

20381
rej.
5



*Universidad Nacional Autónoma
de México*

Facultad de Ciencias

*Efecto del bloqueo de la actividad sináptica del
neostriado sobre el condicionamiento
de prevención activa*

T E S I S

*Que para optar por el Grado de
DOCTOR EN CIENCIAS
(Biología)*

presenta

Margarita Victoria García Garduño

Director de Tesis: Dr. Roberto Agustín Prado Alcalá



México, D. F.

1989

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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

Resumen

CAPITULO I

PAGS.

Introducción	1
1. Aprendizaje: concepto, clasificación	1
a) Impronta	3
b) Habituaación	5
c) Condicionamiento	6
1. Clásico	7
2. Instrumental	8
2.1 Escape y prevención	9
2.2 Ensayo y error	10
d) Razonamiento	11
2. Filogenia y ontogenia del neocstriado	12
a) Filogenia	12
b) Ontogenia	16
3. Anatomía del neocstriado	18
a) Ubicación del neocstriado	20
b) Aferencias y neurotransmisores	22
c) Eferencias y neurotransmisores.	24
d) Anatomía fina, neuronas del neocstriado	24
e) Sinapsis	29
f) Circuitos estriatales	37
4. Neurotransmisores y neuroquímica del neocstriado	39
a) Interacción de la acetilcolina y la dopamina.	40
b) El GABA como neurotransmisor estriatal.	47
c) Receptores neocstriatales	47
c.1. Receptores: dopamina, GABA y acetilcolina	49
5. Participación del neocstriado en procesos de aprendizaje y memoria	52
a) Estudios de lesión	56
a.1. Lesiones reversibles	58
a.2. Lesiones irreversibles	59

b) Bloqueo colinérgico	60
b.1. El fenómeno de sobreentrenamiento	62
c) Bloqueo gabaérgico	64
d) Probable circuito de retroalimentación.	66

CAPITULO II

1. Antecedentes relevantes	72
2. Hipótesis de trabajo	73

CAPITULO III

1. Material y método	75
a) Sujetos	75
b) Entrenamiento	75
c) Cirugía	77
d) Microinyecciones	78
e) Histología	79
2. Análisis estadístico.	80

CAPITULO IV

1. Resultados	82
1. Discusión y conclusiones	92

REFERENCIAS.

RESUMEN

El hombre privilegiado por el legado genético de su masa encefálica es capaz de procesos complejos como son la memoria y el aprendizaje, por lo que resulta ser diferente en relación a la escala animal; y conquistar los diversos aspectos de la naturaleza, recrearse en ellos y modificarlos.

La definición de aprendizaje más aceptada es aquella que habla de plasticidad del sistema nervioso, sugerida por Konorski, siendo la definición de Kimble la más completa, quien menciona que: "el aprendizaje es un proceso en virtud del cual una actividad se origina o se cambia, con tal que las características del cambio registrado en la actividad no puedan explicarse con fundamento en las tendencias innatas de respuesta, la maduración o estados transitorios del organismo, como por ejemplo la fatiga, habituación o las drogas".

Es muy interesante para el biólogo el estudio filogenético y ontogenético de las estructuras que estudie, con lo cual en la investigación en general se pueden deducir el por qué de los procesos fisiológicos cuando se tiene el conocimiento de estas dos formas de desarrollo.

Los estudios de neuroanatomía, neurohistología y neuroquímica resultan ser una herramienta muy eficaz para comprender la fisiología de la memoria y el aprendizaje, relacionando los cambios plásticos neuronales como la sinapsis y sus neurotransmisores en los neocórtices de diferentes especies; el proceso neuroquímico sináptico es la forma de comunicación entre las neuronas, las que utilizan probablemente un análisis de frecuencia; quizá ésta sea la forma de actividad durante el aprendizaje y la memoria en el sistema nervioso central.

Para nuestro trabajo resulta de interés único el análisis del paradigma de prevención activa; ya que por diversos experimentos se considera al núcleo caudado involucrado en este tipo de aprendizaje, en la adquisición y mantenimiento de la respuesta condicionada.

Se ha sospechado fuertemente de la participación del circuito nigroestriado de retroalimentación negativa para el control de la dopamina, como una vía directa involucrada en la primera etapa de la adquisición de este tipo de aprendizaje, sobre todo cuando la respuesta no ha sido

consolidada, suponiéndose que cuando se manifiesta la consolidación, el control de respuesta pasa a otra estructura cerebral diferente al núcleo caudado.

Para identificar hasta qué punto interviene el neocortículo en este tipo de paradigma se diseñaron los siguientes experimentos:

En el experimento I se aplicó haloperidol intraperitonealmente; con este neuroléptico se bloquean los receptores de dopamina, con lo cual se interrumpe la vía nigroestriada y los receptores de dopamina de las neuronas colinérgicas intraestriatales.

Los resultados de este experimento indican claramente que hay un deterioro de la respuesta condicionada, ya que con diferentes dosis de haloperidol intraperitoneal se observó desaparición del condicionamiento de prevención activa.

El experimento II se realizó para demostrar que cuando los animales son normalmente entrenados y en la fase de adquisición e inicio del mantenimiento de la respuesta condicionada, es posible bloquear el condicionamiento adquirido, administrando sustancias que interrumpen el circuito nigroestriado como la escopolamina, la picrotoxina y el cloruro de potasio.

Cuando se incrementa el número de ensayos o la intensidad del estímulo nociceptivo empleado durante el entrenamiento los animales se consideran sobreentrenados, y en estas condiciones no resulta ser efectiva la aplicación de dichas sustancias.

Los resultados obtenidos en este experimento sugieren que el inicio de la adquisición de la respuesta condicionada, y en animales normalmente entrenados se puede bloquear dicha respuesta con sustancias que interrumpen el circuito colinérgico-dopaminérgico-gabaérgico nigroestriado, lo cual no sucede en los animales sobreentrenados.

Finalmente para identificar el momento de cambio del engrama se realizó el experimento III en cual se aplicó escopolamina en tres fases diferentes del entrenamiento, donde se observa que por haber mantenido las condiciones de sobreentrenamiento, en ninguna de las situaciones estudiadas se observó un decremento en la respuesta condicionada.

EFECTO DEL BLOQUEO DE LA ACTIVIDAD SINAPTICA DEL NEOSTRIADO SOBRE EL CONDICIONAMIENTO DE PREVENCION ACTIVA

CAPITULO I

INTRODUCCION

A lo largo de su historia y a través de su filogenia, el hombre ha sido privilegiado por el maravilloso legado que tiene en su masa encefálica, lo cual le permite recrearse en el medio ambiente, interpretarlo, conquistar los diferentes espacios que fueron aparentemente inconquistables por él como el mar, el cosmos, el mundo macroscópico y el microscópico, y todo esto es debido a los procesos que incluyen la modificación de su conducta con base en los procesos de memoria y aprendizaje, en los que se apoya gran parte de su vida.

1. APRENDIZAJE

Los seres vivos, y en especial los animales, han presentado una gran capacidad de sobrevivencia y evolución; ésto se debe principalmente a un programa codificado genéticamente, a las respuestas reflejas, a la respuesta eficiente de sus receptores que permiten la adaptación (Weidman, 1971), en conjunción con los estímulos del medio ambiente interno y externo y de manera muy importante a las respuestas modificadas por la experiencia previa (Glickstein, 1970).

A la capacidad que tienen los animales de modificar sus respuestas ante determinados estímulos se le denomina aprendizaje (Konorski, 1948). Formalizando esta definición, Konorski considera al aprendizaje como el conjunto de procesos duraderos que permiten la forma de reaccionar del organismo a sucesivas aplicaciones del mismo estímulo; los cambios que se anotan en esta definición pueden persistir por un tiempo más o menos definido y son considerados como base de la memoria. Konorski calificó de plasticidad a dichos cambios (Konorski, 1948).

Se puede entender la plasticidad, como la propiedad del sistema nervioso que permite transformaciones funcionales permanentes, que se obtienen por la presentación de estímulos apropiados o por combinaciones de estímulos. (Fig. 1).

El concepto más aceptado de aprendizaje es el que nos habla del proceso en virtud del cual una actividad se origina o se cambia, con tal que las características del cambio registrado en la actividad no puedan explicarse con fundamento en las tendencias innatas de respuesta, la maduración o estados transitorios del organismo, como por ejemplo la fatiga, habituación o las drogas (Kimble, 1961).

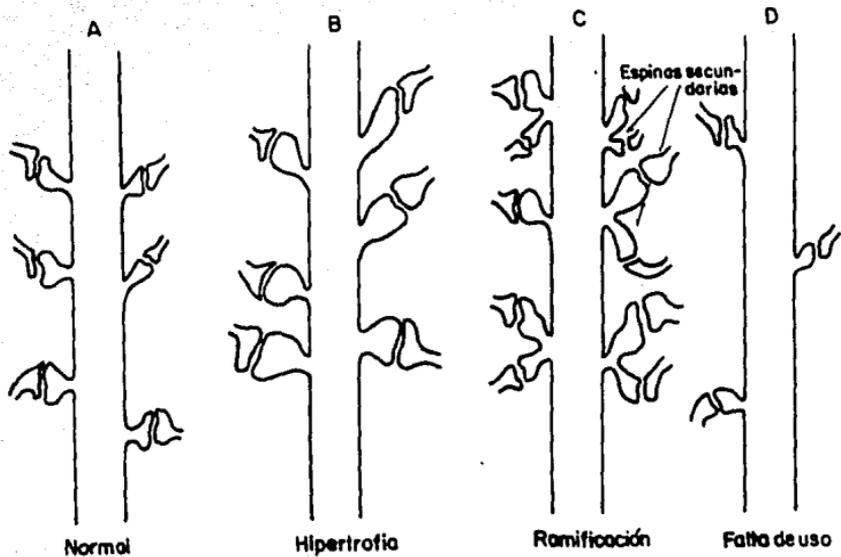


Fig. 1 Ejemplo de plasticidad dendrítica en el sistema nervioso, tomado de Eccles, 1976.

Si consideramos que en los organismos que presentan sistemas neurales, toda conducta depende del adecuado funcionamiento del sistema nervioso (ya que éste es capaz de almacenar información, modificar la respuesta a un estímulo, recifrar su funcionalidad despues de daños estructurales irreversibles de determinada área), podemos decir que el aprendizaje es el resultado de modificaciones anatomofuncionales del sistema nervioso (Ramón y Cajal, 1928).

El aprendizaje ha sido clasificado por varios autores de acuerdo con la forma de adquisición de dicho proceso; para esta tesis se toma en cuenta la clasificación de Hernández Peón (1965) y la de Galambos y Morgan (1960).

a) IMPRONTA

La impronta también se denomina troquelada, y se considera aprendizaje desde un punto de vista fisiológico, aunque algunos investigadores lo entienden como una estimulación temprana que se establece en un período crítico, liberándose hacia una vía innata por la simple exposición a la estimulación, induciendo patrones conductuales que se vuelven relativamente irreversibles una vez adquiridos (Thompson, 1963; mencionado por Hine y col., 1972).

Esta conducta específica se establece en épocas tempranas de la vida, en un periodo llamado sensible o crítico; Heinroth lo describió en 1911 y más tarde Konrad Lorenz (1935), quien experimentó con aves, especialmente patos; este aprendizaje se considera no privativo de esta especie ya que se ha observado en insectos, se ha demostrado en peces y Bowlby (1953) lo plantea en humanos, aunque se ha postulado por la generalidad de los investigadores que el proceso de impronta se limita solamente a algunos mamíferos, pero sobre todo se ha seguido la experimentación en aves, tratando de hacerlo en su medio natural (Hess, 1972).

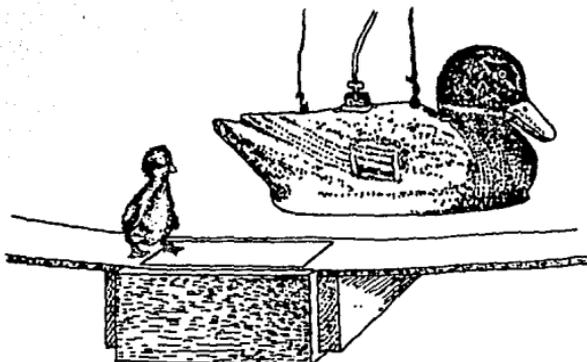
El siguiente ejemplo muestra la importancia de una experiencia de rutina en el desarrollo de un comportamiento normal; los patitos recién nacidos seguirán el primer objeto en movimiento que encuentren, generalmente el objeto es su progenitor; pero en el caso de aves criadas en incubadora, es probable que ese objeto sea un hombre; si los patitos comienzan siguiendo a un hombre continuarán siguiéndolo, prefiriéndolo a los patos adultos.

Aun más, a medida que el animal crece se comportará con el hombre como si éste perteneciese a su misma especie, el pato cortejará al hombre e incluso lo tratará en determinadas ocasiones como si fuera su rival sexual (Klopfer, 1980).

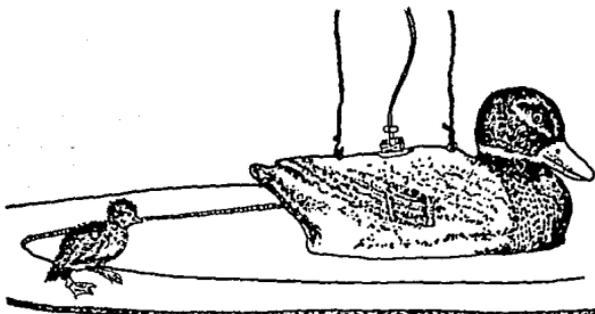
Cuando Konrad Lorenz describió por primera vez este comportamiento, sospechó que algún mecanismo específico del aprendizaje estuviera involucrado ya que las experiencias de las primeras horas de la vida producirían efectos que se observarían años más tarde. Por esta razón, Lorenz le llamó huella impresa o imprinting; el término actualmente se designa al aprendizaje de algún comportamiento, adquirido durante un periodo crítico de la vida temprana.

(fig. 2).

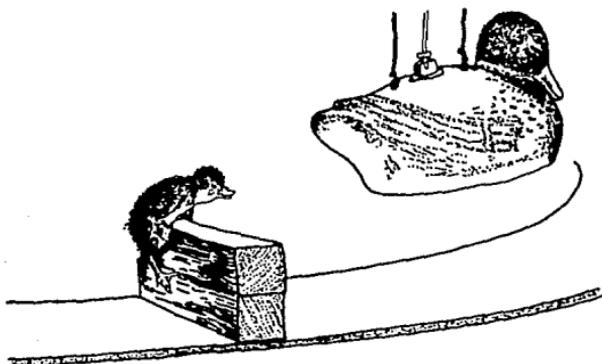
Probablemente la impronta no representa un mecanismo distinto al aprendizaje de algún comportamiento importante, es una demostración de la persistencia del aprendizaje adquirido en un periodo crítico de la vida (Van der Kloot, 1971).



A. Patito recién nacido, colocado frente al primer objeto (pato de madera), que observó al eclosionar.



B. El patito se dirige siguiendo al pato de madera como si fuera su madre.



C. El patito es capaz de salvar los obstáculos, para alcanzar a su supuesta madre (pato de madera)

Ejemplo de impronta en aves, tomado de Eckehard H. Hess
 Scient. Amer. 227 No. 2. 1972.

b) HABITUACION

Este tipo de aprendizaje implica que el animal no reacciona ante cierto estímulo. En otras palabras el animal aprende a no reaccionar después de la exposición repetida a un estímulo que no es significativo para el sujeto, disminuyendo gradualmente su respuesta natural hasta que desaparece completamente; este tipo de aprendizaje se ha comprobado en muchas especies incluyendo al hombre (Endröczy y col., 1968b).

Blankenship, Wachtel y Kandel (1971), han descrito que la habituación es un mecanismo en el que declina el proceso de sinapsis excitatoria; otros investigadores incluyen una potenciación progresiva de una sinapsis inhibitoria, así como la hiperpolarización tónica de una neurona (Holmgren y French, 1961; Waziri, Kandel y Frazier, 1969; tomado de Deutsch, 1973).

c) CONDICIONAMIENTO

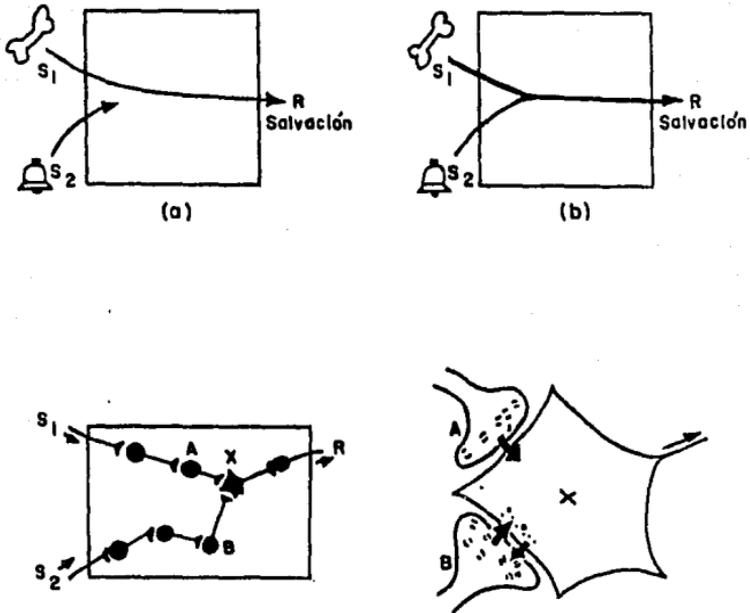
Se ha dividido en Pasivo, Pavloviano o clásico y Activo Instrumental o Skinneriano.

1. Clásico

El condicionamiento Pavloviano también se denomina condicionamiento clásico; Pavlov utilizó el término de condicionamiento aplicado a una situación en que dos clases de estímulo son presentados a un animal. Pavlov observó que ante la repetición de un estímulo se produce una respuesta definida llamada incondicional, que aparece sin un aprendizaje previo: un ejemplo de esto es la salivación de un animal hambriento ante la presentación de comida.

Pavlov observó que ante la repetición de un estímulo, que en condiciones naturales no produce una respuesta refleja específica, como la de salivación, (ésta respuesta aparece normalmente con la presentación de comida), dicha respuesta se observaba cuando el animal salivaba sin la presentación de la comida, sólo con el sonido de una campana que había sido asociado con el alimento. En otras palabras, el animal saliva con el estímulo auditivo, aún sin la presentación de la comida (Pavlov, 1928).

Pavlov llamó condicionada a dicha respuesta (RC); este tipo de condicionamiento dió bases adicionales para el estudio del aprendizaje, ubicándolo en el sistema nervioso (Kandel, 1985). (Fig. 3).



(Fig. 3). **MEMORIA Y CONEXIONES NEURONALES.**
VIAS FUNCIONALES ANTES Y DESPUES DEL CONDICIONAMIENTO PAVLOVIANO. EN LA PARTE INFERIOR, REPRESENTACION SIMPLIFICADA DE CADENAS NEURONALES FUNCIONALES QUE DEBEN DE EXISTIR DESPUES DEL CONDICIONAMIENTO.

Tomado de Carpenter, Principios de Fisiología Médica, Manual Moderno Ed. pag. 362. (1985).

2. Instrumental

En el condicionamiento instrumental, término sugerido por Hilgard y Marquis, el individuo se comporta activamente, siendo la conducta del sujeto un instrumento para la obtención de una recompensa o la evitación de un castigo (Hilgard y Marquis, 1940).

En uno de los primeros estudios que se realizaron de condicionamiento instrumental, se utilizó la caja problema de Thorndike; en este experimento se colocaba un gato dentro de una caja después de haberlo privado de alimento durante determinado tiempo; fuera de la caja se colocaba comida y el animal hacía una serie de manipulaciones para escapar de la caja y obtener el alimento que observaba a través de las tablas verticales que componían la caja.

En un inicio el animal presentaba una extensa gama de conductas entre las que se incluía apretar una aldaba y jalar una cadena; la consecuencia de estas dos conductas era que la puerta se abriera y el gato recibía su recompensa; en el siguiente ensayo, el gato realizaba movimientos más dirigidos hacia la aldaba o la cadena, y de ésta manera se establecía el aprendizaje.

Skinner modificó la caja, la cual se ha ido perfeccionando con el paso de los años. Este tipo de entrenamiento consiste en colocar al animal en una situación privativa de alimento, si el refuerzo es la comida; de esta manera el animal se sentirá motivado a buscar comida; el animal hambriento efectúa movimientos de exploración, y de manera azarosa, acciona un mecanismo (puede ser una palanca) y obtiene el refuerzo (comida). Después de varias repeticiones, el animal ejecuta la respuesta correcta tan pronto es colocado en la caja (Hilgard y Marquis, 1940).

2.1 Escape y Prevención

El escape y la prevención o evitación son dos paradigmas con los cuales los animales aumentan sus respuestas inducidas por estímulos aversivos (Hilgard y Marquis, 1940).

En el escape la respuesta termina un estímulo punitivo, después de que el estímulo se ha iniciado; en la evitación una respuesta evita o pospone el comienzo de un estímulo aversivo.

En el condicionamiento de prevención el sujeto aprende a retirarse ante una señal que puede ser una luz y un sonido o cada uno de estos estímulos por separado, que le indican que va a seguir un estímulo nociceptivo.

Generalmente, se presenta un estímulo neutral que parece no tener efecto sobre la conducta y se aparea o asocia presentándose antes de la aparición de un estímulo punitivo.

Después de repetir la presentación conjunta de estos estímulos, bastará presentar el estímulo neutro para que la conducta de prevención se presente.

2.2 Ensayo y error

En los trabajos de Thorndike y Lloyd Morgan (1911) se describe un tipo de condicionamiento instrumental que se ha complicado aumentando las posibilidades de las respuestas (Fabricius, 1966), considerándose como un proceso en el cual existe la posibilidad de distinguir un estímulo importante o significativo (como el que se asocia con una recompensa o el que le permite evitar castigo) de aquel que no lo es, o bien de cambiar la respuesta cuando ésta no ha conducido a la adaptación correcta del organismo; por ejemplo, las ardillas aparentemente sólo heredan un repertorio conductual de actividad refleja, que les permite desarrollar la técnica para partir una avellana. Durante la práctica de la misma, las características de la avellana, tales como la forma consistencia, dirección de las fibras de la corteza y les

áreas débiles de la misma, influyen o canalizan el desarrollo del programa para abrir la aveallana a través del ensayo y el error (Weidman, 1971).

d) Razonamiento

A este tipo de aprendizaje también se le llama discernimiento y se considera estrictamente como una parte del proceso mental dedicada a la solución de problemas complejos.

Por ejemplo, Köhler estudió la sagaz respuesta de los chimpancés privados de alimento, cuando éstos eran colocados en un cuarto y del techo pendía un plátano; además en el cuarto se colocaban palos, cajas y una cuerda, con los cuales el chimpancé ya había tenido experiencias de manipulación; el chimpancé hambriento localiza el alimento y trata de bajarlo con los palos, al no alcanzarlo se trepa en las cajas intentando llegar a su objetivo y finalmente utiliza tanto las cajas como los palos y obtiene su recompensa (Köhler, 1925); este tipo de aprendizaje se ha estudiado principalmente en primates constituyendo la forma esencial de las respuestas del hombre (Koller, 1976).

2. FILOGENIA Y ONTOGENIA DEL NEOESTRIADO.

Resulta para el biólogo de particular interés el analizar el origen filogenético y ontogenético de las estructuras que se avoque a estudiar, ya que muchas funciones quedan discernidas cuando se reconocen ambos orígenes.

Es de nuestro particular interés el estudio del núcleo caudado, ya que esta estructura está involucrada en los aprendizajes de prevención, uno de cuyos tipos constituye la parte experimental de esta tesis (Prado Alcalá y cols., 1965)

a) Filogenia

Las estructuras neocorticales aparecen primero en los reptiles, como parte anterior del hipopalio, cresta ventricular dorsal, la porción de la corteza hemisférica lateral, localizándose entre el globo pálido y la corteza piriforme. El hipopalio se invagina en el ventrículo debido a un mayor desarrollo del hipocampo y neocorteza respecto al globo pálido, que está situado ventralmente (Smith, 1919).

El hipopalio permanece rostralmente en continuidad con la corteza general de los reptiles, siendo la parte posterior del hipopalio la que contribuye a la formación de la amígdala (Sarnat y Netsky, 1976).

El neocortículo más desarrollado entre los reptiles se encuentra en los cocodrilos, Crocodylus, más semejante al cerebro aviar primitivo, que al de cualquier otro reptil; este hecho es una reminiscencia de la evolución de los cocodrilos y las aves a partir de un saurópodo común. Los cerebros de los dinosaurios también pudieron haber sido semejantes a los de las aves actuales por la misma razón.

El núcleo basal de anfibios y peces dan origen al conjunto de núcleos que forman el cuerpo estriado; el núcleo basal recibe principalmente aferencias olfatorias y muy pocas aferencias somáticas (Pirlot, 1976).

En animales más evolucionados como los mamíferos, las aferencias olfatorias no son tan importantes y en el hombre son insignificantes. El núcleo basal de los reptiles forma el paleocortículo y el neocortículo aparece en posición lateral al núcleo basal (Krieg, 1966); en los reptiles el paleocortículo es predominantemente motor y el neocortículo es sensitivo.

El cuerpo estriado en las aves es amplio y bien desarrollado; otras estructuras del reborde ventricular dorsal, el hiperestriado y el ectocortículo, también parece diferenciarse en las aves (fig. 4).

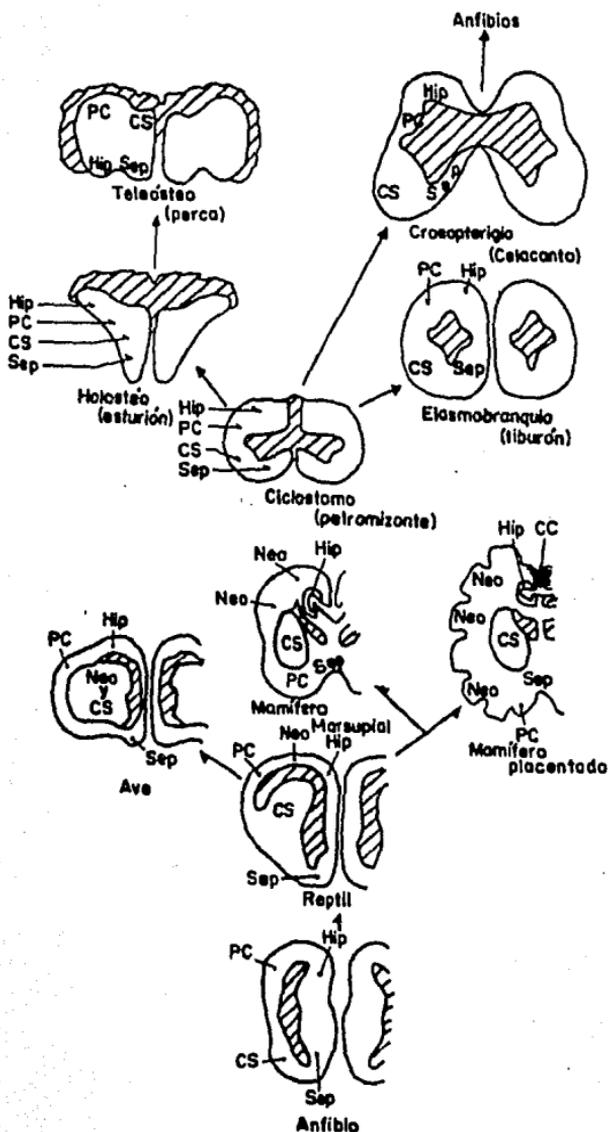


Fig. 4 Posición relativa de las estructuras homólogas en una sección transversal del telencefalo de especies representativas de cada clase de vertebrado. CS: Cuerpo estriado, PC: Corteza piriforme, CC: Cuerpo calluso, Hip: Hipocampo, Neo: Neocorteza, Sep.: Septum.

Estas estructuras primitivas aviares pueden incorporar la neocorteza primordial de los reptiles y se hipertrofian a menudo (Sarnat, 1976), aunque pueden dividirse secundariamente y ciertas partes son laminadas en algunas aves.

Estudios embriológicos aviares también sugieren que células derivadas de la cresta ventricular dorsal son homólogos de la neocorteza de los mamíferos (Källén, 1962).

El cuerpo estriado en las aves es el centro de correlación o de integración sensorial más importante y realiza muchas funciones similares a las de la neocorteza de mamíferos. Según Ariens Käppers (1960), el cuerpo estriado de las aves es bastante complejo y se subdivide en paleoestriado, neoestriado, arquiestriado, hiperestriado e hiperestriado accesorio.

El modelo divergente de las dos líneas evolutivas de las aves, implica el predominio relativo de las diferentes estructuras estriatales; el modelo de laminación del hiperestriado aviar es diferente del encontrado en la corteza cerebral de los mamíferos.

Las evidencias de laminación más primitiva, similares al hiperestriado, se presentan en las correspondientes regiones neocorticales de algunos reptiles.

La mayor parte del hemisferio cerebral aviar, está formado casi exclusivamente por estructuras estriadas. Está cubierto por una capa delgada de corteza que se ha desarrollado escasamente; y el complejo amigdaloides forma parte del hemisferio lateral ventralposterior de aves (Sarnat y Netsky, 1976).

Desde el punto de vista funcional, el complejo estriado coordina las actividades motoras y el tono muscular postural en todos los vertebrados, pero el mecanismo de acción es poco conocido (Sarnat y Netsky, 1976).

La comparación del cuerpo estriado de serpientes y tortugas, puede revelar qué partes atienden a los músculos axilares y apendiculares respectivamente, y tienen aplicaciones para el conocimiento de los trastornos extrapiramidales del hombre.

El cuerpo estriado está altamente desarrollado en las aves, realiza muchas funciones similares a las de la neocorteza de los mamíferos, quizá en parte por la incorporación del tejido neocortical primordial. Además, es un centro motor importante, ya que existen fibras visuales y auditivas que se proyectan al neostriado y al hiperestriado de aves dentro de un patrón exacto (Karten, 1969).

Debido al desarrollo de la neocorteza y el cuerpo calloso, el estriado en mamíferos se convierte en una estructura profunda dentro de los hemisferios, aunque sigue siendo importante para el movimiento y la coordinación de la postura estática y dinámica; por esta razón las estructuras estriatales a menudo son denominadas ganglios basales por los clínicos (Fig. 5).

b) Ontogenia

La embriología del estriado de los mamíferos, viene del desarrollo a partir del engrosamiento de la región basal de la vesícula telencefálica lateral, denominándose esta parte, borde estriatal.

De la región media de este primordio estriatal se forma el núcleo caudado y la porción lateral del putamen, según lo establecen Carpenter (1976), Hamilton (1972), Truex (1972), y Hattori (1975); aclaran que en realidad el inicio del desarrollo del cuerpo estriado es una masa gris única y posteriormente las fibras de la cápsula interna la subdividen en el núcleo caudado y el núcleo lenticular en los primates.

En los mamíferos superiores, la cápsula interna separa el núcleo caudado del putamen en forma incompleta y éste

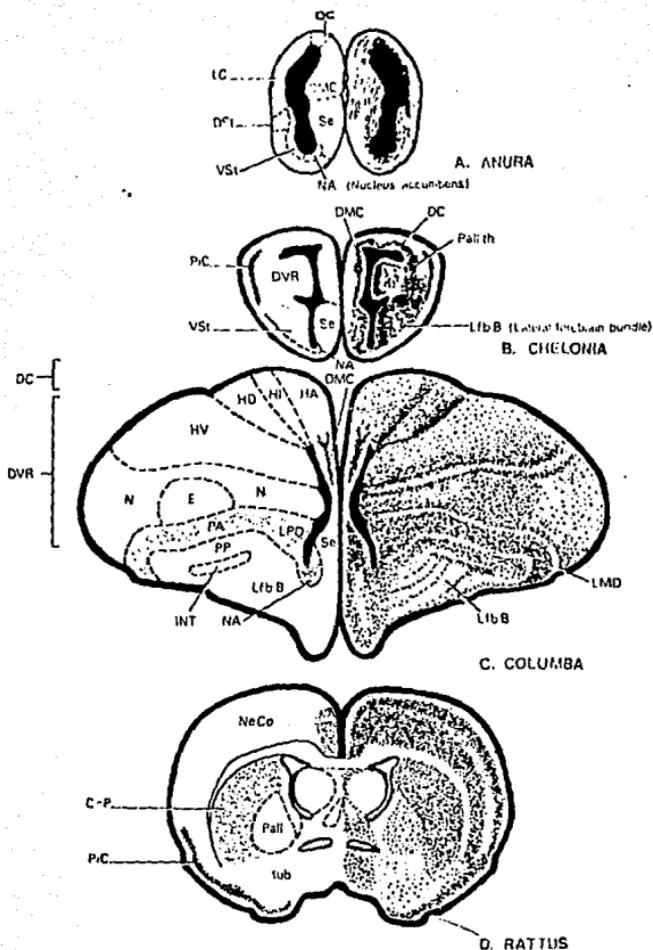


Fig. 5 Representación semiesquemática de sección de telencéfalo de cuatro grupos de vertebrados. LMD:Lámina medular dorsal, PA:paleoestriado aumentatum o LPD:lóbulo paraolfatorio, PP:paleoestriado primitivum, INT:Núcleo interpeduncular, N:Neoestriado, E:Estriado, HV:Hiperestriado ventral, PA:Paleoestriado aumentatum, o LPO:Lóbulo paraolfatorio, PP:paleoestriatum. INT:Núcleo intrapeduncular, N:neoestriado, E:estriado, hv:Hiperestriado ventral, DVR:Estriado posteroventral, HD:Hiperestriado dorsal, HA:Hiperestriado accesorio;HI:Hiperestriado intercalado.

último se une al globo pálido formando el núcleo lenticular; existe continuidad entre el núcleo caudado y el putamen a nivel de la porción ventrodorsal de la cabeza del núcleo caudado, y a través de bandas de sustancia gris (Crosby, 1962).

El núcleo lenticular, con forma de cuña, contiene en su parte más angosta al globo pálido. En los primates el globo pálido se encuentra dividido por la lámina medular interna y toma el nombre de globo pálido interno y globo pálido externo.

El putamen se encuentra separado del globo pálido por la lámina medular lateral o externa; lateralmente, las fibras de la cápsula externa separan el putamen del claustrum, de manera medial al núcleo lenticular; dejando la cabeza del núcleo caudado separada por el brazo anterior de la cápsula interna, y la cola del núcleo caudado, por el brazo posterior de la cápsula interna.

Según lo descrito en felinos y roedores, la porción interna del globo pálido se encuentra diferenciada como un núcleo particular y bien delimitado llamado núcleo entopeduncular, el cual se encuentra conectado al globo pálido externo en su porción rostral y se considera como homólogo del globo pálido interno de los primates (Knook 1965; Levine y cols., 1974a; Voneida, 1968 y Fox, 1944).

En los estudios hechos por Crosby en mamíferos superiores, en 1962, el núcleo caudado, uno de los núcleos principales del cuerpo estriado, se relaciona con una porción anterior del ventrículo lateral y se extiende ventral y medialmente a lo largo de la pared medial del hemisferio frente al foramen interventricular.

La cola del núcleo caudado sigue el contorno del ventrículo lateral, y se funde finalmente con la porción córtico medial de la amígdala (Crosby, 1962).

Se puede considerar que el núcleo caudado y el putamen forman una masa funcional estructural común; aunque separados en forma incompleta por la cápsula interna en los mamíferos superiores.

3. ANATOMIA DEL NEUESTRIADO

Sabemos la importancia de este núcleo dentro de los ganglios basales, por lo que es necesario analizar su morfología, que se ha estudiado utilizando técnicas histológicas, ya sea en animales de experimentación o en pacientes con daños en la estructura o en sus vías aferentes o eferentes, como en el mal de Parkinson o en la corea de Huntington. (fig. 6).

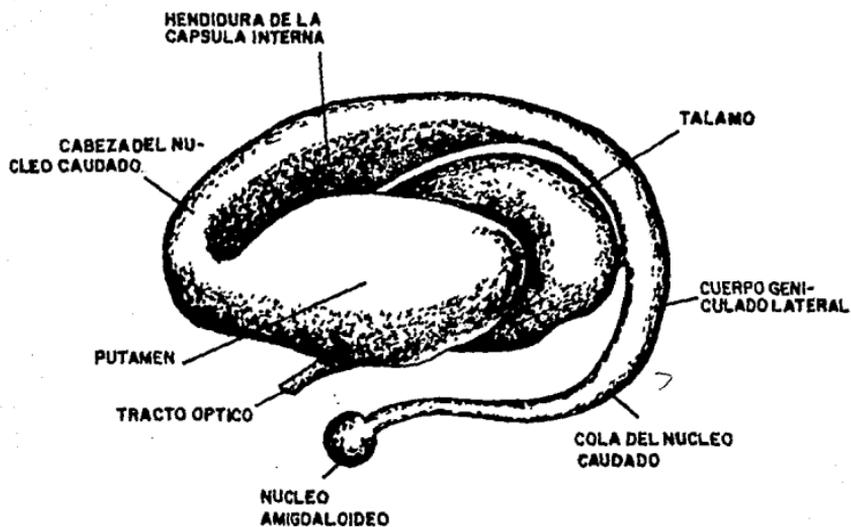


Fig. 6 Esquema de Cuerpo Estriado Humano y su relación con otros núcleos. tomado de Carpenter, Human Neuroanatomy, 1976.

En los numerosos estudios realizados, se ha concluido que el núcleo caudado es una estructura relativamente homogénea (Adinolfi, 1968; Hassler, 1977; Kemp, 1971; Mensah, 1976; Purpura, 1976) en el cual las neuronas y la glia se encuentran distribuidas azarosamente, entre las fibras mielínicas y amielínicas; las dendritas son delgadas y algunas con apariencia angular (Bak y cols., 1975).

Cuando se estudia la anatomía por regiones diferentes de este núcleo, las diferencias no resultan ser esenciales entre ellas, aunque los últimos estudios de fisiología y morfología nos indican alguna localización funcional (Chang, 1962; Prado-Alcalá, 1985), aunque esto ya se había sugerido por Mensah (1976).

De los estudios con técnicas de lesión efectuados por Liles (1975), de estimulación de ciertas áreas, o la combinación de técnicas de estimulación y lesión de ciertas áreas efectuados por Sanders (1976), se concluyó que los animales presentaban diferentes tipos de movimientos que se han asociado desde el siglo pasado con actividades motoras, ya que la destrucción bilateral del estriado y tejido que le rodea en animales inferiores da como resultado una conducta de giro (PourFour du Petit, 1819; Magendie, 1841; Schiff, 1855).

Nothnagel (1873) le llamó núcleo cursorio y Anton (1896) descubrió que la lesión de este núcleo da como resultado movimientos convulsivos y coreicos (Oppenheim y Vogt, 1911; Freund y Vogt, 1911; Alzheimer, 1911).

Por otro lado, los estudios de Villablanca y Olmstead (1979) aparte de confirmar la participación de este núcleo en conductas motoras, mencionan que también funciona como procesador de las aferencias sensitivas, interviene en el control afectivo y participa en el aprendizaje.

Las características histológicas generales más importantes que se han observado en el núcleo caudado son: un plexo axonal denso y predominio de células con dendritas espinosas de tamaño mediano (Adinolfi, 1968; Bal, 1975; Kemp y Powell, 1971c).

a) UBICACION DEL NEUESTRIADO

Algunos anatomistas ubican el núcleo caudado de los vertebrados dentro de los ganglios basales; éstos son masas de sustancia gris localizada subcorticalmente dentro de los

hemisferios cerebrales (Chusid, 1973); algunos autores ubican a la cola del núcleo caudado dentro del sistema límbico (Nauta, 1975).

Cuando hablamos de ganglios basales se incluye el neostriado (caudado-putamen), el globo pálido, la sustancia nigra (con sus dos porciones: compacta y reticulada) y los núcleos subtalámicos (ventral anterior y ventral lateral); a este sistema le llamamos extrapiramidal, y da lugar a contracciones musculares esqueléticas, reacciones de defensa, alimentación y cortejo (Truex-Carpenter, 1972).

Al globo pálido se le denomina paleostriado y al complejo amigdalino arquiestriado, ya que ésta es la estructura nerviosa filogenéticamente más antigua (Coté y Crutcher, 1985).

Prácticamente es imposible diferenciar histológicamente entre el núcleo caudado y el putamen de la rata, llamándole en su conjunto estriado o neostriado, ya que por convención el término estriado se utiliza para denominar dichas estructuras y se usa indistintamente para el neostriado y el paleostriado incluyendo algunas veces el arquiestriado y el claustrum (Coté y Crutcher, 1985).

Al núcleo caudado y al lentiforme les han denominado fondo del estriado, y está cercano a las estructuras olfatorias basales, la sustancia inominada y el núcleo acumbens (Haber, 1985).

El núcleo caudado es una masa de sustancia gris alargada y su extensión forma la pared lateral y el piso del ventriculo lateral. En el piso de la parte central del ventriculo la cabeza se adelgaza en sentido posterior dirigiéndose hacia abajo y hacia adelante para terminar en los núcleos amigdalinos.

La cabeza del núcleo caudado se continúa directamente con la sustancia perforada anterior de la cápsula interna y se funde con el núcleo lentiforme (Ranson y Clark, 1964).

b) AFERENCIAS Y NEUROTRANSMISORES DEL NEDESTRIADO

McGeer y cols. (1984) realizaron una excelente investigación de los neurotransmisores en los ganglios basales, utilizando las técnicas clásicas, completándolas con el moderno método de transporte axonal; con los resultados que obtuvieron se complementa una gran cantidad de datos que se habían analizado anteriormente con diferentes técnicas (fig. 7).

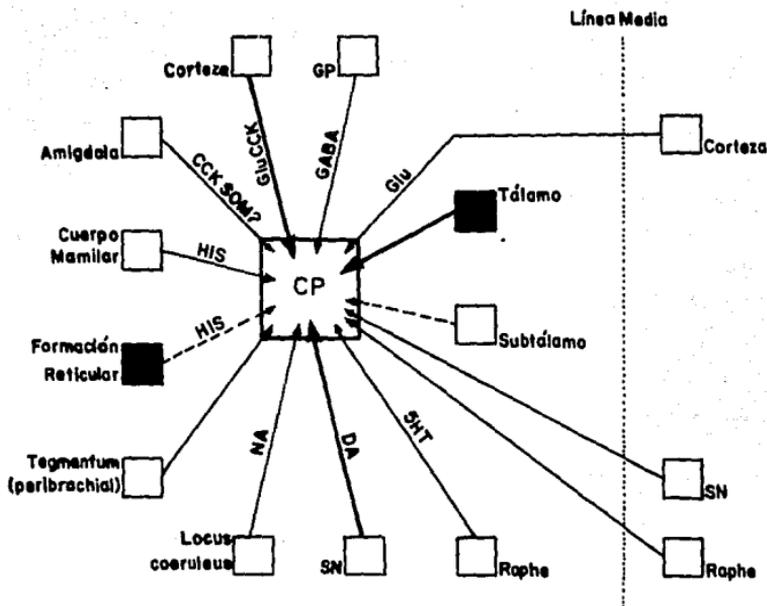


Fig. 7 Aferencias y neurotransmisores del cuerpo estriado, las líneas continuas los neurotransmisores demostrados y las discontinuas los que no están plenamente demostrados. NA:Noradrenalina, DA:Dopamina, SHT: 5 hidroxitriptamina, Glu:glutamato, GABA:ácido-gama-aminobutírico, Glu:glutamato, CCK:Colecistoquinina, SOM:Somatostatina. Tomado de McGeer (1984).

Las entradas más importantes al núcleo caudado son las de la porción compacta de la sustancia nigra, de todas las regiones de la corteza cerebral, de los núcleos talámicos intralaminares, parafasciculares y probablemente también de los ventromedianos (Grofová, 1970; McGeer, 1984; Fonnum y col., 1978).

Los neurotransmisores de la sustancia nigra son la dopamina, somatostatina y neurotensina; de la corteza cerebral el glutamato, la colecistoquinina y probablemente la somatostatina y el ácido aspártico.

Existen aferencias de menor grado de importancia: del rafe cuyo neurotransmisor es la serotonina (5HT), del locus coeruleus cuyo neurotransmisor es la noradrenalina, de la formación reticular teniendo como neurotransmisor la histamina, de los cuerpos mamilares e hipófisis posterior en las que probablemente su neurotransmisor también es la histamina; de la amígdala con la colecistoquinina y probablemente la somatostatina como neurotransmisor.

c) EFERENCIAS Y NEUROTRANSMISORES DEL NEOESTRIADO

El núcleo caudado presenta como principal salida la que se proyecta a la sustancia nigra reticulata, cuyos neurotransmisores son GABA, sustancia P, dinorfina, y probablemente la colecistoquinina; le sigue en importancia la vía al globus pálido, con encefalina, GABA, sustancia P y dinorfina, y al núcleo entopeduncular con GABA.

Además, existe una vía colateral de regreso con GABA de neurotransmisor y, finalmente, se ha sospechado de una salida al subtálamo (fig. 8).

d) ANATOMIA FINA (NEURONAS DEL NEOESTRIADO)

Ramón y Cajal (1895), en su impactante legado de múltiples descripciones, también nos dejó las primeras descripciones histológicas del núcleo caudado haciendo estos estudios en humanos, utilizando la tinción de Nissl.

En estas observaciones de Ramón y Cajal, en el núcleo caudado se podía distinguir la presencia de numerosas células pequeñas, de forma esférica o polimórfica, con el citoplasma pobremente teñido; también describió la presencia de células grandes con gránulos cromáticos, y esta técnica para el estudio del neocestriado humano también la aplicó en animales inferiores.

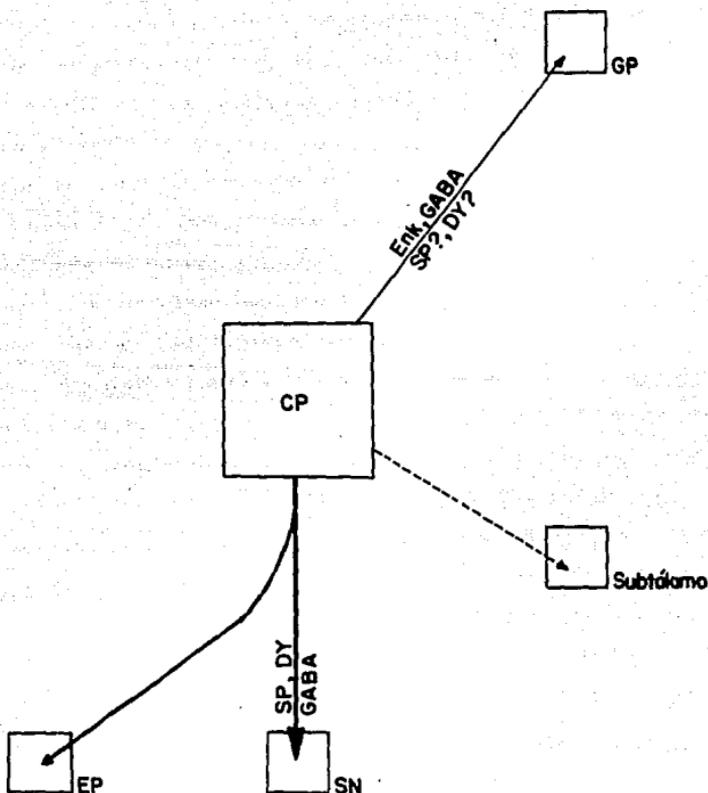


Fig. 8 Eferencias y neurotransmisores del cuerpo estriado, la línea continua indica la demostración de los neurotransmisores y la línea punteada indica la plenitud de la demostración de la vía. GP:Globo pálido, Enk:encefalina, SP:Substancia P., DY:Dinorfina, GABA:Ácido gamma aminobutírico, EP:núcleo entopeduncular, SN:Substancia nigra. Tomado de McGeer (1984).

El núcleo caudado, por sus diversas acciones fisiológicas, adquiere mucha importancia, por lo cual se ha descrito su morfología neuronal, sus inclusiones somáticas, sus sinapsis, sus arborizaciones dendríticas y sus neurotransmisores.

Los estudios se han efectuado en diferentes especies, como humanos, monos, gatos, conejos y ratas; las descripciones de Adinolfi (1968) y de Bak (1980), incluyen la existencia de un plexo homogéneo en el núcleo caudado, que contiene axones mielínicos y amielínicos, dendritas y procesos gliales, además de vasos sanguíneos pequeños. (Cuadros 1 y 2).

Una particularidad del núcleo caudado es la gran concentración de fibras amielínicas, entre 0.1 y 0.5 μ m de diámetro, las cuales cursan en diversas direcciones, mientras que las fibras mielínicas son pocas y miden entre 0.3 a 1.6 μ m de diámetro. Este plexo axonal, está formado en gran parte por los axones de las células medianas intrínsecas del núcleo caudado y sus colaterales (Bak, 1975; Kemp y Powell, 1971; Adinolfi, 1968).

Se observó que las terminales axónicas contienen vesículas sinápticas de 400 a 500 Å colocadas muy cerca de la membrana presináptica o pueden contener una mezcla de

CUADRO 1

NEURONAS INTRINSECAS DEL NEOESTRIADO			
RATAS			
Mori 1966	Kaiya 1980	Chang 1982	
Grande I	Mediana I	Mediana I	GABA, Encefalina
Grande II	Mediana II	Mediana II	Substancia P, NE, SHT.
Mediana de axón largo	Mediana III	Grande II	
Pequeña	Sub/mediana IV	Mediana IV	
	Grande U	Mediana V	Acetilcolina
	Pequeña VI	Grande I	Acetilcolina
		Mediana III	GABA, SHT, 8p, DA.
		Pequeña	
		Neurogliforme	
<hr/>			
MONOS			
Diffligia 1976	Fox y Col. 1971	Pasik 1979	
Espinosa I	Espinosa	Espinosa I mediana 200 u	
Espinosa II	Lisa arafiforme	Espinosa II grande, 600 u	
	Neurona grande sin espinas	Lisa I mediana, 150 u	
No espinosa I	Neurona sin espinas, en el soma tiene espinas	Lisa II grande 250 u	
		Lisa III mediana 150 u	
No espinosa II		Neurogliforme	
No espinosa III			
Neurogliforme			

CUADRO 2

NEURONAS INTRINSECAS DEL NEOSTRIADO		
HUMANOS, RATA, CONEJO.	GATOS	
Cajal 1911	Kemp y Powell 1971	Adinolfi 1971
Grande de axón largo	Espinosa mediana axón corto	Neurona grande
Grande de axón largo	Lisa mediana dendritas y axón largo	Neurona pequeña
Grande de axón corto	Mediana, dendritas varicosas y axón corto	
Pequeña de axón corto	Gigante de axón largo	
Neurogliforme	Pequeñas	

vesículas elipsoidales, redondeadas y de núcleo denso. La membrana postsináptica puede ser más gruesa o del mismo grosor que la membrana presináptica (Kemp, 1971b).

Entre las últimas descripciones efectuadas, podemos mencionar las realizadas por Chang (1982); sus observaciones se efectuaron en el neocórtex de la rata y clasifica entre 4 a 8 neuronas diferentes. Trataré de incluir aquí las equivalencias de las neuronas de Kemp y Powell y las de Chung (Kemp y Powell, 1971; Chung, 1979).

NEURONA ESPINOSA TIPO I (mediana I de Kemp y Powell)

Es la célula más común en el neocórtex. Los estudios de Kemp y Powell realizados en el núcleo caudado de gato, indican que estas neuronas constituyen el 96% de las neuronas de este núcleo, el soma es esférico y mide 14 μ m en promedio; del soma derivan de 4 a 7 dendritas primarias formando un campo dendrítico de 230 μ m; tanto los somas como las dendritas son lisos y como a 20 μ m de distancia del soma, las dendritas se cubren de espinas; estas áreas reciben contactos sinápticos axónicos (Chang, 1982).

El axón puede emerger del soma o de una dendrita proximal, emitiendo de 3 a 4 colaterales cerca del soma; estas se ramifican extensamente cerca o entre el árbol dendrítico.

Los axones siguen rutas tortuosas, hasta unirse a la cápsula interna, lo que indica que éstas son neuronas de proyección; sus sinapsis hacen contactos simétricos, probablemente de tipo inhibitorio (Hassler y Chung, 1976, 1977; Chung, 1979), y en menor cantidad existen contactos asimétricos excitatorios, aunque existe discrepancia. Así Keep y Powell (1971) describen que las sinapsis asimétricas se encuentran en un 80% del total de sinapsis del núcleo caudado.

En esta neurona se ha demostrado la presencia de GABA, empleando el anticuerpo contra el GAD (Ribak, 1978).

NEURONA ESPINOSA TIPO II (mediana II)

Comprende el 1% del total de las células del neocórtex, esta neurona ha tenido diferente denominación de acuerdo al investigador que la haya clasificado.

La neurona espinosa II presenta variaciones tanto de tamaño como de forma; en las clasificaciones de Chang la identifica como grande II o mediana II y en la clasificación de Diffligia, es la espinosa II. Presenta pocas espinas, las dendritas miden 600 μ m, su axon solo se impregna hasta el cono axónico, sus colaterales están cercanas al soma, (Diffligia y cols., 1976) y se especula que su neurotransmisor es la sustancia P (Bolam, 1981), (Fig. 9).

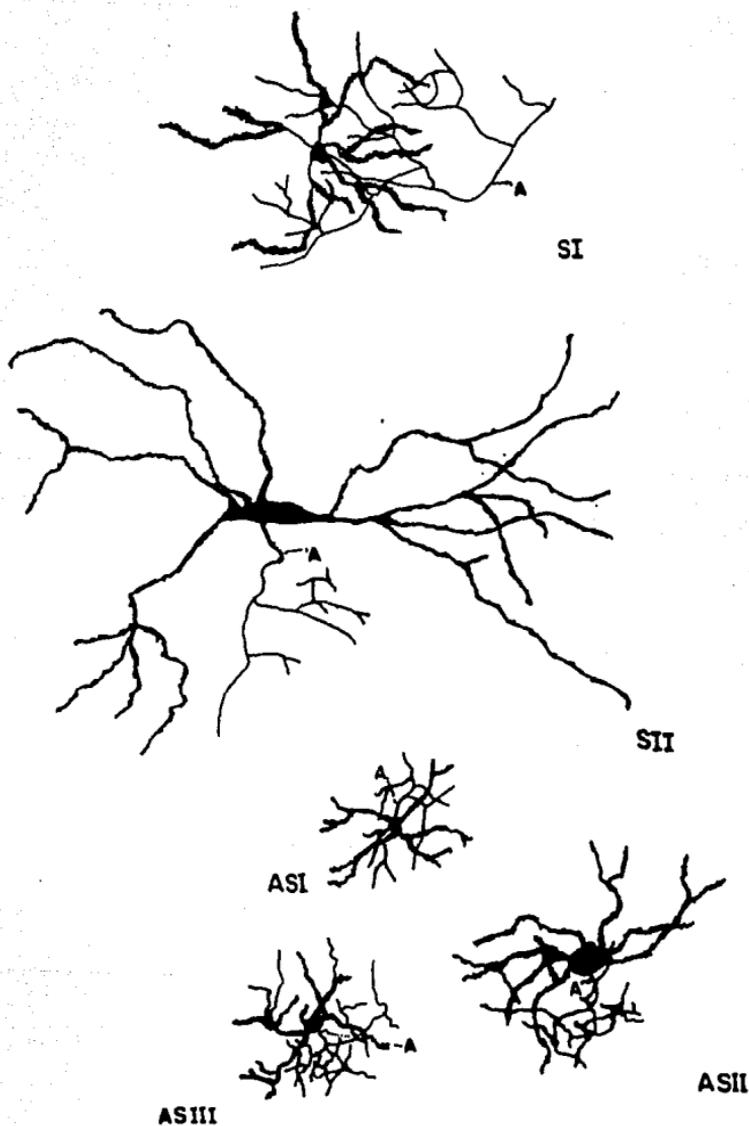


Fig. 9 Representación de diferentes neuronas estriatales, SI=espinosa I, SII=espinosa II, ASI=lisa I, ASII, lisa II, ASIII= lisa III, A= espina, Tomado de Neuroanatomía de Carpenter (1972)

NEURONA NO ESPINOSA TIPO I

La describió Difiglia y puede corresponder a la mediana IV o mediana V de Chang; corresponde al 1% del total de la población neuronal del neocórtex, sin espinas en las ramificaciones del soma; tiene dendritas proximales delgadas que se adelgazan y dan lugar a varicosidades en su bifurcación, miden 150 μm ; su axón es corto y arborizado, se desconoce su neurotransmisor, pero se sabe que contiene GAD, por lo que se piensa que sea gabaérgica (Ribak, 1978).

NEURONA MEDIANA IV O MEDIANA V

Morfológicamente en la mediana IV o mediana V, los somas no tienen espinas; la mediana IV tiene dendritas muy ramificadas y la mediana V tiene dendritas con varicosidades y menos ramificaciones.

NEURONA NO ESPINOSA TIPO II (GRANDE I)

Son las interneuronas gigantes del neocórtex, y representan del 1 al 2 % del total de las células del neocórtex, su soma es poligonal o fusiforme, mide un promedio de 25 μm , sin espinas, tiene de 3 a 5 dendritas lisas que alcanzan 250 μm o más de longitud, con varicosidades distales, algunas dendritas ramificadas cerca del soma y otras se ramifican a grandes distancias del cuerpo celular.

El neurotransmisor de esta neurona II no espinosa o grande I es la acetilcolina (Lehmann y Fibiger, 1979), y el uso del anticuerpo monoclonal contra la colinacetiltransferasa, se interpreta identificando a esta neurona como a la interneurona colinérgica.

NEURONA NO ESPINOSA TIPO MEDIANA III

Comprende el 1% de las células del neocórtico, de su soma, que es pequeño, emergen dendritas lisas, sin varicosidades, con muy pocas ramificaciones, llegan a 250 μ m del soma; su axón es corto, se origina en el soma, se arboriza extensamente, y actualmente se desconoce su neurotransmisor.

NEUROGLIFORME PEQUEÑA

Esta neurona rara vez se observa; sus somas son pequeños, con procesos cortos, esféricos de 30 μ m de radio, sus procesos no se distinguen ni como dendritas ni como axones, algunos autores las consideran neuroglia.

e) SINAPSIS DEL NEOCÓRTICO

La forma en que se comunican las neuronas, es mediante la contigüedad establecida de una con otra, o de una de sus partes como dendrita, axón, soma o espina, con otro elemento

neuronal; el lenguaje es sin duda neuroquímico y la clave que tiene que interpretar el sistema nervioso sin duda es con base en claves, una de las cuales que puede ser la frecuencia de disparo de la señal.

En relación al desarrollo sináptico, parece ser que las condiciones locales de los axones terminales y especialmente la naturaleza de las estructuras postsinápticas, juegan un papel muy importante en el control de la formación y diferenciación de la sinapsis.

El desarrollo sináptico requiere de una interacción de elementos pre y postsinápticos, sin poder atribuir mayor importancia a una de las dos partes.

Se ha señalado que debe de existir una especificidad o afinidad bioquímica de los contactos sinápticos (Sperry, 1963; Jacobson, 1969), que de alguna manera contribuye a la formación de la sinapsis. Esta unión debe efectuarse en el tiempo preciso, ya que si uno u otro elemento se retrasa o acelera en su desarrollo ésta pudiera alterar el patrón de conectividad neuronal.

En la actualidad se ha hecho más evidente que la información sensorial aferente hacia la neurona en desarrollo, juega un papel importante para su crecimiento;

de esta manera se sabe que las dendritas reducen o detienen su desarrollo si están ausentes los axones terminales que normalmente llegan a ellas; por ejemplo, las dendritas en los centros acústicos y vestibulares del embrión de pollo, detienen su crecimiento en ausencia de las vías aferentes acústicas (Levi-Montalcini, 1949).

En los actuales estudios del aprendizaje y la memoria se ha postulado que ésta tiene su soporte en la actividad sináptica, pensándose que la memoria de corto plazo lo constituye un circuito reverberante y la memoria de largo plazo constituye un problema más difícil de entender (Dids y cols., 1972).

Por las múltiples evidencias logradas por Prado-Alcalá y colaboradores, se sugiere que el bloqueo sináptico del estriado, interrumpe o deteriora la consolidación de la memoria de tareas aprendidas; sin embargo, cuando el aprendizaje está suficientemente establecido, el bloqueo en esta región ya no es eficiente, por lo que se sugiere que los procesos de almacenamiento de información pudieran llevarse a cabo en alguna otra región cerebral.

La forma de comunicación de las neuronas del estriado se ha estudiado por diversos autores como Hassler y Chung

(1977), Grofová (1970), Chang y Wilson (1982), Hassler y Chung (1977); y se convierte en un apasionante tema, porque probablemente los cambios plásticos sinápticos constituyen la base de la memoria (Eccles 1971; Rutledge 1976).

Tomaremos los estudios de las sinapsis realizados por Chung, quien analizó el denso neuropilo que constituye el núcleo caudado (Hassler y Chung, 1977).

Chung pudo identificar 9 tipos de sinapsis, basando las diferencias en el tamaño y formas de las estructuras sinápticas, de los botones sinápticos y el sitio de contacto, la densidad electrónica del axoplasma y el grosor del contacto sináptico (Hassler y Chung, 1976).

Los primeros estudios de la organización sináptica, revela una gran homogeneidad en la distribución de los diferentes tipos de neuronas, y se ha observado que todo tipo de terminal axónica puede establecer sinapsis con todo tipo de axones y dendritas; esto puede ser con una sola espina o segmento inicial, puede recibir varios tipos de terminal axónica, lo que permite que integre la información proveniente de diferentes fuentes.

Para clasificar los tipos de sinapsis en el núcleo caudado se utilizan los conceptos de simetría y asimetría de contacto sináptico; siendo simétrica una sinapsis si los engrosamientos pre y posinápticos son del mismo grosor y se considera asimétrica cuando uno de los contactos sináptico es más grueso que el otro; las vesículas presentes en la terminal axónica pueden ser de dos tipos, aunque hay divisiones en subgrupos más específicos (Kemp y Powell, 1971b).

Las primeras observaciones efectuadas por Kemp y Powell (1971b) demostraron que la gran mayoría de las sinapsis son axoespinosas, aunque también las hay axodendríticas y axoaxónicas; éstas últimas se encuentran en el segmento inicial axónico y asociadas con el órgano cisternal que se encuentra en esa región.

Un solo sitio terminal axónico pueda hacer sinapsis con más de una zona postsináptica como puede suceder con dos espinas dendríticas, una espina y un soma, o una dendrita y un segmento inicial de otro soma.

Se ha encontrado que las aferencias córtico-estriadas contienen sinapsis axoespinosas y axodendríticas (Kemp,

1971d), estableciendo que la mayor cantidad de aferencias al estriado son corticales, en menor cantidad las del tálamo y en menor proporción las del mesencéfalo y la corteza contralateral.

Estas aferencias hacen contacto con varios tipos de células en cualquier parte del núcleo caudado y parece haber sobreposición de proyecciones corticales, talámicas y de la sustancia nigra sobre la misma región dendrítica de una neurona, aunque cada aferencia influye sobre una espina diferente.

En los estudios realizados por Tennyson y cols. (1973) se encuentra una descripción de la sinapsis en el núcleo caudado. Las sinapsis establecidas por las aferencias del núcleo caudado son principalmente de tipo asimétrico; las sinapsis simétricas están formadas por las fibras intrínsecas del núcleo caudado, y también por los axones de proyección del núcleo caudado hacia el globus pálido y la sustancia nigra.

Casi ninguna neurona del núcleo caudado parece recibir sus aferencias exclusivamente de otras neuronas intrínsecas y se supone que una misma célula aferente hace contacto con muchas células eferentes y con muchas células vecinas.

Hull (1973) y Kemp y col. (1971d) encontraron que una misma espina dendrítica puede realizar sinapsis asimétrica (de aferencias externas), y una simetría intrínseca; siendo muy raro encontrar dos sinapsis asimétricas en una misma espina, por su parte Tennyson y cols. (1973) reportaron que las sinapsis intrínsecas se encuentran formando grupos y no están distribuidas homogéneamente en el mesencéfalo; este hecho podría explicar los postpotenciales y la actividad unitaria en algunas regiones del núcleo caudado y la desaparición de ellos cuando se mueve el electrodo hacia otra región.

Enseguida se describen las sinapsis clasificadas por Chung; estas observaciones son lo más actualizado en relación a estos estudios (Chung, 1979).

TIPO I. Sinapsis axoespinosa pequeña: los botones están dispersos, son pequeños, con vesículas redondeadas y un denso contacto asimétrico y pequeñas espinas dendríticas.

TIPO II. Son sinapsis axosomáticas o axodendríticas; sinapsis en passant, contienen vesículas pequeñas y redondas, dispersas con un corto contacto asimétrico.

- TIPO III. Sinapsis axoespinosa, delgada llena de vesículas densamente arregladas, pequeñas y redondeadas con un marcado contacto asimétrico.
- TIPO IV. Gran sinapsis axoespinosa, con pequeñas vesículas redondeadas, con una división de contacto asimétrico; con una gran espina.
- TIPO V. Esta sinápsis contiene botones translúcidos, son axosomáticas o axodendríticas, con grandes vesículas pleomórficas, algunas densas, y de y de contacto simétrico.
- TIPO VI. Sinapsis axosomática o axodendrítica, con vesículas pequeñas y elongadas, con contacto simétrico.
- TIPO VII. Sinápsis axosomática, o axodendrítica, llena de vesículas densas, que son oscuras, pequeñas y redondeadas, con un marcado contacto asimétrico.
- TIPO VIII. Grandes sinapsis axosomáticas o axodendríticas, que contienen vesículas desarregladas pequeñas y redondeadas entre muchos microtúbulos, en un dendroplasma claro, con contacto simétrico.
- TIPO IX. Sinapsis axosomática o axodendrítica, contiene vesículas grandes y redondas, dentro de un axoplasma translúcido, con contacto simétrico.

f) CIRCUITOS ESTRIATALES

El estriado de la rata juega un papel importante en las interconexiones del sistema extrapiramidal. En 1976, Poirier consideró la existencia de tres circuitos estriatales:

- a) Intralaminar-cuerpo estriado: este circuito conecta los núcleos intralaminares del tálamo con el núcleo caudado, siguiendo al globus pálido para después regresar al tálamo.
- b) Pálido-subtalámico: este circuito conecta el núcleo subtalámico y el globus pálido.
- c) Nigro-estriado: que conecta el estriado con la sustancia nigra.

En estudios posteriores se han descrito otros circuitos que involucran a los ganglios basales, como los que proponen Penney y Young (1983).

- a) Circuito córtico-tálamo-cortical, de retroalimentación positiva.
- b) Circuito córtico-estriado-pálido, considerado también de retroalimentación positiva.
- c) Circuito estriado-nigro-reticular, nigro compacto-estriado, de retroalimentación negativa.

(Fig. 10).

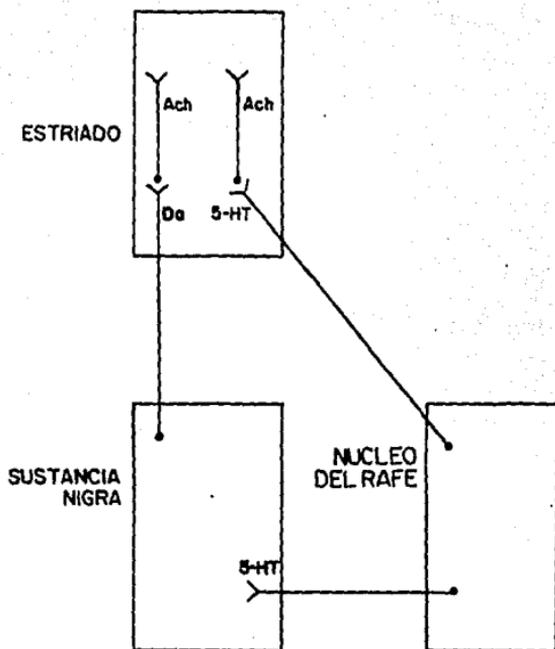


Fig. 10

Ejemplo de un modelo de circuito, que va del estriado a la sustancia nigra y al núcleo del Rafe. Ach:Acetilcolina, Da:dopamina, 5HT:5hidróxitriptamina, Tomado de Coté y Crutcher (1985).
 Ach = Acetilcolina, Da = dopamina, 5Ht = 5 hidroxitriptamina

Podemos mencionar que existen más circuitos como sucede con el que ejemplificamos en la figura 9 que va a la sustancia nigra y a los núcleos del Rafe.

Es en este último circuito en el que se han encontrado fuertes evidencias de la existencia de una interneurona colinérgica, que constituye la clave de la fisiología del núcleo caudado. Como se mencionó anteriormente, se piensa que esta interneurona corresponde a la mediana no espinosa II o grande I (Freund, 1985).

Penney y Young proponen que los ganglios basales están organizados tanto anatómicamente como neuroquímicamente en forma de circuitos de retroalimentación donde participan la corteza cerebral, el tálamo y el neostriado, el globo pálido y la sustancia nigra.

El modelo propone que las conductas generadas en la corteza se facilitan a través de los ganglios basales y que el neostriado, por recibir aferencias limitadas y bien definidas de diversos núcleos, juega un papel regulador muy importante.

Pero este último circuito nigro estriado de retroalimentación positiva, no puede por sí solo regular la actividad motora ya que requiere de mecanismos inhibitorios

para este efecto. Se ha propuesto que en el globus pálido y la sustancia nigra reticulata, existen mecanismos de inhibición, habiéndose comprobado que las proyecciones de este núcleo al tálamo son gabaérgicas (McGeer y cols., 1984; Carpenter y cols., 1972, 1976) y por lo tanto inhibitorias.

Por último, se ha demostrado que las células de la corteza excitan a las células gabaérgicas eferentes del neocórtex (Kitai y col., 1976b), y que la actividad eléctrica de estas neuronas tienen un incremento durante los movimientos posturales activos o mantenidos (Buser y col., 1974).

Divac ha propuesto que el neocórtex es el que efectúa la elección de las unidades corticales que deben activarse en determinado momento, (Divac y col., 1978).

4. NEUROTRANSMISORES Y NEUROQUÍMICA DEL NEOCÓRTEX

Los estudios neuroquímicos del núcleo caudado, se han basado en una gran cantidad de técnicas, desde las de histología, hasta las de peroxidasa y transporte axonal, pasando por las rebanadas de tejido y las inmunocitoquímicas.

Todos estos estudios arrojan interesantes resultados acerca de la naturaleza química del núcleo caudado y sus

neurotransmisores, haciéndonos apreciar la dificultad tan grande que representa estudiar eventos tan complicados como los que competen a la memoria y el aprendizaje (Cuello, 1983).

El grado de complejidad en relación a los neurotransmisores, se explica cuando al observar en conjunto al núcleo caudado, encontramos que hay una o más sustancias químicas en cada una de las vías aferentes y eferentes de esta estructura; por ejemplo en la vía nigroestriatal existen por lo menos tres neurotransmisores: la dopamina, la somatostatina y la neurotensina, mostrándose hasta el momento actual la existencia de 16 neurotransmisores diferentes en todo el conjunto de vías aferentes y eferentes; además existe producción de material neurotransmisor propio del neostriado, por las interneuronas que componen su neuropilo. (Fig. 11).

a) INTERACCION DE LA ACETILCOLINA Y LA DOPAMINA

Los estudios realizados por Freund (1984), indican que todas las aferencias del neostriado convergen a una misma neurona, la cual se ha identificado como la neurona

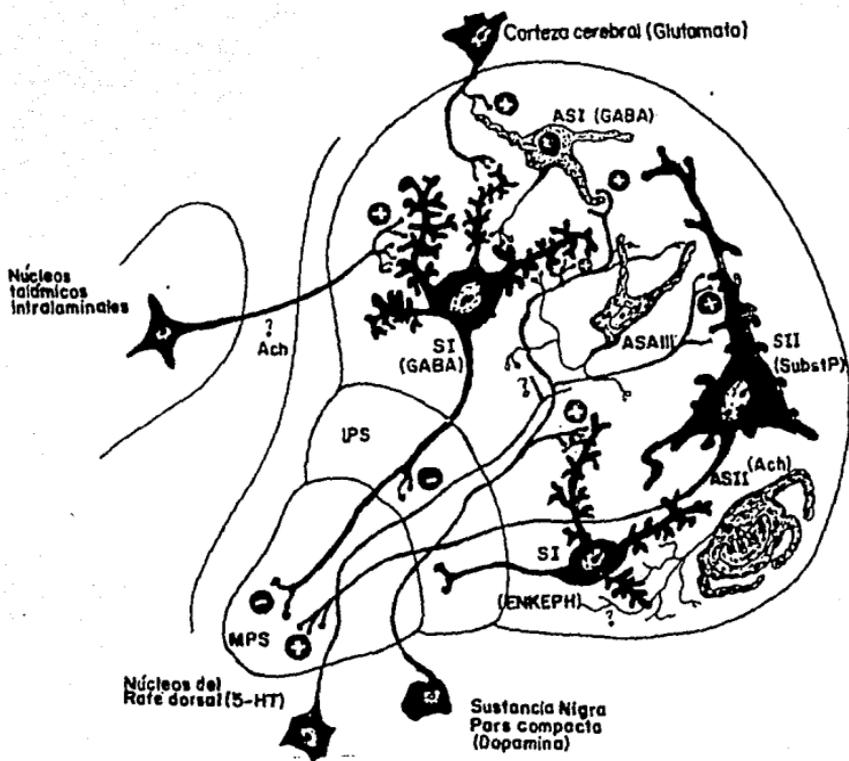


Fig. 11 Esquema de neuronas estriatales, aferentes y eferentes, se muestra tentativamente con (+) y (-), la acción excitatoria e inhibitoria, y los probable neurotransmisores, tomado de M. B. Carpenter (1988), The Basal Ganglia.

espinosa II mediana de proyección, la cual constituye el 36% de las neuronas del núcleo caudado.

McGeer y cols. (1971), Butcher y Butcher (1974) y Hattori y cols. (1973), coinciden en lo obtenido al lesionar todas las aferencias conocidas al estriado, observándose que no existe reducción en los niveles intraestriatales de acetilcolina, acetilcolintransferasa y acetilcolinesterasa, lo cual indica que existe un sistema intraestriatal responsable de la producción de acetilcolina.

Fonnum y Walaas (1979), encontraron acetilcolina en la vía tálamoestriatal, lo cual puede indicar que existan otras formas de llegada de acetilcolina al estriado, aunque esto no ha sido plenamente demostrado (Hornykiewicz y cols., 1960).

Todos estos estudios llevan a poner especial interés en la neurona colinérgica intraestriatal, que se ha comprobado corresponde a la neurona no espinosa II o grande I.

Para esta interneurona se ha planteado la existencia de receptores presinápticos o autorreceptores de tipo muscarínico, ya que la liberación de acetilcolina provocada por estimulación eléctrica o por potasio, se disminuye significativamente en presencia de agonistas muscarínicos y

se aumenta cuando se utilizan antagonistas muscarínicos (Madhazy y Szerb, 1977; James y Cubeddu, 1984; Lehman y Langer, 1983).

Gazit y cols. (1979), encontraron que la mayor cantidad de receptores muscarínicos se encuentran en el núcleo caudado y el putamen; realizaron sus estudios en tejido cerebral homogenado de rata, le siguen en grado de importancia los encontrados en la corteza y el tálamo.

La interacción más importante de esta interneurona colinérgica es con las terminales dopaminérgicas de la vía nigroestriatal, y esta neurona parece ser la clave del funcionamiento del estriado, ya que la acetilcolina fue el primer neurotransmisor que al aplicarlo, alteró la liberación de dopamina en el neostriado en estudios in vitro, siendo necesario utilizar tanto antagonistas muscarínicos como nicotínicos, para bloquear completamente el efecto estimulante de la acetilcolina sobre la liberación de dopamina (Bosson y cols., 1989).

En los estudios realizados por Roth y Bunney (1976), se analiza la forma de interrelación neuroquímica de la sustancia nigra y el cuerpo estriado, lo cual parece constituir la clave no solo para los procesos motores sino también para los procesos de aprendizaje instrumental.

Podemos mencionar en principio que las neuronas dopaminérgicas centrales se pueden dividir en ascendentes, descendentes y sistema de neuronas locales, (Fuxe y col., 1985). (Fig. 12).

El origen del componente dorsal de la vía mesoestriatal, es en la sustancia nigra, especialmente en la zona compacta del grupo A9; en el hombre las neuronas multipolares de dopamina. El árbol dendrítico arboriza ventralmente en la zona reticulada. La liberación dendrítica de dopamina, regula la actividad en las terminales aferentes de la zona reticulada que va a los ganglios basales; los axones dopaminérgicos nigrales, proyectan al núcleo caudado y putamen, vía cerebro anterior y cápsula interna.

El principal transmisor identificado para la entrada a la sustancia nigra, por el sistema estriado-nigral, contiene sustancia P, dinorfina, mientras que la vía estriado pálido nigral, constituye una vía GABAérgica, innervando estrictamente a la sustancia nigra y en especial a la zona reticulada donde se ramifican las dendritas dopaminérgicas (Fuxe y col., 1985).

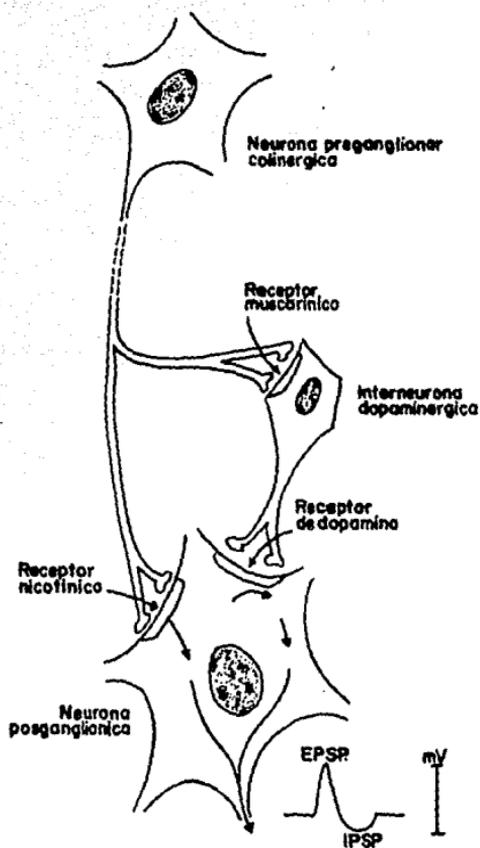


Fig. 12 Representación de los receptores dopaminérgicos, nicotínicos y muscarínicos en neuronas ganglionares, y su actividad eléctrica. Tomado de Fuxe, 1965.

En los estudios realizados in vivo por Sethy (1979) y por Stadler y cols. (1973), y en los realizados in vitro por Stoof y cols. (1982), también se ha observado que la dopamina inhibe la liberación de acetilcolina. Así mismo Stadler y cols., (1973), observaron que bloqueando los receptores dopaminérgicos, se aumentaba la liberación y el recambio de acetilcolina en el caudado.

Posteriormente Burgess y cols. (1978) encontraron que con la administración de reserpina (que depleta los niveles de dopamina cerebral) aumenta la recaptura de colinacetiltransferasa y de colina; este efecto se correlaciona con la actividad de las neuronas intraestriales.

Se ha observado que el recambio de acetilcolina formada a partir de colina marcada, disminuye de manera significativa cuando se administran diferentes compuestos dopaminérgicos (Trabuchi y cols., 1975), y que cuando se lesiona la sustancia nigra hay un aumento de acetilcolina en forma aguda, lo cual no sucede crónicamente; Agid interpreta este fenómeno como una compensación a largo plazo debido a cambios plásticos (Agid y cols., 1975); todo lo anterior sugiere la

existencia de un receptor dopaminérgico en la interneurona colinérgica (Lehman y Langer, 1983).

Han surgido muchas controversias alrededor de la liberación de la dopamina mediada por un autorreceptor presináptico (Nowyky y Roth, 1978; Langer, 1981; Starke, 1981); sin embargo los estudios de Lehman y Langer (1983) confirman la existencia del autorreceptor.

En un trabajo reciente de Freund (1985), donde se estudiaron las conexiones sinápticas establecidas en el neostriado desafrentado por células dopaminérgicas embrionarias de sustancia nigra compacta, se demuestra una interacción de dopamina con la acetilcolina. El resultado más sorprendente fue el hallazgo de una innervación densa de fibras marcadas envolviendo el soma de las neuronas colinérgicas, lo cual no había sido observado en el neostriado normal; la innervación de la interneurona colinérgica coincidió con la recuperación de la conducta motora normal.

De estas condiciones se puede especular que la conexión sináptica directa de las terminales dopaminérgicas con el soma de las interneuronas colinérgicas, ejercería un efecto

inhibitorio que reemplazaría a la acción presináptica inhibitoria de la dopamina sobre las terminales colinérgicas, la cual es imprescindible para la regulación de la transmisión colinérgica en el neocórtex y para el correcto control motor en condiciones normales (Freund, 1985).

Los receptores dopaminérgicos del neocórtex se han clasificado de acuerdo con la afinidad que presenta al adenosin de monofosfato cíclico (AMPC) y se ha inferido que éste puede trabajar como un segundo mensajero (Kebabian y cols., 1972).

En estos mismos estudios se pudo diferenciar que el efecto observado de la sensibilidad de la adenil ciclasa sensible a la dopamina es opuesto de la adenil ciclasa sensible a la noradrenalina (Kebabian y cols., 1972).

También se pudo comprobar la existencia de otro tipo de receptor dopaminérgico con afinidad a las butirofenonas, (Kebabian, 1979) e Ian Creese, con sus ligandos, realiza una subagrupación de los receptores dopaminérgicos (Creese, 1985).

Los receptores de dopamina se han clasificado en D1 y D2, de acuerdo con su capacidad de acoplamiento a la adenilciclasa y a las butirofenonas (Fuxe y cols., 1985). (fig. 13).

b) EL GABA COMO TRANSMISOR NEOESTRIATAL

Reisini y cols. (1979), brindaron evidencias de la existencia de neuronas gabaérgicas en el núcleo caudado, y sus hallazgos se efectuaron cuando las lesiones de este núcleo mostraban un decremento en la actividad del GAD; lo mismo ocurría en la sustancia nigra.

En los párrafos anteriores hemos hablado acerca de los circuitos estriatales propuestos por diversos autores, y hemos tocado lo correspondiente a los receptores de acetilcolina y su participación en los procesos de memoria y aprendizaje.

En esta sección presentaremos un análisis más detallado acerca de los diferentes tipos de receptores dopaminérgicos y GABAérgicos que se encuentran presentes en el neocóstriado, como posibles participantes en un circuito postulado por Penney y Young (1983) y por Coté y Crutcher (1985).

c) RECEPTORES DEL NEOESTRIADO

1. RECEPTORES DE DOPAMINA (DA)

McGeer y col. (1976), encontraron que los receptores D1 se localizan en neuronas intrínsecas neocóstriatales de manera predominante, y los receptores de tipo D2, se localizan en

neuronas de origen extraestriatal: aferentes córticoestriatales, aferentes nigroestriatales y también en células gliales (Creese y col., 1982); aunque en los trabajos de Scatton (1981) se habla de la presencia de cuatro receptores a la dopamina, los cuales clasifica como D1, D2, D3 y D4, y correspondientes al neostriado, clasificándolos de acuerdo a sus ligandos.

Uno de los cuestionamientos más importantes acerca de la dopamina, es si su función es participar de una manera excitatoria o inhibitoria en el neostriado, sobre todo en lo que se refiere a la vía nigroestriatal (McLennan, 1967), ya que con la administración electroforética de dopamina a células del estriado causa inhibición de la mayoría de ellas, y unas cuantas se excitan (Bloom, 1965; y Stone, 1975), y se ha encontrado que la mayoría de estas células estriatales se inhiben también por la estimulación nigral (Connor, 1970).

Finalmente la liberación de dopamina no depende únicamente de las terminaciones nerviosas de las neuronas nigro-striatales, sino que se ha observado una regulación de tipo presináptico; esto implica receptores de acetilcolina, opioides, noradrenalina y aminoácidos en la modulación presináptica de la liberación de dopamina estriatal (Chesselet y col., 1982).

2. RECEPTORES GABA

Ha existido controversia acerca de la regulación presináptica de la liberación del GABA (Chesselet, 1984). Los receptores del GABA se han encontrado tanto presinápticamente (con una comunicación axoaxónica), como postsinápticamente (comunicación axodendrítica).

Se ha observado que la captura presináptica del GABA es dependiente de sodio, mientras que la captura postsináptica del GABA es independiente del sodio, por lo cual se puede hablar de la existencia de dos tipos de receptores gabaérgicos (Johnston y Allan, 1984).

La terminología de receptor a GABA se refiere a un sitio de reconocimiento sobre la membrana, el que cuando se acopla al GABA, corresponde a un agonista, causando un cambio en la permeabilidad de la membrana, especialmente al cloro (Johnston y Allan, 1984); este cambio en la permeabilidad al cloro, causa una hiperpolarización de la neurona en el caso de la inhibición postsináptica, o despolarización en el caso de la inhibición presináptica.

Los receptores de GABA se han definido estrictamente sobre la base de su sensibilidad a sus antagonistas, como la

bicuculina y la picrotoxina. La bicuculina actúa como un antagonista competitivo directo de GABA a nivel del receptor, mientras que la picrotoxina actúa como un antagonista no competitivo y se supone que se debe a su facilidad para bloquear ionóforos activados de GABA (Olson, 1982).

Johnston y Allan (1984) los han clasificado como receptores GABA A, cuando resultan ser sensibles a la bicuculina, y como GABA B, cuando no son sensibles a la bicuculina; el receptor GABA B está regulado por nucleótidos de guanina unidos a los canales de calcio (Bowery, 1983).

También se ha pensado en la multiplicidad de los receptores GABA, y se han encontrado presinápticamente en las sinápsis axoaxónicas y posinápticamente en sinápsis de tipo axodendríticas y axosomáticas (Cooper y col., 1986).

Con los estudios de marcación se han demostrado dos subtipos diferentes de receptores gabaérgicos que varían en su afinidad para el ligando agonista, pero que poseen una farmacología similar, son sitios de receptores GABA conocidos como de alta y baja afinidad, basándose en diferentes constantes de disociación (Cooper y col., 1986). (Fig. 13).

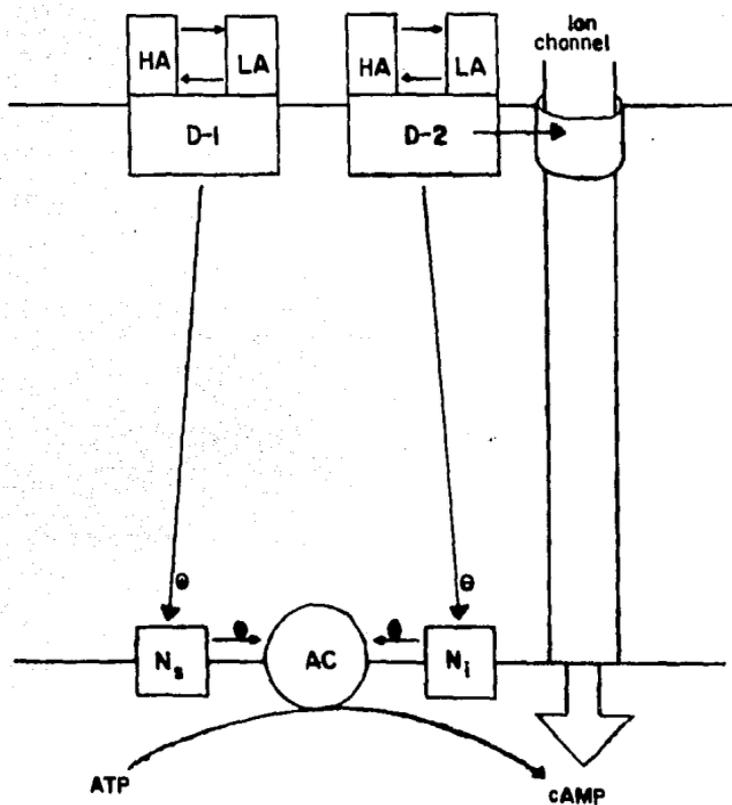


Fig. 13 Resumen de la clasificación de los receptores dopaminérgicos (D1 y D2). Acople con la enzima adenilato ciliasa (AC) y el canal iónico. (Fuxe y Col. 1985). HA = alta afinidad, LA = baja afinidad, Ns = estimulación, Ni = inhibición.

3. RECEPTORES DE ACETILCOLINA

Los receptores sinápticos son proteínas hidrofóbicas que están incluidas en el armazón lipídico de la membrana, es decir son proteínas intrínsecas. Se han aislado proteínas receptoras de membranas colinérgicas a partir de la electroplaca de toro y electroferus, tejidos que poseen una de las inervaciones colinérgicas más ricas, aunque también se han extraído dichos receptores de la placa neuromuscular, músculo liso y cerebro (Changeux y col., 1970; Miledi y col., 1971).

Se descubrió que los receptores colinérgicos son nicotínicos y también se han descrito los receptores muscarínicos, ambos utilizan la adenilciclasa. Sobre todo se ha observado que si las funciones sinápticas son de larga duración utilizan el segundo mensajero (De Robertis y col., 1971).

Se ha encontrado que en el neocórtico existen receptores presinápticos a los que se les ha llamado autorreceptores de tipo muscarínico; cuando se aplica estimulación eléctrica se provoca liberación de acetilcolina; dicha liberación se obtiene también cuando se estimula con potasio, y ambas liberaciones disminuyen significativamente en presencia de agonistas muscarínicos (Madhazy y Szorb, 1977; James y Cubeddu, 1984; Kilbinger, 1984).

5. PARTICIPACION DEL NEUESTRIADO EN PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA

Todas nuestras cualidades y talento se adquieren por nuestra capacidad de aprendizaje; todo el avance humano ha sido hecho a lo largo de la historia de la humanidad, por la utilización de esta capacidad que se pueda expresar como el almacenamiento de información, ya sea con la palabra hablada o escrita.

Existen procesos neurales gracias a los cuales los seres humanos pueden ejecutar determinadas destrezas en momentos específicos; muchos animales son más ágiles y coordinan sus actos mucho mejor que el hombre: pueden escuchar, olfatear o ver mejor, y prácticamente todos ellos son mucho más sensibles sensorialmente; por otra parte, podemos considerar que la superioridad intelectual humana depende de que somos muy eficientes para almacenar y procesar una vasta información sensitiva conforme la vamos recibiendo, de manera que la utilizamos para responder mejor a cada estímulo del medio que nos rodea, (Carpenter, 1986).

Para poder entender el problema del aprendizaje y la memoria, que son altamente complejos, se estudia al cerebro tratando de reducir el problema hasta proporciones manejables, tales como el análisis de reflejos condicionados

y, en nuestro caso, las respuestas de prevención que constituyen un modelo adecuado para trabajar.

El sitio de residencia de la memoria ha sido objeto de innumerables estudios, tratando de relacionar partes específicas del sistema nervioso con los procesos de almacenamiento de la información (Uids y cols., 1972), utilizando métodos de mapeo, electrofisiológicos, etc., no habiendo resultado fructífera la búsqueda del engrama de la memoria en un sitio específico cerebral; sin embargo se han diseccionado fisiológicamente diferentes partes del sistema nervioso y en los reportes de lesiones en la neocorteza de gato, se afectan temporalmente las respuestas condicionadas adquiridas con anterioridad, no así una respuesta condicionada inhibitoria, sugiriéndose que en estos procesos también puede estar involucrada la paleocorteza o estructuras subcorticales (Brust-Carmena y Zarco Coronado, 1971).

Hebb, en 1949, distingue entre dos tipos de memoria: de corto y de largo plazo, proponiéndose un engrama móvil, en el cual se ha postulado la participación muy importante de la corteza cerebral, implicándose cambios estructurales, donde van a codificarse las memorias de largo plazo.

Se ha puesto de manifiesto con diversos estudios la participación de las estructuras subcorticales en los procesos de aprendizaje y memoria (Prado-Alcalá y cols, 1985).

Entre las estructuras subcorticales que se han relacionado con la memoria y el aprendizaje se encuentra el núcleo caudado (o neocestriado de la rata). Se sabe que el núcleo caudado o estriado interviene en diversos procesos neurales, sobre todo en actividades motoras, formando parte importante del sistema extrapiramidal.

Algunos autores mencionan su participación en procesos de percepción y modulación de estímulos ambientales, y Prado Alcalá y cols. (1973), mencionan que interviene en procesos de aprendizaje, por lo menos aquellos en que es importante la actividad motora. Esto se ve apoyado por los resultados reportados por Grinberg-Zylberbaum y col. en el mismo año; observaron potenciales provocados en el caudado que eran producidos por un estímulo condicionante, estos potenciales se incrementaban durante la adquisición de una respuesta condicionante motora, y durante la extinción de esa respuesta se produjo un decremento en la amplitud de dichos potenciales.

Por todo esto se sugiere que el núcleo caudado contiene una parte importante del circuito neuronal que controla la ejecución de respuestas condicionadas motoras además de los mecanismos capaces de inhibir dicha actividad, por lo que se ha postulado que el sistema activador se controla por un neurotransmisor y el de inhibición por otro diferente, siendo el de activación colinérgico y el de inhibición catecolaminérgico (Grinberg-Zylberbaum y col., 1973).

Los estudios de Neill y Grossman (1970) indican que el núcleo caudado participa en tareas de prevención activa; también hay participación de esta estructura en tareas de prevención pasiva (Prado-Alcalá y cols. 1979), alternación espacial (Prado-Alcalá y cols. 1978), presión de palanca (Prado-Alcalá y cols. 1979).

Sin embargo, se ha descrito que el núcleo caudado participa solo en las etapas tempranas de la adquisición de tareas instrumentales (Prado-Alcalá y Cobos-Zapain, 1979a), ya que probablemente una vez que la información se consolida el engrama de la memoria pasa a una estructura diferente al núcleo caudado.

Por ejemplo, cuando los animales son sobrentrenados, ya sea aumentando la intensidad del reforzador negativo, o el número de ensayos, el bloqueo colinérgico de esta estructura no produce deficiencias en la memoria, mientras que en condiciones de entrenamiento normal dicho bloqueo produce un estado amnésico (Prado-Alcalá, 1965).

Fox y O'Brien (1962) hacen la observación de que el núcleo caudado es una estructura polimodal, que recibe estímulos olfativos, auditivos, vestibulares, somatosensoriales y visuales, sugiriendo la existencia de cadenas neuronales largas con una actividad reverberante sostenida.

Por estas características y con base en varios experimentos se puede presuponer la participación del núcleo caudado en procesos de memoria y aprendizaje. Analizaremos algunas formas en que se ha abordado el estudio del aprendizaje con relación a dichos procesos.

a) ESTUDIOS DE LESTON:

En los estudios de Villalón y Ojeda (1970) en los que efectuaban la destrucción bilateral del núcleo

caudado de gatos recién nacidos, se concluyó que el núcleo caudado participa en varios aspectos fisiológicos como procesador de las aferencias sensitivas, iniciador de la actividad complejo motora, en el control de la actividad motora generalizada y en el control afectivo, ya que los animales muestran un síndrome estereotipado y dócil, además de participar en algún tipo de aprendizaje.

Owen y Davis (1959) observaron que las lesiones en el núcleo caudado no disminuyen la capacidad de efectuar una discriminación visual. En cambio, afectan la habilidad para dar una respuesta retardada, indicando que existe una relación directa entre el tamaño de la lesión y la disminución del aprendizaje.

En los trabajos realizados por Thompson (1959), donde se efectuaron ablaciones del núcleo caudado, se estableció que si las lesiones abarcan un 50%, daba como resultado un aumento en la latencia de una respuesta de escape, habiendo también una disminución del tiempo de extinción y retardo del reentrenamiento. Una lesión masiva da como resultado una falla completa en las respuestas de prevención.

Posteriormente Thompson y Mettler (1963) observaron que si las lesiones abarcan un 75% de la cabeza de los dos

núcleos caudales, cuando existía una respuesta de escape instrumental de prevención antes de la cirugía, perdían dicha respuesta después de la intervención quirúrgica con la que se efectuaba la lesión.

a.1. LESIONES REVERSIBLES

Las técnicas de lesión reversible han constituido una eficaz herramienta para el estudio de diversas actividades fisiológicas, y en nuestro caso nos brindan una forma de dilucidar el mecanismo subyacente a las tareas de prevención.

En nuestros experimentos hemos utilizado el cloruro de potasio (KCl), con el cual se induce una despolarización propagante; los estudios realizados para determinar la respuesta óptima a la despolarización propagante en la rata se compararon con los estudios en el conejo y el gato; correspondiendo a la rata presentar un umbral más bajo al KCl. Firkova y col. (1964a), determinaron el curso temporal de la despolarización propagante en la rata, en la que como ya sabemos el complejo núcleo putamen está separado de la amígdala por fibras mielínicas; sin embargo se observa que la despolarización propagante pasa del caudoputamen a la

neocortiza en un 42% y cuando se realiza en otra estructura cerebral penetra al estriado en un 60% estas lesiones con cloruro de potasio son reversibles.

En 1973, Prado-Alcalá y col. observaron que la aplicación de 5 ul de KCl 3M en el núcleo caudado, disminuía considerablemente el número de respuestas condicionadas correctas en dos tipos de respuestas instrumentales y una de tipo Pavloviana, lo que nos indica que esta estructura puede ser parte de una vía eferente que es responsable de las respuestas condicionadas motoras.

Las microinyecciones de cloruro de potasio en el cuerpo estriado provocaron una alteración reversible en la actividad normal de esa estructura provocando una deficiencia marcada en la adquisición y retención de una tarea de prevención pasiva (Prado-Alcalá y col., 1975).

4.2. LESIONES IRREVERSIBLES

Las lesiones electrolíticas son irreversibles; los primeros experimentos fueron realizados por Kirby y Kimble en (1968), quienes entrenaron ratas a ejecutar tareas de prevención pasiva, y observaron que cuando el entrenamiento correspondía a respuestas complejas, el daño al núcleo caudado producía amnesia.

b) BLOQUEO COLINERGICO

Se ha propuesto al estriado como una estructura cuyo sistema colinérgico está involucrado en procesos de aprendizaje y memoria, como lo revelan los estudios de Prado-Alcalá y col. (1980a) y también los estudios de Haycock (1973).

Las drogas anticolinérgicas, aplicadas en el núcleo caudado anterior deterioran tanto las respuestas de prevención pasiva como las de prevención activa, (Neill y Grossman, 1970; Haycock y col, 1973; Prado-Alcalá y col, 1985.

Prado-Alcalá y Cobos-Zapicain (1977) describen la presencia de deterioros en la ejecución de una respuesta instrumental en gatos, si se realiza un bloqueo colinérgico del núcleo caudado, pero no si se bloquea la acción inhibitoria de la dopamina en las neuronas colinérgicas del estriado, o por un bloqueo colinérgico de la amígdala, demostrando con esto que es necesaria la integridad anatomofuncional del núcleo caudado para la adquisición y ejecución de conductas instrumentales.

También se intenta sistematizar la fisiología del núcleo caudado por regiones y se ha encontrado que si se lesionan electrolíticamente diferentes regiones del núcleo caudado, se induce una variedad de grados de deterioro en conductas de prevención; por otro lado si se bloquea la actividad colinérgica del caudado dorsal se producen deficiencias en tareas de prevención activa; no resultando lo mismo si el bloqueo se efectúa en el caudado ventral donde se facilita este tipo de aprendizaje, Neill y Grossman (1970).

Se ha descrito también el efecto de la escopolamina en el núcleo caudado anterior, y se ha observado que se interrumpe la ejecución de una tarea de alternación espacial, y la aplicación de lo mismo en el caudado posterior no la interrumpe (Prado-Alcalá y cols., 1970).

De acuerdo con estos datos, aparentemente existe una organización regional fisiológica de la actividad colinérgica del núcleo caudado relacionada al condicionamiento instrumental; en este sentido Prado-Alcalá y cols. (1980a) concluyen que la actividad colinérgica del núcleo caudado anterior es esencial para el desarrollo de los procesos de consolidación de la memoria en el aprendizaje de prevención

pasiva, mientras que la actividad colinérgica del núcleo caudado posterior no parece intervenir en estos procesos. Parece ser que también existe una relación con el grado de dificultad de la tarea ya que mientras más difícil resulte ésta es mayor el grado de deterioro en la conducta cuando se aplican bloqueadores colinérgicos (Prado-Alcalá y col., 1980a).

Podemos en este momento analizar un experimento contrastante con los anteriormente mencionados; cuando se aplica colina (precursor de la acetilcolina) dentro del estriado, se observa una mejora en la ejecución de tareas de prevención pasiva y presión de palanca, (Fernández y col., 1977); Prado-Alcalá y cols., 1979a). Estos resultados concuerdan con los de Barker y cols. (1982), quienes analizan un entrenamiento de prevención pasiva y observan que existe un aumento significativo en la síntesis de acetilcolina. Esto sugiere que la actividad colinérgica del neostriado está íntimamente involucrada en la adquisición y el mantenimiento de conductas instrumentales.

b.1) EL FENÓMENO DE SOBREETRENAMIENTO

La interferencia producida por drogas anticolinérgicas aplicadas al núcleo caudado de gatos y ratas produce

deficiencias en tareas instrumentales recién aprendidas; pero si existe un periodo de sobreentrenamiento, no se ve déficit alguno en la ejecución del mismo tipo de tareas (Prado-Alcalá y cols., 1977, 1980b).

Cuando se induce interferencia generalizada aplicando altas concentraciones de KCl directamente al núcleo caudado da como resultado un estado amnésico; sin embargo, cuando hay sobreentrenamiento prolongado el efecto no se observa (Prado-Alcalá y cols., 1979b, 1980b), por lo que se piensa que el sistema colinérgico del estriado está involucrado de manera muy importante en la adquisición e inicio de aprendizaje de tareas instrumentales, pero una vez pasando esta etapa inicial o (sobreentrenamiento) la información parece ser transferida a otros sistemas neuroquímicos que ya no corresponden al núcleo caudado, (Prado Alcalá y cols., 1979b, 1980b).

Giordano y cols. (1986), obtuvieron una relación dosis respuesta, cuando aplicaron diferentes dosis de atropina, en el núcleo caudado, obteniendo como resultado que la dosis mínima en la cual la respuesta cae, es de 60 ug, también aplicaron diferentes intensidades de choque eléctrico y los

animales sobrentrenados con 1.0 mA y tratados con atropina, no presentaron un déficit en la memoria, mientras que los que recibieron un choque de 0.25 mA presentaron dificultades mnémicas ante el mismo tratamiento farmacológico.

Bermudez-Rattoni y Prado-Alcalá (1985) demostraron que la administración de un bloqueador colinérgico (escopolamina) en el núcleo caudado anterior o posterior, producen un deterioro en la ejecución de una respuesta condicionada. Proponen que el deterioro no tiene que ver con los procesos perceptuales, motivacionales o motores, sino con procesos de almacenaje de la información que se relacionan directamente con los procesos de consolidación de la memoria.

c) BLOQUEO GABAÉRGICO

Reisini y col., en 1979, brindaron evidencias de la existencia de neuronas gabaérgicas en el núcleo caudado; y sus hallazgos se efectuaron cuando las lesiones de este núcleo mostraban un decremento en la actividad del GAD, y lo mismo ocurría en la sustancia nigra.

Actualmente se conoce la existencia de la vía caudado nigral gabaérgica, que termina en la pars reticulada de la

sustancia nigra (Grofová, 1975), además de una vía pálido-nigral, que termina en la pars compacta de la sustancia nigra (Ribak y col., 1980).

Se ha encontrado que el GABA es importante en los procesos de memoria y aprendizaje, ya que el bloqueo de GABA sobre las neuronas nigrales, mediante la aplicación de picrotoxina en dichas células da como resultado la producción de amnesia (Kim y Routtenberg 1976b).

Saito y col. (1984) han determinado un efecto modulador del GABA sobre la consolidación de la memoria. Ellos observaron que las neuronas de GABA cambian su actividad a través de desinhibición después de un condicionamiento de prevención o de un aprendizaje operante, y su papel es importante en la memoria de largo plazo, observándose un decremento de la producción de GABA después del entrenamiento.

Se ha encontrado por numerosas evidencias que el GABA participa en los procesos de aprendizaje y memoria y el bloqueo de la acción inhibitoria mediada por GABA, sobre las neuronas de la sustancia nigra aplicando un bloqueador como la picrotoxina, produjeron amnesia (Kim y Routtenberg 1976b), Kafetzopoulos, 1988).

d) PROBABLE CIRCUITO DE RETROALIMENTACION

En el núcleo caudado se han evidenciado por métodos neuroquímicos, como son los de marcaje, de migración axonal anterógrada de peróxidasa y métodos de lesión, (Faulk y col., 1984; Grofová, 1970; Fox y Rafols, 1976; Kemp y Powell, 1970) diferentes tipos de vías tanto aferentes como eferentes al núcleo caudado.

Y McGeer en 1984, resume todos los hallazgos de vías con neurotransmisores tanto de las aferencias y eferencias al núcleo caudado como los putativos, siendo relevantes para los estudios de aprendizaje la acetilcolina, la dopamina y el GABA, así como algunos neurotransmisores más como son la noradrenalina, aspartato, ácido glutámico encefalina etc. postulándose un circuito de retroalimentación estriado nigro estriatal (Coté y Crutcher, 1985; Ladinsky y col. 1976).

Los procesos mediante los cuales la memoria es manejada por los sujetos a lo largo de su existencia parecen depender de la presencia de engramas dinámicos, de tal manera que se pueden producir diferentes grados de deterioro mnémico dependiendo de la duración del entrenamiento o de la magnitud de los reforzadores (Prado-Alcalá y Cobos-Zapiain, 1979b).

Una manera de someter al análisis experimental estas especulaciones, es utilizar diferentes fármacos capaces de interferir con la acción sináptica de los neurotransmisores del caudado; tales como el haloperidol que disminuye los niveles de acetilcolina del núcleo caudado, (este efecto depende de la dosis y del tiempo transcurridos una vez aplicado dicho fármaco bloqueador) (Ladinsky y cols., 1976). Este bloqueador actúa sobre la vía dopaminérgica nigroestriada; esta vía efectúa una inhibición tónica en las neuronas colinérgicas intraestriatales (Lloyd, 1978).

Groves, en 1975, plantea que el haloperidol bloquea los receptores dopaminérgicos, ocupándolos por lo que la neurona colinérgica que libera acetilcolina no es inhibida, dando lugar a una liberación masiva de acetilcolina hasta que se agote, dejándose de producir durante el tiempo que tarda en eliminarse el haloperidol.

Desde el punto de vista conductual, se han observado efectos del haloperidol aplicado intraperitonealmente y se ha encontrado una interferencia con el aprendizaje de prevención activa (Verduzco y col. 1979), planteándose que estas

respuestas deficientes se deban al hecho de que el haloperidol disminuye los niveles de acetilcolina en el núcleo caudado, como lo indican los trabajos de Consolo y cols. (1975).

Cuando el haloperidol se ha aplicado directamente en el núcleo caudado se ha encontrado una mejoría significativa en la ejecución de una tarea instrumental; de este hecho se puede concluir que el bloqueo de la acción inhibitoria de la dopamina sobre neuronas colinérgicas estriatales ocasionaron un incremento en la liberación de acetilcolina, en el momento de ejecutar la respuesta (Prado-Alcalá y Cobos-Zapiain, 1977).

Las neuronas gabaérgicas afectan también a las interneuronas colinérgicas del neostriado, y esta influencia es modulada por la dopamina nigroestriada, (Fonnum, 1974; Beck, 1975; Precht y col., 1971; Yoshida y col., 1971). Se sabe que la picrotoxina es un inhibidor de las respuestas mediadas por GABA, (Cobos-Zapiain y col. 1986), (Chávez Martínez y col. 1986)

Como ya hemos mencionado, por diversos estudios se ha evidenciado la presencia de una interneurona colinérgica ubicada en el núcleo caudado, que es la clave del

funcionamiento de este núcleo; podemos mencionar que las lesiones de todas las aferencias conocidas al neocstriado no reducen los niveles de acetilcolina, colinacetiltransferasa y acetilcolinesterasa en el estriado (McGeer y col., 1971), lo cual es un índice de que la acetilcolina intraestriatal no depende de las aferencias a él. Como se sabe existen grandes cantidades de este neurotransmisor y sus metabolitos intraestriatalmente, (Hebb y Silver, 1956), (Foldes y col. 1956).

Stadler y col., en 1973, realizaron uno de los primeros estudios en los que se evidencia la interacción de este sistema colinérgico con otros sistemas neuroquímicos; se observó que los bloqueadores del receptor a la dopamina, aumentan la liberación y recambio de acetilcolina en el caudoputamen (Trabuchi y col., 1975).

También pequeñas cantidades de acetilcolina o de agonistas muscarínicos y nicotínicos inducen un incremento en la liberación de dopamina en el núcleo caudado del gato (Giorgiuff y col., 1976), y este efecto ha sido estudiado en las terminales nerviosas de la sustancia nigra (Hery y col., 1978).

Además, los estudios de Hattori y col. (1979) indican que las espinas dendríticas contienen vesículas con la enzima sintetizadora de acetilcolina.

Kemp y Powell (1971) determinaron la presencia de proyecciones neuronales de la sustancia nigra inervando a cada tipo de célula del neocórtex.

Con todas estas evidencias se confirma en primer lugar la existencia de la interneurona colinérgica y una interacción dopaminérgica; también existe una interacción con el GABA, con una vía que va del núcleo caudado a la sustancia nigra, la cual analizaremos a continuación.

Se sabe que el GABA es un neurotransmisor de tipo inhibitorio, y que el GABA liberado desde la corteza es inhibitorio, (Cooper y col. 1986); los estudios acerca del núcleo caudado señalan que la concentración de GABA extracelular es baja, y se supone que por esto la actividad espontánea de este núcleo es baja (Girault, 1986).

Los estudios de Florán y Aceves (1988) hablan de un autorreceptor GABAérgico, por una regulación presináptica de la liberación de GABA, ya que el mucimol inhibe la liberación de este neurotransmisor provocado por potasio en la sustancia nigra, y concluyen que no todas las terminales GABAérgicas tienen el mismo tipo de autorreceptor.

Para completar el supuesto circuito interactuante de acetilcolina-dopamina-GABA de la sustancia nigra al núcleo caudado, Scatton Bartholini (1980, citado por Haber, 1986) midió los niveles de acetilcolina del estriado, después de una infusión directa del mucimol o picrotoxina en el estriado observándose que a los 30 minutos después de la aplicación intraestriatal de mucimol aumentaron los niveles de acetilcolina, mientras que la aplicación de picrotoxina produjo un decremento.

Por último podemos hablar de los estudios electrofisiológicos de McGeer y col. (1975), en los cuales en el estriado se confirma la presencia de una gran cantidad de interneuronas GABAérgicas.

Por todo lo que hemos analizado, observamos que es muy difícil concluir que un sólo circuito es el responsable de la adquisición y mantenimiento de la respuesta condicionada de prevención activa, pero por lo analizado en los bloqueos colinérgicos, dopaminérgicos y gabaérgicos participan de manera directa en este tipo de paradigma, sobre todo en las etapas iniciales de este tipo de paradigma. (fig. 14).

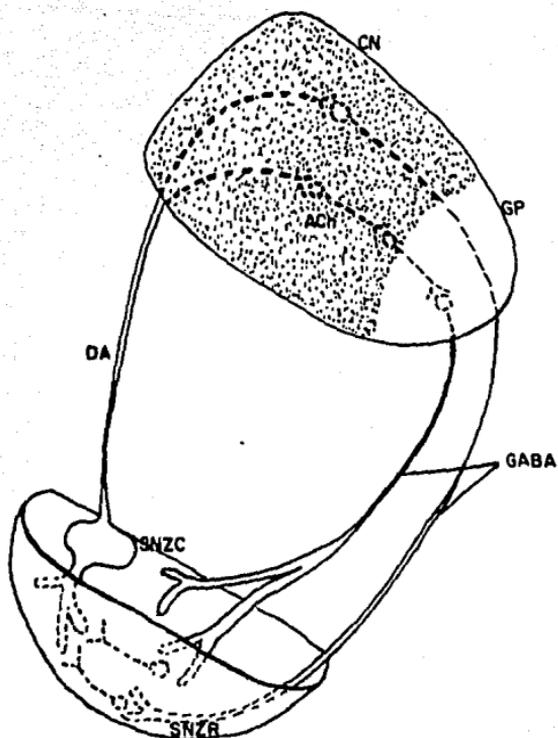


Fig. 14

Posible interacción de retroalimentación, entre neuronas colinérgicas-dopaminérgicas-gabaérgicas, incluídas en la sustancia nigra y ganglios basales. CN:Núcleo caudado, GP:Globo pálido, SNR:Sustancia nigra reticulada, SNC:Sustancia nigra compacta, ACH:acetilcolina, GABA:ácido gama amino butírico, DA" dopamina. tomado de Roth y Bunney (1976).

CAPITULO II

1. Antecedentes Relevantes

En la revisión presentada en capítulos anteriores se puso de manifiesto que el estriado está íntimamente involucrado en los procesos de consolidación de la memoria, aunque no lo parece estar en aquellos casos en los que los sujetos de experimentación han sido sometidos a un procedimiento de sobreentrenamiento.

En el presente trabajo decidimos determinar los efectos de varios tratamientos sobre la memoria de largo plazo en una tarea de prevención activa. Los antecedentes relevantes para la realización de los experimentos que se llevaron a cabo son los siguientes:

1. La aplicación de haloperidol, un bloqueador de las acciones sinápticas de la dopamina, produce una deficiencia significativa en la ejecución de una respuesta de prevención, activa (Verduzco, Cepeda, y Prado-Alcalá, 1979).
2. La inyección de agentes anticolinérgicos, antigabaérgicos y de KCl en el estriado inducen estados amnésicos en tareas condicionadas mediadas por reforzadores positivos (Prado-Alcalá, 1985; Prado-Alcalá y col. 1978, Prado-Alcalá, 1979; Haycock, 1973, Giordano, 1986).

3. El bloqueo colinérgico del estriado, produce amnesia en condiciones de entrenamiento normal en tareas mediadas por reforzadores positivos y en la prevención pasiva, pero no produce interferencias significativas con la consolidación de la memoria cuando se induce en animales que han sido sobreentrenados, (Prado-Alcalá y col., 1978, 1979, 1980b; Giordano, y Prado-Alcalá, 1986, Pérez y Prado-Alcalá 1987 y Ocejó, y Prado-Alcalá, 1989).

2. HIPOTESIS DE TRABAJO

Los antecedentes expuestos en esta sección nos permiten proponer las siguientes hipótesis de trabajo:

1. La aplicación intraperitoneal de un neuroléptico, producirá deficiencias directamente relacionadas con las dosis administradas, en el mantenimiento (ejecución) de una tarea de prevención activa.
2. La aplicación intraestriatal de un bloqueador colinérgico producirá una deficiencia en el mantenimiento de una tarea de prevención activa.

3. La aplicación intraestriatal de un bloqueador GABAérgico producirá una deficiencia en el mantenimiento de una tarea de prevención activa.
4. La aplicación intraestriatal de cloruro de potasio 3 M (que induce una interferencia generalizada de la actividad neural) producirá una deficiencia en el mantenimiento de una tarea de prevención activa.
5. Cuando los sujetos experimentales sean sometidos a un alto nivel de entrenamiento de prevención activa, la aplicación en el núcleo caudado de sustancias que bloqueen la actividad de la acetilcolina, será inefectiva para producir deterioros en el mantenimiento de la respuesta condicionada.

CAPITULO III

1. MATERIAL Y METODO GENERAL

Este trabajo se realizó en etapas, en las cuales se propuso analizar la actividad del núcleo caudado y su relación con las tareas de aprendizaje de prevención activa.

a) SUJETOS

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar, que pesaron entre 250 y 300 gr. y se mantuvieron individualmente, en cajas de acrílico, con el piso cubierto de aserrín, con agua y comida disponibles todo el tiempo; estas cajas de alojamiento se encontraban en un cuarto con iluminación y temperatura constantes.

b) ENTRENAMIENTO

En todos los casos los individuos se sometieron a un entrenamiento de prevención activa, que consistió en llevar al sujeto a un cuarto sonooamortiguado, donde era introducido en una cámara de condicionamiento con dos compartimentos que llamaremos compartimento A y compartimento B, separados por una barrera de 7 cms. de alto. (Figs. 15 y 16).



Fig. 15 Individuo entrenado en una tarea de Prevención activa, pasando del compartimento A al B, evitando la estimulación eléctrica del piso de la cámara.

El animal se colocaba en el compartimento A, y después de diez segundos aparecían un par de estímulos, uno sonoro y otro luminoso, simultáneamente, que duraban diez segundos; si transcurrido este tiempo el animal no pasaba al compartimento B, se electrificaba el piso del primer compartimento cámara con una corriente constante de 3.5 mA, que se mantenía hasta que el animal escapara a dicho compartimento, calificándose a esta conducta como error; si el animal pasaba al compartimento B antes de la aplicación del choque, la respuesta se calificaba como acierto.

Una vez que el animal se encontraba en el compartimento B, se repetía la secuencia descrita en el párrafo anterior, hasta completar un número determinado de ensayos. El número de sesiones varió de acuerdo con el experimento que se realizó: en el primer experimento el número de sesiones fue de un total de 29, en el segundo fue de 26 sesiones para el IIA y de 32 sesiones en total para el IIB; y por último para el experimento III, el número total de sesiones fue de 25.



Fig. 16 Individuo entrenado en una tarea de Prevención Activa, a pasar del compartimento B al A, evitando la estimulación eléctrica, que aparece después de una luz y un sonido.

c) CIRUGÍA

Los animales de algunos grupos fueron anestesiados con anestésal (40 mg/kg) combinado con 0.2 mg/ml de sulfato de atropina, para evitar secreciones traqueoesofágicas.

Cuando la rata no presentaba reflejos parpebrales y de flexión, se procedió a colocarla en un aparato esterotáxico; una vez fijo el animal, se le realizó una incisión longitudinal en la piel del cráneo, hasta descubrir el hueso; se limpió el periostio, localizando la línea de bregma y se tomó ésta como punto de referencia para ubicar las coordenadas que nos llevaban hasta la región anterodorsal del núcleo caudado, tomándose las coordenadas del atlas de König y Klippel (1963).

Las cánulas que se implantaron, bilateralmente, se fabricaron en el laboratorio con un par de agujas, una hipodérmica del número 21, de una longitud de 12 mm., y otra es dental del número 27, la que se introducía en la aguja número 21 y servía para mantenerla obturada; las dos agujas se igualaron de tamaño.

Las cánulas se aseguraban en una torre que se colocaba en el estereotáxico, y se alineaban para que quedaran rectas y niveladas, con una distancia entre cada cánula de 3.0 mm se llevaban al estereotáxico, se centraban en bregma y se marcaba el sitio donde iban a quedar implantadas; se retiraba la torre; se perforaba el hueso del cráneo de la rata cuidando no llegar a las meninges, las que se retiraban con la punta de una aguja hipodérmica. Se hicieron un par de orificios más, uno en el hueso frontal y otro en el hueso parietal en los que se colocaron un par de tornillos para dar mayor fijación a las cánulas, con cemento acrílico. Se volvía a colocar la torre con las cánulas, y una vez fija la torre, las cánulas se descendían 3.5 mm tomando en cuenta el nivel del hueso del cráneo y tomando en cuenta las marcas que se hicieron.

d) MICROINYECCIONES

Sólo en el grupo de ratas en las que se aplicó haloperidol intraperitonealmente (Experimento I), no se hizo implantación de cánulas; en los demás casos se aplicaron microinyecciones intracerebralmente de sustancias bloqueadoras de la actividad sináptica estriatal. A continuación se describe el método general de la aplicación.

Una vez entrenada la rata, y en el día indicado, dos minutos después del entrenamiento el animal se colocaba en una caja de acrílico, donde se le quitaban las tapas de las cánulas y se le introducía un microinyector en cada cánula; cada microinyector estaba conectado a una microjeringa Hamilton de 50 ul, mediante un tubo de polietileno.

Los émbolos de las microjeringas eran empujados por una bomba de perfusión lenta marca SAGE, modelo 355; en todos los casos se aplicó un volumen de 3 ul durante 3 min. Una vez terminada la inyección, se regresaba al sujeto a su caja.

e) HISTOLOGIA

Una vez que se hubo concluido la serie de ensayos, las ratas eran llevadas a la sala de cirugía y se les aplicaba una sobredosis de pentobarbital sódico; cuando el animal estaba inconsciente y sin reflejos, se procedía a abrir el

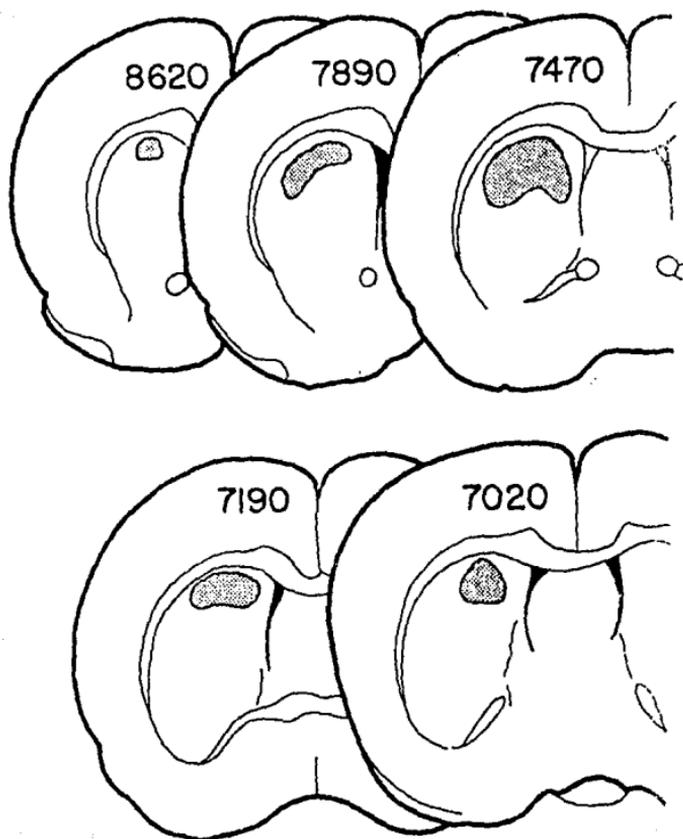


Fig. 17 Sitio de llegada de las cánulas al núcleo caudado de la rata; en dicho sitio se aplicaron las microinyecciones de escopolamina, picrotoxina cloruro de potasio y cloruro de sodio de acuerdo al experimento de que se tratase.

tórax e introducir en el ventrículo izquierdo una cánula de perfusión, se cortaba la aurícula derecha y se infiltraba con solución salina isotónica por el ventrículo izquierdo.

Después de un lavado, se seguía otro con formalina al 10%, se extraía el cerebro, el cual se dejaba en formol por cinco días para que se fijara el tejido y poder realizar cortes histológicos.

Se realizaron los cortes histológicos mediante el método de congelación, obteniéndose cortes de 50 μ m, en el sentido coronal que fueron teñidos siguiendo la técnica de Nissl, para identificación del trayecto de la cánula y sitio en donde se aplicaron las diferentes sustancias. (Fig. 16).

2. ANALISIS ESTADISTICO

Para cada uno de los experimentos se utilizó la prueba de Bartlett para determinar si existía homogeneidad de varianza entre los grupos.

En los casos en los que hubo homogeneidad de varianza, se aplicaron pruebas de análisis de varianza adecuados a los diseños experimentales (F de Fisher o ANOVA con repeticiones en un factor). Cuando se obtuvo un nivel de probabilidad de rechazo de la hipótesis nula < 0.05 , se aplicó una prueba t para muestras correlacionadas.

En los casos en los que no se hubo homogeneidad de varianzas entre los grupos se aplicó el análisis de varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis seguido, en su caso de la prueba de U de Mann-Whitney para comparar las ejecuciones entre todos los posibles pares de grupos.

CAPITULO IV

RESULTADOS

EXPERIMENTO I

El propósito de este experimento fue determinar si la interferencia con la actividad sináptica dopaminérgica del sistema nervioso central produce deficiencias en la ejecución de una tarea de prevención activa.

Siguiendo el procedimiento general descrito en la sección de método, se estudió un grupo de 11 ratas que fueron entrenadas durante 35 sesiones; 120 minutos antes de las sesiones número 26, 30 y 34 se les inyectó, en forma balanceada, 0.25, 0.50 y 1.00 mg/kg. de haloperidol, mientras que antes de la sesión número 30 se les inyectó un volumen equivalente de solución salina isotónica.

La aplicación de la prueba t para muestras apareadas nos permitió concluir que no existen diferencias significativas en el número de errores entre el grupo que no recibió tratamiento alguno y el inyectado con solución salina ($t=0.232$, g.l. 10, $p=0.816$); tampoco se encontraron

diferencias significativas entre los grupos tratados con el neuroleptico (0.25 mg/kg vs 0.50 mg/kg: $t = 1.292$, $gl = 10$, $p = 0.224$; 0.50 mg/kg vs 1.0 mg/kg vs 1.0 mg/kg: $t = 1.599$, $gl = 10$, $p = 0.148$). La única excepción fue lo que se derivó de la comparación entre los grupos tratados con 0.25 y 1.0 mg/kg (0.25 mg/kg vs 1.0 mg/kg: $t = 9.330$, $gl = 10$, $p = 0.008$).

Por otra parte el grupo de sujetos que no recibió tratamiento difirió significativamente de cada uno de los grupos tratados con 0.25, 0.50 y 1.0 mg/kg de haloperidol ($t = 12.619$, $gl = 10$, $p = 0.00001$; $t = 10.917$, $gl = 10$, $p = 0.0002$; $t = 15.348$, $gl = 10$, $p = 0.00001$, respectivamente). Por último, el grupo inyectado con salina también mostró diferencias altamente significativas con respecto a los animales tratados con las tres dosis de haloperidol ($t = 11.610$; $gl = 10$, $p = 0.00001$; $t = 10.971$, $gl = 10$, $p = 0.00002$; $t = 15.194$, $gl = 10$, $p = 0.00001$, respectivamente). La figura 18 representa gráficamente estos resultados.

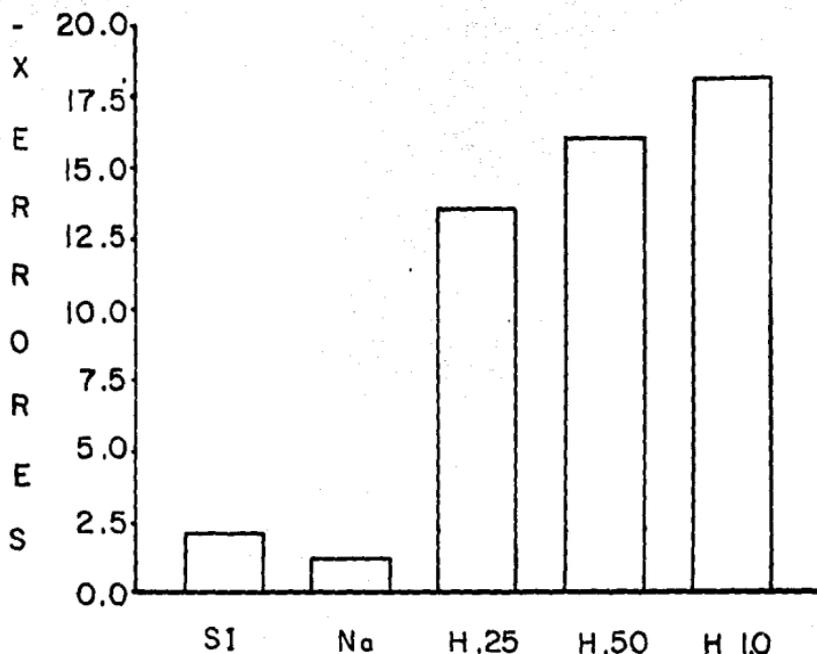


Fig. 1B Gráfica que muestra el efecto la ejecución de una respuesta de prevención activa, la ordenada representa el promedio de errores, se aplicaron tres diferentes dosis de haloperidol intraperitonealmente, las abreviaturas significan, SI = sin inyección, Na = solución salina isotónica, H = haloperidol

EXPERIMENTO II

Los resultados del experimento I demostraron que la aplicación de haloperidol produce una deficiencia, dependiente de la dosis, en la ejecución de la respuesta de prevención activa. Sin embargo, dado que la aplicación del fármaco fue por vía intraperitoneal, no se puede determinar cuál o cuales estructuras cerebrales fueron las afectadas por el bloqueo de su actividad sináptica dopaminérgica.

Para tratar de dilucidar el posible sitio de acción amnésica del neuroléptico, se realizó el siguiente experimento: se eligió estudiar el estriado, y bloquear su actividad colinérgica y gabaérgica en virtud de que es sabido que la aplicación intraperitoneal de haloperidol induce una reducción significativa de las concentraciones de acetilcolina en esta estructura (Consoio y cols., 1975). A su vez, la actividad de las neuronas GABAérgicas estriatales es modulada por la dopamina (Prado-Alcalá, 1984).

Si la acción del haloperidol se debió a la interferencia con el funcionamiento sináptico colinérgico y/o GABAérgico estriatales, entonces la aplicación de drogas que interfieran con dicho funcionamiento deberían producir deficiencias en el mantenimiento de la respuesta de prevención activa.

Este experimento se realizó en dos etapas. En la etapa A se emplearon parámetros convencionales, que aseguraron el desarrollo del aprendizaje (30 ensayos, 2.5 mA y 26 sesiones de entrenamiento); para esta etapa se utilizaron 5 ratas. En la etapa B, se incrementaron los valores de los parámetros utilizados, con el fin de determinar si la aplicación de los tratamientos amnésicos pudieran tener ese efecto en animales sometidos a una situación de sobreentrenamiento (40 ensayos, 3.5 mA y 32 sesiones de entrenamiento). Para la realización de esta etapa se estudiaron 5 ratas. Se predijo que en esta última situación, los tratamientos no inducirían cambios en la capacidad de retención de la tarea aprendida.

En el primer caso se inyectó, intraestriatalmente, escopolamina (20 ug) y solución salina isotónica; en el segundo además de la aplicación de la misma dosis de escopolamina, también se inyectó el bloqueador GABAérgico picrotoxina (2 ug) y cloruro de potasio 3 molar. Todas las inyecciones se aplicaron 10 minutos antes de las sesiones marcadas en las figuras 19 y 20.

RESULTADOS

Etapa A. Cuando se analizó la ejecución de los sujetos, se observó que existía una reducción progresiva tanto en las latencias como en el número de errores en cada sesión.

La prueba de Bartlett mostró que había homogeneidad de varianzas entre los grupos; por esta razón se prosiguió con un análisis paramétrico.

Primero se aplicó un análisis de varianza con repeticiones en un factor (sesiones), para determinar si la reducción en el número de errores a lo largo de las sesiones era significativo. Se encontró que tal reducción lo era:

En el momento en que se consideraba adquirido el aprendizaje sesión 1 vs 10 $t=8.26$ $gl = 4$ $p = 0.001$, en la sesión después de la implantación de las cánulas: 15 vs 16 $t = 7.88$ $gl = 4$ $p = 0.001$, el efecto observado después de la aplicación de la escopolamina 15 vs 17, $t = 15$ vs 20 $t = -8.43$, $gl = 4$, $p = 0.001$ y en la recuperación 15 vs 23 $t = 0.00$ $gl = 4$ $p = 1.00$

Dado que en este diseño experimental cada sujeto sirvió como su propio control, las comparaciones entre la primera

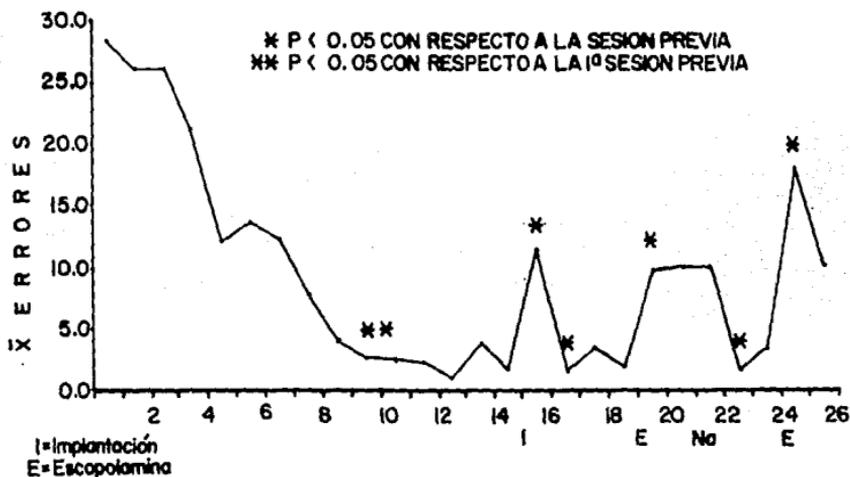


Fig. 19. Gráfica que muestra el efecto de la escopolamina, inyectada en el núcleo caudado, sobre la ejecución de una respuesta condicionada de prevención activa; la ordenada representa el promedio de errores y la abscisa las sesiones de entrenamiento. Abreviaturas: I = implantación de las cánulas, E = inyección de escopolamina; Na = solución salina isotónica.

sesión de entrenamiento y cada una de las sesiones subsiguientes, se hicieron aplicando la prueba t para muestras correlacionadas.

Como se muestra en la figura 17, el aprendizaje de la respuesta condicionada se estableció en la sesión 9, que es en la que aparece una diferencia significativa con respecto a la primera sesión ($t = 7.15$, $gl = 4$, $p = 0.002$)

Es interesante notar que la sesión número 16 (realizada 24 horas después de la implantación de las cánulas), se presentó un aumento en el número de errores, con respecto a la sesión número 15 (realizada inmediatamente antes de la implantación) $15 \text{ vs } 16 \Rightarrow t = 5.61 \quad gl = 4 \quad p = 0.05$

La aplicación de la escopolamina indujo un incremento significativo en el número de errores cada vez que se inyectó así si comparamos la sesión 19 (día de la aplicación) contra la 20, $t = 4.718$. $gl = 4$, $p = 0.005$
 $15 \text{ vs } 20 \quad t = 8.4 \quad gl = 4, \quad p = 0.002$, respectivamente. En contrasta, la inyección de solución salina no produjo cambios en la respuesta condicionada.

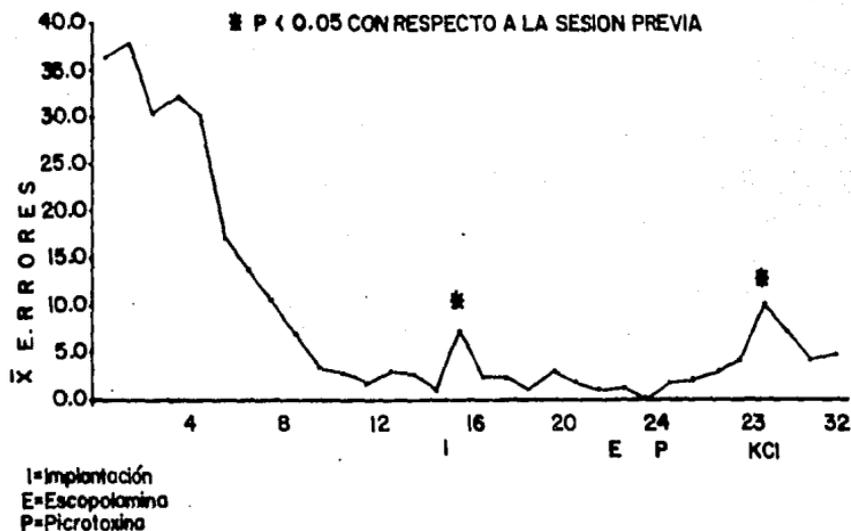


Fig. 20. Gráfica que muestra el efecto de la escopolamina, y el KCl (cloruro de potasio 3M), inyectados en el núcleo caudado; sobre la ejecución de una respuesta condicionada de prevención activa; la ordenada representa el promedio de errores y la abscisa las sesiones de entrenamiento. Abreviaturas: I = implantación de las cánulas, E = inyección de escopolamina.

Etapa B. Como puede apreciarse en la figura 14, también en este caso, se encontró un incremento en el número de errores en la sesión que siguió a la sesión quirúrgica, (sesión 16, $t = 3.1$, $g.l. = 4$, $p = 0.025.6$). En contraste con el efecto amnésico de la escopolamina, encontrado en la etapa A, en la etapa B el anticolinérgico no indujo cambio alguno en la respuesta de prevención activa. La inyección de picrotoxina tampoco produjo deficiencias en la respuesta condicionada.

Por último, el bloqueo generalizado de la actividad neural del estriado, producido por la aplicación de KCl, tuvo como efecto un discreto, pero significativo incremento en el número de errores, $t = 2.9$, $g.l. = 4$ $p = 0.025$.

EXPERIMENTO III

En el experimento II se encontró que la aplicación de escopolamina en los sujetos que habían sido sometidos a una situación de sobreentrenamiento no se produjo un estado amnésico. En la situación descrita para el experimento II, el tratamiento se aplicó después de que los animales estuvieron expuestos a la situación experimental durante las sesiones 15, 19 y 24.

En el experimento III decidimos determinar los efectos del bloqueo colinérgico del estriado, inducido: a) al inicio, b) durante una etapa intermedia, y c) en la etapa final del condicionamiento. En esta forma determinaríamos el tiempo mínimo de sobreentrenamiento necesario para proteger a la memoria contra los efectos amnésicos de la escopolamina.

Se estudiaron cinco grupos de ratas, que fueron entrenadas utilizando 3.5 mA, durante 25 sesiones de 20 ensayos cada una. A los grupos experimentales se les aplicaron inyecciones bilaterales de escopolamina (20 ug, en 3 ul, durante tres minutos), seis minutos después de las sesiones de entrenamiento. A uno de los grupos experimentales (n = 6), se le aplicaron las inyecciones

después de cada una de las primeras cinco sesiones de entrenamiento; a otro grupo ($n = 6$), los tratamientos se aplicaron después de las sesiones 6 a 10 al tercer grupo, los tratamientos se aplicaron después de cada una de las sesiones 11 a 15. Además, se estudiaron dos grupos controles que fueron entrenados durante un número igual de sesiones al de los grupos experimentales: el primero ($n = 6$) no recibió tratamiento alguno, mientras que el segundo ($n = 6$) fue sometido a implantación de cánulas, bilateralmente, en la corteza parital; a este grupo se le inyectó 20 μg /3ul escopolamina después de las primeras cinco sesiones del entrenamiento.

Se utilizó la prueba de Fisher (análisis de varianza simple) para determinar si había alguna diferencia significativa entre los grupos. Para facilitar el análisis estadístico, se tomó como medida de ejecución el promedio de errores correspondientes a cada conjunto de cinco sesiones (1 a 5, 6 a 10, 11 a 15, 16 a 20, y 21 a 25).

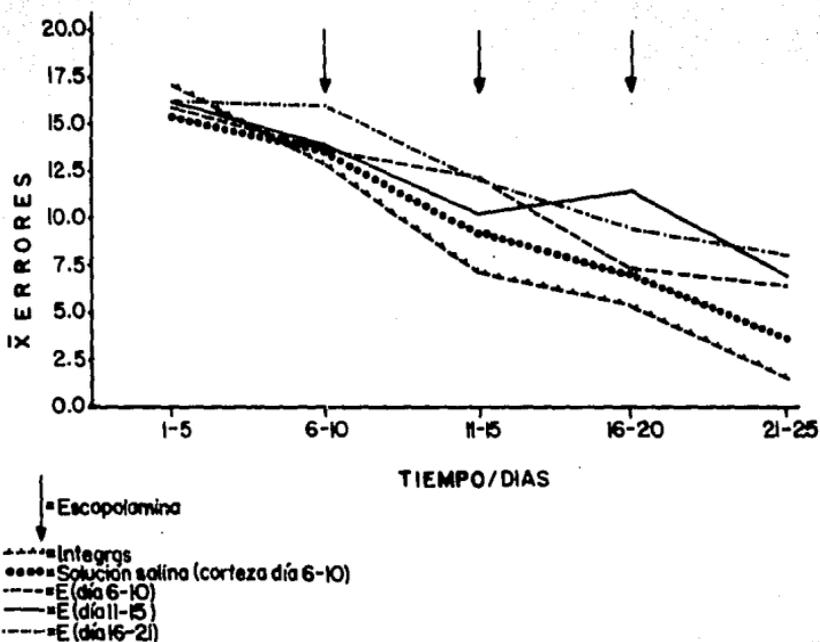


Fig. 20 Gráfica que muestra el efecto de la escopolamina en diferentes etapas del entrenamiento. La ordenada representa el promedio de errores en la ejecución de una tarea de prevención activa, agrupados en la sesión 1 a 5, 6 a 10, 11 a 15, 16 a 20 y 21 a 25. (ver texto para mayores detalles).

Como puede observarse en la figura 19, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (sesiones 1 a 5, $F = 0.352$, $gl = 28$, $p = 0.84$; sesiones 6 a 10, $F = 0.562$, $gl = 28$, $p = 0.695$); sesiones 11 a 15, $F = 0.987$, $gl = 28$, $p = 0.568$; sesiones de la 16 a la 20, $F = 1.522$, $gl = 28$, $p = 0.222$; sesiones 21 a 25, $F = 2.037$, $gl = 28$, $p = 0.222$; sesiones 21 a 25, $p = 2.037$, $gl = 28$, $p = 0.116$).

CAPITULO IV

CONCLUSION Y DISCUSION:

El circuito neuroquímico nigroestriado ha sido propuesto inicialmente como una vía cuyo neurotransmisor es la dopamina, habiéndose demostrado que esta vía cursa tanto homolateral como contralateralmente (Ottersen y Storm-Mathisen, 1984). Anatómicamente, este circuito nigroestriado se ha identificado con diferentes técnicas y tanto Gale y col. (1981), Tulloch y col. (1978), Chesselet, (1984) y muchos investigadores más, han confirmado su existencia.

La sustancia nigra envía al núcleo caudado esta vía de dopamina, que se ha correlacionado como sustrato anatómico que participa en el establecimiento del aprendizaje del tipo de prevención, cuya fisiología probablemente trabaja conjuntamente con la la interneurona de acetilcolina estriatal y su vía aferente de GABA (Roth y col., 1976; Ottersen y Storm-Mathisen 1984).

Se ha concluido que el núcleo caudado anterodorsal participa en una primera etapa de consolidación de la memoria (Prado-Alcalá y col., 1985a), o sea la memoria de corto plazo.

El intento de determinar la participación del circuito nigroestriado en los procesos de aprendizaje ha llevado a nuestro equipo de trabajo a diseñar diferentes tipos de experimentos en los cuales se ha encontrado que, en efecto, el núcleo caudado participa en los procesos de aprendizaje y sobre todo se sospecha fuertemente de la activación de los circuitos colinérgico, dopaminérgico y GABAérgico, para la obtención de este proceso del aprendizaje de prevención activa, antes de la consolidación a largo plazo, (Prado-Alcalá, 1985).

En nuestro primer grupo de experimentos, observamos que con una droga neuroléptica (haloperidol), que es antagonista de los receptores dopaminérgicos en el estriado, la respuesta condicionada disminuyó cuando se administró en diferentes dosis, en mayor porcentaje cuando se trató de la dosis más alta (1.0mg/Kg) y con una menor caída de la respuesta cuando la dosis fue menor (0.25mg/Kg).

El efecto amnésico, no se prolonga por más de 24 horas ya que los individuos probados al siguiente día, volvieron a mostrar su conducta aprendida.

Pensamos que además de haberse bloqueado el circuito de la vía nigro estriada puede haber ocurrido un bloqueo dopaminérgico en cualquier otro sitio cerebral, en presencia de este fármaco aplicado por vía sistémica y que de alguna manera también se afectó otras regiones cerebrales que pudieran estar involucradas en éste proceso de aprendizaje y memoria.

Mucho se ha cuestionado si el impedimento de la respuesta condicionada afectada por el haloperidol, pueda estar impedida por la incapacidad de movimiento del animal.

Wise (1978, 1983) propuso una teoría acerca de la acción de los neurolépticos en la ejecución de los entrenamientos de condicionamiento instrumental, postulando que tienen el efecto de interferencia sobre dicha ejecución debido a la reducción en los efectos gratificantes de los reforzadores; esta hipótesis propuesta por Wise ha sido analizada por Prado-Alcalá (1983).

Prado-Alcalá (1983) realizó una revisión y análisis crítico acerca de los mecanismos de acción de los neurolépticos y de las propiedades gratificantes de los reforzadores; en sus conclusiones apunta que los

neurolépticos tienen que ver con el decremento en el ritmo de respuestas condicionadas, debido a su acción bloqueadora de las propiedades gratificantes de los reforzadores.

De lo observado en las sesiones de entrenamiento realizadas en los presentes experimentos, podemos decir que bajo el efecto del haloperidol, los sujetos evadían la estimulación eléctrica recibida en las patas; tal como ocurría en las primeras sesiones en las que se sometían a este tipo de paradigma, lo que no hubiese ocurrido si los animales hubieran estado limitados en su actividad locomotora.

Por otra parte, sin haber hecho un riguroso análisis objetivo, observamos que el animal presentaba libre movimiento, y que sus reflejos motores no estaban deteriorados; en este punto se realizó un análisis de latencias de las respuestas, en las que no se observan diferencias cuando los animales se encontraron fuera del efecto de la droga.

Conductualmente observamos que bajo el efecto del neuroléptico el animal atendía a los estímulos fótico y sonoro, aunque aparentemente los individuos habían perdido el significado de esta relación de estímulos con el choque eléctrico, por lo cual postulamos que en efecto, se trata de un estado amnésico.

Podemos agregar un hecho subjetivo, que el observador diario de su trabajo no puede pasarle inadvertido; es que bajo el efecto de la droga, a la manipulación, los animales no presentaban diferencias motoras apreciables, comparando con los días en los que no se les había aplicado el fármaco. Por lo anterior, podemos concluir que la deficiencia en la ejecución de la respuesta condicionada se debió a una interferencia con los mecanismos de recuperación de la información aprendida.

Una vez que se encontró que bloqueando en forma generalizada la actividad sináptica dopaminérgica se produce un estado amnésico, tratamos de determinar el sitio acción del neuroléptico.

En el experimento II se utilizaron dos grupos de animales (A y B); en el primero de ellos, grupo A, se utilizaron condiciones adecuadas para la adquisición del aprendizaje de prevención activa, el sitio y dosificación efectiva de sustancias bloqueadoras así como la intensidad de estímulo eléctrico; en el grupo B se incrementó la intensidad del estímulo eléctrico, con el objeto de obtener animales sobreentrenados.

A los sujetos del grupo A se aplicaron escopolamina, picrotoxina y cloruro de potasio 3M, a través de las cánulas en el núcleo caudado anterodorsal y 2.5 mAmp como estímulo eléctrico, en el piso de la cámara.

Sabemos que para que exista sobreentrenamiento es necesario aumentar la intensidad del estímulo, de tal manera que en el grupo B, también aplicamos las drogas referidas en el párrafo anterior en el núcleo caudado anterodorsal pero la intensidad del estímulo eléctrico de entrenamiento aplicado en las patas del animal fue incrementada a 3.5 mA.

Los resultados obtenidos demostraron que las tres drogas produjeron un decremento significativo en la ejecución de la respuesta condicionada en las ratas entrenadas con la menor

intensidad de choque eléctrico; en contraste, y como era de esperarse, los tratamientos no modificaron la conducta aprendida de los animales que fueron entrenados con la intensidad mayor de choque.

Con lo anterior confirmamos que en los animales a los cuales se les entrena con las condiciones del grupo A, el bloqueo con escopolamina y el bloqueo generalizado resulta efectivo en el núcleo caudado anterodorsal, y que no se producen alteraciones en los procesos de los que depende el mantenimiento de la respuesta condicionada (memoria de largo plazo) cuando los sujetos son sometidos a un proceso de sobreentrenamiento. Estos resultados indican, claramente, que en condiciones de entrenamiento normal:

- a) La actividad colinérgica del núcleo caudado es esencial para que se manifieste la respuesta condicionada; es decir, la actividad colinérgica de este núcleo es indispensable para que se lleven a cabo los mecanismos de los que depende la manifestación del contenido del almacén de memoria de largo plazo,

- b) El núcleo caudado, como un todo, interviene en esta función,
- c) La actividad colinérgica del caudado no está involucrada en la manifestación de la respuesta condicionada en la situación de sobreentrenamiento,
- d) La actividad neural del núcleo caudado no interviene en este proceso y
- e) En condiciones de sobreentrenamiento la manifestación de la respuesta aprendida no depende de la activación del núcleo caudado, sino de la activación de otras estructuras cerebrales.

En el tercer experimento, se hicieron tres formas de aplicación de escopolamina en el núcleo caudado Anterodorsal:

- a) Durante los primeros cinco días del entrenamiento,
- b) Durante los días seis al décimo, y
- c) Durante los días once al quince.

Al analizar el experimento III, en el cual se utilizó la intensidad de choque nociceptivo correspondiente al grupo sobreentrenado del experimento II (3.5 mA) no se encontraron diferencias significativas, cuando se comparó el número de errores en cada una de las sesiones con el grupo control. Los datos indican, por lo tanto, que cuando los animales son sometidos a una situación de sobreentrenamiento, a pesar de que se bloquee la actividad colinérgica del núcleo caudado durante las primeras sesiones de entrenamiento (sesiones 1 a 5), este tipo de actividad no interviene en los procesos de consolidación y expresión de la tarea de prevención activa.

Estos resultados están de acuerdo con los hallazgos de Prado-Alcalá y Cobos-Zapain (1977), en experimentos con animales sobreentrenados, ya que cuando realizó el bloqueo colinérgico no se observó deterioro en la respuesta condicionada.

En resumen, podemos inferir que cuando los animales se sobreentrenan, el engrama de la memoria pasa a otra estructura cerebral diferente al núcleo caudado, con lo cual volvemos a los conceptos en los que se hablaba de un engrama móvil (Prado-Alcalá y Cobos Zapain, 1979b). Esto nos lleva

a concluir que todas las estructuras cerebrales son importantes para la manifestación de conductas complejas y que no debemos limitarnos al pensamiento de que únicamente una estructura es la responsable del mecanismo del aprendizaje.

REFERENCIAS

- Adinolfi, A. M., and G. D. Pappas. The fine structure of the caudate nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 133:167-184, (1968).
- Agid, Y., Guyenet, P., Glowinsky, J. Beaujouan, J. C. and Javoy, F., Inhibitory influence of the nigrostriatal dopamine system of the striatal cholinergic neurons in the rat. *Brain Res.* 86:488-492 (1975).
- Alzheimer, A. Über die Anatomische Grundlage der Huntington'schen chorea und die choreatischen Bewegungen überhaupt. *Neurol. Zentbl.* 30:891-892 (1911).
- Ariens Képpers, C. U. Huber, G. C. Crosby, E. C. The comparative anatomy of the nervous system of vertebrates including man. Vol. III Hafner Publishing, Co. N. Y. (1960).
- Bak, I. J., Choi, W. B. Hassler, R., Usunoff, K. G. and Wagner, A. Fine Structural synaptic organization of the corpus striatum and substantia nigra in rat and cat. *Adv. in Neurol.* 9:25-41 (1975).
- Bak, I. J., Misgeld, U., Weller, M. and Morgan, E. The preservation of nerve cells in rat neostriatal slices maintained in slices maintained in vitro. A morphological study. *Brain Res.* 197:341-353 (1980).
- Bak, I. J., Misgeld, U., Weller, M. and Morgan, E. The preservation of nerve cells in rat neostriatal slices maintained in vitro. A morphological study. *Brain Res.* 197:341-353 (1980).
- Barker, L. A., Glick, S. D. Green, J. P. and Khandewall, J. K. Acetylcholine metabolism in the rat hippocampus and striatum following one-trial passive training. *Neuropharmacology* 21:183-183 (1982)
- Bermudez-Rattoni, F., M. Mujica-González y R. A. Prado-Alcalá, Is cholinergic activity of the striatum involved in the acquisition of positively-motivated behaviors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 24(3):1-5. (1985)
- Besson, M. J., Cheramy, A., Feltz, P. and Glowinsky, J. Release of the newly synthesized dopamine from dopamine containing terminals in the striatum of the rat *Proc. Natn. Acad. Sci.* 62:741-748 (1969).

- Blankenship, J. E. Watchel and Kandel, E. R., Tonic mechanisms of excitatory and inhibitory and dual synaptic actions mediated by an identified interneuron in abdominal ganglion of *Aplysia*, *J. of Neurophysiol.* Vol. 34:76-92 (1971).
- Bloom, F. E., Costa, E. and Salmoiraghi, G. C. anesthesia and the responsiveness of individual neurons of the Caudate nucleus of the cat to acetylcholine, norepinephrine and dopamine administered by microelectrophoresis, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 150:244-252 (1965).
- Bolam, J. P., Somogyi, P. Totterdell, S. and Smith, A. D. A second type of striato nigral neuron: A comparison between retrograde by labelled and Golgi stained neurons at the light and electron microscopic levels. *Neuroscience* 6:2141-2157 (1981).
- Bowlby, J. Child care and the growth of love. Ed. London. (1953). In Eric Fabricius, *La conducta de los animales*. ED. Universitaria de Buenos Aires, (1966).
- Brust-Carmona, H. and Zarco-Coronado, I. Instrumental and inhibitory conditioning in cats. II. Effect of paleo cortical and caudate nucleus lesions. *Bol. Est. Med. Biol. Méx.* 27:61-70, (1971).
- Burguess, E. J. Atterwill, C. K. and Prince, A. K. Choline acetyltransferase and the high affinity uptake of choline in corpus striatum of reserpinised rats. *J. Neurol.* 38:1027-1033 (1978).
- Buser, P., Pouderoux, G. and Mereaux J. Single unit recording in the caudate nucleus during session with elaborate movements in the awake monkey. *Brain Res.* 71:337-344 (1974).
- Butcher, S. G. and Butcher, L. L. Origin and modulation of acetylcholine activity in the neostriatum. *Brain Res.* 71:161-171 (1974).

- Carpenter, M. B. and Peter, P. Nigrostriatal and nigrothalamic fibers in the rhesus monkey. J. Comp. Neurol. 144:93-116 (1972)
- Carpenter, M. B. Anatomical organization of the corpus striatum and related nuclei. In: The Basal Ganglia, Yahr, M. D. (Ed.). Raven Press, New York, (1976)
- Carpenter, R.H.S., Neurofisiología. Principios de Neurofisiología Médica. Manual Moderno, 1-401, (1986).
- Cobos-Zepaisin, G., Prado-Alcalá, R. A. Aplicación de picrotoxina en la sustancia nigra reticulada, efectos sobre la memoria de largo plazo en una tarea sobreentrenada. XXXIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas Guanajuato, Mex. 1986.
- Connor, J. D. Caudate nucleus neurones, correlation of the effects of substantia nigra stimulation with iontophoretic dopamine. J. Physiol. (Lond.) 208:691-703, (1970).
- Consolo, S. Ladinski, H. and Bianchi, S. Decrease in rat striatal acetylcholine levels by some direct and indirect-acting dopaminergic antagonists. European Journal of Pharmacology. 33:345-351 (1975)
- Cooper, J. R. Bloom, F. E. and Roth, R. H. The biochemical basis neuropharmacology. Ed. Oxford University Press, New York, (1986).
- Coté, L. Crutcher, M. Motor function of the basal ganglia and disease of transmitter metabolism in: Kandel, E. R. and Schwartz, J.H. (Eds.) Principles of neural Sciences 2a. Ed. New York: Elsevier; 523-525 (1985).
- Creese, I. Morrow, A. L., Loff, S. E., Sibley, D. R. and Hamblin, W. Dopamine receptors in the central nervous system. Int. Rev. Neurobiol. 23:255-301, (1982).
- Creese, I., Dopamine receptors explained in: Boufffield, D., Neurotransmitters in action. Elsevier Biomedical Sciences (1985).

- Crosby, E. Humphrey, T. and Lauer, E. W. Correlative Anatomy of the Nervous System, New York The Mc Millan Co. (Ed.) (1962).
- Cuallo, A. C., Priestley, J. N. and Sofroniew, M. U., Immunocytochemistry and neurobiology. Quart. J. of exp. physiol. 68:545-578 (1983).
- Chang, H. T., Wilson, C. J. and Kitai, B. T., A Golgi study of rat neostriatal neurons: light microscopic analysis. J. Comp. Neurol. 208:107-126, (1982).
- Changeux, J. P., Kasai, M., Huchet, M., and Meunier, J. C. C. R. Acad. Sci. Paris. 270:2864, (1970).
- Chávez-Martínez, M. E. y Prado-Alcalá, R. A. Núcleo Caudado y Aprendizaje. Interferencia con la memoria de largo plazo por aplicación de agentes bloqueadores de GABA. XXXIX Nacional de Ciencias Fisiológicas. Guanajuato, México. 1986.
- Chesselet, M. F., Cheramy, A., Reisine, T., Lubetzki, C., and Glowinsky, J. Presynaptic regulation of striatal dopamine release: in vivo and in vitro studies. J. of Physiol. 78:420-425, (1982).
- Chesselet, M. F. Presynaptic regulation of neurotransmitter release in the brain. Neurosci. 12: No. 2 347-375 (1984).
- Chung, Jin-Woong, Striatal synapses and their origin. Appl. Neurophysiol. 42:21-24 (1979).
- Chusid, J. G. Neuroanatomía Correlativa y Neurología Funcional, 6a. ed. El Manual Moderno, México. (1973)
- Dean W. H. and Davis, G. D. Behavior changes following caudate lesions in rhesus monkey. J. Neurophysiol. 22:524-537, (1959).
- De Robertis, E. Synaptic receptors. Isolation and molecular Biology. 1-387. Marcel. Dekker Inc. N. Y. (1975).
- Deutsch, J. A. The Physiological Basis of memory, Acad. Press. (1973).

- DiFiglia, M. Pasik, P. and Pasik, T. A Golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. *Brain Res.* 114:245-256 (1976).
- Divac, I. Markowitsch, H. J. and Pritzal, M. Behavioral and anatomical consequences of small intrastriatal injections of kainic acid in the rat. *Brain Res.* 151:523-532 (1978).
- Eccles, John C., *El cerebro, morfología y dinámica.* Ed. Iberoamericana (1971).
- Endröczy, E., Lissák, K., Fekete, T., and Osvath, T. Electroencephalographic studies of the habituation in Humans. *Acta physiol. Acad. Sci. Hung.* 34:311-318 (1968).
- Fabricius, Eric. *La conducta de los animales.* Ed. Buenos Aires (1966).
- Fauli, R. L. M. and Williams, M. N. The termination of striatonigral fibres on nigroreticular neurons in the rat - A preliminary report in: *The basal Ganglia* (1984).
- Fernandez, S. M. Solodkin, M. H. and Prado-Alcala, R. A. Blockade and activation of caudate cholinergic activity. *Soc. Neurosci. Abstr.* 3:232 (1977).
- Fifková, E. and Sika, J. Relationships between cortical and striatal spreading depression in rats. *Exp. Neurol.* 9:355-366 (1964a).
- Florán, B., Silva, I., Nava C. and Aceves, J. Presynaptic modulation of the release of GABA by GABA-A receptor in pars compacta and by GABA-B receptor in substantia nigra pars reticulata of the rat. *Europ. Jour. of Pharm.* Vol. 150:277-286 (1988).
- Foldes, F. F. Zsigmond, E. K., Foldes, U. M. and Erdos, E. The distribution of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in the human brain. *J. Neurochem.* 9:559-568, (1962).
- Fonnum, F., Grofová, I. Rinvik, K., Storm-Mathisen, J. and Walberg, F. Origin and distribution of glutamate decarboxylase in substantia nigra of the cat. *Brain Res.* 71:77-87 (1974).

- Fonnum, F., Gottesfeld, Z. and Grofová, I. Distribution of glutamate decarboxylase choline acetyltransferase and aromatic aminoacid decarboxylase in the basal ganglia of normal and operated rats. Evidence for striato pallidal striatoentopeduncular and striatonigral gabaergic. Brain Res. 143:125-138 (1978).
- Fonnum, F., and Walaas, I. Localization of neurotransmitter candidates of neurotransmitter candidates in neostriatum. In: The neostriatum, Ed. by Ivan Divac and R.G.E. Oberg. N. Y. Perg. Press., 53-69, (1979).
- Fox, C. A., Schmitz, J. T. The substantia nigra and the entopeduncular nucleus in the cat. J. Comp. Neurol. 80:323-334 (1944).
- Fox, C.A. and Rafols, J. A. The striatal efferents in the globus pallidus and the substantia nigra. In: The Basal Ganglia. Yahr M. D. (Ed.) Raven Press New York (1976).
- Fox, S. S. y O'Brien, J. H. Inhibition and facilitation of afferent information by the caudate nucleus. Science 137:423-425, (1962).
- Freund, C. S. and Vogt, (1911) Ein neuer fall von estat marbré des corpus striatum. J. Psychol. Neurol. Lpz. 18 suppl. 489-500 in: Appl. Neurophysiol. (1979).
- Freund, T. F., Powell, J.F. and Smith, A. D. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons with particular reference to dendritic spines. Neurosci. 13:1189-1215 (1984).
- Freund, T. F. Bolam, J. P. Bjorklund, A. Steveni, U. Dunnett, S. B. Powell, J. F. and Smith, A. D. Efferent synaptic connections of grafted dopaminergic neurons reinnervating the host neostriatum: A tyrosine hydroxylase immunocytochemical study. J. Neuroscience, 5. 603-616, (1985).
- Fuxe, K., Agnati, L. F. Kalia, M., Golstein, M., Andersson, K., and Harfstrand, A. Dopaminergic system in the brain and pituitary. In: The dopaminergic system. Ed. by E. Flückiger, E.E. Muller and M. D. Thoner. Berlin, Heidelb N. Y. Springer Verlag, 11-26 (1985).

- Galambos y Morgan, C. T. The neural basis of learning Handbook of physiology, neurophysiology, Sec. I Vol. III Chapter LXI, American Physiological Society, Washington, D. C. American Physiological Society, Washington, D. C. (1960).
- Galarraga-Palacio, E. Potenciales sinápticos de las neuronas neocorticales normales y denervadas de su aferencia dopaminérgica, Tesis de doctorado. CINVESTAV, IPN. (1987).
- Gale, K. and Casu, M., Dynamic utilization of GABA in substantia nigra regulation by dopamine and GABA in the striatum, and its clinical behavioral implications. Molec. and cell Biochem. 39:369-405 (1981).
- Gazit, H., Silman, I. and Dudai, Y. Administration of organophosphate causes a decrease in muscarinic receptor levels in rat brain. Brain Res. 174:351-356 (1979).
- Giordano, M. and Prado-Alcalá, R. A. Retrograde amnesia induced by post-trial injection of atropine into the caudateputamen. Protective effect of the negative reinforcer. Pharm. Biochem. and Behav. 24:905-909, (1986).
- Giorguieff, M. F., Lefloc'h, M. L., Westfall, T. C. Glowinski, J. and Besson, M. J. Nicotinic effect of acetylcholine on the release of newly synthesized [3H] dopamine in rat striatal slices and cat caudate nucleus. Brain Res., 106:117-131 (1976).
- Girault, J. A., Spampinato, U., Savaki, H. E. Glowinski, J. and Besson, M. J. In vivo release of [3H] aminobutyric acid in the rat neostriatum. I characterization and topographical heterogeneity of the effects of dopaminergic and cholinergic agents. Neurosci. 19(4):1101-1108 (1986).
- Glickstein, Mitchel, Neurophysiology of learning and memory, in: Physiology and Biophysics, Ruch-Patton, Saunders, Ed. (1970).
- Grinberg-Zylberbaum, J., R. Prado-Alcalá. y H. Brust-Carmona. Correlation of evoked potentials in the caudate nucleus and conditioned motor responses. Physiol. Behav. 10:1005-1009 (1973).

- Grofová, I. Ansa and fasciculus lenticulares of carnivora, *J. Comp. Neurol.*, 138:195-208. (1970)
- Grofová, I. The identification of the striatal and pallidal neurons projecting to substantia nigra. An experimental study by mean of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain Res.* 91:286-291. (1975).
- Groves, P. M. Wilson, C. J., Young, S. J. and Rebec, G. V., self-inhibition by dopaminergic neurons. *Sci.* 190: 522-529 (1975).
- Haber, S. N. Neurotransmitter in the human and non human primate basal ganglia *Human Neurobiol.* 5:159-168 (1986).
- Hadhazy, P. and Szerb, J. C. The effect of cholinergic drugs on 3H acetylcholine release from slices of rat hippocampus, striatum and cortex. *Brain Res.* 123:311-332, (1977).
- Hamilton, W. J. Mossman, H. U. *Human Embriology*, Williams and Wilkins Baltimore, (1972).
- Hassler, R. and Chung, J. W. The discrimination of nine different types of synaptic boutons in the fundus striate (Nucleus acumbens septi) *Cell Tiss Res.* 168: 489-505 (1976).
- Hassler, R., Woong, Chung; Wagner, A., and Rinne U. Experimental demonstration of intrinsic synapses in cat's caudate nucleus. *Neurosc. letters* 5:117-121 (1977).
- Hattori, T., Mc Geer, P. L., Fibiger, H. C. and McGeer, E. G. On the source of GABA containing terminals in the substantia nigra. Electron microscopic autoradiographic and biochemical studies. *Brain Res.* 54:103-114 (1973).
- Hattori, T., Fibiger, H. C. and McGeer, E. G. Demonstration of a pallidonigral projection innervating dopaminergic neurons. *J. Comp. Neurol.* 162:487-504 (1975).
- Hattori, T., Mc Geer, P. L. and Mc Geer, E. G. Dendroaxonic neurotransmission. II Morphological sites for the synthesis, binding and release of neurotransmitters in dopaminergic dendrites in the substantia nigra and cholinergic dendrites in the neostriatum. *Brain Res.* 170:71-83 (1979).

- Haycock, J. W. Deadwyler, S. A., Sideroff, B. I. and McGaugh, J. L. Retrograde amnesia and cholinergic system in the caudate-putamen complex and dorsal hippocampus of the rat. *Exp. Neurol.* 41:201-213 (1973).
- Hebb, D. O. *The organization of behavior*, Wiley, N. C. (1949)
- Hebb, C. D. and Silver, A. Choline acetylase in the central nervous system of man and some other mammals. *J. Physiol.* 134:718-728, (1956).
- Heinroth, O. Beiträge zur biologie, namentlich Ethologie und Psychologie der Anatiden Verth 5 in onr Kongr Berlin 589-702 in: *La conducta de los animales de Eric Fabricius* Ed. Universitaria de Buenos Aires (1966).
- Hernández-Peón, R. Current concepts in neurophysiology of learning. Instituto de Investigaciones cerebrales, A.C. (1965).
- Hery, F., Giorguieff, M. F. Hamon, M., Besson, M. J. and Glowinski, J. Role of cholinergic receptors in the release of newly synthesized amines from serotonergic and dopaminergic terminals in: S. Garattini, J. G. Pugol and Samanin (Eds.) *Interaction between putative neurotransmitters in the brain*. Raven Press N.Y. 39-51 (1978).
- Hess, E. H. *Imprinting in a Natural Laboratory*. *Scien. Amer.* 227: No. 2, 24-30 (1972).
- Hilgard, E. R., and Marquis, D. G., *Conditioning and learning*, Appleton-Century, N. Y. (1940)
- Hilgard y Marquis, *Theories of learning in: Handbook of Experimental Psychology*. Ed. by S. S. Stevens Appleton Century, N. Y. 23-286 (1948)
- Hine, F. R., Pfeiffer, E. Maddox, G. L., Hein, P. L. and Friedel, O. R. *Behavioral Science a selective view*, Little Brow Ed. (1972).
- Holmgren, B., and Frenk, S. Inhibitory phenomena and habituation at neuronal level. *Nature*, Vol. 192:1294-1295 (1961).

- Hornykiewicz, K. G., Lisch, J. and Springer, A., Homovanillic acid in different regions of the human brain. Attempt as localizing central dopamine fibers. *Brain Res.*, 11:662-671 (1968).
- Hull, C. D. Bernardi, C. A. and Buchwald, N. A. Intracellular responses of caudate neurons to temporally and spatially combined stimuli. *Exp. Neurol.* 138:324-336 (1973).
- Jacobson, M., Development of specific neuronal connections. *Sci.* 163:543-547, (1969).
- James, M. K. and Cubeddu, L. X. Frequency dependent muscarinic receptors modulation of acetylcholine and dopamine release from rabbit striatum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 229:98-104 (1984).
- Johnston, G. A. R. and Allan R. D. GABA, agonist neuropharm. 23:831-832 (1984).
- Kafezopoulos, E. GABAergic mechanisms mediating behavior in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* Vol. 29(3) 457-460 (1988).
- Källen, B. Embryogenesis of brain nuclei in the chick telencephalon. *Ergebn. Anat. Entw. Gesch.* 36:62-82 (1962).
- Kamata, K., Sugimoto, A., Kameyama, S. Effect of chronic haloperidol on dopamine release following microinjection of GABA into the substantia nigra zona reticulata in the rat, *Brain Res.* 380:1-6 (1986).
- Kandel, E. R. and Schwartz, J. H. Principles of neural sciences. Elsevier North Holland U.S.A. (1985).
- Karten, H. J. The organization of the avian telencephalon and some speculations on the phylogeny of the amniote telencephalon. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 167:164-179 (1969).
- Keibian, J. W. Petzold, G. L. Greengard, P. Dopamine sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain and its similarity to the dopamine receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 69:2145-2159 (1972).
- Keibian, J. W. and Calne, D. B. Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 277:93-96 (1979).

- Kemp, J. M. and Powell, T. P. S. The cortico striate projections in the monkey. *Brain*, 93:525-546 (1970).
- Kemp, J. M. and Powell, T. P. S. The connections of the striatum and globus pallidus synthetic and globus pallidus synthetic and speculation *Philos. Trans. R. Soc. London (Biol)* 262:441-457 (1971).
- Kemp, J. M. and Powell, T. P. S. The synaptic organization of the caudate nucleus. *Phil. Trans. R. Soc. London(b)* 262:403-412, (1971b).
- Kemp, J. M. and Powell, T. P. S. The site of termination of afferent fibres in the caudate nucleus. *Phil. Trans. R. Soc. London (B)*, 262:413-427, (1971c).
- Kemp, J. M. and Powell, T. P. S., The termination of fibres from the cerebral cortex and thalamus upon dendritic spines in the caudate nucleus: A study with the Golgi method *Phyl. Trans. B.* 262:429-439 (1971d).
- Kilbinger, H. presynaptic muscarine receptors modulating acetylcholine release. *TIPS*. 5:103-105 (1984).
- Kim, H. J. and Routtenberg, A., Retention disruption following post-trial picrotoxin injection into the substantia nigra. *Brain Res.* 113:620-625 (1976b).
- Kimble, G. A. The definition of learning and some useful distinctions en: foundations of conditioning and learning, G. A. Kimble, Fed. N. Y. Appleton, Century-Crafts (1967).
- Kirkby, R. J., and D. P. Kimble, Avoidance and escape behavior, following striatal lesions in the rat. *Exp. Neurol.*, 20:215-227 (1968).
- Kitai, S. T. Kocsis, J. D. Preston, R. J. and Sugimori, M. Monosynaptic inputs to caudate neurons identified by intracellular injections of horseradish peroxidase. *Brain Res.* 109:601-606 (1976b).
- Klopfer, P. H. Introducción al comportamiento animal, Fondo de Cultura Económica 86-89 y 418-419 (1980)
- Kohler, W. The mentality of apes, Harcourt, Brace. N.Y. (1925).

- Koller, W. C., and Berry, C. A. Modifications of evoked responses in the caudate nucleus by cholinergic agents. *Neuropharmacology*, 15:233-238 (1976).
- Konorski, J. Conditioned reflexes and neuron organization. Cambridge at the University, Press. 79-84 (1948).
- Knook, H. L. The fibre connections of the forebrain, Van Gorcum and Co. N. U. The Netherlands (1965).
- Konrad, Lorenz. Der Kumpan in ther umwelt des Vogels, *Journ. Ornith* 83:137-213; 289-413, (1935).en: La conducta de los animales, Eric Fabricius, Ed. Univ. de Buenos Aires, (1966).
- Krieg, W. J. S., *Functional neuroanatomy* 3rd. Ed. Pantograph printing Co., Ill. U.S.A. (1966).
- Ladinsky, H., Consolo, S., Bianchi, S. and Jori, A., Increase in striatal acetylcholine by picrotoxin in the rat. Evidence for a GABAergic-dopaminergic cholinergic link. *Brain Res.* 108:351-361 (1976).
- Langer, S. Z. Presynaptic regulation of the release of catecholamines *Pharmac. Rev.* 32:337-362 (1981).
- Lehman, J. and Fibiger, H. C. Acetylcholinesterase and the cholinergic neuron, *Life Sci.* 25:1939-1947 (1979).
- Lehman, J. and Langer, S. Z. The striatal cholinergic interneuron synaptic target of dopaminergic terminals? *Neurosc.* 10:1105-1120 (1983).
- Levi-Montalcini, R. The development of acoustico-vestibular centers in the chick embryo in the absence of the afferent root fibers and of descending fiber tracts *J. Comp. Neurol.* 91:209-242 (1949).
- Levine, M. S. Hull, C. D. and Buchwald, N. A. Pallidal and entopeduncular intracellular responses to striatal, cortical, thalamic and sensory inputs. *Exp. Neurol.* 44:448-460 (1974a).
- Liles, S. L., Some changes in motor behavior produced by surgical lesions of striatum in the monkey. *Soc. for Neurosc. Abst.* 1:197 (1975).

- Lloyd, K. G. Neurotransmitter interactions related to control dopamine neurons. In Youdim, M. B. H. Lonenberg, W. Sharman, D. F. and Lagnado, J. R. (Ed). *Essay in Neurochem. and Neuropharm.* 3:131-207 (1978).
- Magendie, F. *Lecons sur les fonctions et les maladies du systeme nerveux.* Meguignon-Marvis (1841).
- McGeer, P. L. McGeer, E. G., Fibiger, H. C. and Wickson, U. Neostriatal choline, acetylcholine and cholinesterase following selective brain lesions. *Brain Res.* 35:308-314 (1971).
- McGeer, P. L. and McGeer, E. G. Evidence for glutamic acid decarboxylase - containing interneurons in the neostriatum. *Brain Res.* 91:331-335 (1975).
- McGeer, E. G., Innanen, U. T. and McGeer, P. L. Evidence on the cellular localization of adenylyl cyclase in the neostriatum. *Brain Res.* 118:356-358 (1976).
- McGeer, G. Edith; Staines, William A., and McGeer Patrick, L. Neurotransmitter in the Basal Ganglia. *Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques* Vol. 11 No. 1 Suppl. (1984).
- McLennan, H. and York, D. H. The action of dopamine on neurons of the caudate nucleus. *J. Physiol.* 189:393-402 (1967).
- Mensah, P. Intrinsic organization of a single caudate nucleus society for neurosciences. *Abstracts* Vol. II part 67. (1976)
- Miledi, R. Molinoff, P. and Potter, L. T. *Nature,* 229:554 (1971).
- Nauta, H.J.W. Kaisermann-Abramof, J. R. and Lasek, R. J. Electron microscopic observations of horseradish peroxidase transported from the caudoputamen to the substantia nigra in the rat possible involvement of the agranular reticulum. *Brain Res.* 85:373-384 (1975).
- Neill, D. B. and Grossman, P. S. Behavioral effect of lesions or cholinergic blockade of dorsal and ventral caudate of rats. *J. of Comp. and Physiol. Psychol.* 71:311-317 (1970).

- Nothnagel, H. Experimentelle Untersuchungen über die funktion des Gehirns Virchows Arch. path Anat. Physiol. 57:184-214 (1873).
- Nowyky, M. C. and Roth, R. H. Dopaminergic neurons role of presynaptic receptors in the regulation of transmitters biosynthesis. Prog. Neuropsychopharmac. 2:139-158 (1978).
- Ocejo, M. y Prado-Alcalá, R. A. Núcleo Caudado y Aprendizaje. XXXVII Efectos de la xilocaina sobre la memoria de largo plazo en una tarea sobreentrenada. (1988).
- Olds, J., Disterhoft, J. F., Segal, M., Kornblith, C. L. and Hirsh, R. Learning centers of rat brain mapped by measuring latencies of conditioned unit responses. J. of Neurophysiol. Vol. 35 (1972).
- Olsen, R. W. Drug interaction at the GABA receptor ionophore complex. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 22:245-277, (1982).
- Oppenheim, H. et Vogt, C. Nature et localisation de la paralysie pseudobulbaire congenitale et infantile. J. Psychol. Neurol. Lpz. 18:293-308 (1911).
- Ottersen, D.P. and Storm-Mathisen. Glutamate and GABA containing neurons in the mouse and rat brain, as demonstrated with a new immunocytochemical technique. Comp. Neurol. 229:374-392 (1984).
- Pavlov, I. Lectures on conditioned reflexes, N. Y. Internat. Univ. Press (1928).
- Penney, J. B. and Young, A.. B. Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. Ann. Rev. Neurosc. 6:77-94, (1983).
- Pérez-Ruiz, C. y Prado-Alcalá, R. A. Núcleo Caudado y Aprendizaje. Efectos de la aplicación de un anestésico local sobre los procesos de memoria de corto y de largo plazo dependientes de la magnitud del reforzador negativo. XXIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Guanajuato, México. (1986).
- Pirlot, P. Morfología evolutiva de los cordados. Ediciones Omega, S. A. Barcelona (1976).

Porfour du Petit, Quoted from Burdach, K. F. von Bau und leben des gehirns Dyskoche Buchbandlung, Leipzig (1819).

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

Prado-Alcalá, R. A., and Cobos-Zapiain, G. G., 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., Bermudez-Rattoni, F., Velazquez-Martinez, D. N, and Bacha, M. G. Cholinergic blockade of the caudate nucleus and spatial alternation performance in rats: Overtrainin induced protection against behavioral deficits. *Life Sci.*, 23:889-896 (1978b).

Prado-Alcala, R. A. and Cobos-Zapiain, G. G. Improvement of learned behavior throught cholinergic stimulation of the caudate nucleus *Neurosc. Letters*, 14:253-258 (1979a).

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

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

Prado-Alcalá, R. A. Kaufmann, P. and Moscona R. Scopolamine and KCl injection into the caudate putamen overtraining-induced protection against deficits of learning. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 12:249-253, (1980b).

Prado-Alcalá, R. A., Signoret, L. and Figueroa, M. Time dependent retention deficits induced by post-training injections of atropine into the caudate nucleus. *Pharm. Biochem. and Behav.* 15:633-636 (1981).

- Prado-Alcalá, R. A. Mechanisms of neuroleptic induced performance deficit. A critical review. *Revista mexicana de análisis de la conducta*. 9:No. 1, 39-53 (1983).
- Prado-Alcalá, R. A., Signoret-Edward, L., Figuera, M., Giordano, M. and Barrientos, M. A. Post-trial injection of atropine into caudate nucleus interferes with long term but not with short time retention of passive avoidance. *Behavioral and neural biology* 42:81-84 (1984a)
- Prado-Alcalá, R. A. Is cholinergic activity of the caudate nucleus involved in memory? *Life Sci.* 37:2135-2142 (1985).
- Precht, W. and Yoshida, M. Blockade of caudate evoked inhibition of neurons in the substantia nigra by picrotoxin. *Brain Research* 32:229-233 (1971).
- Purpura, D. Physiological organization of the Basal Ganglia, in: *The Basal Ganglia*. Yahr M.D. (Ed), Raven Press N. Y. (1976).
- Ramón y Cajal, S. *Corps Strie Bibliografie Anatomique* 3:58-62, (1895).
- Ramón y Cajal, S., *Studies in vertebrates neurogenesis*, Charles C. Thomas. Springfield III (Revision of 1929 Ed.). (1960).
- Ranson, S. M. and Clarck, The anatomy of the nervous system. 10a. Ed. W.B. Sanders Co. Philadelphia, USA. (1964).
- Reisine, T. D., Nagy, J. I. Beaumont, K. Fibiger, H. C. and Yamamura, H. J. The localization of receptor binding sites in the substantia nigra and striatum of the rat. *Brain Res.* 177:241-252 (1979).
- Ribak, C. E. Immunocytochemical localization of glutamic acid decarboxylase (GAD) in the rat corpus striatum. *Anat. Rec.* 190:521 (1978).
- Ribak, C. E., Vaughn, J. E. and Roberts, E. GABAergic nerve terminals decrease in the substantia nigra following hemitransections of the striatonigral and pallidonigral pathway. *Brain Res.* 192:413-420 (1980).

- Roth, R. H. and Bunney, B. S. Interaction of cholinergic neurons with other chemically defined neuronal system in the CNS. Biology of cholinergic function. Goldberg and K. Ed. (1976).
- Rutledge, L. Sinaptogenesis: Effect of synaptic use in: Rosenzweig and Bennet Neural mechanisms of learning and memory. The Mit. Press. Cambridge Mass. and Lond. England (1976).
- Saito, A., C. Matsumoto and K. Ishikama. GABAergic neurons and formation of long term memory. Symposium: Biochemistry and Pharmacology of memory XXXIV International Congress of Psychology I:132 (1984).
- Sanders, G. T., McNeill, M. E.; Murphy, M. L. Brogumier, D. L., and Metz, M. C. The effect of caudate nucleus lesions in motor behavior in the cat. Soc. for Neurosc. abstr. II: part I, 76 (1976).
- Sarnat, H. B. y Netsky, M. G., Evolución del Sistema Nervioso, H. Blume Edic., Madrid, España (1976).
- Scatton, B. Effects of dopamine agonists and neuroleptic agents neuroleptic agents on striatal acetylcholine transmission in the rat: evidence against dopamine receptor multiplicity. The J. of pharmacol. and Exp. ther. 220: No. 1 (1981).
- Schiff, J. M. Untersuchungen zur Physiologie des nervensystem I (Frankfurt am Main) (1855).
- Sethy, U. M. Regulation of striatal acetylcholine concentration by D2 dopamine receptors. Eur. J. Pharmacol. 60:397-398 (1979).
- Smith, G. A. A preliminary note on the morphology of the corpus striatum and the origin of the neopallium. J. Anat. 53:271-291 (1919).
- Sperry, R. W., Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. Proc. Nat. Acad. Sci. (USA). 50:703-710, (1963).
- Stadler, H., Lloyd, K. G., Gadea Ciria, H. and Bartholini, G. Enhanced striatal acetylcholine release by chlorpromazine and its reversal apomorphine. Brain Res. 55:476-480 (1973).

- Starke, K. Presynaptic receptors. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 21:7 (1981).
- Stone, T. M. and Barley, E. U. Responses of central neurones to amantidine: Comparison with dopamine and amphetamine. *Brain Res.* 85:126-129 (1975).
- Stoof, J. C. and Kebabian, J. M. Independent in vitro regulation by D2 dopamine receptor of dopamine stimulated efflux of cyclic AMP and K⁺ stimulated release of acetylcholine from the rat neostriatum. *Brain Res.* 250:263-270 (1982).
- Tennyson N. M. and Marco, L. A. Intrinsic connections of caudate neurons II Fluorescence and electron microscopy following chronic isolation. *Brain Res.* 53:307-317 (1973).
- Thompson, R. L. Effects of lesions in the caudate nuclei and dorsofrontal cortex on conditioned avoidance behavior in the cat. *J. Comp. Psychol.* 52:650-659 (1959).
- Thompson, R. L. and Mettler, F. A. Permanent learning deficits associated with lesions in the caudate nuclei *Ann. J. Ment. Defic.* Vol. 67:526-535 (1963).
- Thorndike, E. L. *Animal intelligence.* The McMillan Co. N. Y. (1911).
- Trabuchi, M., Cheney, D., Racagni, G. and Costa. Involvement of brain cholinergic mechanisms in the action of chlorpromazine. *Nature (Lond.)* 249:664-666 (1974).
- Trabuchi, M., Cheney, D. L., Racagni, G. and Costa, E. In vivo inhibition of striatal acetylcholine turnover by L DOPA, apomorphine and (+) - amphetamine. *Brain Res.* 85:130-134 (1975).
- Truex, R. C., Carpenter, M. B. Mosovich, A. *Neuroanatomia Humana 4a.* Ed. Libreria El Ateneo, Ed. Buenos Aires, Argentina. (1972).
- Tulloch, I. F. Arbuthnott, G. W. Arbuthnott, G. W. Wright, A. K. Garcia-Muñoz, M. and Nicolaou, N. M. The Striato nigral fibres and the feedback control of dopamine metabolism. *Psychological Medicine,* 8:471-482 (1978).

Van der Kloot, W. G. Comportamiento. Serie de Biología Moderna, Ed. CECSA. (1971).

Verduzco, U. L. Cepeda. C. G. y Prado-Alcalá, R. A. Nucleo Caudado y Aprendizaje. XIII Efectos de la microinyección de colina y escopolamina sobre una tarea de Prevención Activa en ratas, III Cong. Nal. de Farmacol. Méx. (1979).

Villablanca, J. R. and Olmstead, C. E. Effects of caudate nuclei Removal in Kittens. Appl. Neurophysiol. 42:88-90 (1979).

Voneida, T. J. An experimental study of the course and destination of fibers arising in the head of the caudate nucleus in the cat and monkey. J. Comp. Neurol. 115:75-82 (1960).

Waiziri, R., Kandel, E. R. and Frazier, W. T. Organization of inhibition in abdominal ganglion of Aplysia II posttetanic potentiation, heterosynaptic depression and increments in frequency of inhibitory post synaptic potentials. J. of Neurophysiol. 32:509-519 (1969).

Weidmann, U., Innate behavior. En: Topics in animal behaviour. Vincent, G., Dethier (Ed.). Harper and Row Publishers, N. Y. Evanston, San Francisco, Lond. 3-12, (1971).

Wise, R. A. Neuroleptic attenuation of intracranial self stimulation reward or performance deficits? Life Sci. 22: 535-542, 1978b.

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