1., Esquema propuesto por Eccles (1975) el cual explica la memoria de corto plazo. Esta dependería de las operaciones de circuitos neuronales que funcionan en vías complejas de reingreso en la corteza cerebral. Los puntos dispuestos en acúmulos representan células nerviosas, mientras que las flechas simbolizan impulsos en centenares de líneas en paralelo, constituyendo el modo de comunicación entre los acúmulos. Se señalan dos ingresos (A y B) y 2 salidas (A' y AB)

¿Cuál es el mecanismo neuronal que codifica esta memoria de largo plazo?. Según Lashley (1950), este mecanismo se basa en cambios estructurales que pueden ser leídos como un código, el cual expresa la operación neuronal del cerebro (Eccles 1975).

Eccles sugiere la existencia de un tipo de sinápsis en

algunas porciones del cerebro, principalmente el hipocampo que poseé sinapsis con 2 características especiales, estas son muy eficaces para responder a la estimulación intensa y sufren modificaciones estructurales importantes. Según este autor, estas sinápsis tienen a su cargo los fenómenos de aprendizaje y memoria. Así, autores como Bliss y Lomo (1970) observaron que la estimulación repetida de las células granulosas del hipocampo, desencadenó una potenciación posttetánica en las sinapsis excitadoras con las células granulosas. Este autor sugiere con base en estos hallazgos, que fenómenos del tipo de la potenciación posttetánica pudieran ser la expresión fisiológica del proceso de la memoria.

Existen datos morfológicos, los cuales muestran que la gran mayoría de sinapsis excitadoras para estas células, que se realizan sobre sus espinas dendríticas, muestran un crecimiento y una mayor ramificación, lo que origina un mayor número de sinapsis con el uso prolongado de las mismas. Es decir, esto correspondería a la presencia de cambios plásticos (fig 2).

Esta "hipertrofia sináptica" merece atención especial, ya que puede constituir la base estructural de la memoria de largo plazo. Si ocurriera que una serie de potenciales de acción con una activación espacio-temporal fuese una copia aproximada de la que tuvo lugar en una ocasión anterior, el sujeto manifestaría reconocerla. De acuerdo con Eccles (1975) en el cerebro de un animal con experiencia existe un número inmenso de engramas o conexiones

neuronales establecidas por hipertrofias sinápticas selectivas. De esta forma, la memoria de largo plazo consistirá en la activación de vías neuronales que se han vuelto eficaces a consecuencia del intenso uso sináptico.

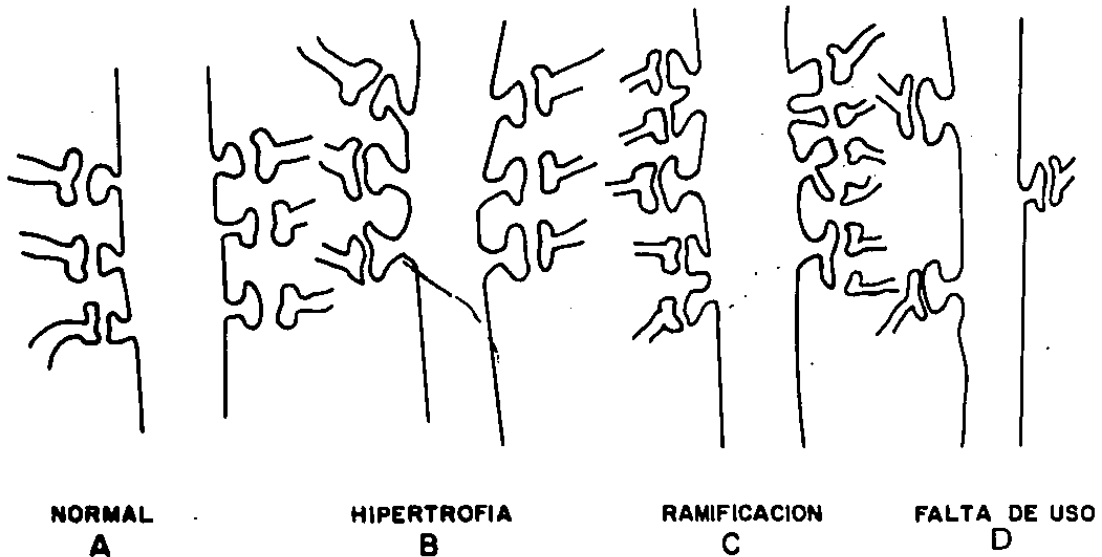


Fig. 2., Es probable que durante el aprendizaje ocurra un cambio estructural consistente en la hipertrofia de las espinas dendríticas, o bien, una mayor arborización y como consecuencia un mayor número de sinapsis espinosas, las cuales parecen ser las sinapsis modificables que intervienen en la memoria. De acuerdo con Szentagothai (1971) un mayor uso provocaría una hipertrofia de las espinas dendríticas. En contraste la falta de uso provocaría una involución de las mismas, como se representa en este esquema.

Es probable que el cambio estructural que se relaciona con las conexiones de las sinapsis modificables durante la memoria de largo plazo, este asociado con la liberación

de neurotransmisores de diversa naturaleza así como con modificaciones en el recambio y síntesis de los mismos.

Es justamente la participación de una sustancia transmisora en un posible circuito neuronal involucrado en la consolidación de la memoria de un aprendizaje motor, la materia de estudio de este trabajo.

III.2 EL CUERPO ESTRIADO

De acuerdo con las teorías clásicas, se sugiere que el aprendizaje motor depende de un circuito neuronal constituido por estructuras que forman parte del sistema extrapiramidal, tales como el núcleo caudado, la sustancia nigra, el globus palidus, y el núcleo subtalámico. Una de estas estructuras, el núcleo caudado, además de participar como regulador de la actividad motora (Deny-Brown y Yanagisawa, N. 1976), posiblemente participe en el análisis, almacenamiento e integración de la información aferente (Prado-Alcala, Gringberg-Zilberbaum, Alvarez-Laefmans y Brust-Carmona. 1973).

El caudado forma parte de los ganglios basales, que de acuerdo con los anatomistas (Graybiel y Cifton 1979) comprenden toda aquella sustancia gris del telencéfalo que no forma parte de la corteza cerebral; aunque frecuentemente se restringe este término sólo a los elementos del cuerpo estriado (caudado y núcleo lentiforme). También existe una división posterior de los ganglios basales en estriado (caudado-putamen) y núcleo lentiforme (putamen y

globus pallidus). Aunque quedarían fuera de esta división la sustancia nigra y el núcleo subtalámico, ya que no forman parte del telencéfalo.

En 1913 Wilson (citado por Divac, 1968) realizó probablemente la primera revisión del núcleo caudado. En tal trabajo, este autor menciona que desde hace 300 años se tiene conocimiento de la existencia de este núcleo, aunque sólo aproximadamente hace 150 años se le estudia experimentalmente.

En los mamíferos pequeños como los roedores, el caudado-putamen (CPU) o estriado (ES) constituye una masa única y grande que es traspasada por fibras de la cápsula interna. En los carnívoros y en los primates, el ES es bastante más grande y la cápsula interna forma una mancha de fibras, que no llega a separar completamente el caudado del putamen (Graybiel y Clifton 1979).

A pesar de estas diferencias entre especies, el tejido estriatal puede definirse por al menos 3 características, igualmente bien definidas en el núcleo caudado, el putamen, el CPU, o al estriado dorsal o ventral. En primer lugar, del 95 al 98 % de sus neuronas son de tamaño mediano (12-18 μm de diámetro) con una distribución homogénea. El porcentaje restante corresponde a neuronas gigantes (20 a 30 μm).

En segundo lugar, la histoquímica del estriado es única en el cerebro anterior; lo que es reconocido por la inervación masiva que poseen tanto el estriado dorsal como el ventral por las fibras que contienen dopamina y por las

concentraciones altas de colinesterasa que poseen.

En tercer lugar, el ES se distingue también por recibir prácticamente todas las aferencias del cuerpo estriado, las cuales a su vez provienen de múltiples sitios cerebrales. Sin embargo, sus proyecciones eferentes son muy limitadas, ya que éstas sólo se dirigen al globus pallidus y a la sustancia nigra (Graybiel y Clifton, 1979).

En general, toda la literatura relacionada al estriado sugiere que el CPU es tanto histológica como funcionalmente equipotencial. Tácitamente se ha considerado que la uniformidad histológica del CPU implica una uniformidad funcional. Aunque existen puntos de vista diferentes, por ejemplo Divac (1968) supone que el ES tiene las mismas funciones que la corteza, aunque no necesariamente idénticas cualitativa o cuantitativamente, sólo que en un nivel distinto, dependiendo dicho nivel de la posición de la especie en la escala evolutiva. La heterogeneidad funcional del estriado se observa también en estudios que relacionan la especificidad de sus diferentes regiones con distintos tipos y aspectos del aprendizaje motor (Divac, 1968).

Cabe recordar que el CPU también participa en la regulación de la postura y el movimiento, modulando el tono músculo-esquelético (Buchwald y cols, 1961), así como algunas funciones sensoriales (Brust-Carmona y cols, 1973), y posee además funciones de índole autónomo (Brust-Carmona y cols, 1971). Todo esto en un nivel de integración independiente de la corteza cerebral.

SISTEMAS AFERENTES Y EFERENTES DEL ESTRIADO Y SUS
NEUROTRANSMISORES.

SISTEMAS AFERENTES

El estriado se divide en una porción de entrada o striatum y una de salida o pallidum (Carpenter, 1976).

El conjunto más numeroso de fibras que llegan al ES lo constituyen las fibras provenientes de la corteza cerebral. Todas las regiones de la corteza cerebral proyectan al estriado dorsal. Recientemente se sugirió que lo mismo ocurre con el estriado ventral (Graybiel y Clifton, 1979).

Las proyecciones de la corteza cerebral al ES establecen una topografía o conjunto de subdivisiones regionales en el ES y sobre sus vías de salida. De acuerdo con Kemp y Powell (1971) todas las regiones del ES en el mono reciben entradas de más de un área cortical. Además, con excepción de la 2a región somático sensorial, todas las áreas corticales proyectan al ES (Graybiel y Clifton, 1979).

Esta proyección masiva de la corteza cerebral al estriado utiliza glutamato al menos en forma parcial y es excitatoria (Gale y Casu 1981). Sin embargo no existen aún métodos histoquímicos o inmuno-histoquímicos que permitan identificar las vías glutamatérgicas en el cerebro. Así como tampoco se ha identificado a un anatagonista específico para el glutamato. Por lo tanto aún se le considera como

un neurotransmisor putativo (McGeer, McGeer y Hattori, 1979).

Sin embargo, la aplicación microiontoforética de glutamato provoca una excitación inotrópica, mostrando que esta sustancia actúa abriendo compuertas iónicas, tal como lo hacen las sustancias transmisoras. El glutamato aumenta la conductancia al sodio de las membranas postsinápticas (McGeer y col., 1979). Además, existe para el glutamato una gran afinidad por parte de sistemas de recaptura, lo cual es característico de las sustancias transmisoras clásicas.

Si se lesionan ciertas vías en el cerebro, se produce una disminución de esta afinidad en los campos terminales. Divac (mencionado por McGeer y col., 1979) lesionó la vía cortico estriada y encontraron una disminución del 40 al 50 % en la afinidad para la recaptura del glutamato, en la fracción sinaptosomal del CPU ipsilateral. Aunque el glutamato y el aspartato tienen sistemas de recaptura de alta afinidad muy similares, existe una proporción de 6 a 1 del glutamato sobre el aspartato en relación al número de proyecciones al ES. Lo que sugiere que esta vía es glutamatérgica (McGeer y col., 1979). Las proyecciones glutamato-aspartato al ES provienen principalmente de las áreas neofrontal, piriforme y motora de la corteza cerebral ipsilateral, aunque también hay un pequeño porcentaje contralateral (McGeer, Staines y McGeer, 1984).

Al igual que las fibras de la neocorteza, fibras del complejo centro mediano parafascicular talámico, terminan en el CPU de monos (Kalil, 1978). Así, mismo se ha sugerido que todo el complejo intralaminar talámico proyecta al ES

(Graybiel y col., 1979). Esta proyección es primariamente excitatoria sobre las interneuronas del CPU (Gale y Casu, 1981). Aunque aún se desconoce la naturaleza del o los neurotransmisores en estas vías tálamo-estriadas. De acuerdo con algunos reportes, parece bastante improbable que este mediada por glutamato, aspartato, o acetilcolina (McGeer y col., 1984). Las aferencias al ES provenientes del mesencéfalo se podrían clasificar en 3 grupos. La principal es el tracto dopaminérgico nigro-estriatal. La segunda es el tracto serotoninérgico que viene del rafé dorsal; y la tercera es el tracto noradrenérgico proveniente del locus coeruleus. Actualmente una de las vías más estudiadas es el tracto dopaminérgico nigro-estriatal, la cual se origina en los grupos celulares A8 y A9 de la pars compacta de la substancia nigra.

Dalström y Fuxe describieron esta vía en 1964, utilizando el método de histofluorescencia para catecolaminas. Las dendritas de las células dopaminérgicas, origen de este tracto, se extienden hacia la zona reticulata de la substancia nigra (McGeer y col., 1979). Con la técnica de microscopía electrónica se ha observado que los cuerpos celulares tienen un aparato de golgi prominente y un núcleo con envoltura lisa. Las fibras dopaminérgicas muestran vesículas pleomórficas y hacen contactos asimétricos con las espinas dendríticas de las neuronas del CPU (McGeer y col., 1979). Existen numerosos estudios que muestran una proyección directa desde las neuronas de la pars compacta de la substancia nigra al ES. Sin embargo, aún cuando la dopamina se libera como un

transmisor sináptico, aún hay controversia acerca del efecto que esta amina ejerce sobre el CPU. Esta discrepancia es debida a que la mayoría de las células del estriado inervadas por estas fibras, se inhiben por la aplicación iontoforética de dopamina, y sólo unas cuantas responden en forma excitadora. Sin embargo, autores como Richardson, Miller y McLennan (1977) efectuaron estudios electrofisiológicos y farmacológicos muy cuidadosos, concluyó que la estimulación de la sustancia nigra produce efectos excitatorios sobre las neuronas del ES. El registro intracelular del CPU por estimulación de la sustancia nigra, permite registrar un potencial postsináptico excitatorio, que frecuentemente es seguido por uno inhibitorio.

Que la vía nigroestriada es dopaminérgica también lo muestran otros trabajos de Richardson y col (1977), quienes administraron haloperidol en las neuronas de la SN, registrando un bloqueo irreversible de los potenciales postsinápticos excitatorios provocados por la estimulación de la sustancia nigra. Además en preparaciones crónicas tratadas previamente con 6 hidroxidopamina (6-HODA), un depletador de catecolaminas, no obtuvo la activación en espigas registrada por la estimulación de la sustancia nigra.

Una explicación alternativa a la obtención de los potenciales postsinápticos excitatorios seguidos de potenciales postsinápticos inhibitorios, es que las neuronas del ES tienen 2 tipos de receptores dopaminérgicos, uno que da lugar a respuestas excitadoras y otro a las inhibitoras (Richardson y

col., 1977). Esta vía se ha mostrado también por otro tipo de técnicas. Por ejemplo, Hedreen y Chalmers (citados por Richardson, Miller y McLenan, 1977) basados en el antecedente de que la 6-OHDA lesiona las catecolaminas en forma más o menos selectiva, inyectaron este agente por vía intraventricular. Así mostraron la degeneración de sus cuerpos celulares y de sus campos terminales; aunque esta técnica tiene la desventaja de que puede producir daño celular no específico. Para evitar este problema Maler, Fibiger y McGeer, (1973) inyectaron en la sustancia nigra, 6HODA en una solución de NaCl 0.15 M. Observaron que cuando los cambios necróticos del mesencéfalo estuvieron restringidos a la sustancia nigra pars compacta, el campo terminal se encontró en el ES. La sustancia nigra proyecta desde su pars compacta media a la parte media del estriado. Una proyección menos densa se origina en la parte lateral de la pars compacta y llega al estriado lateral. También se reportó que la sustancia nigra reticulata proyecta axones hacia el tálamo.

Otra aferencia al ES es la que se origina en los núcleos del rafe; ésta se origina en grupos celulares de las áreas B7, B8 y B9 (Fuxe y Jhonson 1974). Estas proyecciones ejercen efectos inhibitorios sobre el ES (Richardson y col., 1977; y Young, Helen, Pan, Brian, Ciliax y Penney, 1984). También estas mismas fibras terminan en la sustancia nigra. Aunque se conoce muy poco acerca de la morfología fina de esta vía, se identificó a la serotonina como su neurotransmisor (McGeer y col., 1979).

Lindvall y Björklund (citados por McGeer y col., 1979) describieron una pequeña entrada noradrenérgica desde el locus coeruleus y probablemente desde otros grupos celulares noradrenérgicos al estriado. En la proyección nigroestriada se encuentra presente la colecistoquinina. Aunque la principal proyección con fibras que contienen colecistoquinina al estriado proviene de la amígdala y de la corteza prepiriforme o claustrum (Meyer, Beinfeld, Dertel y Brownstein, 1982). Es probable que las aferencias de la amígdala al estriado, utilicen además como neurotransmisores a la somatoestatina (McGeer y col., 1984). Otra aferencia al ES, también mediada por somatoestatina, es la del hipotálamo. De acuerdo con Takatsuki, Shinosaka, Sanakasaka, Inagaki, Semba, Takagi y Tohyama, 1981) (reportado por McGeer y col, 1984) se ha estimado que entre el 4 y 5 % de las neuronas del ES de la rata contienen somatoestatina y que estas neuronas son independientes de las neuronas colinérgicas intrínsecas. El estriado recibe también fibras del globus pallidus, las cuales parecen ser de tipo GABAérgico y se conectan con neuronas que contienen somatoestatina (Staines, Atdmaja y Fibiger, 1981 y Arbuthnott, Walker, Whale y Wright, 1982).

SISTEMAS EFERENTES

Con relación a las fibras que se originan en el caudado-putamen, puede decirse que éstas proyectan en forma casi exclusiva a la pars reticulata de la substancia nigra, al globus pallidus y al núcleo entopeduncular (Graybiel y Clifton 1979). No obstante, Nauta y Cole (1978). (citados

en la ref. de McGeer y col., 1984) reportaron una proyección pequeña al subtálamo. Con experimentos de transporte axonal retrogrado se mostró que muchas, si no es que la mayoría de las neuronas de tamaño mediano del CPU, tienen axones muy largos que proyectan fuera de sus confines y que no se encuentran uniformemente distribuidos (Bak, Markmaham, Cook y Stevens, 1978, Bunney y Aghajanian, 1976).

Los estudios de degeneración permitieron mostrar que las proyecciones eferentes del estriado mantienen una topografía general (Graybiel y Clifton, 1979). Además también mostraron que el CPU proyecta a los dos segmentos del globus pallidus y a la sustancia nigra. De esta proyección aún se desconoce si todas las partes del estriado proyectan a estos 3 núcleos.

La proyección de los ganglios basales a la sustancia nigra es masiva, del 65 al 70 % de las neuronas del caudado-putamen proyectan a la sustancia nigra (McGeer y col., 1984), y parecen terminar principalmente en la sustancia nigra reticulata. Se mostró la existencia de al menos dos tipos morfológicamente distintos de neuronas estrio nigrales (McGeer y col., 1984).

Con la técnica de peroxidasa de rábano y en microfotografías de campo obscuro, Pasquier y col. (1977) identificaron a las neuronas marcadas con peroxidasa en el área tegmental ventral y en la sustancia nigra, al nivel del fasciculus retroflexus. Las neuronas marcadas medialmente en la sustancia nigra, correspondieron a los animales con

inyecciones mas mediales en el caudado-putamen. Mientras que las neuronas marcadas en la región lateral, correspondieron a los animales con las inyecciones mas laterales del ES. Estos autores determinaron que esta proyección no se origina unicamente en el ES rostral, ya que mientras mas caudales fueron las inyecciones en el estriado ventromedial, más intenso fue el marcaje en la substancia nigra. Las neuronas marcadas en la pars reticulata, aunque numerosas, fueron menos densas que las marcadas en la pars compacta.

En la vía nigroestriada se encuentran dos tipos de neuronas; de la parte mas rostral descienden células que contienen substancia P, mientras que de la parte más caudal, descienden neuronas gabaérgicas (McGeer y col., 1979). Si la vía nigroestriada se lesiona, ocurre una pronunciada disminución en los niveles de substancia P en la substancia nigra (McGeer y col., 1979). No existen modificaciones en las concentraciones de sustancia P en el estriado, cuando se le hacen hemitransecciones en la parte caudal, lo que sugiere que los cuerpos celulares con substancia P, estan localizados en las partes mas rostrales del estriado (McGeer y col., 1979). Por el contrario cuando se realizan hemitransecciones coronales justo antes del globus pallidus ó también cortes semicirculares que aislan a una porción importante del globus pallidus del estriado, los niveles de substancia P y de met-enkefalina se reducen en la substancia nigra (así como en el globus pallidus y en el núcleo entopeduncular) (Stainess, Nagi, Vincent y Fibiger, 1980).

Los trabajos de Jessel, Emson, Praxinos y Cuello (1978), describen la topografía de esta proyección, la cual innerva con la misma extensión a la pars reticulata y a la compacta de la substancia nigra. Estos trabajos, también describen la presencia de una proyección neuronal que contiene sustancia P a la substancia nigra, la cual parece originarse en el globus pallidus. Otro mediador identificado en esta proyección es el ácido gama aminobutírico (GABA), el cual parece encontrarse principalmente en la parte más caudal del estriado. Las neuronas que se encuentran en la parte más rostral del ES, proyectan casi exclusivamente a la pars reticulata, mientras que las neuronas de la parte caudal del ES proyectan tanto a la pars compacta como a la pars reticulata (Jessel y col., 1978).

La substancia nigra es la estructura que contiene los niveles más altos de GABA en el cerebro, así como de la enzima que lo sintetiza, la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) (Kondo y Katsuya, 1978). Desde un punto de vista fisiológico, Yoshida y Andersen (1974), registraron potenciales postsinápticos inhibitorios en la substancia nigra provocados por la estimulación de la cabeza del CPU. Esto sugirió que las fibras estrionigrales ejercen una acción inhibitoria monosináptica sobre las neuronas de la substancia nigra.

También Kondo y Katsuya (1978), en ratas que recibieron una administración en el foramen magnum de H GABA, estimularon con electrodos bipolares el CPU. Además estas ratas tenían implantadas canulas del tipo "push pull", las cuales permiten una infusión extracción del líquido tisular cerebral, en la

substancia nigra. Estos autores observaron que la estimulación del CPU provocó un aumento en los niveles de [H³] GABA sobre las concentraciones basales (aprox un 80 %). Cuando el líquido de perfusión contenía 10 mM de picrotoxina (agente que se sabe que bloquea los receptores al GABA), los niveles de GABA marcado en el perfusado aumentaron.

Otro importante relevo de las proyecciones del estriado, es el globus pallidus, el cual está constituido casi exclusivamente por neuronas grandes. Junto con la substancia nigra este núcleo constituye la porción de salida del cuerpo estriado. El globus pallidus da origen al sistema de fibras eferentes más voluminoso de los ganglios basales: el ansa lenticularis (Graybiel y Clifton, 1979). Este núcleo se divide, en todas las especies, en 2 porciones que en los primates se conocen como segmentos interno y externo. Las eferencias estriatales terminan en los 2 segmentos del globus pallidus, en sus dendritas largas y lisas (Adinolfi, 1969). Fueron Richardson y col., (1977) quienes proporcionaron evidencias sobre la existencia de esta vía, para ello emplearon técnicas electrofisiológicas, como presentar estímulos únicos al globus pallidus, provocando espigas antidrómicas de gran amplitud en el ES, con latencias muy cortas (1.1 y 2.6 ms). Estas respuestas fueron muy constantes y de gran capacidad para seguir estímulos en ráfaga o trenes de estímulos (100-200 Hz). Tales características sugieren que las respuestas fueron provocadas en forma antidrómica por la estimulación del globus pallidus.

Uno de los transmisores presentes en esta vía es la

met-encefalina, cuyos niveles en el globus pallidus disminuyen posteriormente a las lesiones estriatales (McGeer y col., 1979). Autores como Staines y col. (1980) realizaron hemitransecciones coronales justo anteriores al globus pallidus, además de cortes semicirculares que aislaron a este núcleo del estriado. En esta situación, los niveles de met-encefalina disminuyen en el globus pallidus. Estos autores concluyeron que aproximadamente el 50 % de la met-encefalina se origina en el ES anterior, en tanto que el otro 50 % se origina en la cola del estriado, o podría encontrarse en forma intrínseca en las neuronas del globus pallidus. Estos mismos autores sugirieron que el globus pallidus recibe su principal entrada GABAérgica de las neuronas del ES rostral.

III.3 PARTICIPACION DEL CUERPO ESTRIADO EN PROCESOS DE APRENDIZAJE

Estudios realizados con lesiones reversibles e irreversibles del estriado muestran que es necesaria la integridad funcional de esta estructura para que se manifiesten aprendizajes instrumentales. Así estudios que analizan el efecto del bloqueo de la actividad eléctrica del estriado durante respuestas condicionadas tipo pavloviano, o sobre un condicionamiento instrumental en un "laberinto" recto o sobre una respuesta de presión de palanca (Prado-Alcalá, Grinberg-Zilberman, Alvarez-Leefmans y Brust-Carmona, 1973) muestran la participación de esta estructura en procesos de aprendizaje. En estas condiciones experimentales y una vez que los sujetos

alcanzan un criterio de aprendizaje, se les implantó, en forma bilateral, cánulas de doble pared en la cabeza del CPU. El bloqueo de la actividad eléctrica fue realizado mediante la microinyección de KCl 3M en el cuerpo estriado.

En el caso de los sujetos entrenados en el condicionamiento pavloviano, la administración del KCl provocó que el estímulo condicionante no produjera ni la respuesta de orientación al estímulo incondicionado, ni la respuesta condicionada. Sin embargo, cuando los efectos del KCl pasaron, estos sujetos volvieron a mostrar la respuesta condicionada. Para el caso de animales entrenados en un condicionamiento instrumental, el KCl redujo significativamente el número de respuestas condicionadas. Sin embargo, al día siguiente, los animales mostraron el mismo nivel de ejecución previo a la aplicación del KCl. Finalmente, en los animales entrenados a presionar una palanca, el KCl también produjo una disminución muy significativa del número de presiones de palanca. Por el contrario, la administración de KCl en sitios como la corteza cerebral o el núcleo amigdalóide, prácticamente no afectaron el nivel de ejecución de los sujetos, en alguno de los condicionamientos empleados.

Con base en estos hallazgos, los autores concluyen, que el CPU participa en forma importante en la ejecución y mantenimiento de respuestas motoras condicionadas, y puede ser uno de los analizadores subcorticales propuestos por Anokin (Prado-Alcalá y col, 1973).

Algunos trabajos muestran diferentes aspectos de la participación del estriado en la manifestación de algunos tipos

de aprendizajes. Por ejemplo, se mostró que para la manifestación de la prevención pasiva (PP) es importante tener en cuenta por un lado, la región del CPU en que se realice una determinada manipulación experimental, y por otra parte la extensión de la misma (Prado-Alcalá, Maldonado y Vasquez-Nin, 1979). Para el caso de lesiones electrolíticas del caudado-putamen anterior, es decir aquella región localizada en la coordenada antero posterior en que se encuentra el último trazo de la comisura anterior, existe una alta correlación entre el sitio anteroposterior de la lesión y la retención de la respuesta. Mientras mas caudal sea la lesión, menor sera la retención de la PP. De igual manera, mientras mayor sea el daño tisular del CPU, mayor sera la interferencia con la retención (Prado-Alcalá y col., 1979).

Con relación al CPU anterior ventral, Mitcham y Thomas (1972) después de lesionar bilateralmente esta región, determinaron el número de sesiones que las ratas lesionadas requirieron para adquirir una respuesta de prevención pasiva de una vía. La tarea consistio en permanecer 60 seg en el compartimiento de seguridad durante 4 sesiones consecutivas (dieron una sesión por día). Los sujetos lesionados requirieron en promedio 10.2 sesiones para alcanzar el criterio de aprendizaje; en tanto que los sujetos no lesionados requirieron 5.6 sesiones. Si la lesión se realizaba exactamente por arriba del borde del CPU, los sujetos requerian 5.2 sesiones en promedio.

Otro aspecto interesante de la participación del CPU en procesos de aprendizaje motor fue descrito por Neill y Grossman

(1970), quienes determinaron la influencia inhibitoria del estriado, sobre la actividad motora. Estos autores partieron de la hipótesis de que las lesiones del CPU "liberan" la actividad motora. Así, compararon el efecto de las lesiones del CPU dorsal, con el efecto de las lesiones del CPU ventral (en ratas) sobre una respuesta de prevención activa. Los resultados mostraron que la lesión interfirió significativamente con la ejecución de la respuesta, con respecto a un grupo control no lesionado. No encontraron diferencias significativas en la ejecución de los 2 grupos con lesión.

También se comparó el nivel de adquisición de un aprendizaje de prevención, en ratas con lesión electrolítica del CPU anterodorsal, y en animales con lesión en el CPU posterodorsal. En este tipo de sujetos lesionados, Winocur (1974), determinó el número de ensayos que los sujetos lesionados requirieron para alcanzar el criterio de aprendizaje. La mayor interferencia fué encontrada en el grupo con lesión anterodorsal (13 de 17 sujetos no alcanzaron el criterio), en comparación con el grupo con lesión posterodorsal (en el que sólo 3 de 12 ratas no alcanzaron el criterio).

3.1 ENFOQUE NEUROQUIMICO

a) Actividad Colinérgica.

Varias líneas de evidencia muestran la existencia de neuronas colinérgicas dentro del ES, así como de altas concentraciones de colina y de acetilcolina y de sus

respectivas enzimas: colinacetil-transferasa y acetilcolinesterasa (Setty, Roth, Kuhar y Woert, 1973). Además la estimulación tanto sensorial como eléctrica inducen la liberación de acetilcolina del estriado. En consecuencia, se determinó la relación entre estas sustancias, el aprendizaje y el estriado. Los métodos que utilizan los estudios en este tóxico son, en general, la aplicación en este núcleo de fármacos anticolinérgicos (atropina o escopolamina), o colinómiméticos (acetilcolina, colina o carbacol).

En condiciones Fisiológicas, la acetilcolina se sintetiza a partir de acetil-CoA + Colina en una reacción catalizada por la colinacetiltransferasa. La mayor actividad de esta enzima se localiza en el núcleo caudado. La liberación de acetilcolina a partir de las terminales nerviosas colinérgicas en el estriado está controlada por los receptores muscarínico presinápticos (Dolezal y Tucek, 1981). Existen varios trabajos que analizan el efecto de diversas sustancias que modifican la transmisión colinérgica en diferentes regiones del estriado (anterior, posterior, dorsal y ventral), así como para diferentes tipos de aprendizaje. Además del efecto de los agentes colinérgicos y anticolinérgicos sobre conductas que son mantenidas por reforzadores positivos, negativos o de ambos tipos.

En esta breve revisión acerca de la actividad colinérgica, el aprendizaje y el CPU, se mencionan sólo algunos trabajos en los que se analiza la participación de la actividad colinérgica en aprendizaje mantenidos por reforzadores positivos y algunos trabajos relacionados con aprendizaje mediados por reforzadores negativos.

respectivas enzimas: colinacetil-transferasa y acetilcolinesterasa (Setty, Roth, Kuhar y Woert, 1973). Además la estimulación tanto sensorial como eléctrica inducen la liberación de acetilcolina del estriado. En consecuencia, se determinó la relación entre estas sustancias, el aprendizaje y el estriado. Los métodos que utilizan los estudios en este tópicó son, en general, la aplicación en este núcleo de fármacos anticolinérgicos (atropina o escopolamina), o colinomiméticos (acetilcolina, colina o carbacol).

En condiciones Fisiológicas, la acetilconia se sintetiza a partir de acetil-CoA + Colina en una reacción catalizada por la colinacetiltransferasa. La mayor actividad de esta enzima se localiza en el núcleo caudado. La liberación de acetilcolina a partir de las terminales nerviosas colinérgicas en el estriado está controlada por los receptores muscarínico presinápticos (Dolezal y Tucek, 1981). Existen varios trabajos que analizan el efecto de diversas sustancias que modifican la transmisión colinérgica en diferentes regiones del estriado (anterior, posterior, dorsal y ventral), así como para diferentes tipos de aprendizaje. Además del efecto de los agentes colinérgicos y anticolinérgicos sobre conductas que son mantenidas por reforzadores positivos, negativos o de ambos tipos.

En esta breve revisión acerca de la actividad colinérgica, el aprendizaje y el CPU, se mencionan sólo algunos trabajos en los que se analiza la participación de la actividad colinérgica en aprendizaje mantenidos por reforzadores positivos y algunos trabajos relacionados con aprendizaje mediados por reforzadores negativos.

En el caso de aprendizajes de presión de palanca, Prado-Alcalá y Cobos-Zapáin en 1977, estudiaron la participación de la actividad colinérgica de la parte dorsal de la cabeza del núcleo caudado en gatos. Para ello, administraron atropina y determinaron su efecto sobre la ejecución de la respuesta condicionada, comparandola con el efecto provocado por la administración de haloperidol, un bloqueador dopaminérgico, o de solución salina isotónica, así como con grupos de gatos a los cuales se les administró atropina en la amígdala. Los autores dividieron a los sujetos que alcanzaron el criterio de aprendizaje en 2 grupos, de acuerdo al grado de experiencia alcanzado. Uno que recibió entrenamiento para presionar la palanca durante 15 sesiones y otro durante 30. Los resultados muestran que la administración de atropina en el núcleo caudado redujo la ejecución en el grupo con 15 días de entrenamiento, pero no mostró tal efecto el grupo con 30 días. La administración de atropina en la amígdala no modificó este aprendizaje. De acuerdo con los autores, este resultado puede ser consecuencia de que al prolongarse la fase de entrenamiento, participan un menor número de elementos colinérgicos, o que en esta fase, otros sistemas neuroquímicos intervienen mediando estas conductas. Por otra parte, las inyecciones de haloperidol en el núcleo caudado, produjeron un pequeño aumento en el nivel de la respuesta, probablemente debido a que el haloperidol induce un pequeño incremento en la liberación de acetilcolina, al bloquear la acción inhibidora de la dopamina sobre las

neuronas colinérgicas del ES.

En 1979, los mismos autores utilizando gatos entrenados a presionar la palanca, seleccionaron aquellos que se encontraban por arriba del criterio de aprendizaje definido, y los asignaron a 4 grupos diferentes. A un grupo le continuaron el entrenamiento hasta 30 sesiones, a otro hasta 45 y a otro hasta 60. A la mitad de cada grupo le inyectaron NaCl y a la otra mitad KCl, momentos antes de iniciarse el aprendizaje. El principal resultado de este trabajo mostró que la ejecución operante está relacionada en forma inversa al número de sesiones de entrenamiento. Es decir, a mayor número de sesiones recibidas por un sujeto, menor la interferencia sobre la ejecución de presión de palanca ocasionada por la inyección de KCl en esta estructura. Los autores sugieren que en esta etapa del entrenamiento ya no es necesaria la participación del núcleo caudado, y que el engrama se ha transferido a otra estructura.

Con el propósito de determinar si la actividad colinérgica del ES únicamente participa en aprendizajes con reforzadores que utilizan satisfactores como leche, comida etc. se estudió también el efecto del bloqueo de la actividad colinérgica en aprendizajes con reforzadores aversivos, como choques eléctricos. Uno de estos aprendizajes es el de prevención pasiva (PP). Algunos autores estudian el aprendizaje de prevención, partiendo de la suposición de que el ES es el principal origen de influencias inhibitoras sobre la actividad motora. lo que sugieren que las vías

centrales inhibitoras pueden caracterizarse por sinápsis colinérgicas en todos los niveles del cerebro (Carlton, 1963).

Para probar la hipótesis Neill y Grosman (1972) determinaron los efectos de la administración de la escopolamina en el núcleo caudado anterodorsal y en el anteroventral. sobre un aprendizaje de prevención activa. El bloqueo de los mecanismos colinérgicos en la porción dorsal, produjo una interferencia marcada sobre la retención de la tarea. Sin embargo, la administración de escopolamina en el núcleo caudado anteroventral, no sólo no redujo la ejecución de la respuesta, sino que los sujetos tuvieron un nivel de ejecución más alto que los sujetos control.

En este sentido Fernández-Samblancat, Solodkin y Prado-Alcalá (1977) entrenaron ratas en una tarea de PP, determinando el nivel de retención, que mostraron los sujetos para pasar al compartimiento de castigo, 24 y 48 hs después del ensayo. Estos autores compararon a los grupos inyectados con solución salina e íntegro, con un grupo inyectado con colina. Observaron que este último grupo tuvo un incremento en la latencia superior al 300 %, con respecto al grupo íntegro. Por otra parte, en los grupos inyectados con atropina, encontraron que la interferencia en la ejecución se relacionó en forma directa con las dosis de atropina. Estos resultados sugieren que el aprendizaje de PP también depende de un mecanismo colinérgico.

Probablemente son muchos los aspectos de la actividad colinérgica del ES que se relacionan con el aprendizaje. Esto puede apreciarse en los siguientes experimentos de

Prado-Alcalá, Edward y Figueroa (1981), quienes administraron 60 μg de atropina a diferentes grupos de ratas en diferentes tiempos después de la sesión de entrenamiento: a los 2 min, a los 3 min 45 seg, a los 7 min 30 seg, a los 15 min, o a los 30 min. Estos autores compararon las latencias para la retención de todos estos grupos. Los resultados muestran que las latencias no fueron significativamente diferentes entre los grupos tratados con salina, e inyectados con atropina a los 15 y 30 min. Además el grupo inyectado a los 2 min tuvo una retención significativamente menor que los grupos inyectados a los 3 min 45 seg e inyectado a los 7 min 30 seg. Lo que sugiere que la interferencia sobre la retención provoca el bloqueo sólo cuando la actividad colinérgica del NC se induce un poco tiempo después del entrenamiento. Supuestamente durante este tiempo estaría ocurriendo la consolidación de la memoria.

b) Actividad Dopaminérgica

La dopamina es una catecolamina, molécula que contiene un núcleo catecol y un grupo amina. Estas substancias se sintetizan en el encéfalo a partir de su aminoácido precursor, la tirosina. La concentración mas alta de dopamina (DA) se encuentra en la capa media de la eminencia media, región que contiene terminales del sistema tuberoinfundibular (Moore y Kelly 1978). La siguiente concentración más alta se localiza en el estriado, en la región que contiene las terminales de la vía nigroestriada (Cooper, Bloom y Roth, 1977).

Cuando las neuronas liberan DA, esta puede difundir a través del espacio sináptico, y activan receptores postsinápticos, aunque también puede activar autorreceptores. Actualmente se prefiere utilizar el término autorreceptor en lugar del término receptor presináptico debido a que estos pueden encontrarse no sólo en la región terminal, sino en los cuerpos celulares y en las dendritas de las neuronas dopaminérgicas.

La existencia de estos autorreceptores en las neuronas dopaminérgicas permite explicar algunos fenómenos un tanto contradictorios, p. ej. Carlson (1976) (citado por Stoff y Keabian, 1984), con dosis bajas de apomorfina, un agonista dopaminérgico, provocó una inhibición de la actividad motora, en tanto que con dosis altas la estimuló, la explicación a esta discrepancia puede ser la sugerencia a que los autorreceptores dopaminérgicos se activan preferencialmente con dosis bajas de apomorfina.

Con relación a los receptores dopaminérgicos, Stoff y Keabian (1984) reportan la existencia de 2 tipos farmacológicos de receptores (D1 y D2), debido a sus interacciones con agonistas y antagonistas relativamente selectivos para cada uno. La dopamina estimula la actividad del AMP cíclico en el ES, gracias a su interacción con receptores D1, acoplados a la enzima adenilciclasa. Mientras que la asociación con el receptor D2 inhibe la actividad de esta enzima. Al activarse estos receptores, se inhibe la síntesis de DA, de manera que la concentración de DA en el espacio sináptico modula su propia liberación (Moore y

Kelly 1978).

La estimulación tanto de los receptores D1 como D2, induce rotación en ratas inyectadas unilateralmente con 6-hidroxi dopamina (6-OHDA) en la vía nigroestriada (Stoof y Kebabian, 1984). Varios estudios experimentales muestran el efecto de las catecolaminas sobre condicionamientos motores. Por ejemplo Howard, Lester, Grant y Breese, (1974) sometieron a diferentes grupos de ratas a varios tratamientos con 6-OHDA, con la intención de provocar una disminución en el contenido de catecolaminas cerebrales antes o después de que los sujetos aprendieran a responder en un doble laberinto en T. Los sujetos se encontraban bajo motivación inducida por privación de alimento (tenían que presionar una palanca que se encontraba al final del laberinto, para obtener alimento). La depleción de catecolaminas centrales produjo en estos animales decrementos significativos en la adquisición y en la ejecución de la tarea. El análisis de estos datos mostró que la deficiencia conductual estuvo relacionada con la disminución en el nivel de DA cerebral.

Autores como Neill y Herndon (1978) proponen que el efecto de la DA sobre el aprendizaje, depende de la subregión del ES bajo estudio. Para probar esta hipótesis compararon el efecto de agentes como la escopolamina (reduce la transmisión colinérgica y además aumenta los niveles de catecolaminas), la dopamina y las anfetaminas con el nivel de respuestas correctas de presión de palanca, del grupo control, en 3 diferentes grupos de ratas con cánulas implantadas en el

ES anterior ventral, central o posterior. Los autores entrenaron a estas ratas a presionar la palanca con un programa de reforzamiento diferencial de bajas tasas obteniendo agua como reforzador. También midieron la actividad motora espontánea de estos animales. Inicialmente cada presión de palanca fue seguida por un reforzador y posteriormente sólo reforzaron cada 5 seg y finalmente cada 10 seg. Los autores observaron que de las 3 regiones del ES, únicamente en el ES anterior ventral los sujetos presionaron con intervalos mas pequeños que 10 seg. Esto llevo a que el número de respuestas reforzadas disminuyera. Esta misma especificidad anatómica encontraron para la actividad locomotora. Los autores sugieren que estos resultados dan apoyo a su hipótesis general de que los efectos conductuales de la DA en el ES dependen de la subregión bajo estudio. Comentan que probablemente la transmisión dopaminérgica en otras regiones esté relacionada con conductas de otro tipo.

Varios autores sugieren que dado que la dopamina ejerce acciones inhibitoras sobre el ES, este neurotransmisor podria mediar el tipo de aprendizaje que requiere que el sujeto inhiba sus movimientos, como es el caso del aprendizaje de prevención pasiva. Particularmente como el ES es un núcleo al que llegan las proyecciones nigrales y que esta implicado en procesos de aprendizaje y memoria, la activación de la vía dopaminérgica nigroestriada, específicamente puede participar en la retención de una tarea de prevención pasiva (Kim y Ruttenberg, 1976). Para probar esta hipótesis se

realizaron estudios que determinaron el efecto sobre la retención de prevención pasiva, con la administración unilateral de DA. Con la finalidad de reducir la degradación de la DA por la monoamino oxidasa, estos autores inyectaron por vía intraperitoneal, nialamida la cual es un inhibidor de la MAO. Los autores observaron que la administración de DA intraestriatal en combinación con la administración intraperitoneal de nialamida, produjo una caída significativa en la retención. Estos resultados sugieren una participación de la DA estriatal en los procesos involucrados en la retención de la prevención pasiva (Kim y Rutenberg 1976).

Otros autores considerando la presencia de altas concentraciones de catecolaminas en el ES, particularmente de DA, y antecedentes como el hecho de que la aplicación microiontoforética de DA ejerce efectos inhibidores sobre las neuronas del ES, sugieren la posibilidad de determinar si este neurotransmisor participa en la adquisición de una repuesta de presión de palanca. Para ello, decidieron administrar una dosis única 6-OHDA en el NC anterior ventral (Reyes-Vázquez, Zarco-Coronado y Brust-Carmona, 1978).

Los resultados de este estudio mostraron que en la fase de reforzamiento no se modificó la frecuencia de respuestas de los sujetos, tanto en el grupo que recibió solución salina como el que recibió 6-OHDA. Por otra parte la frecuencia de presiones de palanca en la situación de no reforzamiento, disminuyó significativamente en los animales inyectados con 5, 10 y 20 µg de 6-OHDA, el menor número de

respuestas lo presento el grupo inyectado con 20 μg . En tanto que los grupos inyectados con 80 y 160 μg de 6-OHDA, mostraron un aumento en la frecuencia de presiones de palanca superior al observado en los sujetos inyectados con NaCl. Estos resultados muestran que la administración de dosis pequeñas de 6-OHDA (5, 10 y 20 μg) incrementan los mecanismos inhibidores del núcleo caudado. Esta contradicción fue interpretada como la presencia de una hipersensibilidad por denervación. Por otra parte la administración de dosis altas de 6-OHDA produjo una clara disminución de los procesos de inhibición, manifestado esto por el hecho de que los sujetos presionaron la palanca más frecuentemente en la situación de no reforzamiento.

Continuando con esta línea de investigación, Martínez, Vázquez, Jensen y McGaugh, (1980) estudiaron los efectos de un precursor metabólico de las catecolaminas, la L-DOPA, sobre la adquisición y consolidación de una respuesta de inhibición del movimiento. Estos autores sugirieron que los antagonistas del metabolismo de las catecolaminas interfieren con la retención de la tarea, mientras que los agonistas la mejoran. Para demostrarlo, entrenaron ratas en una situación de prevención pasiva de un ensayo, y 2, 1, o 0.5 horas antes del entrenamiento, administraron ya sea el vehículo únicamente o 125, 250 o 500 mg/Kg de L-DOPA, en grupos independientes de ratas. Estos autores mostraron que una dosis de 250 mg/Kg, administrada de 1 a 0.5 hs antes del entrenamiento, incrementó la retención en forma significativa. Además, ninguna de las dosis tuvo efecto si se administraba 2

hs antes del entrenamiento. Debido a que la L-DOPA es el precursor metabólico de la dopamina y la norepinefrina, estos resultados apoyan la participación de las catecolaminas en el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, una explicación alternativa, es que la L-DOPA incrementó la adquisición de la respuesta de prevención, al influir sobre procesos de tipo motivacional y de atención y no necesariamente sobre el aprendizaje (Martinez y col., 1980).

c.- Actividad GABAérgica

Aunque la síntesis química del ácido gama aminobutírico (GABA) ocurrió ya desde 1883, no fue sino hasta 1950 cuando se descubrió su existencia en el cerebro, en forma simultánea pero independiente por Roberts y Frankel, 1950 y por Awapara, Landra, Fuerst y Seale, 1950) (citados por Tapia, 1982). En los mamíferos, este neurotransmisor se identificó tanto en el encéfalo como en la médula espinal. Aunque, no se ha reportado aún su localización en el tejido nervioso periférico.

El GABA fue el primer aminoácido postulado para funcionar como un neurotransmisor en el sistema nervioso tanto de vertebrados como de invertebrados. Este aminoácido ejerce efectos inhibidores hiperpolarizantes al provocar un aumento en la permeabilidad de la membrana a los iones de cloro. Los iones de cloro se distribuyen a través de la membrana de acuerdo a su potencial de equilibrio, el cual generalmente es semejante al potencial de reposo de la célula. Entonces el efecto resultante de incrementar la conductancia al cloro, es llevar el potencial

de membrana cerca del potencial de equilibrio de los iones cloro. Dado que este potencial generalmente es más negativo que el de reposo, la acción del GABA es disminuir la sensibilidad de la membrana, y el efecto de subsecuentes estímulos despolarizantes.

Sin embargo, la pura demostración de que en una sinapsis se libera GABA, no es evidencia suficiente para identificarla como una sinapsis inhibitoria. Aunque, en la gran mayoría de trabajos en que se estudió la acción del GABA, se determinó que este aminoácido tiene función como inhibidor en los sitios de unión tanto pre como postsinápticos. Varios criterios han permitido sugerir que el GABA es un transmisor en sinapsis inhibitorias. Entre estos criterios están:

1. Cuando el GABA entra en contacto con la membrana post-sináptica, provoca que ésta se vuelva más permeable al ion cloro, y este aumento en la permeabilidad puede bloquearse por la picrotoxina (PXT) y por la bicuculina (BIC), los cuales son potentes bloqueadores de los receptores al GABA.
2. Además, la aplicación de GABA localmente, mimetiza la estimulación de los nervios inhibitorios en varias sinapsis neuromusculares y en otras sinapsis.
3. Las enzimas necesarias para el anabolismo y catabolismo del GABA se encuentran en el axón y en el cuerpo neuronal de células inhibitorias.

Desde un punto de vista general, es posible afirmar que las neuronas gabaérgicas se encuentran presentes en todo el sistema nervioso de los vertebrados. La distribución del GABA en las diferentes porciones del encéfalo es muy heterogénea.

Así, Fahn y Coté (1968) determinaron la localización del GABA en el encéfalo de monos mostrando que la mayor proporción de este aminoácido se encontró en la sustancia nigra, el globus pallidus y el hipotálamo (aprox. 9.70 ± 0.63 μ molas/g de tejido congelado). La proporción media de GABA se encontró en el putamen, en el núcleo caudado, el techo de la protuberancia y el tálamo medial (aprox 3.62 μ molas/g de tejido congelado). El GABA se encuentra amplia y extensamente distribuido en mayor proporción que los sistemas neuronales los cuales emplean acetilcolina, catecoláminas o serotonina.

La vía metabólica para la síntesis del GABA en el sistema nervioso se inicia por la descarboxilación alfa del ácido glutámico; reacción que cataliza la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). Cabe mencionar que el encéfalo contiene grandes cantidades de ácido glutámico ($8-13$ μ molas/g). La GAD parece localizarse exclusivamente en células que contienen GABA. Por otra parte, el catabolismo del GABA es mediado por la GABA transaminasa, que se localiza en la mitocondria de estas mismas células.

Recientemente se sugirió que existe una relación importante entre el GABA y las benzodiazepinas. Particularmente se mostró que las propiedades anticonvulsivas de ciertas benzodiazepinas, pueden ser consecuencia de la habilidad de estas drogas para mimetizar las acciones del GABA o de incrementar la efectividad del GABA en las sinapsis inhibitoras centrales. También, Las benzodiazepinas protegen contra los efectos de los antagonistas del GABA, del tipo

de la picrotoxina, la bicuculina, el ácido 3-mercaptopropiónico, etc.

Con relación a una de estas sustancias, la Picrotoxina (PXT), se describió desde hace varios años que se trata de un inhibidor de las respuestas provocadas por GABA. La PXT es una mezcla 50:50 de 2 compuestos, el más activo, la PICROTOXANA, y el menos activo, la PICROTINA. El sitio en el que la PXT parece actuar, es el canal anión y su efecto general es bloquear los cambios en la conductancia al cloro. En relación a la bicuculina, esta es un alcaloide aislado de plantas del género de la Corydalis y la Dicentra, la cual provoca actividad convulsivante en vertebrados e invertebrados. Esta actividad, aparentemente es debida a un antagonismo en la transmisión sináptica inhibidora mediada por el GABA, como se muestra cuando se aplica por microiontoforésis a neuronas en el sistema nervioso.

En estudios hechos en animales intactos en los que intracerebralmente se administra GABA marcado, se mostró que esta sustancia se acumula selectivamente en interneuronas inhibitoras que utilizan GABA como neurotransmisor (Scheel-Kruger, 1984).

El GABA está además implicado en procesos de aprendizaje, así, Roberts (1984), sugiere que las secuencias conductuales coherentes, innatas o aprendidas, se deben a que circuitos programados de varias frecuencias, se activan. En buena medida esto se efectúa debido a la desinhibición de las neuronas marcapaso que se encuentran bajo el control de circuitos locales de neuronas gabaérgicas, así como de

neuronas gabaérgicas de proyección, provenientes de centros nerviosos. Esta desinhibición, actuando en conjunto con la actividad de las neuronas marcapaso y en conjunto con una entrada moduladora excitadora, es uno de los principales sistemas de organización en el sistema nervioso.

PARTICIPACION DE LAS NEURONAS GABAERGICAS EN LA MEMORIA DE LARGO PLAZO

En 1976 Saito (citado por Saito, 1984), propuso que el neurotransmisor de las neuronas implicadas en la formación de la memoria de largo plazo es el GABA. Para afirmar tal cosa, este autor utilizó un aparato de discriminación claro-oscuro utilizando agua durante 6 sesiones consecutivas de entrenamiento. En estas circunstancias, los autores realizaron la determinación cuantitativa de GABA en 3 regiones de la corteza cerebral y en 4 capas horizontales de la misma. No encontraron diferencias significativas en la concentración de GABA en ninguna de estas 7 regiones cerebrales, para los grupos control y experimental. Sin embargo, al determinar los efectos de la administración intraperitoneal de ácidoaminooxiacético (AAOA), y de picrotoxina (PXT) sobre la retención de esta tarea, encontraron importantes diferencias. Así, El AAOA, una de las drogas que aumenta el GABA intracerebral, mejoró significativamente la ejecución. En tanto que la PXT, un antagonista del GABA, interfirió con la respuesta condicionada. Cuando demoraron la administración de los fármacos hasta 60 min posteriores al

entrenamiento, no tuvieron efecto sobre la respuesta. Ninguno de estos fármacos afectó la actividad o la ingestión de agua de los sujetos.

Con la administración de GABA por vía intraventricular después del entrenamiento, en dosis de 50 a 150 μg , se observó un incremento en la ejecución; sin embargo, en dosis con 200 μg , la ejecución sufrió un decremento. Estos autores sugieren que el mecanismo utilizado por el GABA para afectar la consolidación de la memoria puede correlacionarse con los diferentes tipos de neuronas gabaérgicas existentes. (Saito, 1984). Existe un tipo de neuronas con proyecciones muy selectas a una minoría de neuronas y con proyecciones de una estructura a otra (por ejemplo, las células de Purkinje y las neuronas de la vía nigro-estriada). Otro tipo se distribuye a la mayoría de neuronas y constituye las interneuronas intrínsecas. La activación de estas neuronas resulta en la desinhibición de otras. La existencia de estos circuitos provoca un aumento en la transmisión gabaérgica, el cual se traduce como un incremento en la actividad neuronal, aunque no necesariamente en la depresión neuronal (Haefely, citado por Saito, 1984).

En otro tipo de trabajos, se estudió el efecto de la administración en el NC anterodorsal de gatos, de PXT sobre la retención de un aprendizaje de prevención pasiva de un ensayo en gatos. Vázquez y col., (1979) Gatos con cánulas implantadas crónicamente en esta región del ES, recibieron 6 μg de PXT diluidos en 5 μl de NaCl 0.9 %. Diez

minutos después de la inyección, se realizó la sesión de adquisición del aprendizaje de prevención pasiva de un ensayo. Los autores utilizaron una cámara de 2 compartimientos separados por una división, e introdujeron al gato en el compartimiento de seguridad, 3 min después deslizaron la puerta que divide a ambos compartimientos y determinaron el tiempo que utilizó el animal para pasar al compartimiento opuesto (castigo). En este compartimiento los sujetos recibieron choques eléctricos en las patas (1 mA, 1 seg). Veinticuatro horas después, y sin tratamiento previo, nuevamente se determinó la latencia que utilizaron los sujetos para pasar al compartimiento de castigo. Esta latencia (criterio de aprendizaje) fue mayor de 600 seg tanto para el grupo que recibió NaCl como para el que recibió picrotoxina.

No obstante, a las 48 hs el grupo que recibió picrotoxina mostró una latencia aproximada de 401.5, comparada con los 600 seg de los sujetos que recibieron solución salina. Tal diferencia es estadísticamente significativa. De acuerdo con los autores, la administración de PXT provocó un aumento en la actividad motora tan importante, que aún cuando los gatos habían aprendido a no cruzar de un compartimiento al otro, ellos lo hicieron bajo el efecto de la PXT. Estos animales no fueron capaces de inhibir su actividad motora, con lo cual prevenían un estímulo nociceptivo. Otro aspecto notable es que aún bajo los efectos de la picrotoxina, los sujetos aprendieron la prevención pasiva medida a las 24 hrs (Vázquez, Tellez, De la Mora y Brust-Carmona, 1979).

3.2 EL CIRCUITO NIGROESTRIATAL Y SU RELACION CON EL APRENDIZAJE DE PREVENCIÓN PASIVA

El circuito neuronal de los ganglios basales proporciona un reto para determinar el papel de las sinápsis que contienen GABA. Las neuronas y las terminales que contienen GABA están localizadas a través de varios núcleos de los ganglios basales, como el núcleo caudado, el putámen, el globus palidus y la substancia nigra. En este sistema tenemos una vía GABAérgica de larga distancia, desde el ES hasta la substancia nigra, así como una importante población de neuronas GABAérgicas más pequeñas. Las neuronas GABAérgicas están implicadas en circuitos que regulan su propia actividad así como la de neuronas que contienen otros neurotransmisores. Al mismo tiempo, estas neuronas GABAérgicas ejercen un control e influencia sobre varias vías que convergen en el ES, por lo que autores como Gale y Casú (1981), sugieren que estos sistemas ejercen una importante función integradora, situación que por otra parte también sugieren Lheman y Langer, 1983 (Fig. 3).

Aún no se conoce con precisión cual es el circuito neuronal que se activa durante un aprendizaje motor de prevención pasiva. Se mencionarán dos alternativas.

El siguiente circuito probablemente no es el más preciso, sin embargo está apoyado en datos anatómicos (p. ej., Bishop y col., 1982), neuroquímicos (p. ej., Chang y col., 1982) y funcionales (Lheman y Langer 1983).

Durante el aprendizaje de prevención pasiva en un sujeto intacto, las interneuronas gabaérgicas del ES, integran la inhibición de la actividad motora. Esto, al ser activadas por la influencia excitadora de varias áreas corticales y el tálamo. Estas neuronas GABAérgicas inhiben a otras neuronas GABAérgicas, que de acuerdo con Roberts (1984) se encuentran en cadenas de circuitos inhibitorios.

De manera que la acción conjunta de las neuronas GABAérgicas y colinérgicas es responsable de la activación las neuronas GABAérgicas de salida que a su vez inhiben a las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. Con la desinhibición de las eferentes nigrales, nuevamente se obtienen niveles óptimos de estos neurotransmisores para que se manifieste el aprendizaje de inhibición motora.

Cuando se administra la picrotoxina ó la bicuculina, las interneuronas GABAérgicas ya no integran la respuesta de inhibición.

En la presente tésis se considera la alta probabilidad de este circuito y en consecuencia de la participación de las interneuronas GABAérgicas en la integración del aprendizaje motor de prevención pasiva. Esto, no solo dada la gran población de éstas neuronas en el ES, sino debido a la evidencia de que integran las entradas paralelas de las neuronas dopaminérgicas y colinérgicas (Lheman y Langer 1983), que llegan a sus receptores post sinápticos tipo II (receptores a la dopamina) y tipo I (receptores a la acetilcolina). Sino también debido a la evidencia de que las neuronas dopaminérgicas en el ES, únicamente tienen contactos sinápticos con neuronas GABAérgicas (no con neuronas colinérgicas), sobre sus receptores post sinápticos tipo II. Que son los receptores importantes con ductualmente (Lheman y Langer 1983). En tanto que en las neuronas colinérgicas rara vez hacen sinápsis y éstas están en duda. De hecho la función colinérgica del ES no es axodendrítica, ni está mediada por un receptor sináptico tipo II. Más bien es una neuromodulación no sináptica mediada por un complejo receptor efector tipo II (Fig 3) que se encuentra sobre las terminales de las neuronas colinérgicas del ES.

En un circuito alternativo que podría ser el responsable del aprendizaje de inhibición del movimiento, se encuentran incrementados los niveles de acetilcolina en el ES. De manera que con este

incremento, se activa la interneurona GABAérgica de salida a la SN, que inhibe a la neurona dopaminérgica. Con la desinhibición de la aferente dopaminérgica al ES, se activa la neurona colinérgica, obteniéndose un nivel óptimo de este neurotransmisor para que el sujeto integre la inhibición del movimiento. La administración de los antagonistas del GABA en este circuito, bloquearía la inhibición de la interneurona GABAérgica sobre la colinérgica, situación que llevaría a un incremento en la liberación de acetilcolina, resultando en la desintegración de la conducta. Probablemente por la producción de un estado de desensibilización de las neuronas GABAérgicas de proyección a la sustancia nigra reticulada.

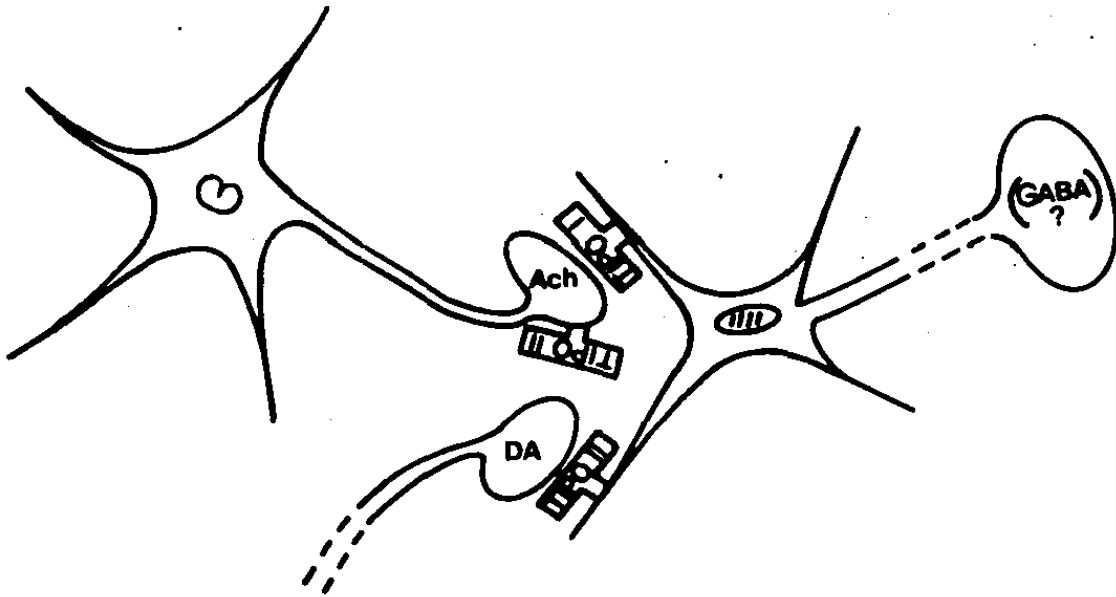


Fig. 3. Modelo explicativo de las interacciones dopaminérgicas, colinérgicas en el estriado (tomado de Lleman y Langer, 1983). En este modelo se proponen que las aferencias dopaminérgicas al ES hacen sinapsis con las espinas de las dendritas de neuronas de tamaño medio, las cuales hacen sinapsis con dendritas de neuronas colinérgicas grandes. La asociación de dopamina a receptores tipo I no provoca potenciales postsinápticos excitadores seguidos de potenciales postsinápticos inhibidores, sino más bien modula la despolarización provocada, probablemente a través de canales de Na dependientes del voltaje.

IV. HIPOTESIS DE TRABAJO

1.- ANTECEDENTES RELEVANTES

a) El núcleo caudado interviene en procesos de aprendizaje.

En el capítulo 1.4 se describió en forma más detallada y amplía la relación del núcleo caudado con el aprendizaje motor, por lo que solo en forma muy breve se mencionaran algunos antecedentes en esta sección.

Trabajos del mas diverso tipo muestran que para una gran variedad de tareas aprendidas, el NC parece ser una parte importante del circuito neuronal que integra las respuestas motoras condicionadas (Mitcham y Thomas, 1972, Prado-Alcalá y col., 1973; Winocur 1973). La participación del estriado se muestra por ejemplo, al determinar el nivel de adquisición en un aprendizaje de prevención en animales con lesión electrolítica tanto del CPU anterodorsal, como del CPU posteroventral. Por ejemplo, Winocur (1973) mostró que los animales lesionados presentaban una mayor dificultad para aprender la tarea que los animales no lesionados. Este autor encontró la mayor interferencia en los animales del grupo con lesión anterodorsal.

Por otra parte, también se determinó el efecto de la lesión electrolítica del CPU dorsal y del CPU ventral sobre la ejecución de un aprendizaje de prevención activa. Darril y Herndon (1978) observaron que los sujetos lesionados muestran una ejecución significativamente inferior a la de los sujetos control no lesionados. Específicamente, con relación al

aprendizaje de PP se mostró que los sujetos con lesión electrolítica del CPU requieren un mayor número de sesiones para alcanzar el criterio en un aprendizaje de PP que los sujetos no lesionados en este núcleo. Estos autores obtuvieron resultados semejantes en gatos que por condicionamiento aprendieron a inhibir una respuesta motora (1974), los cuales después de la administración de un anestésico local (novocaína) en el CPU, no presentaron la respuesta condicionada de inhibición. Esta importante participación del núcleo caudado en procesos de aprendizaje, incluso llevó a algunos autores a considerarlo el sitio de integración y almacenamiento del engrama (Brust-Carmona, Prado-Alcalá, Gringberg-Zilberbaum, Alvarez-Leefmans y Zarco-Coronado, 1974).

Evidencias como estas y las referidas en el capítulo 1.4 sugieren que en el CPU existe un circuito neuronal relacionado con la ejecución motora, así como las neuronas capaces de inhibir esta ejecución. De manera que es probable que cada caso estuviera mediado por diferentes neurotransmisores, que de acuerdo al circuito nervioso que se menciona en el capítulo 1.7 para aprendizaje de PP, algunos de estos transmisores podrían ser el GABA, la ACh y la DA.

b) Interacción entre los sistemas GABAérgicos,
Colinérgicos y Dopaminérgicos

Aproximadamente el 95 % de la población neuronal del ES son neuronas gabaérgicas (Nagy y Fibiger, 1980). Estas son

neuronas densamente cubiertas con espinas, las cuales son especializaciones que reciben contactos sinápticos de terminales axónicas (Lheman y Langer, 1983). Los axones de estas neuronas constituyen el principal componente de la proyección estriónigral (Bishop, Chang y Kitai, 1982). Contrariamente a lo sugerido, estas neuronas no son colinérgicas como lo mostraron Lheman y Langer (1983), puesto que estas neuronas no contienen Acetilcolinesterasa (AChE). De hecho únicamente se determinaron niveles altos de AChE en las neuronas grandes sin espinas descritas por Kemp y Powell (citados por Chang, Wilson y Kitai, 1982). Estas neuronas colinérgicas comprenden del 1 al 2 % de la población neuronal del ES (Kimura, McGeer, Peng y McGeer, 1980) y aparentemente no proyectan a la sustancia nigra, puesto que si se lesiona el ES con ácido Kainico no disminuyen los niveles de AChE en esta región (Lheman y Langer, 1983).

Existe una clara disociación entre los receptores DAérgicos que son relevantes conductualmente y los que modulan la función colinérgica (Agid, 1975). El receptor DAérgico importante conductualmente, es un receptor sináptico localizado sobre las espinas dendríticas de las neuronas de tamaño medio, no colinérgicas (Lheman y Langer, 1983). Estos 2 tipos de receptores pueden disociarse con el uso de fármacos del tipo de la anfetamina y la apomorfina (Lheman y Langer, 1983). Es probable que los receptores dopaminérgicos del ES los cuales modulan la liberación de ACh, se encuentren localizados a una distancia apreciable de la terminal DAérgica.

Además se mostró que el efecto de la DA endógena sobre

la liberación de ACh es muy pequeño, y que las terminales dopaminérgicas probablemente no hacen sinapsis con los elementos colinérgicos. Por ello es necesario que esta sustancia difunda una distancia relativamente grande para interactuar con los receptores DAérgicos, los cuales se encuentran sobre las terminales colinérgicas (Lheman y Langer, 1983). Las terminales dopaminérgicas hacen sinapsis con las dendritas de las neuronas espinosas de tamaño medio, que no son neuronas colinérgicas (Dray, 1979)). Este autor sugiere la presencia en estas neuronas de 2 tipos de receptores a la DA: uno, el tipo II, que produce PPSE o PPSI y otro, el tipo I, que modularía la función colinérgica estriatal.

Para autores como Lheman y Langer (1983), la hipótesis de que las neuronas colinérgicas son el principal blanco de las terminales dopaminérgicas, modelo del enlace colinérgico, no es necesariamente cierta. Este autor propone una hipótesis alterna la cual postula una entrada paralela de terminales dopaminérgicas y colinérgicas sobre las interneuronas espinosas de tamaño medio, las cuales podrían ser gabaérgicas (Lheman y Langer, 1983) (Fig 3). Esta hipótesis alterna, la cual se basa en varios datos experimentales, sugiere que la acción dopaminérgica sobre la función colinérgica estriatal, resulta no ser la principal acción post-sináptica de la DA; y que la acción de la DA sobre la función colinérgica del estriado no resulta ser una neuromodulación axodendrítica mediada por un receptor sináptico del tipo complejo

receptor-efector tipo I. Sino que parece ser una neuromodulación no sináptica mediada por un complejo receptor-efector tipo II, localizado sobre las terminales de las interneuronas colinérgicas estriatales (fig 3).

Otros autores además enfatizan la influencia de las neuronas gabaérgicas sobre la actividad de las neuronas colinérgicas del ES. Así, se considera que la vía estriónigral, en la que las neuronas gabaérgicas, ejercen una acción inhibitoria sobre las neuronas dopaminérgicas, que a su vez proyectan a las neuronas colinérgicas del ES. Estas neuronas GABAérgicas afectan entonces, por un mecanismo indirecto a las neuronas colinérgicas (Javoy, Heberty y Glowinski, 1977). Estos mismos autores, mostraron tal influencia al administrar PXT en la SN, tal procedimiento bloquea a los receptores nigrales GABAérgicos, e interrumpe el control inhibitorio de la sustancia nigra. Con esta administración se indujo un aumento en la actividad de las neuronas dopaminérgicas, lo cual provocó una inhibición de las neuronas colinérgicas estriatales.

El hecho de que los receptores a las benzodiazepinas son parte de los receptores GABAérgicos fue utilizado por Supervalai y Kabaroht (1984) para proponer que el complejo receptor GABA-benzodiazepina, está modulando la liberación de acetilcolina; aunque no existen fármacos disponibles para determinar en forma innegativa si el complejo receptor GABA-benzodiazepina, que modula la liberación de acetilcolina, es un receptor Tipo I o II). De acuerdo con el modelo alternativo que proponen Lhemán y Langer (1983), se supone que se trata de un receptor tipo II, dado que los del tipo I no parecen

intervenir en interacciones sinápticas propiamente, sino más bien en interacciones de tipo modulador.

B) PARTICIPACION DE LOS SISTEMAS GABAERGICOS Y COLINERGICOS EN PROCESOS DE APRENDIZAJE.

La participación de los sistemas gabaérgicos en procesos de aprendizaje parece ser evidente, ya que los datos neuroquímicos y farmacológicos, dan evidencia de la regulación e interacción del GABA con otros neurotransmisores involucrados en el circuito del aprendizaje motor, como son p.ej la Dopamina y la ACh (Lheman y Langer, 1983).

Esta participación se manifiesta cuando se emplean agentes GABAérgicos, ya sea antagonistas o agonistas. Por ej., Saito, Matsumoto, Watabe y Ishikama 1984, mostraron que la administración de ácido amino-oxiacético, una sustancia que incrementa al GABA intracerebral, mejoró en forma significativa la ejecución de una tarea de discriminación claro-oscuro. Cuando se administró picrotoxina, un agente antagonista del GABA, se produjo una reducción en la tasa de respuestas correctas. La participación del GABA en el circuito del aprendizaje motor, se observó también en el caso del aprendizaje de prevención pasiva. Así, Vázquez y col. (1979), administraron PXT en el NC anterior, y determinaron su efecto sobre la retención de esta tarea 24 y 48 hs después de la sesión de adquisición. Sus resultados muestran que la PXT interfirió con la retención de la tarea únicamente a las 48 hs. Tiempo en el que el

aumento en la actividad motora de los sujetos fue tan importante, que pese a que habían aprendido a no cruzar al compartimiento de castigo, bajo los efectos de la PXT si lo hicieron.

Se reportó un experimento en el que se encontró una clara participación de la actividad gabaérgica estriatal en el proceso de consolidación de la memoria de largo plazo (Salado-Castillo y Prado-Alcalá, 1987). En este experimento se administró PXT en forma unilateral (1 μ g disuelto en 2 μ l de solución salina) en diferentes regiones del CPU anterior y del CPU posterior. Los sujetos mostraron la mayor retención cuando la PXT se administró en las regiones anteriores del CPU que cuando se administró en las regiones posteriores. Estos datos, sugieren la participación de la actividad gabaérgica en el aprendizaje instrumental, e indican una diferenciación regional en cuanto a la participación de la actividad gabaérgica estriatal en dicho proceso cognitivo.

La participación del sistema colinérgico del CPU en el aprendizaje de prevención, se propuso por Carlton en 1963 (citado por Neill y col., 1970) al observar que las vías centrales inhibitoras podrían caracterizarse por sinapsis colinérgicas. Esta sugerencia fue confirmada por Neil y Grossman (1970), quienes al utilizar escopolamina en el NC dorsal interfirieron en forma marcada con la ejecución del aprendizaje de prevención pasiva. Una forma de determinar que la interferencia sobre el aprendizaje se debe al bloqueo colinérgico del CPU, y no a efectos

inespecíficos de estos agentes anticolinérgicos, se logró al provocar una activación farmacológica de la actividad colinérgica del CPU, administrando colina en el NCAd de ratas. Estos animales mostraron un alto nivel de retención en una tarea de prevención pasiva (Fernandez-Semblancat y col., 1977). Estos resultados se confirmaron al estudiar los efectos de la aplicación directa, en el estriado, de agentes colinomiméticos sobre aprendizajes de prevención activa (Prado-Alcalá y col., 1984) y de presión de palanca (1979).

2. HIPOTESIS

El aprendizaje de inhibición está mediado por una serie de neurotransmisores, de cuya acción depende en última instancia el comportamiento del sujeto en estudio. Por esta razón el presente trabajo está guiado por el interés de conocer la forma en que un neurotransmisor, el más abundante en el SN (el ácido gama-aminobutírico), participa en la inhibición condicionada de un movimiento.

La serie de hechos descritos en los párrafos anteriores, sugiere la siguiente hipótesis de trabajo:

La administración en el ES de agentes bloqueadores del GABA, inmediatamente después de la sesión de adquisición de una tarea de prevención pasiva, provocará un deterioro en la retención a 24 y 48 horas después de la única sesión de entrenamiento.

EXPERIMENTO 1

Con el fin de someter a prueba experimental la hipótesis propuesta, fue necesario primero, determinar las condiciones apropiadas de entrenamiento para los sujetos de experimentación. Se decidió hacer un estudio para probar diferentes intensidades del choque eléctrico

MATERIAL Y METODO

1. SUJETOS

Se utilizaron 46 ratas albinas machos, sin experiencia experimental, de 250 a 350 g de peso y almacenadas individualmente en cajas de acrílico y con acceso libre a comida (Purina Rat Chow) y agua.

2. APARATOS

Se utilizó una cámara de condicionamiento de prevención pasiva (fig. 4) de madera y formada por 2 compartimientos (35 X 30 X 30 cms) simétricos, separados por una puerta tipo guillotina. El piso del compartimiento de seguridad está formado por varillas de acero inoxidable separadas entre sí 1.5 cm y sus paredes son de madera de color natural. En el techo de este compartimiento se encuentra un foco de luz amarilla de 10 watts. El piso del compartimiento de castigo está constituido por 2 láminas electrificables de acero inoxidable de 3 cm de ancho y separadas entre sí por 1.5 cm, conectadas a un generador de pulsos (10 pps). Estas láminas son una prolongación de las 2 paredes laterales,

tambien de lámina y la pared restante, es de madera pintada de color negro. El techo de los 2 compartimientos es de acrílico transparente rojo. Esta caja de condicionamiento se mantuvo en un cuarto sonoamortiguado y obscuro durante todas las sesiones de entrenamiento y de prueba.

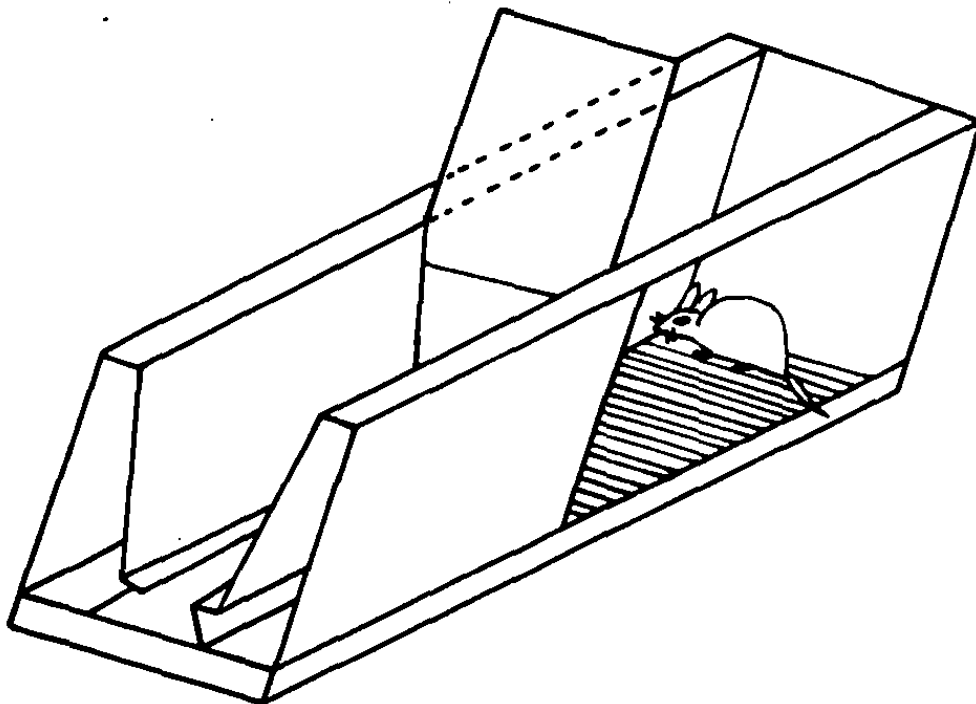


Fig. 4.- Dibujo representativo de la cámara utilizada para el condicionamiento de prevención pasiva. Dos compartimientos simétricos están separados por una puerta tipo guillotina. El compartimiento de seguridad tiene en el piso varillas de acero inoxidable y el de castigo dos láminas electrificables también de acero inoxidable, las cuales son una prolongación de las dos paredes laterales. Estas láminas están conectadas a un estimulador de corriente directa.

3. PROCEDIMIENTO

Todas las ratas fueron mantenidas de 6 a 8 días en una sala con condiciones constantes de luz y temperatura.

Después se les sometió a la sesión de adquisición o entrenamiento. En esta sesión, se colocó a cada una de las ratas en el compartimiento de seguridad durante 10 seg, para posteriormente determinar el tiempo transcurrido entre la apertura de la puerta y el momento en que la rata pasó al compartimiento de castigo (latencia de adquisición). En este momento se deslizó la puerta y la rata recibió un choque eléctrico en las patas. Posteriormente, entonces se volvió a deslizar la puerta, manteniendo la aplicación del estímulo nociceptivo hasta que el sujeto escapara al compartimiento de seguridad (latencia de escape).

Durante las sesiones de retención o de prueba, realizadas 24 y 48 horas después del entrenamiento, se repitió el procedimiento descrito para la adquisición, con la excepción de que no se aplicó choque eléctrico alguno.

El total de ratas (n=46) fue dividido en 6 grupos a los cuales, una vez que pasaban al compartimiento de castigo, se les administró, una de las siguientes intensidades del estímulo eléctrico: 0.0 (n = 10), 0.2 (n = 8), 0.4 (n = 8), 0.6 (n = 8), 0.8 (n = 6) y 1.0 (n = 6) mA. Finalmente, se determinó su retención en términos de los segundos que permanecieron en el compartimiento de seguridad, 24 y 48 hs después de la sesión de entrenamiento. Si la latencia de retención llegó a 600 seg (criterio de aprendizaje), se dió por terminada la sesión de prueba (cuadro I).

4. ESTADISTICA

Las variables dependientes de interés (latencias de adquisición, de escape y las de retención) fueron analizadas con la prueba de Barlett, para determinar la existencia de homogeneidad de varianzas entre los diversos grupos, seguida de análisis de varianza (Kruskal-Wallis) y de pruebas para determinar diferencias entre pares de grupos (prueba U de Mann-Whitney). Los datos se procesaron en una computadora Cromemco 3102.

5. RESULTADOS

La aplicación de la prueba de Bartlett (Siegel 1963) mostró que no hay homogeneidad de varianzas entre los grupos de sujetos íntegros con respecto a las variables dependientes; para el caso de la sesión de adquisición, se obtuvo una $\chi^2 = 20.479$, $p < 0.001$; durante el escape $\chi^2 = 80.756$, $p < 0.0001$. Durante la sesión de retención de 24 hrs se rechazó también la hipótesis de igualdad de varianzas $\chi^2 = 41.828$, $p < 0.00001$. Así mismo en la prueba de retención de 24 hrs se rechazó la hipótesis, $\chi^2 = 44.642$, $p < 0.0001$.

Posteriormente se volvió a aplicar la prueba de Bartlett en estos grupos de sujetos íntegros, aunque ahora eliminando al grupo que recibió 0.0 mA. Se encontró que en el caso de las latencias durante la sesión de adquisición $\chi^2 = 9.900$, $p < 0.042$. Durante el escape $\chi^2 = 16.838$, $p < 0.003$. Durante las sesiones de retención de 24 hs, se encontró que $\chi^2 = 2.078$, $p <$

0.725 y durante la sesión de 48 hrs se encontró $x' = 0.064$, $p < 0.960$.

Finalmente se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis a estos grupos de sujetos integros. Para la sesión de adquisición se determinó que cuando se analizó al grupo entrenado con 0.0 mA, se encontró $H = 5.351$, $p < 0.037$ es decir, existieron diferencias significativas entre este grupo y los que recibieron las intensidades de corriente mencionadas. Para esta misma sesión de adquisición, cuando se eliminó al grupo entrenado con 0.0 mA, se encontró que $H = 3.781$, $p < 0.563$, no existió diferencia alguna entre estos grupos. En la sesión de escape, al comparar a estos grupos eliminando al grupo tratado con 0.0 mA, se obtuvo $H = 10.540$, $p < 0.032$, si se encontraron diferencias significativas entre estos grupos. En la sesión de retención de 24 hrs (sin el grupo tratado con 0.0 mA), se encontró $H = 2.007$, $p < 0.738$. Durante la sesión de retención de 48 hrs (sin el grupo que recibió 0.0 mA) se obtuvo $H = 1.609$, $p < 0.809$.

Cuadro 1. Latencias promedio de retención observadas en los grupos integros, después de aplicar un choque eléctrico con las intensidades mostradas en la primer columna. n = número de animales.

Intensidad (mA)	(n)	latencias adquisición	latencias escape	retención 24 hrs.	retención 48 hrs.
0.0	10	9.3	9.6	19.9	12.0
0.2	8	13.4	3.5	526.3	523.0
0.4	8	11.6	8.3	505.5	470.3
0.6	8	18.8	3.1	380.0	382.2
0.8	6	25.0	1.9	497.4	460.0
1.0	6	24.9	4.5	586.0	502.3

Estos datos sugieren que todos los grupos tenían la misma capacidad de respuesta y como consecuencia que las diferencias que se observaron en el nivel de retención, deben ser consideradas como efectos de los tratamientos.

En el cuadro I se muestran las latencias promedio que se encontraron en las sesiones de adquisición y de escape, así como en las pruebas de 24 y 48 hs. Se aprecia que las latencias de las sesiones de adquisición y de escape, son pequeñas comparadas con las latencias de las pruebas de retención de 24 y 48 hs. Las latencias promedio de todos los grupos en la sesión de adquisición y en la sesión de escape son de 17.5 y 5.1 seg, respectivamente. Mientras que las latencias promedio de todos los grupos en las pruebas de retención de 24 y 48 hs, son 419.1 y 374.9 seg, respectivamente. Este análisis se relaciona sólo con los 5 grupos que recibían el estímulo nociceptivo durante la sesión de entrenamiento. El grupo que no recibió el choque eléctrico no mostró diferencias entre las latencias estudiadas.

En la figura 5, se representa esquemáticamente a las latencias del cuadro I, para las pruebas de retención de 24 y 48 hs. En las ordenadas se indican las latencias en seg desde 0 hasta 600 y en las abcisas se representan las diferentes intensidades del estímulo eléctrico aplicado desde 0.0 hasta 1.0 mA.

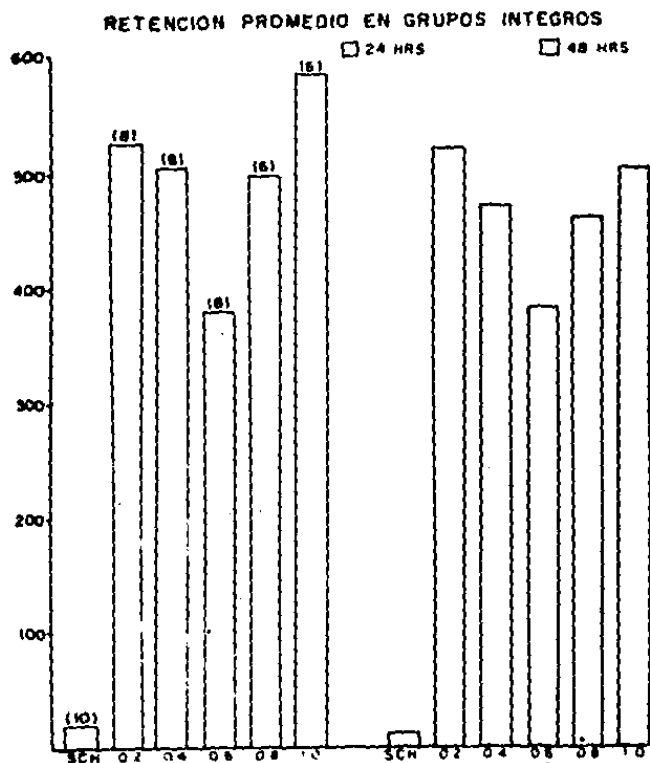


Fig. 5.- Representación esquemática de los valores promedio de retención en segundos, de los sujetos integros. En las abcisas se indican las diferentes intensidades del estímulo que se les aplicó.

6. DISCUSION

Estos resultados muestran que en las condiciones experimentales utilizadas los animales son capaces de aprender la tarea de prevención pasiva, aún cuando las intensidades de corriente utilizadas son relativamente pequeñas. En otras palabras, desde el punto de vista de la ejecución de la tarea (retención), es equivalente el

utilizar una intensidad de 0.2 ó de 1.0 mA.

El determinar cual es la intensidad mínima necesaria utilizable en este tipo de condicionamiento fue muy importante. Dado que en trabajos previos realizados en nuestro laboratorio encontramos que durante el entrenamiento de prevención pasiva fue necesario aplicar choques eléctricos cuyas intensidades varían entre 1.0 y 2.0 mA (Prado-Alcalá, Cruz-Morales y Lopez-Miro, 1980; Prado-Alcalá, Gómez-Gómez y Lopez-Miro, 1978.) es decir mayores a los encontrados en este estudio.

Esta aparente discrepancia entre los resultados de este experimento presente trabajo y los de otros autores, puede explicarse al considerar las diferencias en las cámaras de condicionamiento utilizadas. En los experimentos de Prado-Alcalá y col. (1979, 1981) el estímulo nociceptivo se aplicó a través de una rejilla formada por varillas de acero inoxidable de 0.5 cm de diámetro. En el presente trabajo, el choque se aplicó a través de un par de láminas de acero, que constituían el piso y las paredes laterales del compartimiento de castigo. Es decir, en los primeros casos, la superficie electrificable que estaba en contacto con las patas de los animales era mucho menor que en el segundo (Fig. 4).

En resumen, la mayor efectividad del estímulo nociceptivo empleado en el presente trabajo, radica en la utilización de placas metálicas, relativamente grandes, para aplicarlo. Esta mayor efectividad de la cámara de condicionamiento pudiera ser aún mayor; puesto que la mínima intensidad utilizada fue de 0.2 mA, debido a que es la

mínima intensidad de corriente confiable que se puede obtener del estimulador, el cual se encuentra acoplado a la cámara de condicionamiento. Es probable que con intensidades aún menores a 0.2 mA, los sujetos experimentales, sean capaces de adquirir la respuesta condicionada.

EXPERIMENTO 11

Una vez determinada la intensidad mínima necesaria con la cual los animales aprenden (0.2 mA) la tarea de prevención pasiva, se diseñó el segundo experimento, con la intención de poner a prueba la hipótesis de trabajo.

MATERIAL y METODO

Tanto la cámara de condicionamiento y los procedimientos seguidos durante las pruebas de adquisición y retención, así como la estadística son las mismos que los descritos en el Experimento 1.

1.- Sujetos.

Se utilizaron 89 ratas albinas machos de 250 a 350 g de peso y con acceso libre a agua y comida (Purina Rat Chow). A un grupo de animales íntegro fue entrenado sin administrarle el estímulo nociceptivo durante la sesión de adquisición (n = 10). Un segundo grupo de ratas íntegras (n = 8), al igual que el resto de los grupos, recibió un choque eléctrico de 0.2 mA durante esta sesión. El resto de las ratas fueron implantadas con cánulas de doble pared en el núcleo caudado anterior, de acuerdo con las coordenadas del atlas estereotáxico de König y Klippel (1963). A 36 ratas se implantaron las cánulas en la región dorsal y en 26 en la región ventral. Nueve ratas fueron implantadas en la corteza cerebral. Todas las implantaciones fueron bilaterales.

2. Cirugía

Durante las sesiones quirúrgicas se utilizó un aparato estereotáxico David Kopff, con una torre con 2 guías firmemente sujetadas, donde se colocaron las cánulas que se implantaron. Estas guías se construyeron en el laboratorio por medio de 2 agujas, una interior del No 27 calibre larga y una exterior del No 21 x 32.

Los sujetos fueron anestesiados con una solución de pentobarbital sódico (45 mg/Kg de peso), con atropina. Cuando el sujeto no presentó respuestas reflejas, se sujetó en el aparato estereotáxico. Se efectuó la antisepsia en la región del cráneo y se le expuso con un corte longitudinal medio. Se legró el periostio y se colocó la torre con las cánulas calibradas sobre las coordenadas de bregma lateral 3.0, y se señalaron las regiones que posteriormente se trepanaron. Después se introdujeron las cánulas hasta la altura de 0.3, 3.5 ó 3.7, para cánulas en la CTZ cerebral, el NCA dorsal, ó el NCA ventral, respectivamente, se fijaron con acrílico dental.

Todos los sujetos implantados se recuperaron del procedimiento quirúrgico durante 6 a 8 días, después se les entrenó en la tarea de prevención pasiva.

3. Tratamientos

Para realizar las microinyecciones, se utilizó inyectoras construidas con agujas dentales del No 27. Por medio de un tubo de polietileno, se comunicó a estos inyectoras con

2 microjeringas Hamilton impulsadas por un microinyector, a una velocidad de 1 μ l/20 seg.

En el caso de las ratas con cánulas implantadas en el NCA ó en la CTZ cerebral, una vez terminada su sesión de adquisición, se les llevó fuera del cuarto de entrenamiento y manteniéndolas en su misma jaula de alojamiento, se les inyectó intracranealmente. La inyección se hizo por medio del microinyector descrito, y fue bilateral. Para todos los casos, las dosis se disolvieron en 2 μ l de vehículo y se inyectaron durante dos minutos. Una vez finalizada la inyección los inyectores se mantuvieron dentro de las cánulas durante un minuto adicional, para permitir una mejor difusión de los fármacos empleados.

4. Grupos

Con los sujetos implantados en el NCA dorsal, se formaron 6 grupos, tres de los cuales recibieron picrotoxina (PXT), dos grupos recibieron bicuculina (BIC) y uno de ellos solución de NaCl al 0.9 %. Contra este grupo se comparó además a los grupos tratados en el NCAv. La PXT fue administrada en las siguientes dosis: 0.062 μ g (n = 5), 0.5 μ g (n = 7) ó 1.0 μ g (n = 5). Los grupos tratados con BIC recibieron las siguientes dosis: 0.25 μ g (n = 5) y 1.0 μ g (n = 6). Los sujetos implantados en el NCA ventral, formaron 4 grupos. Dos de los cuales recibieron PXT, y dos BIC. La PXT fue utilizada en las siguientes dosis: 0.25 μ g (n = 5) y 0.5 μ g (n = 7). Mientras que la BIC fue utilizada en dosis de: 0.25 μ g (n = 6),

y 1.0 μg (n = 8). Otros 2 grupos de sujetos implantados en la CTZ cerebral, recibieron 1.0 μg de PXT (n = 6) y al otro le fueron administrados 2.0 μg de BIC (n=3), respectivamente.

5. Histología

Al final de los experimentos los sujetos recibieron una sobredosis de anestésico. Su cerebro fue perfundido con una solución salina isotónica, seguida de formaldehído al 10 %. Seis a ocho días después, los cerebros fueron seccionados con un microtomo de congelación en rebanadas de 100 μm , los cuales fueron tiñidos con la técnica de Nissl, para la posterior localización de las puntas de las cánulas, la cual se realizó proyectando las laminillas sobre una pantalla milimétrica transparente, frente a una lámpara con un foco de 60 watts. La observación de los cortes se hizo a través de una lente amplificadora. Esta pantalla milimétrica se agrando a escala sobre los esquemas de los cortes de cerebro del atlas de König y Klippel.

6. RESULTADOS

Los esquemas a, b, c, y d de la fig 6, muestran la representación de los cortes de cerebro correspondientes a las 4 coordenadas antero-posteriores, en las que se encontraron localizadas las puntas de las cánulas implantadas. Para todos los casos, las puntas de las cánulas implantadas, ya sea en el NCAd, ó en el NCAv, se encontraron entre los anteriores: 7890 μm y 7020 μm , de acuerdo con el atlas de König y Klippel (1963). La mayor proporción de

animales implantados en el NCA dorsal, así como en el NCA ventral, se encontró en el A 7470 μm (50 %). En el anterior inmediatamente más posterior a éste, en el 7190 μm , se encontró el 24.1 %. En el anterior correspondiente a 7890 μm se encontró el 27.4 %. Y en el A 7020 μm , se encontró el 3.7 % de los sujetos tratados.

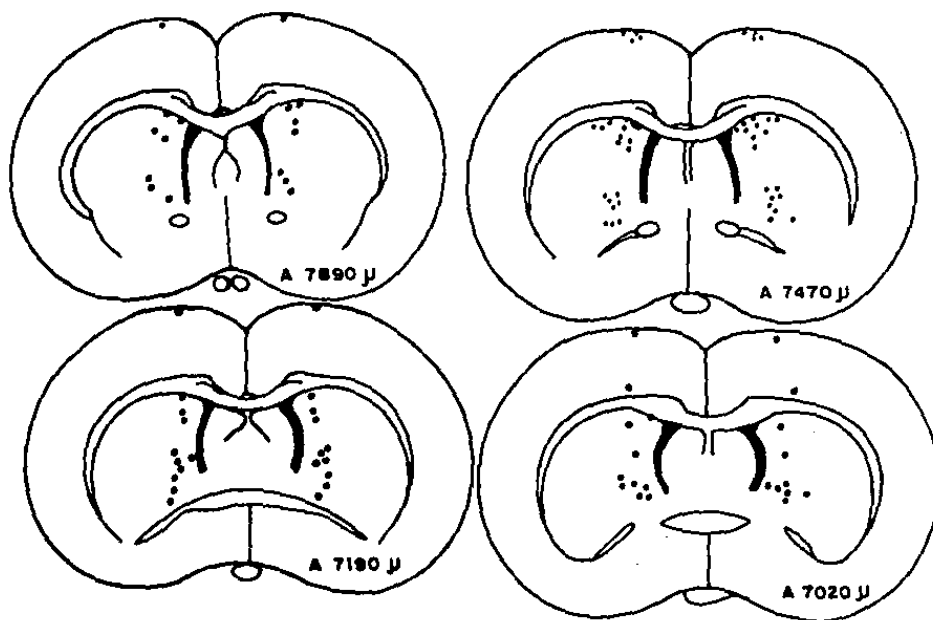


Fig. 6.-Representación esquemática de los cortes coronales correspondientes a las coordenadas anteriores en que el análisis histológico reveló que se encontraron localizadas las puntas de las cánulas. La mayor proporción de sujetos implantados tanto en el núcleo caudado anterior dorsal como ventral, se encontró en la parte medial anterior de la coordenada A 7470 μm .

En la mayor proporción de sujetos implantados en la región dorsal, las puntas de las cánulas se encontraron en el

área que comprende el primer mm por debajo del cuerpo calloso. En los sujetos implantados en la región ventral, las puntas de las cánulas, en su mayoría, se encontraron en el área que comprende el tercer mm por debajo del cuerpo calloso. Con relación a la coordenada lateral, la mayoría de las cánulas implantadas en la región dorsal, se encontraron aproximadamente a 2 mm de la línea media y la mayoría de las cánulas ventrales se encontraron a una distancia de entre 2 y 3 mm de la línea media. Las cánulas implantadas en la corteza cerebral, en la mayor parte de los casos, se encontraron entre el anterior $A=7890 \mu\text{m}$ y $A=7020 \mu\text{m}$.

Los efectos de los diferentes tratamientos sobre las pruebas de retención a las 24 y 48 hs de todos los grupos, se muestran en las figuras 7 y 8. En las ordenadas de las mismas, se registra la retención en seg y en las abcisas los diferentes tratamientos administrados.

Mientras que en los cuadros II a VII se muestran los valores de P derivados de la aplicación de la prueba U de Mann Whittney utilizada para comparar a cada grupo con respecto al resto de los grupos, en las 2 pruebas de retención.

El efecto de las 3 dosis utilizadas de PXT (0.062, 0.5 y 1.0 μg) en el NCAd, sobre la prueba de retención a las 24 hs, se muestra en la parte izquierda de la figura 7. En este caso, se encontró para estos grupos que existe un efecto dosis respuesta, entre la dosis más pequeña administrada (0.062 μg) y la dosis que le sigue en magnitud (0.5 μg), esta diferencia es estadísticamente significativo a un nivel de $P < 0.015$, la cual se puede

apreciar en el cuadro II. Existe también una diferencia significativa entre la dosis de 0.5 μg y la dosis mayor utilizada (1.0 μg), $P < 0.005$. También se encontró una diferencia significativa entre la dosis más pequeña de PXT (0.062) que se administró en esta región del NC y la más grande (1.0 μg), a un nivel de $P < 0.016$.

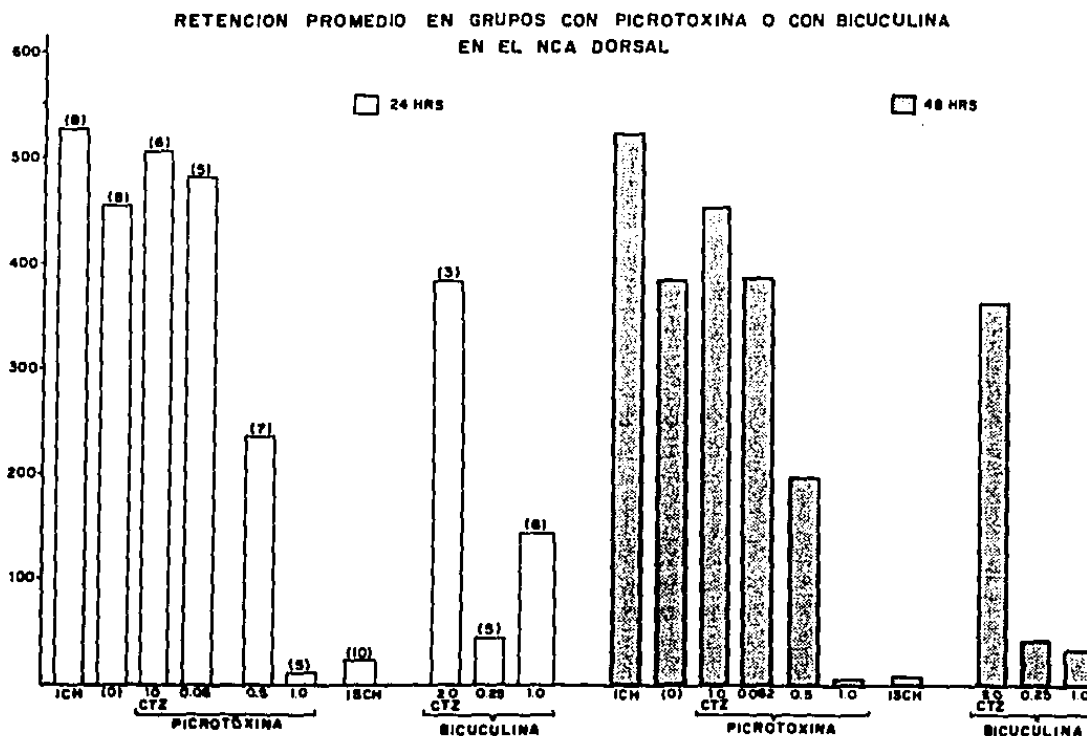


Fig. 7.- En las ordenadas se representa la retención promedio de los sujetos implantados en el núcleo caudado antero-dorsal-medio. A estos sujetos se les sometió a un tratamiento con los dos antagonistas del GABA. En las abscisas se indican las diferentes dosis de picrotoxina y de bicuculina administradas. Las barras lisas representan la retención de los sujetos en la prueba de 24 hrs, mientras que las barras punteadas representan la retención en la prueba de 48 hrs. En esta gráfica puede compararse la retención de los sujetos tratados con la retención de los sujetos control, íntegro sin choque, íntegro con 0.2 mA, e inyectado en la corteza cerebral.

Cuando ahora se comparan a estos 3 grupos tratados, con el grupo íntegro entrenado con 0.0 mA. Se muestra que con la dosis más pequeña (0.062 µg) provoca efectos diferentes significativa con respecto al grupo control entrenado con 0.0 mA (P < 0.01).

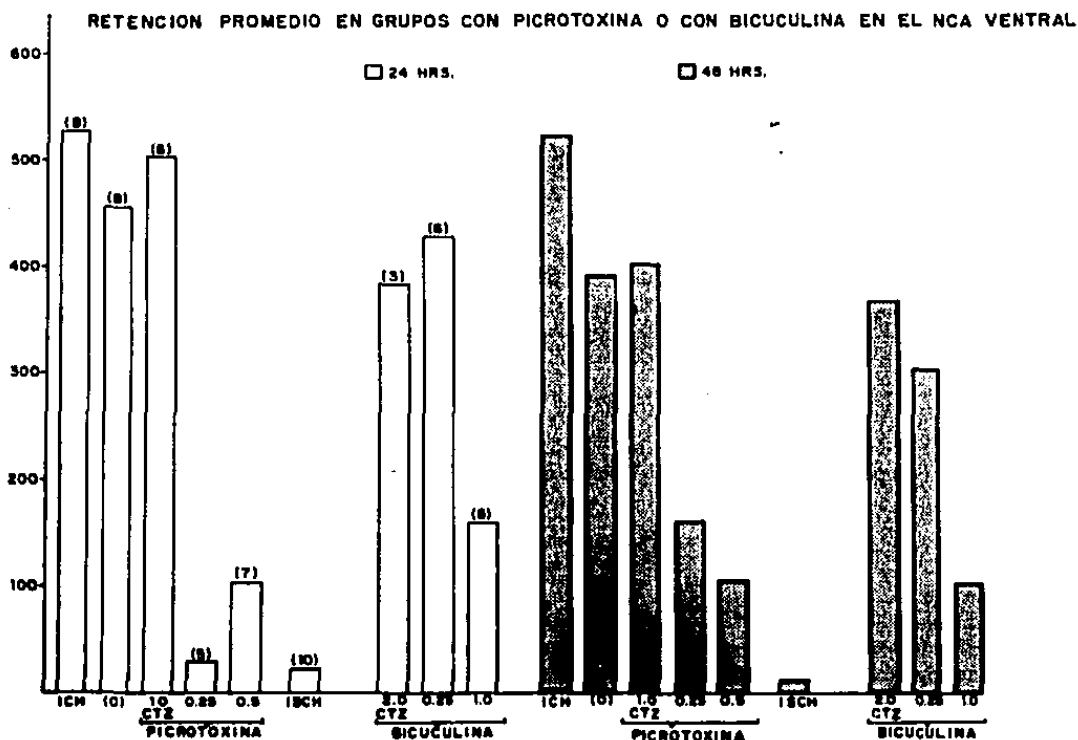


Fig. 8.- Gráfica en la que se representa en las ordenadas, la retención promedio de los sujetos tratados en el núcleo caudado antero-ventro-medial. En las abcisas se tienen los diferentes tratamientos con picrotoxina y con bicuculina administrados a estos sujetos y la comparación de los mismos con los sujetos control, en la prueba de 24 hrs (barras lisas) y en la prueba de 48 hrs (barras rayadas).

Aunque no hubo diferencia significativa entre el grupo tratado con 0.0 mA y los grupos 0.5 y 1.0 µg. Los 526.3 seg que en la prueba de retención de 24 hs presentaron los

sujetos integros entrenados con 0.2 mA, se consideraron arbitrariamente como un 100 % de retención, así como los 523.0 seg que en la prueba de 48 hs presentaron estos mismos sujetos.

CUADRO II. Resultados de la comparación de las latencias en la prueba de retención a las 24 hrs entre cada par de grupos con cánulas en el NCA dorsal. Media=(x), mediana=(Md) y Prueba de U de mann Whitney (PC), valores p ara una cola. n= tamaño de la muestra. PXT = Picrotoxina, BIC = Bicuculina, NC (0) = grupo inyectado con solución salina. CTZ = Corteza, NS = no significativo. PXT(a), corresponde al grupo tratado con 0.062 µg de picrotoxina, mientras que PXT(b) y PXT(c) corresponden a los tratados con 0.5 y 1.0 µg de picrotoxina, respectivamente. BIC(a) y BIC(b), por su parte corresponden a los grupos tratados con 0.25 y 1.0 µg de bicuculina, respectivamente. Finalmente 0.0 y 0.2, coorresponde a la intensidad en mA, aplicados a estos grupos.

GRUPO	0.0	0.2	NC(0)	CTZ(1)	PXT(a)	PXT(b)	PXT(c)	BIC(a)	BIC(b)
n	10	8	8	6	5	7	5	5	6
x	19.9	526	453	507	483	238.6	10.3	45	142.5
Md	25.2	306	600	600	600	407.2	13.4	16.7	305
0.0									
0.2	.002								
NC(0)	.002	NS							
CTZ(1)	.002	NS	NS						
PXT(a)	.01	NS	NS	NS					
PXT(b)	NS	.02	NS	.02	.015				
PXT(c)	.001	.005	.003	.002	.016	.005			
BIC(a)	.05	.009	.03	NS	.048	NS	NS		
BIC(b)	.05	.004	NS	.01	.026	NS	NS	NS	

También en la parte izquierda de la figura 7, puede observarse los resultados obtenidos de los grupos control entrenados con 0.2 mA, del grupo (0) inyectado con la solución vehiculo y del grupo inyectado en la CTZ 1.0 µg de PXT en la prueba de 24 hs. Entre estos grupos no se encontraron diferencias significativas, puesto que su ejecución estuvo entre los 450 y 525 seg de latencia para pasar al compartimiento de castigo. Aunque si existen entre estos 3

grupos y el grupo íntegro entrenado con 0.0 mA, $P < 0.01$, 0.01, 0.001 respectivamente. Si para estos grupos, se considera como un 100 % de retención los 526.3 seg que en la prueba de 24 hs presentaron los sujetos intactos entrenados con 0.2 mA, entonces el grupo entrenado con 0.0 mA mostró un 3.7 % de retención.

En el cuadro III se observan los resultados de la prueba de retención de 48 hs en sujetos inyectados con PXT en el NCAd. Los resultados muestran que en esta prueba de 48 hs, no existe una diferencia significativa entre la dosis más pequeña (0.062) y la que le sigue en magnitud (0.5 μg). Aunque sí existe entre el grupo inyectado con 0.5 μg y el grupo inyectado con 1.0 μg , a un nivel de $P < 0.001$. Así mismo, se encontró una diferencia significativa entre la dosis más pequeña y la más grande $P < 0.004$. Al comparar a estos 3 grupos tratados con el grupo íntegro entrenado con 0.0 mA en esta prueba de 48 hs, se mostró que entre este grupo y el tratado con la dosis de 0.062 μg existe una diferencia de $P < 0.001$. Entre este grupo y el grupo tratado con 0.5 μg , también hay una diferencia de $p < 0.01$. Además entre este control (cuya retención promedio en esta prueba de 48 hs es de 12.0 seg) y el grupo tratado con 1.0 μg (cuya retención promedio es de 7.0 seg) no hay diferencia significativa. Al comparar el grupo entrenado con 0.2 mA, con los grupos NC (0), y CTZ 1.0, en esta prueba de 48 hs, no existió diferencias significativas (CUADRO III). Aunque, también a las 48 hs, hay un efecto significativo entre estos grupos y el grupo íntegro entrenado con 0.0 mA ($P < 0.002$, 0.002,

0.001 y respectivamente).

CUADRO III. Resultados de la comparación de las latencias en la prueba de retención a las 48 hs entre cada par de grupos con cánulas en el NCA dorsal.

GRUPO	0.0	0.2	NC(0)	CTZ(1)	PXT(a)	PXT(b)	PXT(c)	BIC(a)	BIC(b)
n	10	8	8	8	5	7	5	5	6
x	12	523	384	458	385.6	195.6	7.1	43.2	31.5
Md	25.8	600	362	505	92.4	600	4.8	67.1	39.0
0.0									
0.2	.002								
NC(0)	.002	NS							
CTZ(1)	.001	NS	NS						
PXT(a)	.001	NS	NS	NS					
PXT(b)	NS	.02	NS	.02	NS				
PXT(c)	.001	.001	.001	.002	.004	.001			
BIC(a)	.05	.003	.009	.002	.028	NS	NS		
BIC(b)	.025	.004	.004	.001	.009	NS	.009	NS	

Se estudió además el efecto de la picrotoxina sobre la región ventral del NCA. En el lado izquierdo de la Figura 8, se muestra la ejecución de los sujetos tratados con las dosis de 0.25 y 0.5 μ g, en la prueba de retención de 24 hs. En esta prueba se mostró que no existe una diferencia significativa entre estos 2 grupos. Con 0.25 μ g de PXT la permanencia de los sujetos en el compartimiento de seguridad fue de 31.9 seg. Esta reducción en la retención de la prevención es significativa respecto del grupo intacto entrenado con 0.0 mA ($P < 0.25$), intacto con 0.2 mA ($P < 0.01$) y al grupo que recibió PXT en la CTZ cerebral ($P < 0.009$). Para la dosis de 0.5 μ g de PXT administrada en el NCAV, se observó que los sujetos permanecieron 109.9 seg en promedio en el compartimiento de seguridad. Al comparar a este grupo con los controles, se observó que el grupo integrado con 0.2 mA mostró una $P < 0.02$ y al comparar al grupo que

recibió 1.0 μg de PXT en la corteza cerebral se encuentra una $P < 0.007$.

CUADRO IV. Resultados obtenidos después de comparar las latencias en la prueba de retención de 24 hrs entre cada par de grupos con cánulas en el núcleo caudado ventral. En este cuadro CTZ(1) corresponde al grupo tratado con 1 μg de picrotoxina en la corteza cerebral. PXT(a) y PXT(b) so grupos tratados con 0.25 y 0.5 μg de picrotoxina. Finalmente BIC(a) y BIC(b) son los grupos que recibieron 0.25 y 1.0 μg de bicuculina en el caudado, respectivamente.

GRUPO	0.0	0.2	CTZ(1)	PXT(a)	PXT(b)	BIC(a)	BIC(b)
n	10	8	6	5	7	6	8
x	19.4	526.3	507.1	31.9	109.9	427.7	159.6
Md	25.2	306.1	600	19.6	13.2	292.7	214.9
0.0							
0.2	.002						
CTZ(1)	.002	NS					
PXT(a)	.01	.01	.009				
PXT(b)	NS	.02	.007	NS			
BIC(a)	.001	NS	.008	.002	.007		
BIC(b)	.001	.005	.006	NS	NS	.02	

En relación a la prueba de 48 hs de estos grupos con inyección en la región ventral con PXT, tanto el grupo tratado con 0.25 μg , como el tratado con 0.5 μg , muestran una reducción en el nivel de retención, que entre estos 2 grupos no es significativa. La ejecución del grupo tratado con 0.25 μg es significativa con respecto a los grupos íntegro entrenado con 0.0 mA ($P < 0.025$), íntegro entrenado con 0.2 mA ($P < 0.03$) e inyectado con 1.0 μg de PXT en la corteza cerebral ($P < 0.02$). La ejecución del grupo tratado con 0.5 μg de PXT en esta región ventral del NCA, para esta prueba de 48 hs. Es significativa respecto del grupo íntegro entrenado con 0.2 mA ($P < 0.007$). Es así mismo diferente del grupo tratado únicamente con la solución vehículo ($P < 0.01$) y del grupo al que se inyectó 1.0 μg de

PXT en la CTZ cerebral ($P < 0.007$).

El otro antagonista del GABA estudiado fue la bicuculina, este se aplicó en dosis de 0.25 y 1.0 μg . En la porción izquierda de la Figura 7, se puede apreciar la ejecución de estos sujetos inyectados en el NCA dorsal, para la prueba de retención de 24 hs. En el cuadro II, se muestra que la ejecución del grupo tratado con 0.25 μg , no es significativa respecto del grupo tratado con 1.0 μg , aunque si es significativa respecto del grupo integro entrenado con 0.0 mA ($P < 0.05$) y respecto del grupo entrenado con 0.2 mA ($P < 0.009$). Además es significativo respecto del grupo inyectado con la solución vehiculo: NC - 0 ($P < 0.03$). La ejecución de este grupo que recibió 1.0 μg , es significativa respecto del grupo integro entrenado con 0.2 mA ($P < 0.006$). En la prueba de retención a las 48 hs de estos grupos inyectados con BIC en el NC dorsal, se encontró que con la dosis de 0.25 μg , se determinó un nivel de retención significativamente distinto respecto del grupo integro entrenado con 0.2 mA ($P < 0.005$) y es significativamente distinto del grupo inyectado con NaCl al 0.09 % ($P < 0.01$) (CUADRO III). El grupo inyectado con 1.0 μg de BIC en el NC dorsal en esta prueba de 48 hs, mostró una ejecución la cual es significativamente distinta con respecto del grupo integro entrenado con 0.0 mA ($P < 0.025$). Tambien su ejecución es significativa con respecto del grupo integro entrenado con 0.2 mA ($P < 0.004$) (Cuadro III).

En la figura 8 se observa la ejecución de los 2 grupos de sujetos tratados con BIC en el NCA ventral, para las

pruebas de retención de 24 y 48 hs. Como se observa en esta grafica 3, los sujetos inyectados con 0.25 μ g de bicuculina en la región ventral (24 hs), mostraron una mayor (427.7 seg) retención de la respuesta que los sujetos tratados con 1.0 μ g (159.6 seg). Esta diferencia es estadísticamente significativa ($P < 0.02$), como puede apreciarse en el cuadro IV. El nivel de retención del grupo tratado con 0.25 μ g, es significativamente distinto respecto del grupo íntegro entrenado con 0.0 mA ($P < 0.001$). La retención del grupo 1.0 μ g (prueba de retención 24 hs), tiene una diferencia significativa respecto del grupo íntegro entrenado con 0.2 mA ($P < 0.006$).

CUADRO V.- Cuando se compararon las latencias en la prueba de retención de 48 hrs entre cada par de grupos con cánulas en el núcleo caudado antero ventral, se obtuvieron estos resultados. Las abreviaciones son iguales a las empleadas en el cuadro IV.

GRUPO	0.0	0.2	CTZ(1)	PXT(a)	PXT(b)	BIC(a)	BIC(b)
n	10	8	6	5	7	6	8
x	12	523	458	61	109.8	300	162
Md	25.8	600	505.6	9.7	3.7	14.2	17.1
0.0							
0.2	.002						
CTZ(1)	.001	NS					
PXT(a)	.025	.03	.02				
PXT(b)	.01	.007	.007	NS			
BIC(a)	.01	.02	NS	NS	NS		
BIC(b)	.001	.01	.03	NS	NS	NS	

En cuanto a la prueba de retención de 48 hs, como se observa en la gráfica No 3, el grupo inyectado con 0.25 μ g de BIC en el NCAv, permaneció 300.0 seg en el compartimiento de seguridad, en comparación con el grupo ventral inyectado con 1.0 μ g, que permaneció 162.0 seg. Esta diferencia no es

significativa. En esta prueba de 48 hs, el grupo tratado con 0.25 μ g de BIC en la región ventral, tiene un nivel de retención que es significativo respecto del grupo íntegro entrenado con 0.0 mA ($P < 0.01$) y es también significativo respecto del grupo íntegro entrenado con 0.2 mA ($P < 0.02$).

CUADRO VI. Comparación de las latencias en la prueba de retención de 24 hrs de los grupos con cánulas en el NCA dorsal contra los grupos con cánulas en el NCA ventral.

Grupos Ventrales	Grupos Dorsales				
	PXT 0.062	PXT 0.5	PXT 1.0	BIC 0.25	BIC 1.0
PXT 0.25	NS	NS	.004	NS	NS
PXT 0.5	.05	NS	NS	NS	NS
BIC 0.25	NS	NS	.002	.004	.032
BIC 1.0	.033	NS	NS	NS	NS

Con relación a la comparación del grupo tratado con 1.0 μ g de BIC en la región ventral del NC, en esta prueba de 48 hs, al compararlo con el grupo íntegro entrenado con 0.0 mA, existe una diferencia estadísticamente significativa a un nivel de $P < 0.001$. Este grupo es también significativo respecto del grupo íntegro entrenado con 0.0 mA ($P < 0.01$), y es significativo respecto del grupo inyectado en la corteza cerebral, a un nivel de $P < 0.03$.

CUADRO VII. Resultado de la comparación de las latencias en la prueba de retención de 48 hrs de los grupos con cánulas en el NCA dorsal contra los grupos con cánulas en el NCA ventral.

Grupos Ventrales	Grupos Dorsales				
	PXT 0.062	PXT 0.5	PXT 1.0	BIC 0.25	BIC 1.0
PXT 0.25	NS	NS	.008	NS	NS
PXT 0.5	.02	NS	NS	NS	NS
BIC 0.25	NS	NS	.002	NS	NS
BIC 1.0	.033	NS	.009	NS	NS

7. DISCUSION

Una serie de trabajos experimentales, puso de manifiesto que la actividad colinérgica de la región anterior del núcleo caudado ejerce un papel importante en la adquisición y el mantenimiento (memoria de largo plazo) de respuestas condicionadas instrumentales. Con el objeto de determinar si la actividad gabaérgica del estriado anterior también esta involucrada en este proceso; decidimos analizar el efecto de bloquear farmacológicamente de la actividad sináptica de interneuronas estriatales de tamaño medio (Lhemann y Langer, 1983).

Existe una fuerte evidencia dada por diferentes técnicas neuroquímicas y neurohistológicas en favor de que el neurotransmisor que producen estas interneuronas de tamaño medio, es el ácido gama aminobutírico (GABA). Esta substancia es el neurotransmisor inhibitor más abundante no sólo en el núcleo caudado, sino en todo el sistema nervioso. Con este antecedente, se sugirió que estas neuronas probablemente ejercen algún papel en el momento de que el sujeto aprende a no moverse, previniendo de esta manera un estímulo nociceptivo. En consecuencia, sugerimos que la actividad intrínseca del GABA, en el circuito nervioso (Capítulo 3.2) propuesto para el aprendizaje de respuestas motoras, es necesaria para que se manifieste el aprendizaje de inhibición motora. Suponemos además que la administración en el núcleo caudado de fármacos antagonistas que compiten con

el GABA por los sitios receptores, bloquean el efecto inhibitorio de las interneuronas gabaérgicas sobre las neuronas gabaérgicas que proyectan sus axones a las neuronas de la sustancia nigra (vía gabaérgica estrionigral). Probamos experimentalmente estas suposiciones, administrando diferentes dosis de sustancias antagonistas del GABA (picrotoxina y bicuculina). Con la intención de provocar diferentes grados de bloqueo en la inhibición que normalmente se supone se encuentran ejerciendo las interneuronas gabaérgicas. Conductualmente esto implicaría que en los sujetos experimentales se provocaron diferentes grados de interferencia transináptica en el proceso de consolidación de la memoria. Proceso que en estas neuronas, elementos integradores del circuito involucrado, ocurriría posteriormente a la situación de aprendizaje.

Uno de los objetivos de este estudio es analizar los diferentes grados de interferencia en el proceso de consolidación de la memoria, provocado por la aplicación de agentes GABAérgicos en las regiones dorsal y ventral del estriado anterior. Para la región dorsal del estriado, los sujetos tratados con PXT, mostraron en forma clara, una relación entre la dosis administrada y la extensión con que los sujetos retuvieron la ejecución correcta de la tarea. Este efecto dosis respuesta se provoca en la dirección inversa, es decir, la dosis menor empleada, de 0.062 μg , provocó el mayor nivel de retención; así conforme la dosis administrada crece, mayor fue la interferencia provocada sobre

la retención tanto en la prueba de 24 como de 48 hs.

En cuanto al efecto de la PXT sobre los 2 grupos tratados en la región ventral del NCA (0.25 y 0.5 μg), no se encontraron diferencias significativas. Aunque, cada uno de ellos fue diferente con respecto a los grupos controles correspondientes (íntegros, inyectados con NaCl e inyectados con 1.0 μg de picrotoxina en la corteza cerebral).

Experimentos recientes de nuestro laboratorio, mostraron el efecto de la aplicación, en el NCA ventral, de 0.062 y 1.0 μg de picrotoxina. La primera de estas dosis produjo una mayor retención, en una misma tarea similar a la descrita en esta tesis, además se encontró una mayor deficiencia en la retención cuando se inyectó 1.0 μg , en relación al resto de los grupos inyectados en el NC ventral reportados en este trabajo.

Al analizar el efecto del segundo antagonista del GABA utilizado, la bicuculina, sobre la región dorsal del ES, se observó que en las pruebas de 24 hs y 48 hs, no se encontró diferencia significativa alguna entre las dosis estudiadas (0.25 y 1.0 μg). En tanto que con esta misma substancia en la región ventral, en dosis de 0.25 μg provocó una interferencia sobre la retención, también la dosis de 1.0 μg provocó efectos aún más significativos. Tal efecto es similar cuando los animales se probaron a las 48 hs, con el mismo patrón dosis respuesta. El efecto en el caso de los grupos dorsales no es claro, probablemente debido al tamaño de la muestra, la cual es más pequeña que en el caso de los

sujetos con aplicaciones sobre el caudado ventral.

El resultado de que con 1.0 μg de PXT en el ES dorsal, se provocó en la prueba de 48 hs, una diferencia significativa con respecto al grupo inyectado en el caudado dorsal con 1.0 μg de BIC, sugiere que el efecto bloqueador de estas 2 substancias es de distinta intensidad para una misma región.

Al igual que en la región dorsal del ES, en la región ventral se observa que la picrotoxina y la bicuculina parecen tener efectos de distinta magnitud. Es decir, la PXT en la región ventral parece tener mayor potencia, ya que con 0.25 μg de PXT la respuesta se reduce en forma mucho más pronunciada que con 0.25 μg de BIC.

Resultados como los mostrados por la BIC, en los que se observa a dosis iguales (0.25 μg) se provocaron efectos significativos en la región dorsal con respecto a la ventral, apoyan los resultados obtenidos por Girault, Spampinato, Savaki, Glowninski y Nesson, 1986). Estos autores mostraron que la liberación de GABA inducida por la aplicación de agonistas dopaminérgicos y colinérgicos es diferente en las regiones dorsales con respecto a las ventrales. Esto sugiere además, que las interneuronas GABAérgicas de esas dos regiones no tienen la misma importancia funcional en los procesos de memoria.

Los trabajos de Watchel y Nils-Erik (1978) también apoyan esta sugerencia. Estos autores mostraron que la administración de GABA y de su análogo, el ácido GAMA-hidroxi-butírico, deprimen la actividad motora de ratas cuando se administra

ya sea en el neocestriado rostral o en el medio; en el neocestriado caudal, este efecto fue más débil. Los datos de estos autores sugieren que estos diferentes grados de hipoactividad motora dependen de la región del cuerpo estriado en el cual se estimuló a los receptores GABAérgicos.

Los datos obtenidos por autores como Wachtel y Nils-Erik (1978) nos sugiere la hipótesis de que la administración de GABA en el estriado dorsal o en el ventral, probablemente podría potenciar la retención del aprendizaje de inhibición motora. Incluso si a un grupo de ratas a las que 2 minutos después del entrenamiento se inyectara 1 μ g de PXT más 250 μ g de GABA (dosis que estos autores mostraron que es efectiva para deprimir la actividad motora), estos sujetos probablemente no olvidarían la tarea de prevención.

Así mismo, también sería interesante determinar el efecto de estos antagonistas del GABA sobre la retención de prevención pasiva en sujetos tratados con sustancias que facilitan la neurotransmisión GABAérgica central. Dentro del grupo de estas sustancias, las benzodiazepinas, el etanol y los barbitúricos. Así, estudios farmacológicos y electrofisiológicos revelan que, las benzodiazepinas podrían ejercer sus efectos anticonvulsivos u otro tipo de acciones sobre el sistema nervioso central, al facilitar la transmisión GABAérgica. También se mostró que el etanol y los barbitúricos se asocian funcionalmente con el GABA. Este efecto de los barbitúricos, las benzodiazepinas y el etanol, parecen estar relacionados con los ionóforos del Cl asociados al GABA.

Por otra parte, en otra perspectiva que podría ponerse a prueba, se relaciona con los resultados de McDevitt y Younger (1982). Estos autores administraron en forma unilateral, fenobarbital (12.5 a 100 μ g) en la sustancia nigra pars reticulata de ratas. Con ello se provocó una conducta de giro contralateral dependiente de la dosis. Efecto que los autores antagonizaron administrando picrotoxina (1.8 mg/Kg I. P.), dada inmediatamente antes del fenobarbital.

Por otro lado, la importancia de la presencia del GABA en el control de la actividad motora, esta documentada, sobre todo en el área relacionada con la patología de estas estructuras subcorticales. En casos como el de la Corea de Huntington, el GABA, así como su enzima sintetizante, la descarboxilaza del ácido glutámico, se encuentran disminuídos en esta región. En esta enfermedad, parece haberse perdido el control voluntario de la inhibición del movimiento, puesto que continuamente los sujetos afectados presentan movimientos aleatorios y sin control. Además, no existe una progresión normal del movimiento, puesto que por unos segundos puede haber una progresión normal, seguida por una distinta y luego por otra. Perry y col., y Bird e Iversen (citados por McGeer y McGeer, 1984) reportaron disminuciones del 40 y 41 % respectivamente en el GABA del caudado, en la Corea de Huntington. Por su parte, McGeer y col., (1984), Stahl y Swanson y Bird e Iversen (1983), reportaron disminuciones promedio en la GAD neostriatal, de 59 %, 81 % y 77 % respectivamente. De acuerdo con los autores

mencionados, en la Corea de Huntington, aparentemente no hay modificaciones en la actividad de las neuronas colinérgicas. Perry, Javoy, Agid y Fibiger, 1983) midieron el contenido de GABA en forma bilateral en el ES de ratas que habían recibido inyecciones unilaterales de 6 Hidroxidopamina (6-OHDA). La inyección se realizó en la vecindad de los axones de la proyección nigroestriatal. Estos autores encontraron que el contenido promedio del GABA se elevó en forma significativa (33 %) en el ES ipsilateral. Con estos datos concluyen que en el modelo de ratas tratadas con 6-OHDA, existe pérdida de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales, la cual es concomitante a un incremento en el contenido del GABA estriatal.

Adicionalmente, estos autores calcularon las concentraciones de GABA y la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico, así como de la hidroxilasa de la tirosina en el putamen obtenido de la necropsia de 13 pacientes que padecieron la enfermedad idiopática de Parkinson. Estos datos los compararon con los valores obtenidos del cerebro de 13 sujetos que no padecían la enfermedad. Los resultados mostraron que el contenido promedio de GABA se encontró elevado en forma significativa (28 %), en los pacientes con enfermedad de Parkinson. La actividad de la tirosina hidroxilasa, se encontró reducida en forma marcada, mientras que no hubo una reducción significativa en la actividad de la GAD en el putamen de estos pacientes. De este estudio, los autores concluyen que la suposición de que

la neurotransmision gabaérgica se reduce en pacientes con enfermedad de Parkinson, podría no ser correcta.

En resumen a partir de nuestros resultados que aún son incipientes, determinamos los siguientes principales efectos:

1.- Con la dosis alta de picrotoxina (1.0 μ g) aplicada al estriado dorsal o al ventral, se determinó que la retención de la respuesta prácticamente desaparecio.

2.- El efecto que produjo la picrotoxina es del tipo dosis respuesta, puesto que en los sujetos tratados en la región dorsal del ES, con dosis crecientes de este fármaco, los sujetos tuvieron permanencias cada vez más pequeñas en el compartimiento de seguridad.

3.- El efecto de la bicuculina sobre el estriado es también del tipo dosis respuesta, en los sujetos tratados en la región ventral, en donde se aprecia que con dosis crecientes de este fármaco, la retención de la respuesta fue cada vez más pequeña.

4.- Entre las dosis de bicuculina utilizadas en la región dorsal (0.25 y 1.0 μ g) no se encontraron diferencias significativas. Sin embargo, se produjo un cuadro de amnesia retrograda con ambas dosis. Este hallazgo indica que debe existir un número crítico, mínimo, de receptores gabaérgicos activos para que se realice el proceso de consolidacion.

5.- Se observó que con 1.0 μ g de picrotoxina aplicado en la región dorsal del estriado hubo una diferencia significativa con respecto al grupo dorsal inyectado con 1.0 μ g de bicuculina. En consecuencia es probable que el efecto

de los 2 fármacos sea cuantitativamente distinto para esta región del estriado. En otras palabras, la potencia bloqueadora de la picrotoxina es mayor que la de la bicuculina.

Por lo anterior podemos concluir que los datos obtenidos en este trabajo, junto con los resultados de trabajos similares, apoyan fuertemente la hipótesis de que la actividad gabaérgica intraestriatal está íntimamente relacionada con los procesos de consolidación de la memoria de largo plazo, de los que depende la ejecución de la tarea de prevención pasiva que estudiamos.

Sin embargo, no conocemos aún los mecanismos por los cuales el GABA actúa en el proceso mnémico; solamente podemos especular al respecto. Es posible que el GABA inhiba a las interneuronas colinérgicas estriatales y que de esta inhibición resulte el cuadro amnésico. En otras palabras, al inhibirse la liberación de acetilcolina se produciría el déficit en la retención, en una forma similar, o sea que se produce cuando se aplican bloqueadores colinérgicos en el estriado.

Otro posible sitio de acción de los antagonistas gabaérgicos que fueron utilizados pueden ser las neuronas GABAérgicas de proyección nigral. Aquí, también es posible que ocurriera una inhibición en las descargas de estas neuronas, de tal manera que la liberación de su mediador se disminuyó, por lo tanto, sus efectos sobre los elementos neuronales de la sustancia nigra fueron modificados.

Sabemos que se necesita de una actividad neural adecuada en la sustancia nigra para que se consolide la memoria.

Otra posible explicación a nuestros resultados implica un efecto combinado de las acciones descritas en los últimos dos párrafos. Cualquiera que pudiera ser la explicación final, podemos afirmar que la deficiencia en la capacidad de retención que observamos fue debida a una alteración de los procesos sinápticos que deben actuar armónicamente en el estriado para que el complicado fenómeno de la memoria pueda efectuarse.

VII. BIBLIOGRAFIA

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

Ahlenius, S.N., A. Erick y E.Jorgen. Importance of catecholamine release by nerve impulses for free operant behavior. *Physiol. Behav.* 7: 931-934, 1981.

Arbuthnot, G.W., R.H. Walker, D. Whale y A.C. Wright. Further evidence for a pallidostriatal pathway in rat brain. *Physiol. Soc. Abstr.* pp 33, 1982.

Bak, I.J., C.H. Markmahan, M.L. Cook y J.G. Stevens. Ultrastructural and inmunoperoxidase study of striatonigral neurons by means of retrograde axonal transport of herpes simple virus. *Brain Res.* 143:361-368, 1978.

Bak, I.J., C.H. Markham, M.L. Cook y J.G. Stevens. Ultrastructural and immunoperoxidase study of striato nigral neurons by means of retrograde axonal transport of herpes simplex virus. *Brain Res.* 143: 361-368, 1978.

Bishop, G.A., H.T. Chang y S.T. Kitai. Morphological and physiological properties of neostriatal neurons: an intracelullar horseradish peroxidase study in the rat. *Neurosci.* 7: 179-191, 1982.

Bliss, T.V.P. y T. Lomo. Plasticity in a monosynaptic cortical pathway. *J. Physiol.* 207, 61p-1970.

Brust-Carmona, H. y M.M. García. Bases neurofisiológicas del aprendizaje instrumental. Síntomas de reforzamiento positivo y negativo. *Sobretiro de Ciencias Mex.* XXVIII 3: 91-97, 1973.

Brust-Carmona, H. Portes, J.L. y Mascher, I. Instrumental and inhibitory conditioning in cats. Effects of neocortication. *Boln. Inst. Med. Biol. Univ. Nac. Mex.* 27:1-8, 1971.

Brust-Carmona, H., R. Prado-Alcala, J. Gringberg, J. Alvarez e I. Zarco-Coronado. Modulatory effects of acetilcholine and Catecholamines in the caudate nucleus during motor conditioning. In *Neurohumoral Coding of Brain Function.* *Adv. Behav. Biol.* 10:

171-187, 1974.

Buchwald, N. A., E.J. Wyers, C.W. Lambrecht y G. Henser. The caudate spindle. IV. A behavioural index of caudate induced inhibition. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 13: 531-536, 1961.

Bunney, B.S. y G.K. Aghajanian. The precise localization of nigral afferents in the rat as determined by a retrograde tracing technique. *Brain Res.* 117: 423-426, 1976.

Carlton, P.L. Cholinergic mechanisms in the control of behavior by the brain. *Physiol. Rev.* 70: 19-39, 1963

Corde, M.G., E. Costa y A. Guidotti. Involvement of GABA in the facilitation of punishment suppressed behavior induced by β -Carbolines in rat. En: *Benzodiazepine recognition ligands.* Ed. G. Biggio y E. Costa. Raven Press, N.Y. 1983.

Cooper, R.J., F.E. Bloom y R.H. Roth. *Las Bases Bioquímicas de la Neurofarmacología.* Ed. Manual Moderno 1977.

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

Chávez-Martínez, M.E. y R.A. Prado-Alcalá. Amnesia retrograda producida por la aplicación de picrotoxina en el cuerpo estriado. X Congreso Nacional de Farmacología, Taxco, Gro. Mexico. 1986.

Chávez-Martínez, M.E. y R.A. Prado-Alcalá. Interferencia con la memoria de largo plazo por la aplicación de agentes bloqueadores del GABA. XXX Cong. Nac. Ciencias Fisiol. Guanajuato, Gto. Mexico. 1986.

Darril, B.N. y J.G. Herndon, Jr. Anatomical specificity within the rat striatum for the dopaminergic modulation of DRL responding and activity. *Brain Res.* 153: 529-538, 1977.

Deny-Brown, D. y N. Yanagisawa. The role of the Basal Ganglia in the initiation of movement. In *the Basal Ganglia*, ed. by Yahar, M.D. Raven Press, New York. pp.115-149, 1976.

DiFiglia M. y N. Aronin Ultrastructural features of immunoreactive somatostatin neurons in the rat caudate nucleus.

J. Neurosci. 2: 1267-1274, 1982.

Divac, I. Functions of the caudate nucleus. Acta Biol. Exp. 28: 10-120, 1968.

Dray, A. The Striatum and Substantia Nigra: A comentary on their relationships. Neurosci. 4: 1407-1439, 1979.

Eccles, C. J. El Mecanismo Neuronal del Aprendizaje y la Memoria en el cerebro. Ed, Interamericana, México 1975.

Fahn L. y J. Cote. Regional distribution on gama-aminobutyric acid (GABA) in brain of the rhesus monkey. J. Neurochem. 15:209-213, 1968.

Fernández-Samblancat, M., M. Solodkin y R.A. Prado-Alcalá. Blockade and Activation of cholinergic activity. Effects on passive avoidance. 7th Annu. Meet. Soc. Neurosci. Anaheim, U.S.A., Abstr. 3:232, 1977.

Fuxe, K., y G. Johnson. Further maping of 5-hydroxitriptamine neurons: studies with the neurotoxic dihydroxytriptamines. Adv. Biochem. Pharmacol. 10, 1974.

Gale, K. y M. Casu, Dinamic utilization of GABA in substantia nigra:regulation by GABA and dopamine in the striatum, its clinical and behavioral implications. Mol. Cel. Biochem. 39: 369-405, 1981.

Girault, J.A., U. Spampinato, H.E. Savaki, J. Glowinski, y M.J. Besson, In vivo release of (H)-aminobutyric acid in the rat neostriatum. I. Characterization and topographical heterogeneity of the effects of dopaminérgic and choliergic agents. Neurosci. 19: 1101-1108, 1986.

Glowninsky, J., A. Niecoullon, y A. Cheramy. Regulations of the activity of the nigrostriatal dopaminérgic pathways by cortical, cerebelar and sensory neuronal afferences. Adv. Biochem. Psychopharmacol. vol 19, edited by P. J. Roberts et al. Raven Press, New York 1978.

Goedert, M., P. Manthy, W. Hunt, P. C. Emson. Mosaic distribution of neurotensin-like inmunooreactivity in the cat striatum. Brain Res. 274: 176-179, 1983.

Graham, A.R. GABA agonists. *Neuropharmacol.* 23: 831-832, 1984.

Graybiel, A.M. y W. Clifton, Rasgadale Jr. Fiber conecctions of the basal ganglia. *Prog. Brain Res.* 51: 239-283, 1979.

Graybiel, A.M., Rasgadale, Jr. y S. Moon Edley. Compartament of the striatum of the rat observed by retrograde cell labeling. *Exp. Brain Res.* 34: 189-185, 1979.

Hassler, R. Electronmicroscopic diferentiation of the extrinsic and intrinsic types of nerve cells and sinapsis in the striatum and their putative transmitters. *Adv. Neurol.* 24, Ed. L.J. Poirier, T. L. Sourkes, y P. J. Bedard. Raven Press, N. Y. 1979.

Hassler, R. y C. Nitsch. Interaction of Glutamate-GABA-DOPAMINE and Acetilcoline in striatum under the influence of decortication. Reprinted from international congress series No 565. *Problems in GABA research.* Japan, 1981. Editors: Y. Okada and E.Roberts. Amsterdam-Oxford Princenton.

Haycock, J., W. Roderick, J.R. Ryan y J.L. McGaugh. Enhacement of retention with centrally administered catecholamines. *Exp. Neurol.* 54: 199-208, 1977.

Hedreen, J.C. y J.P. Chalmers. Neuronal degeneration in rat brain induced by 6 hydroxidopamine: A histological and biochemical study. *Brain Res.* 47: 1-36, 1972.

Howard, L., J. Lester, D. Grant y G.R. Breese. Effects of in tracisternal 6-hydroxydopamine treatment on acquisition and performance of rats in a double T maze. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 86: 995-1007, 1974.

Iversen, L.L. Biochemical psichofarmacology of GABA. *Psicopharmacology: A Generation of Progress*, edited by M. A. Lipton, A. Dimascio y K. F. Killam. Raven Press, N. Y. 1978.

Javoy, F. C., A. E. Herbert y J. Glowninski. Involvement of the dopamine nigrostriatal system in the picrotoxine effect on striatal acetylcholine levels. *Brain Res.* 126: 382-386, 1977.

Jessell, T. M., P. S. Emson, G. Paxinos y A. C. Cuello.

Topographic projections of substance P and GABA pathways in the striatum and pallido nigral system: A biochemical and immunohistochemical study. Brain Res. 152: 487-498, 1978.

Kalil, K. Patch like termination of thalamic fibers on the putamen and reshus monkey: An autorradiographic study. Brain Res. 140: 333-339, 1978.

Katayama, Y., S. Miyazaki y T. Tsubokama. Electrophysiological evidence favoring intracaudate axon collaterals of gabaergic caudate output neurons in the cat. Brain Res. 216: 180-186, 1981.

Kemp, J. M. y T. P. S. Powell. The structure of the caudate nucleus of the cat: light and electron microscopy. Phil. Tran. Roy. Soc. B. 262: 383-401, 1971.

Kim, Haing-Ja y A. Routtenberg. Retention disruption following post-trial injection of picrotoxine into the substantia nigra. Brain Res. 113, 620-625: 1976.

King, J.J., R.S. Stanley y H.B. Wagner. Haloperidol classical conditioning. Paradoxical results. Soc. Neurosci Abstr. 2: 631, 1976.

Kimura, H., P. L. McGeer, F. Peng y E. G. McGeer. Choline acetyltransferase containing neurons in rodent brain demonstrated by immunocytochemistry. Science. 208: 1057-1059, 1980.

Kooy, van Der., D. Coscina, D.Y. Hattori T. Is there a non dopaminergic nigrostriatal pathway?. Neurosci. 6: 345-357, 1981.

Kondo, Y. y I. Katsuya. Increased release of preloaded [3H] GABA from substantia nigra in vivo following stimulation of caudate nucleus and globus pallidus. Brain Res. 154: 395-400, 1978.

Konig, J. F. y R. A. Klippel. The rat brain: A Stereotaxic Atlas of the Forebrain and Lower parts of the brain stem. Baltimore: Williams and Wilkins, 1963.

Lashley, K.S. In search of the engram. Symposium of the Society of Experimental Biology 4: 454-482, 1950.

Lehmann, J. y Z. Langer. The striatal cholinergic interneuron:

sinaptic target of dopaminergic terminals ?. *Neurosci.* 10: 1105-1120, 1983.

Maler, L., H.C. Fibiger y P.L. McGeer. Demonstration of nigrostriatal projection by silver staining after nigral injections of 6-hidroxidopamine. *Exp. Neurol.* 40: 505-515, 1973.

Martínez, D. y A. Oscos, Effects of ciclic analogs of GABA and discrimination learning. *Psychopharmacol.* 54: 149-152, 1977.

Martínez, L.J., B.J. Vázquez, R.A. Jensen, y J.L. McGaugh. L-Dopa enhances acquisition of an inhibitory avoidance response. *Com. Psychopharmacol.* 4: 215-218, 1980.

Meyer, K., M.C. Beinfeld, W. H. Oertel, M. J. Brownstein. Origin of the cholecistiquinine containing fibers in the caudate-putamen. *Science* 215: 187-188, 1982.

McDevitt, J.T. y L.M. Younger. Rotation induced by intranigral phenobarbital: evidence of barbiturate GABAergic activity. *Pharmac. Biochem. Behav.* 16: 737-739, 1982.

McGeer, P.L., E.G. McGeer y T. Hattori. Biochemical interactions in the basal ganglia. *Prog. Brain Res.* 51: 285-301, 1979.

McGeer, G.E., W.A. Staines y P.L. McGeer. Neurotransmitters in the basal ganglia. *Can. J. Neurol. Sci.* 11: 89-99, 1982.

McGeer, P.L. y E.G. McGeer. Evidence for glutamic acid descarboxilase containing interneurons in the neostriatum, *Brain Res.* 91: 331-335, 1975.

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

Mitcham, C. J. y K. R. Thomas Jr. Effects of substantia nigra and caudate nucleus on avoidance learning in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 81: 101-107, 1972.

Moreli, M. del Fiacco, F.J. Wu y G. Di Chiara. Immunohistochemical localization of Leu Enkephalin and Glutamic Acid-Decarboxylase in the Nucleus Caudatus of the

rat. Proceedings of Biannual Capo Boi Conference Villasimius, Italy, 1983. Editors: G. Biggio, P.F.S. Ginotoffano y G.L. Gessa. Sydney Pergamon Press, Oxford.

Moon Edley, S., A.M. Graybiel, y C.W. Rasgadale, Jr, Striosomal organization of the caudate nucleus, II. Evidence that neurons in the striatum are organized in highly branched mosaics. Neurosci. Abstr. 4:47, 1978.

Moore, E.K. y P.H. Kelly. Biochemical pharmacology of mesolimbic and mesocortical dopaminergic neurons. Psychopharmacol: A generation of progress, Ed. M.A. Lipton, A. Di Mascio y K. F. Killam. Raven Press, N. Y., 1978.

Nagy, J.I. y H.C. Fibiger, A Striatal source of glutamic acid decarboxylase activity in the substantia nigra. Brain Res. 187: 237-242, 1980.

Neill, D.B., y S.P. Grossman. Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of the dorsal or ventral caudate nucleus of rats. J. Comp. Physiol. Psychol. 71 No 2: 311-317, 1970.

Neill, D.B. y J.G. Herndon. Anatomical specificity within the rat striatum for DA modulation of DRL responding and activity. Brain Res. 153: 529-538, 1978.

Obata, K. y M. Yoshida, Caudate evoked inhibition and action of GABA and other substances on cat pallidal neurons. Brain Res. 64: 455-459, 1973.

Okada, Y.C., J.S. Nitsch-Hassler, H.J. Kim y R. Hassler. Role of the Gama aminobutyric acid (GABA) in the extrapyramidal motor system. Exp. Brain Res. 13: 514-518, 1971.

Olsen, W. R., M. B. Thomas M. y G. A. R. Johnston. Brain Res. 98: 383-387, 1975.

Pasquier, A.D., L.K. Thomas, B.F. William, y J.M. Peter, Dorsal raphe, substantia nigra and locus coeruleus: interconnections with each other and the neostriatum. Brain Res. Bull. 2: 323-339, 1977.

Paxinos, G. y Ch. Watson, The rat brain in Stereotaxic

Coordinates. Academic Press. A subsidiary of Harcourt Brace Jovanovich, Publishers. Sydney New York. 1982.

Perry, T.L., F. Javoy, A.Y. Agid y H.C. Fibiger. Striatal α -aminobutyric acid-ergic neuronal activity is not reduced in Parkinson disease. *J. Neurochem.* 40: 1120-1123, 1983.

Prado-Alcalá, R.A. Relaciones entre la actividad colinérgica del núcleo caudado y algunos procesos de aprendizaje. En: Homenaje XXV Años de Labor Académica y Formativa del Maestro Dr H. Brust Carmona. J.A. Roig (Editor), Facultad de Medicina, UNAM, pp. 77-87, 1982.

Prado-Alcalá, R.A., G. Cepeda, L. Verduzco, A. Jiménez y E. Vargas. Effects of coline stimulation of the caudate nucleus on active avoidance. *Neurosci. Let.* 51: 31-36, 1984.

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

Prado-Alcalá, R.A. y G.G. Cobos-Zapiain. Interference with caudate nucleus activity by potassium chloride. Evidence for a moving engram. *Brain Res.* 177: 573-583, 1979.

Prado-Alcalá, R.A., S.E. Cruz-Morales y F.A. López-Miro, Differential effects of cholinergic blockade of anterior and posterior caudate nucleus on avoidance behaviors. *Neurosci. Let.* 18:339-345, 1980.

Prado-Alcalá, R.A., A. Gómez-Gómez y F. López-Miro. Cortical spreading depression and state-dependent learning. A negative finding. *Neurosci. Let.* 8: 203-206, 1978.

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

Prado-Alcalá, R.A., M.M.G. Maldonado, y G.H. Vázquez-Nin. Caudate Nucleus lesions and passive avoidance: A quantitative study. *Bol. Estud. Med. Biol. Mex.*, 30: 211-215, 1979.

Prado-Alcalá, R.A., L. Signoret-Edward y M. Figueroa. *Time*

dependent retention deficits induced by post training injections of atropine into the Caudate Nucleus. Pharmacol. Biochem. Behav. 15: 633-636, 1981.

Prado-Alcalá, R.A., L. Signoret-Edward, M. Figueroa y M.A. Barrientos. Post trial injection of atropine into the caudate nucleus interferes with long term, but not with short term retention of pasive avoidance. Behav. Neural. Biol. 42: 81-84, 1984.

Reyes-Vázquez, C., I. Zarco-Coronado y H. Brust-Carmona. Effects 6-Hidroxiopamina upon the supression of lever pressing and upon passive avoidance conditioning in cats. Pharmacol. Biochem. Behav. 9: 747-751 1978.

Richardson, T.L., J.J., Miller y H. McLennan. Mechanisms of excitation and inhibition in the nigrostriatal system. Brain Res. 127: 219-234, 1977.

Roberts, E. The inhibited nervous system: Roles of gabaérgic neurons. Psycopharmacol. 23: 863-864, 1984.

Roberts, E. y R. Hammerschlag, Amino acid transmitters. En: Basic Neurochemistry. Ed. by G.J. Siegel, R.W. Albers, R. Katzman y B. W. Agranoff. 2nd. Ed. Little Brown, 1976.

Salado-Castillo, R. y R.A. Prado-Alcala, Regulación regional gabaérgica de la memoria de largo plazo. Nucleo Caudado y Aprendizaje. XXX Congreso Nacional de Ciencias Fisiologicas. Universidad Veracruzana. Jalapa, Ver. 26-30 de Julio de 1987.

Saito, A., Sh. Matsumoto y K. Ishikama. gabaérgic neurons and formation of long term memory. Symposium: Biochemistry and Pharmacology of memory. XXXIV International Congress of Psychology: Vol 1, pag 132, 1984.

Setthy, V.H., R.H. Roth, M.J. Kuhar y M.H. Van Woert. Choline and Acethylcoline: regional distribuiton and effect of degeneration of cholinergic nerve terminal and the rat hippocampus. Neuropharmacol. 12: 819-823, 1973.

Scheell-Kruger, J. On the role of GABA for striatal functions. Interactions between GABA and Enkephalin in the pallidal systems. Neuropharmacol. 23: No 78, 867-868, 1984.

Stainnes, W.A., S. Atdmaja, H.C. Fibiger. Demonstration of a pallidostriatal pathway by retrograde transport of HRP labeled technic. Brain Res. 206: 446-450, 1981.

Stainnes, Wm., Vm, A.J.I., S.R. Nagy, Vincent y H.C. Fibiger. Neurotransmitters contained in the efferents of the striatum. Brain Res. 184: 391-402, 1980.

Straughan, D.W., M.J. Neal, M.A. Simmonds, G.G.S. Collins y Evaluation of bicuculine as a GABA antagonist. Nature 223: 352-354, 1971.

Siegel, S. Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. Editorial Trillas. Ia. Reimpresión 1986.

Spelhman, R. The effects of acetilcholine and dopamine on the caudate nucleus depleted biogenic amines. Brain 98: 219-230, 1975.

Spelhman, K. Norcross y E.J. Grimmer. GABA in the caudate nucleus: A possible synaptic transmitter of interneurons. Experientia 33: 623-625, 1977.

Stoof, J., C. Egbert, J.C. Den Breejen y A.H. Mulder. GABA modulates the release of dopamine and acetilcholine from the caudate nucleus slices. Eur. J. Pharmacol. 57: 35-42, 1979.

Supilavi, P. y M. Karobath. Modulation of acetilcholine release from rat striatal slices by GABA Benzodiazepine receptor complex. Life Sci. 36: 417-426, 1984.

Szenhagothai, J. "Memory functions and the structural organization of the brain." Simposia Biologica Hungarica 10: 21-35, 1971.

Tallman, F.J. y D. W. Gallager. The gabaérgic system: A locus of Benzodiazepine action. Annu. Rev. Neurosci. 8: 21-44, 1985.

Tapia, R. El ácidogama aminobutirico. En: aminoacidos y peptidos en las funciones nerviosas. Herminia Pasantes-Morales y Hugo Arechiga (compiladores) libro-homenaje al Dr. Guillermo Massieu. Biblioteca de Ciencias UNAM, 1983.

Tellez-Villagra, C.F. Vázquez, P. de la Mora y H. Brust-Carmon Modification of motor activity, passive avoidance conditioning and evoked potentials by microinjections of strychnine in both caudate nuclei of cats. Pharmacol. Biochem. Behav. 14: 193-199, 1980.

Vázquez, F., C. Telles, P. De la Mora y H. Brust-Carmona. Modification of motor activity, pasive avoidance conditioning and evoked potentials by microinjections of picrotoxine in both caudate nuclei of cats. Pharmac. Biochem. Behav. 11: 449-503, 1979.

Wachtel, H. y A. Nils-Erik, Motor activity in rats following cerebral injections of drugs influencing GABA mechanisms. Arch. Pharmacol. 302: 133-139, 1978.

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

Yoshida, M.R. y M. Anderson, Monosináptic inhibition of pallidal neurons ba axon collaterals of caudato-nigral fibers. Exp. Brain Res. 15: 333-347, 1974.

Young, B.A., S. Helen, J. Pan, J. Brian, J. y J. B. Penney. GABA and Benzodiazepine receptors in Basal Ganglia function. Neurosci. Let. 47: 361-367, 1984.

Zarco-Coronado, I., C. Reyes-Vázquez y H. Brust-Carmona. Facilitation of Conditioned motor supression by microinjections of dopamine in the caudate nucleus of cats. Pharmacol. Biochem. Behav. 10: 777-775, 1980.