

01965



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE PSICOLOGIA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

4  
2ej

DIFERENCIACION REGIONAL DE LA ACTIVIDAD  
COLINERGICA ESTRIATAL RELACIONADA CON LA  
MEMORIA DE LARGO PLAZO

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**MAESTRA EN PSICOBIOLOGIA**  
P R E S E N T A :

**GINA LORENA QUIRARTE**

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. ROBERTO A. PRADO ALCALA

SINODALES:

DRA. MARIA CORSI CABRERA  
MTRA. SARA E. CRUZ MORALES  
MTR. MIGUEL ANGEL GUEVARA PEREZ  
MTRA. SELVA L. RIVAS ARANCIBIA.

CD. UNIVERSITARIA, D. F.

1991



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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.

# I N D I C E

I.	INTRODUCCION	1
II.	ANTECEDENTES	4
	CAPITULO 1	
	CONCEPTOS BASICOS SOBRE EL APRENDIZAJE Y LA MEMORIA	4
	CAPITULO 2	
	ASPECTOS NEUROANATOMICOS Y NEUROQUIMICOS DEL NEOESTRIADO Y DEL GLOBO PALIDO	7
	2.1 LOCALIZACION Y FORMA DEL NEOESTRIADO	7
	2.2 NEURONAS DEL NEOESTRIADO	10
	2.2.1 NEURONA ESPINOSA TIPO I (MEDIANA I)	12
	2.2.2 NEURONA ESPINOSA TIPO II (MEDIANA II)	12
	2.2.3 NEURONA NO ESPINOSA TIPO I	13
	2.2.4 NEURONA NO ESPINOSA TIPO II (GRANDE I)	14
	2.2.5 NEURONA NO ESPINOSA TIPO III (MEDIANA III)	14
	2.2.6 CELULA NEUROGLIFORME (PEQUEÑA)	15
	2.3 CONEXIONES AFERENTES Y EFERENTES DEL NEOESTRIADO	15
	2.3.1 CONEXIONES AFERENTES	15
	2.3.1.1 DE LA CORTEZA CEREBRAL	15
	2.3.1.2 DEL TALAMO	15
	2.3.1.3 DE LA SUSTANCIA NIGRA	16
	2.3.1.4 DEL GLOBO PALIDO	16
	2.3.1.5 DEL LOCUS COERULEUS	16
	2.3.1.6 DE LOS CUERPOS MAMILARES	16
	2.3.1.7 DE LA AMIGDALA	16
	2.3.1.8 DE LA FORMACION RETICULAR	16
	2.3.1.9 DEL NUCLEO DEL RAPE MEDIAL Y DORSAL	16
	2.3.2 CONEXIONES EFERENTES	16
	2.3.2.1 A LA SUSTANCIA NIGRA	17
	2.3.2.2 AL GLOBO PALIDO	17
	2.3.2.3 AL NUCLEO ENTOPEDUNCULAR	17
	2.4 LA ACETILCOLINA EN EL NEOESTRIADO	17
	2.5 INTERACCIONES NEUROQUIMICAS DEL NEOESTRIADO	21
	2.6 COMPARTAMENTALIZACION EN EL NEOESTRIADO	26

2.6.1 DE LAS FIBRAS AFERENTES	26
2.6.2 DE LAS FIBRAS EFERENTES	27
2.6.3 DE LA DISTRIBUCION DE ACETILCOLINESTERASA	27
2.7 ASPECTOS NEUROANATOMICOS DEL GLOBO PALIDO	28
2.7.1 CONEXIONES AFERENTES	29
2.7.2 CONEXIONES EFERENTES	30
2.7.2.1 ORIGINADAS EN EL SEGMENTO EXTERNO	30
2.7.2.2 ORIGINADAS EN EL SEGMENTO INTERNO	31
2.7.2.2.1 FIBRAS PALIDOTALAMICAS	31
2.7.2.2.2 FIBRAS PALIDOTEGMENTALES	32
2.7.2.2.3 FIBRAS PALIDOPREURUBRALES	32
2.7.2.2.4 FIBRAS PALIDOHABENTULARES	32
2.7.2.3 ORIGINADAS EN EL PALIDO VENTRAL	33

### CAPITULO 3

PARTICIPACION DEL NEOESTRIADO EN PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA	34
--	----

### CAPITULO 4

ORGANIZACION INTERNA DEL NEOESTRIADO	41
4.1 HIPOTESIS SOBRE LA HETEROGENEDAD REGIONAL MORFOLOGICA DEL NEOESTRIADO	42
4.2 HIPOTESIS SOBRE LA ORGANIZACION SOMATOTOPICA DEL NEOESTRIADO	43
4.3 HIPOTESIS SOBRE LA COMPARTAMENTALIZACION DEL NEOESTRIADO	45
4.4 HIPOTESIS SOBRE LA HETEROGENEIDAD REGIONAL NEUROQUIMICA DEL NEOESTRIADO	52
4.4.1 CONSUMO DE GLUCOSA	53
4.4.2 SISTEMAS PEPTIDERGICOS	54
4.4.3 SISTEMAS COLINERGICOS	55
4.4.4 SISTEMAS GABAERGICOS	57
4.4.5 SISTEMAS AMINERGICOS	58
4.4.5.1 SISTEMA DOPAMINERGICO	59
4.4.5.2 SISTEMA SEROTONINERGICO	62
4.4.5.3 SISTEMA NORADRENERGICO	64
4.4.5.4 SISTEMA HISTAMINERGICO	64

4.5 HIPOTESIS SOBRE LA ESPECIALIZACION REGIONAL DE FUNCIONES CONDUCTUALES	64
4.5.1 ESTUDIOS FIBIOLOGICOS	66
4.5.2 ESTUDIOS FARMACOLOGICOS	67
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPOTESIS	70
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	70
2. HIPOTESIS	71
IV. MATERIAL Y METODOS	72
1. SUJETOS	72
2. CIRUGIA	72
3. APARATOS	74
4. ENTRENAMIENTO O ADQUISICION	76
5. MICROINYECCION	78
6. TRATAMIENTOS	78
7. GRUPOS	79
8. HISTOLOGIA	80
9. ANALISIS ESTADISTICO	80
V. RESULTADOS	83
1. ANALISIS HISTOLOGICO	83
2. RESULTADOS CONDUCTUALES	83
2.1 SESIONES DE ADQUISICION Y ESCAPE	87
2.2 SESION DE RETENCION	88
VI. DISCUSION	97
VII. REFERENCIAS	105
VIII. APENDICE 1	131
IX. APENDICE 2	135

## I. INTRODUCCION

Aún cuando inicialmente la Psicobiología fué "la concepción organicista del estudio y tratamiento de la conducta normal y anormal que subraya la importancia del funcionamiento holístico del individuo dentro de su ambiente" (Wolman, 1984), en la actualidad se reconoce que el estudio de la participación de las diferentes estructuras cerebrales en el desarrollo, organización y regulación de los procesos psíquicos, es uno de los fines más importantes de la Psicobiología

En particular, cuando el proceso psíquico en estudio posee características multifuncionales, como el caso del aprendizaje y la memoria, además de hacerse más interesante su estudio también se torna más complejo.

La literatura científica demuestra que la complejidad en el estudio del proceso de memoria, en gran medida se debe a la variedad de mecanismos fisiológicos y neuroquímicos subyacentes, a la diversidad de estructuras cerebrales participantes, y a la diversidad de paradigmas y métodos empleados en el estudio de dicho proceso psíquico.

Uno de los primeros intentos en el estudio de este problema lo desarrolló Karl Lashley (1950), quien decidió investigar los fundamentos fisiológicos de la conducta sin hacer referencia a la conciencia. Su principal contribución fue el realizar una serie de experimentos encaminados a encontrar la localización del engrama o sustrato cerebral de la memoria. Sus experimentos le

llevaron a abandonar la idea de las localizaciones funcionales fijas en el cerebro y a postular que éste funciona como un todo. Sus numerosas investigaciones son un clásico de la Psicofisiología, una de las ramas de la Psicobiología.

Otro enfoque para el estudio objetivo de la conducta está contenido en los trabajos de Pavlov y sus colaboradores (1927), cuya teoría propone el efecto interferente de las lesiones en la corteza cerebral sobre las respuestas condicionadas.

Actualmente, tanto la lesión y estimulación eléctrica cerebrales como la manipulación farmacológica de la neurotransmisión central son herramientas útiles en el estudio del aprendizaje y la memoria. Estas herramientas han sido empleadas para demostrar que la expresión de la memoria no es producto de una estructura particular o de un sistema neuroquímico aislado, sino el resultado de las interacciones funcionales de diversas estructuras cerebrales y de variados sistemas de neurotransmisión sináptica.

Sin embargo, dada la complejidad metodológica y técnica para abordar de manera holística el estudio del aprendizaje y la memoria, se acepta como válido que sin perder de vista la concepción teórica del problema, éste pueda ser investigado a partir del estudio simplificado del papel que tienen cada una de las estructuras cerebrales y sistemas de neurotransmisión en la organización de este proceso psíquico.

En este marco teórico general se ubica el presente trabajo de investigación; que pretende evaluar el papel heterogéneo que

desempeña un sistema específico de neurotransmisión cerebral (el colinérgico), en las diferentes regiones de una estructura cerebral particular (el neocórtex), en la organización de procesos psíquicos complejos, como lo son el aprendizaje y la memoria.

## II. ANTECEDENTES

### CAPITULO 1

#### CONCEPTOS BASICOS SOBRE LOS PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA

Todo sistema nervioso, por el sólo hecho de existir ejerce tres funciones: percepción, memorización y acción; es decir, recoge, integra, conserva y utiliza la información.

Todos los organismos, incluso los más sencillos, son capaces de memorizar. La capacidad de aprender existe en un gran número de invertebrados y en todos los vertebrados. Los gusanos planos aprenden a reaccionar a la luz, acompañada o no de choque eléctrico; los caracoles pueden aprender a no sacar sus ojos, si reciben un choque eléctrico cada vez que lo hacen; el pulpo puede aprender a distinguir el blanco del negro, si se trata de obtener alimentos; los peces aprenden a dirigirse hacia otra parte del acuario cuando se enciende una luz, para evitar un choque eléctrico; las ratas aprenden a orientarse en un laberinto o apretar una palanca, para obtener comida; los perros aprenden a agrupar un rebaño de ovejas, a atacar o no atacar al hombre; los delfines a saltar através de un aro y a detectar submarinos; los monos, a emplear utensilios y a utilizar un lenguaje primitivo.

La memoria puede definirse como la posibilidad de fijar el presente y de evocar el pasado con precisión, y el aprendizaje como los cambios más o menos permanentes en la conducta de un sujeto, que no son debidos a estados temporales, a factores de maduración o a respuestas innatas del sujeto y que son debidos a

la experiencia (Hilgard y Bower, 1975).

El aprendizaje no se concibe sin procesos de almacenamiento de información y, más notable aún, sin la recuperación deliberada y el recuerdo consciente de la experiencia pasada.

El más elemental aprendizaje y los más abstractos conocimientos inscritos en la memoria dirigen nuestro comportamiento y nos permiten tener reacciones adaptativas.

El estudio de los sustratos cerebrales comprometidos funcionalmente con los procesos de memoria y aprendizaje, en sujetos humanos, es práctica, legal y éticamente imposible debido al carácter invasivo de las técnicas de investigación empleadas en la actualidad. Por esta razón, los estudios sobre este problema se realizan en especies infrahumanas mediante el uso de técnicas que no involucren la evaluación del lenguaje en la evocación de lo aprendido.

Al respecto, se ha estudiado una diversidad de especies animales y una amplia variedad de procedimientos de investigación; de las primeras, la más utilizada ha sido la rata; y de los últimos, el que en este trabajo se emplea es el de evitación pasiva, procedimiento mediante el cual el organismo aprende a evitar un estímulo aversivo dejando de hacer algo. A este tipo de condicionamiento se le llama también condicionamiento de un ensayo, ya que sólo se precisa de un ensayo para que el animal adquiera el condicionamiento, por lo que permite conocer el momento exacto en el que el animal

adquiere el aprendizaje y el condicionamiento se lleva a cabo  
fácil y rápidamente.

## C A P I T U L O 2

### ASPECTOS NEUROANATOMICOS Y NEUROQUIMICOS DEL NEOESTRIADO Y DEL GLOBO PALIDO

#### 2.1 LOCALIZACION Y FORMA DEL NEOESTRIADO

El término ganglios o núcleos basales se refiere a varias masas de sustancia gris subcortical situadas profundamente en los hemisferios cerebrales, y que son consideradas derivaciones telencefálicas. Junto con los sistemas motores que ejercen influencias sobre las neuronas motoras bajas se les denomina sistema extrapiramidal. No existe un acuerdo unánime acerca de las estructuras que integran los ganglios basales (Graybiel y Ragsdale, 1979). Se reconocen dos divisiones, a las cuales se les atribuyen distintas funciones: el cuerpo estriado, que incluye al núcleo caudado y al núcleo lenticular o lentiforme y el complejo nuclear amigdalóide (complejo o cuerpo amigdalóide) y el claustró (Figura 1). Algunos autores incluyen al núcleo subtálamico, la sustancia negra y al núcleo rojo.

El núcleo caudado tiene una cabeza que forma el piso del cuerno anterior del ventrículo lateral, un cuerpo que ocupa una posición supratálamica y una cola; esta última es larga y disminuye a partir del agujero interventricular (forma el límite entre el cuerpo y el cuerno inferior o temporal del ventrículo lateral). El núcleo lentiforme se subdivide en dos núcleos: uno medial llamado globo pálido o sencillamente pálido y uno lateral llamado putamen.

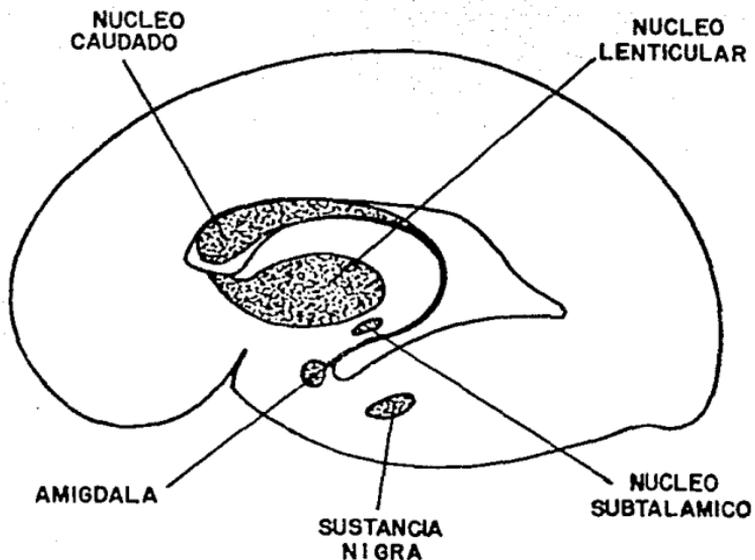


FIGURA 1

Esquema que representa la ubicación de los núcleos basales con respecto al ventrículo lateral. (Tomado de Noback y Demarest, 1980).

El cuerpo amigdalóideo está situado profundamente en la porción rostral del uncus, por delante del cuerno inferior, donde se halla más o menos fusionado con la extremidad de la cola del núcleo caudado. El claustro es una placa delgada de sustancia gris colocada entre la corteza del lóbulo central (ínsula) y el putamen.

Los núcleos lentiforme y caudado se engloban bajo el nombre genérico de cuerpo estriado, el pálido se conoce como paleostriado, el cuerpo amigdalóideo como arquiestriado, y el núcleo caudado y el putamen como neostriado (NE) o simplemente estriado.

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

El tejido estriatal puede ser definido por tres características que aparentemente se pueden aplicar al caudado-putamen:

a. El estriado tiene una composición celular peculiar: un 90% a 95% de neuronas son de tamaño mediano (12-18  $\mu$ m de diámetro) y

tienen una distribución homogénea. En forma dispersa y ocasionalmente se encuentran células "gigantes" (20-30  $\mu\text{m}$ ).

b. La histoquímica del estriado es única entre las regiones del cerebro anterior. Se reconoce por su inervación masiva del estriado dorsal y ventral por fibras que contienen dopamina (DA) (Dahlström y Fuxe, 1964; Andén, Fuxe, Hamberger y Holkfelt, 1966; Ungerstedt, 1971) y por las extremadamente altas concentraciones de acetilcolinesterasa (AChE) en estas mismas regiones (Koelle, 1954; Jacobwitz y Palkovits, 1974).

c. Finalmente, el estriado puede ser definido por sus fibras de conexión: recibe casi todas las aferencias extrínsecas del cuerpo estriado, pero tiene una distribución de eferencias limitada, ya que sólo proyecta al pálido y a la sustancia nigra.

## 2.2 NEURONAS DEL NEOESTRIADO

Ramón y Cajal (1911) dió un buen relato de la histología del cuerpo estriado del hombre, visto con el método de Nissl: numerosas células pequeñas (8-10  $\mu\text{m}$ ), esféricas o poligonales, con escaso y pobre citoplasma coloreado; células largas con pocos gránulos cromáticos; y raras neuronas gigantes, de forma estrellada con un núcleo largo y el citoplasma ocupado con gránulos cromáticos.

En esta revisión mencionaremos, de acuerdo con la nomenclatura usada actualmente, las últimas observaciones hechas sobre las neuronas intrínsecas del NE (Figura 2).

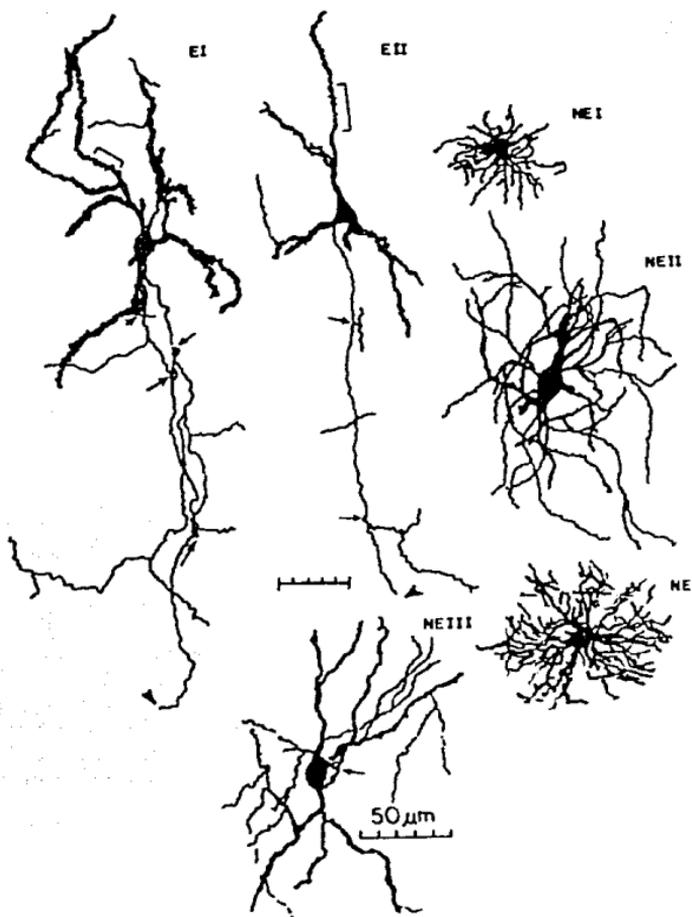


FIGURA 2

Ilustración semi-esquemática de las neuronas intrínsecas del NE: espinosa mediana I (EI), espinosa mediana II (EII), no espinosa I (NEI), no espinosa II (NEII), no espinosa III (NEIII) y neurogliforme (N). Los axones se encuentran señalados por las flechas. (DiFiglia et al., 1976).

### 2.2.1 NEURONA ESPINOSA TIPO I (MEDIANA I)

Es la célula más común del NE; se sabe que constituye el 96% de las neuronas de este núcleo (Kemp y Powell, 1971a). La espinosa I es de tamaño mediano (diámetro del soma 14  $\mu\text{m}$  en promedio, 12-18  $\mu\text{m}$ ). El soma es esférico y de él se derivan de 4 a 7 dendritas primarias que forman un campo dendrítico esférico de 250  $\mu\text{m}$ . El soma y las dendritas proximales son lisas, pero aproximadamente a los 20  $\mu\text{m}$  del soma las dendritas se cubren de numerosas espinas (áreas que reciben contactos sinápticos de terminales axónicas), la densidad de las espinas es de 20-40 por 10  $\mu\text{m}$  de longitud dendrítica a una distancia de 60  $\mu\text{m}$  del soma, y posteriormente disminuyen a 10-20 espinas por 10  $\mu\text{m}$  de longitud dendrítica. El axón puede emerger del soma o de una dendrita proximal, emite de 3 a 4 colaterales cerca del soma que se ramifican extensamente entre o cerca del árbol dendrítico; los axones principales siguen rutas tortuosas hasta unirse a la cápsula interna (lo que indica que estas son neuronas de proyección).

Existen evidencias en favor de que las neuronas espinosas I sintetizan GABA como neurotransmisor (Ribak, 1978).

### 2.2.2 NEURONA ESPINOSA TIPO II (MEDIANA II)

Comprende alrededor del 1% de las células del NE. Esta célula puede variar considerablemente de tamaño y forma; por esta razón Chang, Wilson y Kitai, (1982) clasifican como grande II y mediana II a la célula que correspondería a la espinosa II de

DiFiglia, Pasik y Pasik (1976). Es comúnmente alargada y contiene, a diferencia de la espinosa I, escasas espinas en el soma y en las dendritas proximales menor frecuencias de espinas. Sus dendritas alcanzan 600  $\mu\text{m}$  de longitud y en la parte distal carecen de espinas. El axón principal no se impregna más allá del cono axónico (Chang et al., 1982) o bien, es largo dando colaterales cercanas al soma (DiFiglia et al., 1976).

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

### 2.2.3 NEURONA NO ESPINOSA TIPO I

Esta célula, descrita por DiFiglia et al., (1976), podría corresponder a la mediana IV o mediana V de Chang et al., (1982). Comprende el 1% de la población neuronal del neocórtex, se distingue por su tamaño relativamente pequeño y su falta de espinas. Del soma se originan dendritas relativamente delgadas que se adelgazan y originan varicosidades conforme se bifurcan con una longitud aproximada de 150  $\mu\text{m}$ . El axón es corto y arborizado. El neurotransmisor asociado a la no espinosa I se desconoce pero existen evidencias de que células con estas características contienen ácido glutámico descarboxilasa (GAD), por lo que se piensa que es la interneurona GABAérgica (Ribak, 1978).

Las células mediana IV y V comparten características

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

#### 2.2.4 NEURONA NO ESPINOSA TIPO II (GRANDE I)

Corresponde a las interneuronas gigantes del NE, son vistas claramente en preparaciones teñidas con Nissl y representan probablemente también el 1-2% de las células del neocórtex. El soma poligonal o fusiforme, de 25  $\mu\text{m}$  de promedio (22-30  $\mu\text{m}$ ) no posee espinas. Sus dendritas (3-5) son lisas y pueden alcanzar 250  $\mu\text{m}$  o más de longitud con varicosidades distales.

Algunas dendritas ramifican cerca del soma mientras que otras lo hacen a grandes distancias del cuerpo celular. El neurotransmisor asociado a esta célula es la acetilcolina (ACh), ya que esta célula contiene altos niveles de AChE (Lehman y Fibiger, 1979) y el uso del anticuerpo monoclonal contra colinacetiltransferasa (ChAT) la identifican como colinérgica (Kimura, McGeer, Peng y McGeer, 1980; Levey, Wainer, Mufson y Mesulam, 1983).

#### 2.2.5 NEURONA NO ESPINOSA TIPO III (MEDIANA III)

Comprende el 1% de las células del NE. De su pequeño soma emergen dendritas lisas sin varicosidades y pobremente ramificadas, que pueden llegar a 250  $\mu\text{m}$  del soma. El axón corto

se origina en el soma y se arboriza extensamente. El neurotransmisor utilizado por estas células es desconocido.

#### **2.2.6. CELULA NEUROGLIFORME (PEQUEÑA)**

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

### **2.3 CONEXIONES AFERENTES Y EFERENTES DEL NEOESTRIADO**

#### **2.3.1 CONEXIONES AFERENTES**

Las conexiones aferentes del estriado son las siguientes (McGeer, Staines y McGeer, 1984):

##### **2.3.1.1 DE LA CORTEZA CEREBRAL**

Recibe aferencias de toda la corteza cerebral, con excepción de la región somática sensorial; con origen común en la capa V de células piramidales. Los neurotransmisores son el glutamato y probablemente la somatostatina.

##### **2.3.1.2 DEL TALAMO**

Desde el núcleo intralaminar y el centromediano. Los neurotransmisores probables son el glutamato, el aspartato o la ACh.

### **2.3.1.3 DE LA SUSTANCIA NIGRA**

Las aferentes nigrales se originan principalmente en las áreas A8 y A9 de la porción compacta, existiendo algunas fibras que se originan en el área A10 del núcleo ventral tegmental. El neurotransmisor es la dopamina.

### **2.3.1.4 DEL GLOBO PALIDO**

El neurotransmisor es el ácido gama-amino butírico (GABA).

### **2.3.1.5 DEL LOCUS COERULEUS**

El neurotransmisor es la noradrenalina.

### **2.3.1.6 DE LOS CUERPOS MAMILARES**

El neuromodulador es la histamina.

### **2.3.1.7 DE LA AMIGDALA**

Los neuromoduladores son la colesistoquinina (CCK) y la somatostatina.

### **2.3.1.8 DE LA FORMACION RETIULAR**

El neuromodulador es la histamina.

### **2.3.1.9 DEL NUCLEO DEL RAPE MEDIAL Y DORSAL**

El neurotransmisor es la serotonina.

## **2.3.2 CONEXIONES EFERENTES**

Las conexiones eferentes del NE son las siguientes (McGeer et al., 1984):

#### 2.3.2.1 A LA SUSTANCIA NIGRA

Envía una proyección masiva (del 65 al 70% de sus neuronas) que termina en la zona reticulada. Los neurotransmisores son el GABA, sustancia P, dinorfina, y colescistoquinina.

#### 2.3.2.2 AL GLOBO PALIDO

Los neurotransmisores son la encefalina, el GABA y la dinorfina.

#### 2.3.2.3 AL NUCLEO ENTOPEDUNCULAR

El neurotransmisor es el GABA.

### 2.4 LA ACETILCOLINA EN EL NEOESTRIADO

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

Este neurotransmisor tiene dos tipos de receptores: nicotínicos y muscarínicos, los cuales producen respuestas rápidas y lentas, repectivamente.

Las neuronas colinérgicas sintetizan, almacenan y liberan acetilcolina. Tales neuronas también sintetizan ChAT, la enzima que cataliza la formación de acetilcolina y AChE, la más importante de las enzimas que cataliza la hidrólisis de la

acetilcolina (Siegel, 1981; Cooper, Bloom y Roth, 1986).

En 1941, se encontró que la acetilcolina se localizaba en altas concentraciones en el NE de animales (MacIntosh, 1941). La misma observación fue hecha para la ChAT (Hebb y Silver, 1956) y AChE (Burgen y Chipman, 1951). Altos niveles de ChAT (Hebb y Silver, 1956) y AChE (Foldes, Zsigmond, Foldes y Erdos, 1962) también fueron encontrados en el núcleo caudado en humanos.

Las lesiones de todas las aferencias conocidas al NE no reducen los niveles de ACh, ChAT o de AChE, lo cual indica que esas aferencias no son responsables de la actividad colinérgica del neostriado. Además las lesiones de las eferencias conocidas al globo pálido y la sustancia nigra llevó al mismo resultado (McGeer, McGeer, Fibiger y Wickson, 1971). Estudios inmunohistoquímicos para la ChAT señalan que existe una gran población de neuronas de tamaño mediano que contienen esta enzima de síntesis. La probabilidad que esas sean interneuronas se apoya en los estudios de tinción de ChAT a través de microscopía electrónica donde se han observado terminaciones nerviosas asimétricas con vesículas redondas (Hattori, Singh, McGeer y McGeer, 1976).

En vista de la evidencia experimental que demuestra la presencia de una vía dopaminérgica nigroestriada (Ungerstedt, 1971) y la probable existencia de interneuronas colinérgicas estriatales (McGeer et al., 1971) es probable que la entrada dopaminérgica al NE participe en el funcionamiento de alguna de las neuronas estriatales colinérgicas. Se ha estimado que cada

soma de las neuronas dopaminérgicas da origen aproximadamente 500,000 terminales o conexiones sinápticas en el NE (Andén et al., 1966). Estudios con histofluorescencia sugieren que el sistema dopaminérgico inerva cada célula en el neostriado.

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

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

Usando diversas técnicas bioquímicas, muchos investigadores también han observado que la actividad del sistema colinérgico estriatal parece estar correlacionada inversamente con la actividad del sistema dopaminérgico. (Sethy, Kuhar, Van Woert y Aghajanian, 1973 citados por Browning, 1976).

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

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

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

La demencia tipo Alzheimer, se ha asociado con una pérdida específica de la función colinérgica. En los experimentos en humanos donde se ha administrado colina oralmente se pueden revertir los efectos amnésicos de la escopolamina; pero ni la colina ni la escopolamina tienen un efecto sobre la memoria de corto plazo (Prado-Alcalá, 1985).

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

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

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

## 2.5 INTERACCIONES NEUROQUÍMICAS DEL NEOESTRIADO

Hemos revisado hasta aquí las diferentes neuronas que se encuentran en el NE así como los neurotransmisores que éstas contienen. En este apartado revisaremos la relación que existe con el resto de las neuronas intrínsecas del estriado. De éstas, la más estudiada es la interneurona colinérgica, que parece ser clave en el funcionamiento adecuado de dicho núcleo.

En el NE de un 4 a un 5% de sus células son neuronas colinérgicas intrínsecas (Vincent, Staines y Fibiger, 1983a); hay una gran cantidad de neuronas GABAérgicas (del 85 al 95%), además de que pueden existir otros tipos neuronales, por ejemplo los que contienen sustancia P (Gerfen, 1984), angiotensina II, somatostatina y polipéptido pancreático (McGeer et al., 1984).

Existen evidencias suficientes a favor de que la neurona clasificada como no espinosa II o grande I es la interneurona

colinérgica del NE. También se ha demostrado que las terminales colinérgicas en el NE poseen receptores presinápticos (autorreceptores de tipo muscarínico), ya que la liberación de ACh provocada por estimulación eléctrica o por estimulación por potasio, se disminuye significativamente en presencia de agonistas muscarínicos y aumenta con antagonistas muscarínicos (Hadhazy y Szerb, 1977; James y Cubeddu, 1984; Kilbinger, 1984).

La interacción más importante de esta neurona colinérgica es con las terminales dopaminérgicas de la vía nigroestriatal. Esta interacción se deriva de investigaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson, ya que se ha observado que los antagonistas muscarínicos mejoran los síntomas de esta enfermedad en la misma forma que los agonistas dopaminérgicos; esto llevó a proponer funciones opuestas para estos neurotransmisores en el NE (McGeer, Boulding, Gibson y Foulkes, 1961; Bartholini, Loyd y Sandler, 1974). La ACh fué el primer neurotransmisor que mostró alterar la liberación de DA en el NE "in vitro", y es necesario utilizar antagonistas tanto muscarínicos como nicotínicos para bloquear completamente el efecto estimulante de la ACh sobre la liberación dopaminérgica (Besson, Cheramy, Feltz y Glowinski, 1969).

Por otro lado, la DA inhibe la liberación de ACh tanto "in vivo" (Sethy, 1979; Stadler, Lloyd, Gadea-Ciria y Bartholini, 1973) como "in vitro" (Stoof y Kebebian, 1982). Este dato se ha visto reforzado por dos observaciones: una es el recambio de ACh formada a partir de colina marcada, que disminuye significativamente al administrar diferentes compuestos

dopaminérgicos (Trabucchi, Cheney, Racagni y Costa, 1975) y la otra en donde al lesionar la sustancia nigra da como resultado un aumento de los niveles de ACh en forma aguda, mas no crónicamente; esto último se ha interpretado como compensación a largo plazo por cambios plásticos que recuperan el equilibrio perdido (Agid, Guyenet, Glowinski y Beaujouan, 1975).

En general, los agonistas dopaminérgicos disminuyen la liberación de ACh mientras que los antagonistas dopaminérgicos la aumentan. El uso de fármacos selectivos para receptores de dopamina (DA) ha permitido inferir que el receptor que media el efecto inhibitorio de la DA en la liberación colinérgica no está acoplado a la adenilato ciclasa (Stoof y Keabian, 1982; Sethy, 1979), es decir, pertenece al tipo D2.

En el estriado existe pues, una marcada interacción entre la dopamina y la acetilcolina; como se anotó, se sabe que la ACh estimula la liberación de DA de las terminales dopaminérgicas y a su vez, la DA liberada de estas inhibe la liberación de ACh. Esto llevó a plantear un modelo inicial de la unión DA - ACh - GABA en el NE; en este modelo la ACh servía como segundo mensajero para la DA sobre la neurona GABAérgica espinosa mediana (Figura 3).

Sin embargo la información anatómica actual no concuerda con los datos bioquímicos, farmacológicos y conductuales que apoyan el modelo descrito en la Figura 3, ya que se sabe que las terminales dopaminérgicas hacen sinapsis con espinas dendríticas de células de proyección y hasta ahora no se han reportado sinapsis dopaminérgicas con dendritas sin espinas o somas de

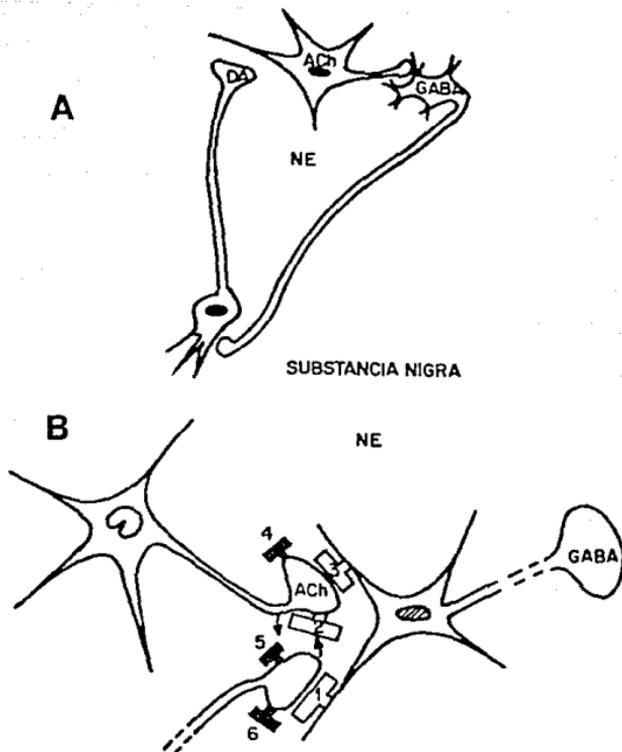


FIGURA 3

Modelos propuestos para la interacción DA/ACh en el NE.

- A. Las terminales de las células dopaminérgicas de la SN forman sinapsis con la interneurona ACh, la cual se conecta con la célula GABAérgica de proyección.
- B. Entrada paralela de fibras dopaminérgicas y colinérgicas sobre la neurona GABAérgica de proyección (espinosa mediana) e interacción funcional de terminales dopaminérgicas con la terminal colinérgica (receptor 2).

Otros receptores involucrados.

- 6 (D2) y 4 (M), autorreceptores a DA y ACh, respectivamente.
- 5 (?) y 2 (D2), heterorreceptores.
- 1 (D1 y D2) y 3 (N y M), receptores post-sinápticos.

(Modificado de Lehman y Langer, 1983)

neuronas gigantes (que correspondería a la interneurona colinérgica).

Tampoco se han observado sinapsis axo-axónicas en el NE (Kemp y Powell, 1971). No obstante, se ha visto que algunas terminales se encuentran a distancias hasta de 200-400 Å respecto a otras terminales, lo cual lleva a pensar que la interacción de la DA sobre las terminales colinérgicas se llevaría a cabo por la difusión del neurotransmisor, ejerciéndose la acción de éste sobre los receptores sin necesidad de la participación de sinapsis convencionales. Por esta razón se piensa que la acción de la DA sobre las neuronas colinérgicas se ejerce de manera "neurohumoral", o sea, a través de contactos no sinápticos, mientras que su acción en neuronas eferentes del NE sí estaría mediada por sinapsis convencionales.

Por otro lado, la interneurona colinérgica establece sinapsis con las dendritas de la espinosa mediana (Freund, Bolam, Björklund, Stenevi y Dunnet, 1985) lo cual ha llevado a modificar el modelo de unión DA - ACh - GABA como se ilustra en la Figura 3B. Esta forma de ver la interacción DA - ACh es consistente con evidencias anatómicas y fisiológicas en general.

El nuevo modelo postula entradas paralelas de las fibras dopaminérgicas y colinérgicas sobre la neurona espinosa mediana. Los efectos de agonistas y antagonistas dopaminérgicos sobre la transmisión colinérgica está mediada a través de receptores dopaminérgicos del tipo D2 localizados en las terminales colinérgicas (Lehman y Langer, 1983).

## **2.6 COMPARTAMENTALIZACION DEL NEOESTRIADO**

La arquitectura del NE es usualmente descrita como homogénea en comparación con la neocorteza. Esto no significa que al estriado le falten subunidades en comparación con las capas corticales, porque las columnas corticales son apenas visibles en cualquier sitio con tinciones de Nissl. De acuerdo a una variedad de hallazgos recientes, el núcleo caudo-putamen parece estar compuesto de subunidades que son probablemente los equivalentes estriatales de las columnas o capas corticales.

Dado que para el presente trabajo dicha heterogeneidad es de primordial importancia, ampliaremos estos reportes en un capítulo especial.

### **2.6.1 DE LAS FIBRAS AFERENTES**

Evidencias autoradiográficas en monos y gatos (Künzle, 1975; Goldman y Nauta, 1977; Jones, Coulter, Burton y Porter, 1977; Yeterian y Van Hoesen, 1978) muestran que las fibras aferentes del estriado originadas en la corteza terminan en conglomerados o "parches" regionales de formas variadas, de 0.5 a 1 mm de diámetro. Resultados similares han sido encontrados en el agrupamiento de las fibras tálamoestriadas en el mono rehus (Kalil, 1978) y en el gato (Royce, 1978). La proyección dopaminérgica al estriado aparentemente también termina en ramificaciones, ya que se han observado "islas" fluorescentes con apariencia rugosa de medio milímetro de ancho en el núcleo caudado de fetos humanos (Nobin y Björklund, 1973) en ratas

neonatas (Olson y Seiger, 1972), en el conejo (Tennyson, Barret, Cohen, Côte-y Heikkila, 1972) y en hallazgos inmunohistoquímicos en la rata (Fuxe, Hökfelt, Agnati, Johannson y Goldstein, 1978).

### 2.6.2 DE LAS FIBRAS EFERENTES

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

Al inyectar peroxidasa de rábano en el globo pálido se ha encontrado que no se presenta una homogeneidad en el marcaje que aparece en el núcleo caudado. No se sabe si ese patrón de marcación retrógrada indica una separación de interneuronas de neuronas con conexiones extrínsecas o si por lo menos la marcación desigual indica los diversos orígenes de las fibras estriado-nigrales y estriado-palidales.

### 2.6.3 DE LA DISTRIBUCION DE ACETILCOLINESTERASA (AChE)

Un alto contenido de AChE se ha encontrado como una característica que define al estriado. La distribución de esta enzima degradadora de la ACh ha sido cuidadosamente mapeada en la rata y se ha demostrado que es casi igual a la distribución de dopamina histofluorescente en el estriado (Jacobowitz y Palkovits, 1974). La actividad de la AChE similar a la histofluorescencia de dopamina parece encontrarse en el caudo-

putamen de la rata adulta, pero es en las ratas neonatas donde está parcializada principalmente (Butcher y Hodge, 1976).

Recientemente, a partir de un análisis más detallado de la AChE marcada en el estriado en gatos y primates, se sugiere una notable diferencia entre estas especies y la rata (Graybiel y Ragsdale, 1978a, b). En el gato, en el mono rhesus y en el humano aparece esta heterogenidad en la marcación de la colinesterasa, en el caso del estriado del adulto se ve particularmente en el núcleo caudado.

El término organización "estriosomal" ha sido introducido en relación a esos cuerpos estriatales, por la analogía a la "organización columnar" (Graybiel y Ragsdale, 1978b; Moon Edley et al., 1978).

En la secuencia del desarrollo ocurren cambios dramáticos en el estriado desde muy temprano en la vida, que van desde las parcializaciones de dopamina hasta un patrón de fluorescencia dopaminérgica uniforme en el adulto, como sucede con la AChE. Podría ser entonces que la "organización estriosomal" del caudado-putamen dependa de fuerzas inductoras del desarrollo; lo mismo sucede en la aparición de los neurotransmisores durante el desarrollo embrionario (Coyle y Campochiaro, 1976; Guyenet, et al., 1975).

## 2.7 ASPECTOS NEUROANATOMICOS DEL GLOBO PALIDO

Uno de los núcleos principales de los ganglios basales es el globo pálido (paleoestriado) que es relativamente antiguo.

Constituye un centro de relevo importante para la salida de la información desde dichos ganglios. Da origen a un gran sistema de fibras eferentes denominada asa lenticularis de von Monakow (1895).

El globo pálido, en relación con el estriado, está constituido por neuronas grandes (Fox, Andrade, Lui Qui, y Rafols, 1974). En todas las especies está dividido en dos segmentos, por medio de la lámina medular interna, conocidos como globo pálido interno y globo pálido externo. En el humano el globo pálido interno está dividido además por una lamina medular accesoria en las porciones medial y lateral. En los roedores, los dos segmentos principales del globo pálido son menos compactos y no están claramente definidos.

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

#### 2.7.1 CONEXIONES AFERENTES

El globo pálido recibe fibras de proyección masivas del neostriado. Otras aferencias claramente identificadas se originan en el núcleo subtálmico como parte de el circuito pálido-subtalámico-palidal. A través de los estudios de degeneración de fibras se ha descrito una vía desde la región del tegmento mesencefálico cercano al cuerpo geniculado medial, que ha sido marcada como parte de un fascículo reverso, al globo pálido externo (Graybiel, 1973; Mehler y Nauta, 1974). En experimentos

autorradiográficos, se han seguido fibras ascendentes desde la formación reticular del puente y de la región del límite pontomedular que llegan hasta el globo pálido (Graybiel, 1977). El origen exacto de estas proyecciones se desconoce y sus distribuciones en el pálido son un tanto difusas. Las aferencias estriatales terminan en ambos segmentos pálidos.

## 2.7.2 CONEXIONES EFERENTES

### 2.7.2.1 ORIGINADAS EN EL SEGMENTO EXTERNO

El segmento palidal externo proyecta masivamente al núcleo subtálmico (Ranson, Ranson, Ranson, 1941; Nauta y Mehler, 1966; Carpenter y Strominger, 1967). Se piensa que la vía pálido subtálmica es la única proyección eferente del segmento externo. La posibilidad de una vía pálido-nigral se sugiere por la evidencia autorradiográfica de la microscopia electrónica, donde el pálido externo de la rata proyecta a las neuronas que contienen dopamina en la zona compacta de la sustancia nigra (Hattori, Fibiger y McGeer, 1975). Sin embargo, Faull y Mehler (1976) en sus estudios de marcación retrógrada en ratas, encontraron neuronas marcadas en el globo pálido externo únicamente después de inyecciones que involucraban al núcleo subtálmico.

A través de estudios autorradiográficos realizados en monos, Kim, Nakano, Jayaraman y Carpenter, (1976) apoyan la posibilidad de que esta vía pálido-nigral surja de la materia gris sublenticular, una parte de la sustancia innominada que casi

siempre corresponde en parte al globo pálido ventral identificado en la rata.

#### 2.7.2.2 ORIGINADAS EN EL SEGMENTO INTERNO

Todas las eferencias palidales que se conocen, incluyendo la vía pálido talámica, se originan en el segmento palidal interno; excepto la vía pálido subtálmica. Esas proyecciones eferentes se distribuyen al tálamo, al mesencefalo y probablemente al campo H de Forel y a la subdivisión lateral de la habénula.

Las fibras eferentes del globo pálido externo forman dos tractos diferentes en el primate, a los que inicialmente se les dió nombres separados, el asa leticularis de von Monakow y el fascículo lenticularis, pero que recientemente se ha demostrado que tienen orígenes en diferentes partes del globo pálido (Graybiel, 1977).

##### 2.7.2.2.1 FIBRAS PALIDOTALAMICAS

Las principales eferencias del globo pálido interno proyectan al tálamo. Las fibras palidales terminan en la parte lateral del complejo nuclear ventral anterior y ventral lateral y en el núcleo centromediano (Nauta y Mehler, 1966; Carpenter y Strominger, 1967; Mehler y Nauta, 1974; Kim et al., 1976). El complejo ventral lateral y ventral anterior representa la principal estación de relevo del globo pálido hacia la corteza motora-premotora.

#### **2.7.2.2.2 FIBRAS PALIDOTEGMENTALES**

En el mono, algunas fibras del pálido interno terminan en una parte relativamente restringida del tegmento peribranquial dorsolateral denominada "zona compacta del núcleo tegmental pedúnculo pontino". Es notable que el tegmento pedúnculo pontino recibe una aferencia importante desde la zona reticulada de la sustancia nigra en el gato, pero no en el mono (Papez, 1941) .

#### **2.7.2.2.3 FIBRAS PALIDOPRERRUBRALES**

El núcleo rojo sirve como una estación de relevo para el neostriado como también para el cerebelo, aunque esta suposición no se ha validado. Actualmente se conoce un sistema eferente subtálmico que proyecta a la región cercana al núcleo oculomotor desde la porción dorsomedial del campo prerrubral (Graybiel, 1977).

#### **2.7.2.2.4 FIBRAS PALIDOHABENULARES**

Existen evidencias que apoyan la existencia de una proyección lateral preóptica-hipotálamica a la hábenula lateral; así es como se han observado las convegencias directas de entradas palidales y límbicas. La hábenula lateral a su vez proyecta al rafé mesencefálico, incluyendo a los grupos celulares que contienen dopamina (Herkenham y Nauta, 1977).

### 2.7.2.3 ORIGINADAS EN EL PÁLIDO VENTRAL

Las eferencias de esta estructura hasta ahora son desconocidas. Hasta ahora, esta región ha sido delimitada con la ayuda del mapeo de sus aferentes provenientes del estriado ventral, tal como el originalmente elaborado en la rata por Heimer y Wilson (1975). En el mono la región puede ser identificada hasta ahora sólo en un modo general como la región que subyace a la sustancia sublenticular innominada. Por inferencia a partir de comentarios fragmentarios en la literatura, parece que al menos algunas de sus conexiones eferentes pueden ser paralelas a aquellas del pálido dorsal, de acuerdo al concepto originalmente sugerido por Heimer y Wilson (1975). Carpenter y Strominger (1967) y Kim et al. (1976) anotan de manera especial la ausencia de una proyección desde el segmento externo del pálido hasta la parte medial del núcleo subtálmico, mientras que Nauta y Mehler (1966), notaron una densa degeneración de fibras precisamente en esta parte medial del núcleo subtálmico después de una lesión en la sustancia innominada. El material de fibras degeneradas por Nauta y Mehler (1966), sin embargo, semeja la más reciente evidencia autoradiográfica de Kim et al., 1976 indicando que la mayor parte de la sustancia gris sublenticular no contribuye al asa lenticular de von Monakow (el fascículo lenticular y el asa lenticular de Meynert), y en cambio lo hace a las vías más directamente relacionadas con el hipotálamo.

### C A P I T U L O 3

#### PARTICIPACION DEL NEOESTRIADO EN PROCESOS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA

Se ha acumulado una gran cantidad de información referente a la participación del estriado en procesos de memoria. Se ha demostrado que la interferencia con la actividad normal del estriado produce una deficiencia significativa en casi todos los tipos de respuestas condicionadas que se han estudiado. Dicha interferencia se ha inducido utilizando una diversidad de técnicas de lesión (Divac y Oberg, 1979; Dunnet e Iversen, 1981; Glick y Greenstein, 1973; Kirkby y Kimble, 1968; Mitcham y Thomas, 1972; Sandberg, Sanberg, Hanin, Fisher y Coyle, 1978; Sanberg, Pisa y Fiberger, 1979; Winocur, 1974), así como otros métodos que interfieren con la actividad electrofisiológica de la estructura, tales como la estimulación eléctrica y la aplicación tópica de cloruro de potasio (Prado-Alcalá y Cobos-Zapain, 1979; Prado-Alcalá, Grinberg, Alvarez-Lefmans y Brust-Carmona, 1973; Prado-Alcalá, Grinberg, Arditti, García, Prieto y Brust-Carmona, 1975; Prado-Alcalá, Kaufmann y Moscona, 1980b; Wyers y Deadwyler, 1971; Wyers, Deadwyler, Hirasuna y Motgomery, 1973).

Aunque esos estudios indicaban que el funcionamiento normal del estriado es necesario para el establecimiento de la memoria, no dieron evidencias acerca de los mecanismos implicados en tal función; sin embargo, sentaron las bases experimentales para estudios tendientes a determinar los eventos neuroquímicos que podrían ocurrir durante el aprendizaje y la memoria. Por ejemplo,

se demostró que las alteraciones de la actividad dopaminérgica (Kim y Routtenberg, 1976a; Fibiger, Phillips y Zis, 1974; Stabuli y Huston, 1978), GABAérgica (Salado-Castillo y Prado-Alcalá, 1987) y colinérgica (Haycock, Deadwyler, Sideroff y McGaugh, 1973; Neill y Grossman, 1970; Prado-Alcalá, Grinberg-Zylberbaun, Alvarez-Leefmans, Gómez y Singer, 1972) estriatales también producen deficiencias mnémicas.

Dado que la dopamina, el GABA y la acetilcolina son los principales neurotransmisores que regulan la actividad del sistema nigro-estriatal, algunos datos experimentales sugirieron que este sistema está críticamente involucrado en los procesos de los que depende el establecimiento de la memoria. Así, el bloqueo de la actividad GABAérgica de la sustancia nigra (Cobos-Zapíaín y Prado-Alcalá, 1986; Kim y Routtenberg, 1976b) y el tratamiento combinado de un bloqueador dopaminérgico con la aplicación intraestriatal de atropina (Rivas-Arancibia y Prado-Alcalá, 1985) producen amnesia.

Se han determinado los efectos de la inyección de drogas anticolinérgicas en la región antero-dorsal del estriado sobre la adquisición y mantenimiento de tareas condicionadas instrumentales (Bermúdez-Rattoni, Mujica-González y Prado-Alcalá, 1986; Prado-Alcalá y Cobos-Zapíaín, 1977; Prado-Alcalá et al., 1972, 1980a). En todos los casos se encontró un estado amnésico. En contraste, no se encontraron deficiencias conductuales cuando los mismos tratamientos fueron aplicados en otras regiones cerebrales, como los ventrículos laterales (Prado-Alcalá et al., 1972), la amígdala (Prado-Alcalá y Cobos-Zapíaín, 1977) o la

corteza parietal (Bermúdez-Rattoni et al., 1986).

La participación del estriado en el aprendizaje de prevención pasiva ha sido estudiado exhaustivamente (Polgar, Sanberg y Kirkby, 1981) y, con pocas excepciones (Olmstead y Villablanca, 1980), se acepta que dicho aprendizaje depende de la integridad funcional de esta estructura. De la misma manera, consistentemente se ha encontrado que la aplicación de atropina o de escopolamina en el estriado antero-dorsal, poco tiempo después del entrenamiento de prevención pasiva, produce un marcado estado amnésico cuando la retención (memoria) es medida 24 horas después (Giordano y Prado-Alcalá, 1986; Haycock et al., 1973; Prado-Alcalá et al., 1980a; Prado-Alcalá, Fernández-Samblancat y Solodkin-Herrera, 1985; Prado-Alcalá, Signoret y Figueroa, 1981; Prado-Alcalá, Signoret-Edward, Figueroa y Barrientos, 1984b).

El efecto amnésico producido por la aplicación de atropina en el estriado es dependiente del tiempo y de la dosis utilizada. En otras palabras, al incrementar la dosis del anticolinérgico también se incrementa la magnitud de la amnesia producida (Giordano y Prado-Alcalá, 1986; Prado-Alcalá et al., 1985) y cuando las inyecciones intraestriatales se hacen más cercanas en tiempo al momento del entrenamiento, el estado amnésico es mayor (Prado-Alcalá et al., 1981).

Un descubrimiento inesperado, que parecía contradecir los efectos amnésicos reportados al bloquear la actividad colinérgica del estriado, dieron origen a nuevas hipótesis acerca de la manera en que este núcleo está involucrado en la memoria (Prado-

Alcalá y Cobos-Zapiaín, 1977). Las inyecciones de atropina en el estriado no alteraron la ejecución de gatos que habían sido entrenados a presionar una palanca para poder ser reforzados con leche. Un estudio previo había demostrado que el mismo tratamiento producía amnesia en la misma especie animal, entrenada en la misma tarea (Prado-Alcalá et al., 1972). La única diferencia en el procedimiento fue que los animales del primer estudio habían sido sobrentrenados, es decir, habían sido entrenados durante 30 sesiones, en lugar de las 10 o 15 sesiones habituales.

Experimentos subsecuentes han confirmado el efecto protector del sobrentrenamiento. Cuando grupos independientes de ratas son entrenados durante 5, 15 o 25 sesiones a presionar una palanca y después se les inyecta escopolamina en el estriado, se produce una deficiencia significativa en la ejecución en los grupos que fueron entrenados durante 5 y 15 sesiones, pero no se encuentra deficiencia alguna en los animales entrenados durante 25 sesiones (Prado-Alcalá et al., 1980b). Resultados equivalentes se encontraron cuando se estudió una tarea más compleja, la alternancia espacial (Prado-Alcalá, Gómez-Gómez y López Miro, 1978). En experimentos relacionados, se demostró que cuando gatos o ratas aprenden una respuesta operante y después se les aplica una alta concentración de cloruro de potasio en el estriado, presentan un cuadro amnésico. De nuevo, cuando el período de entrenamiento se prolonga, el mismo tratamiento ya no induce amnesia (Prado-Alcalá y Cobos-Zapiaín, 1979; Prado-Alcalá et al., 1980b). Este conjunto de resultados indicaba fuertemente que el

estriado está críticamente involucrado en la adquisición y etapas tempranas del mantenimiento de respuestas condicionadas instrumentales, mediadas por reforzadores positivos, y que esta estructura no está involucrada en los procesos de memoria después de un período de sobrentrenamiento. Por lo tanto, se planteó la posibilidad de que si este fenómeno representa una manera general de funcionamiento del estriado, resultados equivalentes deberían ser encontrados cuando los animales fueran entrenados en otro tipo de aprendizaje.

Como se mencionó anteriormente, el estriado juega un papel muy importante en la consolidación de la memoria en el condicionamiento de prevención pasiva de un ensayo. Esta tarea se utilizó para determinar si el efecto de sobrentrenamiento pudiera ser generalizado.

El sobrentrenamiento, tal como fue estudiado en experimentos previos, implicaba múltiples sesiones de entrenamiento, un alto número de reforzadores positivos, y una exposición prolongada a la situación experimental. En el caso del entrenamiento de prevención pasiva solamente hay una sesión de entrenamiento, se aplica un solo reforzador, y la duración de la única sesión de entrenamiento es breve.

En un experimento, se estudiaron los efectos de la inyección post-entrenamiento de atropina en la región antero-dorsal del estriado sobre la retención de la prevención pasiva. Grupos independientes de ratas recibieron diferentes intensidades de choque eléctrico en las patas (0.25, 0.50 o 1.00 mA) durante el

entrenamiento. Como era de esperarse, se observó un cuadro amnésico solamente en el grupo entrenado con el nivel de reforzamiento más bajo (0.25 mA) (Giordano y Prado-Alcalá, 1986).

Para determinar si algún sistema neuroquímico estriatal, diferente del colinérgico, participaba en la consolidación de la memoria durante el sobentrenamiento, grupos de ratas fueron entrenadas utilizando intensidades bajas, medianas o altas de choque eléctrico; posteriormente se les inyectó un anestésico local (lidocaína) en el estriado, para interrumpir la actividad electrofisiológica de la estructura (el efecto de este tratamiento ha sido considerado como una lesión reversible). La lógica subyacente a este estudio fue que si la consolidación de la memoria depende de las funciones integrativas del estriado, entonces se debería producir un estado amnésico, independientemente de la intensidad del choque eléctrico utilizado, es decir, independientemente del sobentrenamiento. En congruencia con los estudios reportados en los párrafos anteriores, las ratas que fueron sobentrenadas mostraron una retención tan efectiva como los animales a los que no se les aplicó el tratamiento (Pérez-Ruiz y Prado-Alcalá, 1989).

En otro estudio, (Cobos-Zapalaín y Prado-Alcalá, 1986), se demostró que la aplicación de picrotoxina en la sustancia nigra produce un profundo estado amnésico de la tarea de prevención pasiva; de nuevo, cuando el mismo tratamiento se aplica a sujetos sobentrenados no se observan deficiencias en la memoria.

Como se desprende de la revisión presentada en los párrafos

anteriores, la actividad colinérgica del núcleo caudado o estriado es esencial para que se realicen los procesos de consolidación de la memoria y los de ejecución de respuestas condicionadas instrumentales, en condiciones de entrenamiento normal.

## C A P I T U L O 4

### ORGANIZACION INTERNA DEL NEOESTRIADO

De acuerdo con las medidas del atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1982), el volumen del neoestriado de la rata adulta es de 45 mm<sup>3</sup>. La densidad neuronal es de 12,000 (Bolam, Powell, Totterdell y Smith, 1981a) a 22,000 cuerpos celulares por milímetro cúbico (Soghomonian, Doucet, Descarries, 1987), con un número promedio de  $2.6 \times 10^6$  terminales axónicas por mm<sup>3</sup> (Soghomonian et al., 1987).

La concepción original del neoestriado como una estructura homogénea ha evolucionado a partir de una serie de estudios que emplean técnicas morfológicas, neuroquímicas, farmacológicas, electrofisiológicas y conductuales, combinadas con métodos estereotáxicos, que han proporcionado evidencias que demuestran que el neoestriado maduro es una estructura heterogénea en cuanto a sus proyecciones aferentes (Arbuthnott y Wright, 1982; Carter, 1982; Gerfen, 1984; Kelley y Domesick, 1982; Künzle, 1975; Royce, 1978; Veening, Cornelissen y Lieven, 1980; Walaas, 1981), eferentes (Gerfen, 1984; Graybiel et al., 1979), sus conexiones neuronales intrínsecas (Chang et al., 1982; Mensah, 1977; Wilson y Groves, 1980) y funciones (Divac, 1972; Iversen, 1984; Prado-Alcalá, 1985; Rosvold, 1972). Algunos autores consideran que la heterogeneidad del neoestriado refleja la organización topográfica de sus conexiones aferentes y eferentes (Heimer, Alheid y Zaborsky, 1985), especialmente de las aferencias de corticales.

#### 4.1 HIPOTESIS SOBRE LA HETEROGENEIDAD REGIONAL MORFOLOGICA DEL NEOESTRIADO

A partir de los referidos y de otros estudios (Divac, Rosvold y Szwabart, 1967) se ha formulado la HIPOTESIS SOBRE LA HETEROGENEIDAD REGIONAL DEL NEOESTRIADO, que propone que las regiones de corteza y estriado anatómicamente unidas median funciones conductuales similares (Pisa y Shranz, 1988)

A este respecto, estudios neuroanatómicos y neuroquímicos han demostrado que las fibras de la neocorteza frontal se distribuyen en todo el neocortico ipsilateral y en la parte dorsal del neocortico contralateral, mientras que la neocorteza caudal se proyecta al neocortico dorsal ipsilateral, y la allocorteza caudal lo hace a la parte ventral del neocortico ipsilateral (Wallas, 1981).

En particular, la corteza sensoromotora se proyecta al neocortico dorsolateral, mientras que al neocortico ventromedial llegan fibras originadas en áreas del sistema límbico, tales como corteza prefrontal y del cíngulo, amígdala y área tegmental ventral del mesencéfalo (Beckstead, Domesick y Nauta, 1979; Kelley, Domesick y Nauta, 1982).

En relación con las proyecciones nigroestriatales, se ha demostrado que también tienen una organización topográfica (Redgrave y Mitchell, 1982; Veening et al., 1980). Las fibras de la sustancia nigra zona compacta se distribuyen a través de todo el neocortico, mientras que las de las zonas central y lateral del área tegmental ventral de Tsai en el mesencéfalo, lo hacen

predominantemente en la región ventral y más medial del neocóstriado (Albanasese y Minciacchi, 1983; Beckstead et al., 1979; Fallon y Moore, 1978).

Es importante el hecho de que la neurona espinosa mediana del neocóstriado sea el blanco principal de las aferencias provenientes de la corteza (Kemp y Powell, 1971; Somogyi, Bolam y Smith, 1981) y de la sustancia nigra (Freund et al., 1985), y a su vez sea la fuente de las proyecciones GABAérgicas (Di Chiara, Torceddu, Morelli, Mulas y Gessa, 1979; Scheel-Kruger, 1986; Schell-Krüger, Magelund y Ollanas, 1981) a los núcleos de salida de los ganglios basales, globo pálido (Chang, Wilson y Kitai, 1981) y sustancia nigra (Grofova, 1975; Somogyi y Smith, 1979).

La distribución heterogénea de las aferencias en el neocóstriado, aunado a sus patrones de interacción entre ellas y con las neuronas estriatales (Cools, 1977; Scheel-Krüger, 1985), da como resultado una combinación única de sistemas neurotransmisores aferentes e intrínsecos para cada parte del neocóstriado, que integran información de una amplia variedad de áreas cerebrales y en consecuencia lo convierten en una estructura funcionalmente heterogénea (Strong, 1988).

#### 4.2 HIPOTESIS SOBRE LA ORGANIZACION SOMATOTOPICA DEL NEOESTRIADO

Por otra parte, pero en íntima relación con la anterior, se ha sugerido la HIPOTESIS SOBRE LA ORGANIZACION SOMATOTOPICA DEL NEOESTRIADO, que establece una correlación entre la actividad

sensoromotora de los diversos segmentos corporales y la conectividad y funcionamiento de regiones específicas del neocórtex. Esta hipótesis fue inicialmente elaborada a partir de diversos estudios en primates que ofrecieron las siguientes evidencias:

a) Las proyecciones de la corteza somatosensorial y motora son específicas hacia el putamen y de acuerdo a un plan somatotópico (Künzle, 1975).

b) Las neuronas del putamen, pero no las del caudado, descargan en relación específica a parámetros físicos del movimiento (Crutcher y Delong, 1984).

c) Las neuronas relacionadas con el movimiento en el putamen están somatotópicamente organizadas (Alexander y Delong, 1985).

En concordancia con esta hipótesis, en la rata, la región rostralateral del neocórtex recibe proyecciones de la corteza frontoparietal (Webster, 1961; Wise y Jones, 1977) que es sensoromotora somática y tiene una organización somatotópica (Donoghue y Wise, 1982; Hall y Lindholm, 1974; Neafsey, Bold, Haas, Hurley-Gius y Quirk, 1986; Settlage, Bingham, Suckle y Borge, 1949; Welker, 1971).

En particular, las extremidades anteriores de la rata tienen una representación cortical frontal y las posteriores en la corteza parietal (Donoghue y Wise, 1982; Hall y Lindholm, 1974; Neafsey et al., 1986; Neafsey y Sievert, 1982; Settlage et al., 1949) y éstas se proyectan al neocórtex lateral (Donoghue y

Wise, 1982; Webster, 1961; Wise y Jones, 1977).

#### 4.3 HIPOTESIS SOBRE LA COMPARTAMENTALIZACION DEL NEOESTRIADO

La heterogeneidad neoestriatal también ha sido demostrada, tanto en animales infantiles como adultos, en relación a su organización interna basada en dos compartimentos: los estriosomas, llamados por diversos autores como islas, parches, racimos o grupos celulares, y la matriz, (Graybiel y Ragsdale, 1978; Graybiel, Ragsdale, Yoneoka y Elde, 1981; Graybiel y Ragsdale, 1983; Graybiel y Chesselet, 1984; Herkenham y Pert, 1981; Goldman-Rakic, 1982; Gerfen, 1984, 1985; Nastuk y Graybiel, 1985; Penny, Afsharpour y Kitai, 1986).

Así, la HIPOTESIS SOBRE LA COMPARTAMENTALIZACION DEL NEOESTRIADO establece que los estriosomas pueden ser visualizados con base en diversos marcadores neuroquímicos, tipos de neurotransmisores, receptores y enzimas, contra una matriz de fondo en el neoestriado (Goldman y Nauta, 1977; Graybiel y Ragsdale, 1978; Olson, Seiger y Fuxe, 1972; Lanca, Boyd, Kolb y Van der Kooy, 1986).

Los estriosomas consisten en áreas macroscópicas discretas, 0.2-1.2 mm<sup>2</sup>, distribuidos a través del neoestriado (Ferrante, Kowall, Beal, Richardson, Bird y Martin, 1986; Ferrante, Kowall, Beal, Martin y Bird, 1987; Graybiel y Ragsdale; 1983), en los cuales se encuentran concentrados receptores a opiáceos (Herkenham y Pert 1981; Kent, Pert y Herkenham, 1982; Vonsattel, Meyers, Stevens, Ferrante y Bird, 1985), péptidos opioides como

leu y met-enkefalinas (Gerfen, 1984; Graybiel et al., 1981; Graybiel y Chesselet, 1984), neurotensina (Goedert, Mantyh, Hunt y Emson, 1983), y sustancia P (Gerfen, 1984; Graybiel et al., 1981).

La matriz contiene otros marcadores, tales como: elevada actividad de AChE (Ferrante et al., 1986, 1987; Graybiel y Ragsdale, 1983) y de fosfato de nicotinamida-adenin-dinucleótido diaforasa (NADPH-diaforasa) (Ferrante et al., 1987), así como de somatostatina (Gerfen, 1984), receptores a neurotensina (Goedert, Mantyh, Hunt y Emson, 1984) y dopamina (Loopuijt, Sebens y Korf, 1987).

Tanto las aferencias provenientes del tálamo como de la corteza cerebral y las mesoestriatales (Gerfen, Baimbridge y Thibault, 1987a), terminan de una manera compartimentalizada. Inclusive, puede darse el caso de que en una región puedan terminar en estriosomas, en otra pueden hacerlo en la matriz, y aun hacer divergencia en ambas en otra región del neostriado.

Los estriosomas de todo el neostriado, pero sobre todo de la mitad medial, reciben aferentes bilateralmente de la corteza prefrontal (Donoghue y Herkenham, 1986), que a su vez recibe fibras de la amígdala (Krettek, 1977) y del hipocampo (Swanson, 1981), y están desprovistos de aferentes de la corteza motora, corteza sensoriomotora y tálamo (Donoghue y Herkenham, 1986; Herkenham y Pert, 1981).

En contraste, la matriz posee terminales de fibras del complejo talámico parafascicular centromediano (Herkenham y Pert,

1981) y de ciertas áreas corticales motoras y sensoriales (Donoghue y Herkenham, 1983). Específicamente, la corteza motora agranular y la corteza del cíngulo tienen proyecciones bilaterales a la matriz, mientras que la corteza sensorial somática y la corteza visual se proyectan en ella sólo ipsilateralmente (Donoghue y Herkenham, 1986).

Con base en estos datos, se ha postulado que los compartimentos de estriosomes y matriz pueden proporcionar una organización adicional a la somatotópica, por la cual las aferencias corticales límbicas contribuyen a la formación de sistemas funcionales compartimentalizados en el neostriado, sobre todo a través de los estriosomes en el neostriado dorsal (Gerfen, 1984; Donoghue y Herkenham, 1986).

Por otro lado, las proyecciones mesoestriatales, que provienen de neuronas dopaminérgicas y no dopaminérgicas, también están organizadas compartimentalmente en el neostriado (Gerfen et al., 1987a).

Las proyecciones del área tegmental ventral o grupo celular A-10 (Dahlström y Fuxe, 1964), primariamente dopaminérgicas, se dirigen a la matriz del neostriado ventromedial (Gerfen et al., 1987a). El área retrorrubral o grupo celular A-8 (Dahlström y Fuxe, 1964) también proporciona fibras predominantemente dopaminérgicas a la matriz estriatal, pero con una distribución en su región dorsal (Gerfen et al., 1987a).

La sustancia nigra contiene una población mixta de neuronas que proyectan al neostriado. Algunas localizadas en la región

dorsal de la zona compacta o grupo celular A-9 dorsal (Dahlström y Fuxe, 1964) proporcionan fibras dopaminérgicas a la matriz, mientras que las de la región ventral lo hacen a los estriosomes. Un grupo adicional de neuronas no dopaminérgicas de la sustancia nigra son el origen de fibras que terminan en la matriz del neostriado (Gerfen et al., 1987a).

Acerca de este punto, puede concluirse que la organización de los sistemas mesoestriatales dopaminérgicos y no dopaminérgicos es diferente. Los sistemas dopaminérgicos se originan en las regiones dorsal y ventral del mesencéfalo, cuyas proyecciones terminan en la matriz y estriosomes del neostriado, respectivamente; en tanto que el sistema mesoestriatal no dopaminérgico se distribuye en la matriz.

Por su parte, las proyecciones eferentes de las neuronas de los compartimentos estriatales terminan en regiones diferentes. Las neuronas de los estriosomes proyectan sus fibras a la zona compacta de la sustancia nigra, mientras que las neuronas de la matriz estriatal lo hacen a la zona reticulada (Gerfen, 1984; Gerfen, 1985).

A partir de los datos referidos acerca de la compartimentalización del neostriado, ha llegado a postularse que los compartimentos de estriosomes y matriz son sistemas de entrada-salida de información paralelos, pero segregados (Gerfen, 1984).

Sin embargo, otro tipo de evidencias apoyan la hipótesis de que los compartimentos estriatales son sistemas de canales

entremezclados que procesan entradas y salidas paralelas, funcionalmente distintas, pero interactivas, tanto en la porción dorsal, no límbica, como en la ventral, límbica (Gerfen, 1984).

Estas evidencias incluyen el hecho de que, a pesar de que las arborizaciones dendríticas de las neuronas espinosas medianas de la matriz y de los estriosomes están confinadas a sus respectivos compartimentos (Gerfen, 1984, 1985; Herkenham, Moon-Edley y Stuart, 1984; Penny, Wilson y Kitai, 1984; Izzo, 1987), y que sus colaterales axónicas locales comparten el mismo dominio de sus dendritas (Wilson y Groves, 1980; Somogyi et al., 1981; Bishop, Chang, y Kitai, 1982) (arreglo apropiado para preservar la segregación de las vías paralelas aferentes y eferentes asociados con los compartimentos), existen neuronas localizadas en los estriosomes, que contienen somatostatina, cuyas dendritas cruzan ambos compartimentos y sus axones se distribuyen principalmente en la matriz (Gerfen, 1984, 1985), y por lo tanto pueden servir para proporcionar una integración limitada entre los dos sistemas (Penny, Wilson y Kitai, 1988).

Otros medios que pueden contribuir a que los compartimentos estriatales interactúen, tienen relación con la organización compartimentalizada de los sistemas mesoestriatales, con tres mecanismos posibles:

a) Las neuronas nigrales que se proyectan a los estriosomes extienden sus dendritas a la zona reticulada que recibe fibras de neuronas de la matriz estriatal, sugiriendo una interacción directa entre la salida estriatal de la matriz y las neuronas

dopaminérgicas que se proyectan hacia los estriosomes (Gerfen et al., 1987a);

b) Estas mismas neuronas dopaminérgicas nigrales, que se dirigen a los estriosomes, pueden autorregular su actividad mediante la liberación de dopamina por sus colaterales axónicas sobre sus propias dendritas, bajo la influencia de las fibras originadas en la matriz (Gerfen et al., 1987a); y

c) La regulación de los estriosomes y/o el sistema dopaminérgico mesoestriatal a la matriz, por medio de colaterales de las neuronas GABAérgicas de la zona reticulada (Dray, Gonye, Okley y Tanne, 1976; Deniau, Kitai, Donoghue y Grofova, 1982; Kamata, Sugimoto y Kameyama, 1986) que recibe aferencias de la matriz estriatal (Gerfen, 1984, 1985).

De esta manera, la distribución de las fibras estriadonigrales, originadas en los estriosomes, coincide con la localización de los cuerpos celulares y dendritas proximales de las neuronas dopaminérgicas mesoestriatales que proyectan de regreso a los estriosomes, lo que sugiere una reciprocidad entre los sistemas estriadonigral y nigroestriatal de los estriosomes. En contraste, las fuentes principales de aferentes dopaminérgicas a la matriz estriatal desde el área tegmental ventral, zona compacta dorsal de la sustancia nigra y área retrorubral, no parecen estar recíprocamente inervadas por neuronas de la matriz estriatal, ya que la matriz estriatal proporciona aferencias sólo a la zona reticulada (Gerfen et al., 1987a).

Finalmente, es importante señalar que los sistemas

dopaminérgicos mesoestriatales de los estriosomas y de la matriz, son diferentes en términos de sus características bioquímicas, farmacológicas y de desarrollo postnatal.

Desde un punto de vista bioquímico, la proteína que une calcio (CaBP), de 28kDa, se expresa en las neuronas dopaminérgicas mesoestriatales de la zona dorsal. La distribución de dichas neuronas es en el área tegmental ventral, zona dorsal de la sustancia nigra zona compacta y área retrorubral, lugar de origen de las neuronas dopaminérgicas que se proyectan a la matriz estriatal (Gerfen et al., 1985, 1986, 1987a). En contraste, las neuronas dopaminérgicas que no expresan CaBP se localizan en la zona ventral de la sustancia nigra zona compacta y en la zona reticulada, lugar de origen de las neuronas que se proyectan a los estriosomas (Gerfen et al., 1987b).

Desde un punto de vista farmacológico, después de un tratamiento que deplete los almacenes de dopamina en las terminales mesoestriatales, hay una más rápida recuperación de dopamina en los estriosomas que en la matriz (Olson et al., 1972; Fuxe, Andersson, Schwarcz, Agnati y Pérez de la Mora, 1979; Fukui, Kariyama, Kashiba, Kato y Kimura, 1986)

Desde un punto de vista ontogenético, los sistemas dirigidos a la matriz y a los estriosomas se desarrollan asincrónicamente, primero las aferencias dopaminérgicas dirigidas a los estriosomas que a la matriz (Olson y Seiger, 1972; Tennyson et al., 1972; Butcher y Hodge, 1976; Graybiel et al., 1981, 1984; Moon-Edley y Herkenham, 1984; Van der Kooy 1984; Gerfen et al., 1987b).

La formación de los estriomas alcanza su pico máximo el día 7 postnatal, en cuanto a su proporción respecto al área estriatal total, a partir del cual disminuye su proporción debido a que el volumen del estriado continua aumentando por algunas semanas más (Lanca et al., 1986).

A pesar de que después de la primera semana postnatal disminuye el número de neuronas por estrioma (Kent et al., 1982), los receptores a opiáceos, que perinatalmente tienen una distribución homogénea, progresivamente adquieren el patrón adulto (Strong, Rehwaldt y Wood, 1986). En contraposición, las neuronas estriatales que se proyectan al mesencéfalo ventral se distribuyen en islas perinatalmente antes de asumir una distribución homogénea en el adulto (Fishell y Van der Kooy, 1984).

Se ha precisado que las conexiones de las regiones caudales del encéfalo, pero no las de la corteza cerebral, son importantes en la definición de los compartimentos de la matriz y estriomas (Lanca et al., 1986).

#### **4.4 HIPOTESIS SOBRE LA HETEROGENEIDAD REGIONAL NEUROQUÍMICA DEL NEOESTRIADO**

Un gran número y diversidad de evidencias neuroquímicas e histoquímicas, señalan la existencia de gradientes para diversas sustancias neurotransmisoras y de diferencias regionales en el metabolismo de las mismas.

Estos hechos, sumados a las diferencias regionales en la

actividad funcional del neoestriado evidenciadas por los diferentes patrones de consumo de glucosa, apoyan la HIPOTESIS SOBRE LA HETEROGENEIDAD REGIONAL NEUROQUIMICA DEL NEOESTRIADO.

#### 4.4.1 CONSUMO DE GLUCOSA

Mediante estudios de incorporación de D-2-deoxiglucosa en las diferentes regiones del neoestriado, se ha podido identificar un patrón normal de utilización de glucosa que señala a la región dorsal del neoestriado como la de mayor de consumo energético, en contraste con la región ventral del neoestriado que presenta la más baja utilización de glucosa (Brown, Wolfson y Feldman, 1987).

En el sentido anteroposterior del neoestriado disminuye progresivamente la utilización de glucosa, encontrándose los índices más bajos en las regiones dorsomediales y subcallosas del neoestriado (Brown et al., 1987).

En todos los casos, pero sobre todo en el estriado dorsal, las áreas de utilización forman "islas" que destacan sobre un fondo de baja utilización de glucosa, y que en esa región se distribuyen formando un arco (Brown et al., 1987).

Después de tratamiento con apomorfina, la región dorsomedial del neoestriado disminuye su utilización de glucosa, aumentando ésta en la región ventral del neoestriado, con un incremento de cinco veces en su área de utilización y extendiéndose 0.8 mm en sentido anteroposterior (Brown et al., 1987).

#### 4.4.2 SISTEMAS PEPTIDÉRGICOS

La somatostatina y el neuropéptido Y se han localizado en las mismas neuronas estriatales no espinosas (Beal, Chatta y Martin, 1986; Chesselet y Graybiel, 1986; Johansson, Hokfelt y Elde, 1984; Kowall, citado por Beal, Masurek y McKee, 1987; Smith y Parent, 1986; Takagi, Somogyi, Somogyi y Smith, 198 ); se ha propuesto que éstas pudieran ser interneuronas medianas tipo III (Dimova, Vaillat y Seite, 1980) que conforman una subpoblación diferente a las colinérgicas (Vincent, Johanssen, Hökfelt, Skirboll y Elde, 1983b).

Las terminales de las neuronas con somatostatina, que son positivas a la (fosfato de nicotinamida-adenín-dinucleótido) (Dimova et al., 1980), muestran NADPH-diaforasa una distribución preferencial en el neostriado ventromedial (Bennet-Clark et al., 1980; Johansson et al., 1984; Kowall, citado por Beal, et al., 1986).

Estos datos inmunocitoquímicos coinciden con estudios realizados mediante radioinmunoensayo que consistentemente señalan mayores concentraciones de somatostatina y neuropeptido Y en los cuadrantes ventromedial y dorsomedial del neostriado, comparados con los cuadrantes ventrolateral y dorsolateral. Aún cuando se aprecian ligeras variaciones rostrocaudales, no hay una tendencia significativa (Beal et al., 1986).

Por otro lado, en humanos la somatostatina y el neuropéptido Y se encuentran distribuidos de manera relativamente homogénea en los planos coronal y anteroposterior, excepto por una tendencia a

incrementar sus concentraciones en la cola del núcleo caudado y en la región posterior del putamen (Beal et al., 1987).

#### 4.4.3 SISTEMAS COLINERGICOS

El neocortículo es heterogéneo en cuanto a los efectos de las drogas colinérgicas (Guyenet, Agid, Javoy, Beaujouan y Rossier, 1977; Neill y Grossman, 1970; Prado-Alcalá, 1985; Scheel-Krüger, 1985; Takano, Kohjimoto, Uchimura y Kamiya, 1980).

La AChE estriatal se origina de una fuente intrínseca y de otra extrínseca. La intrínseca es derivada de las neuronas no espinosas grandes que son positivas a la AChE y a la ChAT (Henderson, 1981; Levey et al., 1983; Parent, Csonka y Etienne, 1984). La AChE está contenida también en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra zona compacta que se proyectan al neocortículo (Henderson, 1981; Lehman y Fibiger, 1979). Al menos el 50% de la AChE estriatal es de origen extrínseco (Lehman y Fibiger, 1979).

Una región colinérgica está menos rostralmente, en la parte dorsomedial del neocortículo (Albanese y Minciacchi, 1983; Beckstead et al., 1979; Fallon y Moore, 1978), donde la dopamina facilita la función de las fibras colinérgicas (Scheel-Krüger, 1985).

Una segunda región colinérgica está en la parte ventromedial, menos rostral, (Albanese y Minciacchi, 1983; Beckstead, 1979; Fallon y Moore, 1978), donde la dopamina suprime la función de las fibras colinérgicas (Scheel-Krüger, 1985) .

Es importante recordar que las áreas pobres en AChE coinciden con las áreas con una gran densidad de receptores opiáceos (Herkenham y Pert, 1981) y aferentes de la corteza prefrontal (Donoghue y Herkenham, 1986), mientras que en la matriz rica en AChE coinciden aferentes del tálamo (Herkenham y Pert, 1981) y de la corteza motora (Donoghue y Herkenham, 1986); además de que las áreas con elevada actividad de AChE tienen una mayor densidad de receptores a dopamina, que los estriomas pobres en AChE y en receptores a dopamina (Loopuijt et al., 1987).

Las evidencias de tipo inmunocitoquímico antes descritas, acerca de la distribución regional de la acetilcolina, difieren de los resultados obtenidos a partir de estudios neuroquímicos, como a continuación se señala.

La actividad de la colina-acetil transferasa, sintetizadora de acetilcolina, es mayor en los niveles rostrales comparados con los niveles caudales del neocórtex y menor en las regiones mediales que en las laterales (Strong y Keibian, 1982).

La captura de colina, de alta afinidad y dependiente de sodio, indicadora de la cantidad de terminales colinérgicas (Yamamura y Snyder, 1972) y de la capacidad funcional de la neurona (Simon et al., 1976), es mayor en la región lateral que en la medial, con un gradiente de disminución rostrocaudal en la región medial (Strong et al., 1986).

Además, la densidad de receptores colinérgicos, de tipo muscarínico, varía en las diferentes regiones estriatales, siendo

mayor en las regiones rostrales que en las caudales, y mayor en las laterales que en las mediales (Strong et al., 1986; Strong et al., 1984a).

#### 4.4.4 SISTEMAS GABAÉRGICOS

El reporte de que algunas fibras nigroestriatales son colaterales de neuronas nigrotalámicas (Deniau, Hammond, Riszky y Feger, 1978), que son predominantemente GABAérgicas, sugiere que las fibras mesoestriatales no dopaminérgicas pueden ser GABAérgicas. Lo que aunado a la existencia de neuronas de proyección estriadonigral y estriadopalidal (Di Chiara et al., 1979; Scheel Krüger, 1986; Scheel-Krüger et al., 1981), y sobre todo de interneuronas GABAérgicas estriatales (McGeer y McGeer, 1975), conforma el sistema GABAérgico estriatal.

Se ha descrito que la región con mayores niveles de GABA está localizada medial y menos rostralmente, en el borde entre el neocestriado y el globo pálido (Albanese y Minciacchi, 1983; Beckstead, 1979; Fallon y Moore, 1978); región donde el GABA es funcionalmente más efectivo (Scheel-Krüger, 1983; Turski, Havemann y Kuschinsky, 1984).

La cuantificación neuroquímica de la actividad de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico, sintetizadora de GABA, muestra un patrón de distribución diferente al de la enzima ChAT. La actividad de la primera tiende a ser mayor en las regiones rostrales y caudales que en las intermedias, aunque es considerablemente mayor en la porción rostral, sobre todo en su

porción lateral (Strong y Keabian, 1982).

En humanos, autoradiográficamente se ha identificado una alta densidad de receptores a benzodiazepinas, marcadores de receptores a GABA, en la región ventral del neocóstriado, con una agrupación en "parches" alineados con áreas tanto ricas como pobres en AChE. De manera interesante, en la región dorsal del estriado, aún cuando hubo una menor densidad de receptores a GABA, los "parches" que formaban podían identificarse fácilmente correspondiendo con los estriosomas (Faull y Villiger, 1986). Este hecho puede tener relación con los reportes que señalan un diferente patrón de interacciones entre GABA y dopamina en las regiones dorsal y ventral del neocóstriado de la rata (Kafetzopoulos, 1988) y con la heterogeneidad en el efecto que produce la activación de los sistemas colinérgicos y dopaminérgicos sobre la respuesta GABAérgica en las diferentes regiones del neocóstriado (Besson, Kemel, Gauchy y Glowinski, 1982; Cools y Jassen, 1976, Herrera-Marschitz y Ungerstedt, 1982; Scheel-Krüger, 1983; Slater y Dickinson, 1982).

#### 4.4.5 SISTEMAS AMINERGICOS

Las neuronas aminérgicas aferentes que terminan en el neocóstriado son de gran importancia fisiológica y farmacológica para la función de los ganglios basales.

Entre éstas, las más predominantes son las neuronas nigroestriatales que contienen dopamina (Beckstead et al., 1979; Dahlström y Fuxe, 1964) y las fibras originadas en el rafé conteniendo serotonina (Dahlström y Fuxe, 1964; Steinbusch,

1981). Una menor proporción de fibras aferentes aminérgicas contienen noradrenalina o histamina, aunque algo de la histamina estriatal puede estar contenida en células cebadas (Schwartz, Pollard y Quach, 1980; Sperk, Hörtnagl, Reither y Hornykiewicz, 1981).

#### 4.4.5.1 SISTEMA DOPAMINERGICO

Estudios de histofluorescencia inducida de catecolaminas e inmunocitoquímicos de tirosina hidroxilasa en el neocestriado de la rata adulta, demuestran que las terminales aferentes dopaminérgicas están difusa y homogéneamente distribuidas, mientras que en el neocestriado fetal y neonatal se organizan en "parches" discretos (Graybiel et al., 1981; Graybiel, 1984).

Las regiones "blanco" más importantes de las aferencias dopaminérgicas al neocestriado se encuentran en la parte más rostral y dorsolateral del mismo (Albanese y Miniciacchi, 1983; Beckstead et al., 1979; Fallon y Moore, 1978), región donde la dopamina tiene un mayor efecto funcional (Ellenbroek, citado por Vrijmoed-De Vries y Cools, 1986)

Aún cuando la amfetamina produce una respuesta uniformemente excitatoria en el neocestriado, de acuerdo con registros multiunitarios (Beal, Domesick y Martin, 1985), en animales inmovilizados pueden registrarse efectos excitatorios o inhibitorios con registros unitarios (Johansson et al., 1984; Kowall citado por Beal, et al., 1987). El tipo de respuesta

parece ser dependiente de la dosis y específico para cada región del neocóstriado (Ferrier, Cross, Johnson, Roberts y Crow, 1983).

Típicamente, bajas dosis de anfetamina inhiben las neuronas de la región dorsomedial del neocóstriado y excitan a las de la región ventromedial del mismo. Dosis mayores tienen el efecto opuesto en dichas áreas (Ferrier et al., 1983).

Mediante determinaciones bioquímicas se ha demostrado que existe un gradiente de dopamina en el neocóstriado, con altos niveles en el área rostradorsal y los niveles más bajos en la región ventrocaudal (Widmann y Sperk, 1986, Strong, Samorajski y Gottesfeld, 1982).

Congruentemente con este dato, se ha determinado que los sitios de captura de dopamina por sus correspondientes terminales sinápticas, son más abundantes en el neocóstriado rostral que en el caudal, sin que haya diferencias en las constantes de afinidad para el transporte de la dopamina (Strong et al., 1984a).

Adicionalmente, la determinación bioquímica de la actividad de la tirosina hidroxilasa, enzima limitante de la síntesis de dopamina, ha demostrado que ésta es mayor en las regiones rostrales del neocóstriado cuando se le compara con las caudales (Strong, Samorajski y Gottesfeld, 1984b).

Sin embargo, estudios inmunocitoquímicos en las mismas regiones señalan que la distribución de la tirosina hidroxilasa tiene una distribución difusa y homogénea sin preferencia por algún compartimento estriatal (Graybiel, 1984; Olsen et al.,

La inhibición farmacológica de la tirosina hidroxilasa es capaz de evidenciar "islas" fluorescentes de catecolaminas en el neocortículo de la rata adulta, mediante técnicas de histofluorescencia inducida (Olson et al., 1972), lo que indica que el neocortículo puede poseer al menos dos tipos de terminales dopaminérgicas, unas sensibles y otras relativamente insensibles a inhibidores de la tirosina hidroxilasa; hipótesis que puede ser apoyada por los resultados similares obtenidos a partir de experimentos realizados con fármacos depletos de catecolaminas, como la reserpina y la anfetamina (Fukui, et al., 1986).

Los estudios realizados para determinar la densidad de receptores de dopamina en el neocortículo corroboran la predominancia de la actividad dopaminérgica en las regiones rostrales (Strong et al., 1984a), además de una mayor densidad en las regiones laterales que en las mediales de esta estructura nerviosa (Loopuijt et al., 1987).

Interesantemente, a partir de la cuantificación de receptores D-2 a dopamina en el neocortículo de la rata adulta, se ha identificado que el lado izquierdo tiene un 23% más de ellos que el del lado derecho, lo que demuestra una lateralización significativa (Schneider, Randell, Murphy y Coons, 1982).

La distribución de las aminas sugiere un papel preferencial de la dopamina en el cortejo dorsal y rostral y de la serotonina en el ventral y caudal (Graybiel y Ragsdale, 1983; Heimer, Switzer y Van Hoesen, 1982; Kelley y Domesick, 1982).

#### 4.4.5.2 SISTEMA SEROTONINERGICO

Hay congruencia entre las evidencias bioquímicas y anatómicas (Azmitia y Segal, 1978; Bobillier, Petitjean, Salvert, Ligier y Seguin, 1975; Bobillier, Seguin, Petitjean, Salvert y Touret, 1976; Jacobs, Foote y Bloom, 1978; Kellar, Brown, Madrid y Bernstein, 1977; Lorens. y Guldberg, 1974; Moore, Malaris y Jones, 1978) que indican que los cuerpos de las células nerviosas que dan lugar a la inervación serotonérgica del neocortículo, en su mayoría están localizadas en el núcleo del rafe dorsal, también conocido como grupo celular B-7 de acuerdo a la nomenclatura de Dahlström y Fuxe, 1964 (Calas, Besson, Gauchy, Alonso y Glowinski, 1976).

La densidad de inervación serotonérgica en el neocortículo es de 2.6 millones de varicosidades en promedio por  $\text{mm}^3$ , cifra cuarenta veces menor que para la dopamina, la cual es de  $10^8$  por  $\text{mm}^3$  (Doucet, Descarries y García, 1986).

La red de fibras serotonérgicas en el neocortículo es de dos a tres veces más densa en las regiones ventrales que en las dorsales, con un ligero incremento de densidad en sentido rostrocaudal (Soghomonian et al., 1987).

La inervación serotonérgica del neocortículo es marcadamente heterogénea, con zonas restringidas de muy alta densidad en las regiones ventrales, particularmente en la ventromedial y ventrolateral caudal, con la menor densidad en la región dorsomedial a cualquiera de sus niveles rostrocaudales (Soghomonian et al., 1987).

No hay evidencias de que las terminales serotoninérgicas tengan un patrón de compartimentalización, como ha sido descrito para otros elementos neuronales en el neocórtex (Graybiel y Ragsdale, 1983)

En homogenados de neocórtex se han cuantificado los sitios de captura de serotonina en las terminales sinápticas, corroborándose el patrón de heterogeneidad regional descrito, con valores más elevados en la región ventral que en la dorsal, y en la rostral que en la caudal (Ternaux, Héry, Bourguin, Adrien y Glowinski, 1977).

Por otro lado, se ha reportado que los niveles de receptores serotoninérgicos tipo S1 y S2, se encuentran a través de la mayoría de las regiones del neocórtex, con la particularidad de que los receptores S2 tienen muy bajas concentraciones en la región rostral del neocórtex (Pazos y Palacios, 1985; Pazos Cortés y Palacios, 1985) con una preferencia en la región caudal del mismo (Altar, Boyar y Marien, 1986).

En síntesis, puede apreciarse una complementariedad en la distribución de terminales serotoninérgicas y dopaminérgicas en los ejes rostrocaudal (Tassin, Cheramy, Blanc, Thierry y Glowinski, 1976) y dorsoventral a mediolateral (Doucet et al., 1986).

A este respecto, la cuantificación de los metabolitos de las aminas y de sus proporciones molares, sugieren que hay un recambio considerablemente más rápido para la serotonina que para la dopamina (Widmann y Sperk, 1986).

#### **4.4.5.3 SISTEMA NORADRENERGICO**

Aun cuando la distribución de la noradrenalina en el neocórtex es más homogénea que en el caso de la dopamina, se identifican niveles significativamente mayores de esta amina en las regiones rostrales, comparado con las regiones caudales (Strong et al., 1982); con un gradiente de incremento de las áreas rostrales y dorsales a las caudales y ventrales de la estructura (Widmann y Sperk, 1986). Un patrón muy similar al de la serotonina.

#### **4.4.5.4 SISTEMA HISTAMINERGICO**

La histamina se distribuye uniformemente en el neocórtex, sin un patrón definido (Widmann y Sperk, 1986).

### **4.5 HIPOTESIS SOBRE LA ESPECIALIZACION REGIONAL DE FUNCIONES CONDUCTUALES**

El estudio inicial de los efectos de las lesiones regionales sobre el aprendizaje por discriminación (Divac, 1971; Divac, Markowitch, Pritzel, 1978; Divac et al., 1967; Dunnet e Iversen, 1981; Oberg y Divac, 1975), apoyó la formulación de una HIPOTESIS DE ESPECIALIZACION REGIONAL DE FUNCIONES CONDUCTUALES EN EL NEOESTRIADO (Divac, 1972; Iversen, 1984; Rosvold, 1972).

Complementariamente, otros autores han postulado la hipótesis de un sistema del lóbulo frontal cognitivo que une las regiones mediales de la corteza frontal y el neocórtex rostral (Beckstead, 1979; Divac y Diemer, 1980; Domesik, 1969; Leonard,

1969), y que media selectivamente la ejecución de tareas espaciales (Divac, 1971, Divac et al., 1978; Dunnet e Iversen, 1981; Oberg y Divac, 1975).

Aún más, se ha demostrado que el sistema dopaminérgico mesoestriatal ejerce una profunda influencia sobre el neostriado, afectando tanto los aspectos motores como los motivacionales de la conducta (Hornykiewicz, 1966; Stevens, 1973; Penny y Young 1983; Fibiger y Phillips, 1986).

La categorización de sistemas dopaminérgicos mesolímbico y nigroestriatal separados, sirve a un propósito útil en el intento de determinar la manera en que estos sistemas regulan la conducta.

El sistema nigroestriado está, al menos en parte, claramente relacionado con funciones motoras, como es evidenciado por los característicos desórdenes del movimiento asociados con su degeneración en la enfermedad de Parkinson (Hornykiewicz, 1966)

El sistema dopaminérgico mesocorticolímbico inerva el neostriado ventral, la corteza y las áreas límbicas, y se piensa que esta relacionado con los estados de ánimo (Heimer y Wilson 1975; Nauta, Smith, Faull y Domesick, 1978; Fibiger, 1984; Fibiger y Phillips, 1986). La disfunción de este sistema ha sido hipotetizada como subyacente a la etiología de la esquizofrenia y la depresión (Stevens, 1973). Numerosos estudios conductuales han sugerido que las vías dopaminérgicas mesolímbicas son sustratos para la motivación y la recompensa (Fibiger, 1984; Fibiger y Phillips, 1986). La manipulación farmacológica apunta a la

interrelación de los efectos dopaminérgicos sobre el movimiento y los estados de ánimo (Creese, 1983; Penny y Young, 1983).

En general, se ha propuesto que las funciones motoras y motivacionales del neostriado pueden ser llevadas a cabo por sus regiones dorsal y ventral, respectivamente (Heimer y Wilson, 1975; Nauta et al., 1978; Kelley et al., 1982).

La disociación funcional de las regiones estriatales también se manifiesta en otros paradigmas conductuales, tales como: modulación de la presión sanguínea (Pazo y Medina, 1983), conducta consumatoria (Neill y Linn, 1975), conducta de evitación activa (Neill y Grossman, 1970), y en general una serie de conductas condicionadas (Dunnet e Iversen, 1981; Neill y Grossman, 1970; Oberg y Divac, 1975) y no condicionadas (Neill y Linn, 1975; Neill, Boggan y Grossman, 1974).

Estas hipótesis generales sobre la especialización regional del neostriado, en cuanto a la organización de ciertas conductas, se fortalecen adicionalmente con los datos obtenidos a partir de estudios sobre las modificaciones de la conducta producidos por procedimientos fisiológicos, farmacológicos o de lesión estructural.

#### **4.5.1 ESTUDIOS FISIOLÓGICOS**

En primates, hay una organización sensoromotora somatotópica en el neostriado lateral y en el putamen, (Alexander y Delong, 1985; Crutcher y Delong, 1984). Los movimientos de las extremidades superiores están representados

dorsolateralmente, y los orofaciales ventrolateralmente. Al ser estimulado el neocestriado dorsomedial no se producen respuestas motoras, y sólo muy poca respuesta de sus neuronas ante estímulos somáticos o movimientos.

Recientemente, se han proporcionado evidencias electrofisiológicas de una proyección sensorial al neocestriado de la rata, somatotópicamente organizada (Richards y Taylor, 1982).

Específicamente, la estimulación orofacial y de las extremidades anteriores activaron las neuronas del neocestriado rostral, mientras que la estimulación de las extremidades posteriores activaron a las del neocestriado caudal (Richards, y Taylor 1982).

Estos hallazgos sugieren que la cola del neocestriado es definitivamente importante en el control sensoromotor de las extremidades posteriores. En general, el neocestriado lateral tiene neuronas que responden al movimiento (Beal et al., 1987).

#### 4.5.2 ESTUDIOS FARMACOLOGICOS

La inyección de atropina, un antagonista colinérgico, en el neocestriado rostródorsal produce amnesia retrógrada en la adquisición de un aprendizaje de alternación espacial mientras que el mismo tratamiento en otras regiones no modifican dicha conducta (Prado-Alcalá, Bermúdez-Rattoni, Velázquez-Martínez y Bacha, 1978).

La dopamina inyectada en la región dorsal del neocestriado

potencia las conductas en curso, dirigidas contralateralmente, sin producir asimetría ni actividad rotacional; en contraste, este efecto no se provoca después de su inyección en la región dorsal (Joyce, Davis y Van Hartesveldt, 1981).

La inyección de muscimol, un agonista del GABA, en el neoestriado dorsal induce asimetría contralateral, mientras que su inyección en la región ventral provoca asimetría ipsilateral (Kafetzopoulos, 1988). A este respecto, otros autores han encontrado que la inyección de agonistas de GABA en la región ventral del neoestriado produce asimetría postural, inicialmente ipsilateral y posteriormente contralateral sin rotación en ninguna otra región del neoestriado se produce dicho efecto (Schell-Krüger, 1986).

Otros estudios han demostrado que la inyección de muscimol en el neoestriado dorsal, de ratas pretratadas con anfetamina produce ligera rotación ipsilateral, mientras que su inyección en la región ventral induce rotación ipsilateral seguida de ligera rotación contralateral. Estas preferencias de rotación se potencian con el pretratamiento con anfetamina (Kafetzopoulos, 1988).

La inyección de picrotoxina, un antagonista de GABA, en el neoestriado ventral, pero no en el dorsal, provoca una intensa rotación contralateral, la cual es abolida por el pretratamiento con anfetamina (Kafetzopoulos, 1988)

Estos últimos estudios demuestran que las diferencias en el efecto producido por las inyecciones ventrales y dorsales de

muscimol, sólo se observan después del tratamiento con anfetamina; y por lo cual puede considerarse que existe un patrón diferente de interacciones entre el GABA y la dopamina en el neocórtex ventral respecto al dorsal (Kafetzopoulos, 1988).

Estudios sobre diferenciación regional del estriado en relación al proceso de memoria de largo plazo muestran que al interferir con la actividad colinérgica de la región anterior de esta estructura se produce amnesia, no así cuando se bloquea la posterior (Prado-Alcalá et al., 1980a). Efectos opuestos se encuentran cuando se bloquea la actividad GABAérgica (Salado-Castillo, 1988). Asimismo, cuando se aplica 5-hidroxitriptamina (5HT) en la regiones postero-dorsal y postero-ventral se produce un efecto amnésico (Rubio, Ruiloba y Prado-Alcalá, 1988).

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPOTESIS

#### 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

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

Se ha demostrado que el bloqueo reversible del estriado provocado por la aplicación de anestésicos y de KCl 3M produce déficits en la adquisición y mantenimiento de respuestas instrumentales (Brust-Carmona et al., 1971; Prado-Alcalá et al., 1973).

Existen datos que demuestran que la actividad colinérgica del estriado depende de una densa población de interneuronas colinérgicas (McGeer et al., 1971).

Se ha visto que existe un proceso de consolidación de la memoria de corto a largo plazo, que se lleva a cabo dentro de los 15 minutos siguientes a la experiencia de aprendizaje y que depende de la actividad colinérgica del cuerpo estriado (Prado-Alcalá et al., 1981). Sin embargo el bloqueo colinérgico produce diferentes grados de deficiencia en el aprendizaje de prevención pasiva de acuerdo a la región estudiada, produciéndose un deterioro más marcado de la respuesta cuando el bloqueo se induce

en la región anterior con respecto a la posterior y ocurriendo lo contrario cuando el aprendizaje es de una tarea de prevención activa (Prado-Alcalá et al., 1980a).

Hasta aquí podemos concluir que la integridad del estriado es esencial para la adquisición y mantenimiento de respuestas instrumentales y que cada región del estriado parece estar involucrada en diferentes funciones.

Basándonos en las consideraciones anteriores y con el propósito de contribuir con un análisis más fino del sistema colinérgico del estriado en relación al proceso de memoria de largo plazo, específicamente sobre el aprendizaje de una respuesta de prevención pasiva, se planteó el presente experimento.

## **2. HIPOTESIS**

La aplicación del bloqueador colinérgico atropina en siete regiones diferentes del estriado producirá diferentes grados de amnesia retrógrada en una tarea de prevención pasiva.

#### IV. MATERIAL Y METODOS

##### 1. SUJETOS

Se utilizaron 200 ratas machos de la cepa Wistar de 250 a 350 gramos de peso. Todas las ratas fueron mantenidas individualmente en cajas de acrílico transparente con acceso libre a agua y comida, bajo condiciones de iluminación constante.

##### 2. CIRUGIA

Con excepción de un grupo, los sujetos se sometieron a una intervención quirúrgica; se anestesió cada animal utilizando una dosis de pentobarbital sódico inyectado intraperitonealmente (40 mg/kg) disuelto en solución salina isotónica, que contenía sulfato de atropina (0.2 mg/ml) para evitar secreciones de la vía respiratoria.

Una vez estando anestesiado, se le rasuró la piel del cráneo y se fijó en el aparato estereotáxico. Se limpió esta zona con sustancias antisépticas y se procedió a efectuar una incisión de 1.5 cm de largo en sentido anteroposterior en la parte media de la piel que cubre al cráneo. Se procedió a levantar el tejido perióstico para hacer un orificio a través del cual se introdujo una cánula de doble pared.

Las cánulas fueron fabricadas con dos agujas. La pared interna estaba formada por tubo de aguja dental # 27 y la pared externa por tubo de aguja hipodérmica # 21. La aguja dental se introdujo en la aguja hipodérmica y se cortaron a una longitud de

12 mm. La colocación de las cánulas se llevó a cabo tomando como guía el atlas estereotaxico de König y Klippel (1963), siguiendo las siguientes coordenadas:

neocstriado antero-dorso-medial (ADM): anterior (A) = bregma, lateral (L) = 2.3, altura (H) = 3.5;

neocstriado antero-dorso-lateral (ADL): A = bregma, L = 3.6, H = 4.0;

neocstriado antero-ventro-medial (AVM): A = bregma, L = 2.3, H = 5.5;

neocstriado antero-ventro-lateral (AVL): A = bregma, L = 3.7, H = 5.5;

neocstriado postero-dorso-lateral (PDL): posterior (P) = 0.8, L = 4.5, H = 3.5.

neocstriado postero-dorso-lateral (PDL): P = 0.8, L = 4.2, H = 4.0.

neocstriado postero-ventral (PV): P = 0.8, L = 4.5, H = 5.8.

El límite entre las regiones anteriores y posteriores fue definida en un trabajo previo (Prado-Alcalá, Maldonado y Vázquez-Nin, 1979) y corresponde al plano en el nivel coronal A-P = 7020 um del atlas de König y Klippel, 1963. Para cualquier nivel antero-posterior, el límite medial-lateral fue tomado como la mitad de la distancia entre los bordes más mediales y los bordes más laterales del neocstriado; asimismo, el límite dorsal-ventral

fue definido como la línea horizontal que queda a la mitad entre los bordes más dorsales y los bordes más ventrales del neocestriado (Figura 4).

Se realizaron además dos perforaciones en la región posterior del hueso parietal con el objeto de colocar 2 tornillos. Estos sirvieron para anclar las cánulas con cemento acrílico. Para disminuir la probabilidad de ocurrencia de infecciones postoperatorias, se inyectaron .25 cc de benzetacil (i.p. 30,000 U).

Al finalizar la intervención quirúrgica las ratas se colocaron en sus jaulas individuales con libre acceso a comida y agua permaneciendo así durante cinco días con el fin de permitir su recuperación antes de iniciar el entrenamiento en la tarea de prevención pasiva.

### 3. APARATOS

El entrenamiento y la prueba de retención de la tarea se efectuó en una cámara de prevención que consta de dos compartimientos de la misma medida (30 X 30 X 30 cm): uno de seguridad (CS) separado por una puerta deslizante del otro compartimiento, de castigo (CC). Las tapas de cada compartimiento y la puerta deslizante están hechas de acrílico transparente color naranja. El CS tiene barras de aluminio paralelas en el piso (6 mm de diámetro), separadas 1.5 cm entre una y otra, este compartimiento se encuentra iluminado con un foco de 10 watts que se encuentra en el centro de su tapa de acrílico. El

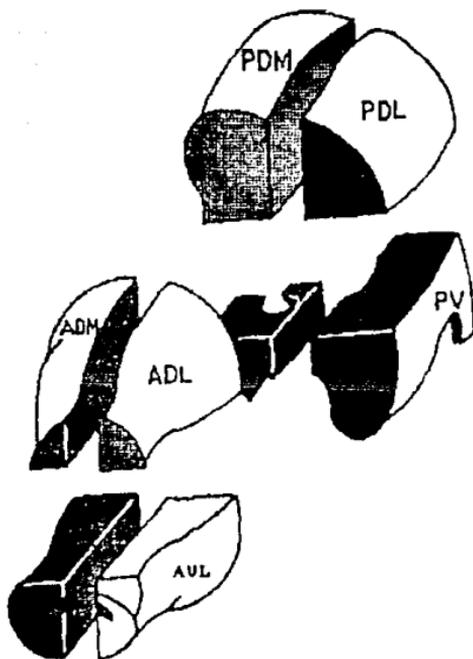


FIGURA 4

Representación tridimensional del neocórtex de la rata, dividido en las siguientes regiones: ADM, antero-dorso-medial; ADL, antero-dorso-lateral; AVM, antero-ventro-medial; AVL, antero-ventro-lateral; PDM, postero-dorso-medial; PDL, postero-dorso-lateral; PV, postero-ventral. (Tomado de Prado-Alcalá, 1982).

compartimiento de castigo esta formado por dos laminas de acero inoxidable con una separación en el piso de 1.5 cm entre ellas; cada lámina esta doblada formando las paredes laterales del compartimiento en forma de V, y estan conectadas a un estimulador de corriente directa y constante, conectado en serie con un generador de pulsos (LVE/BRS, modelo PG-901). Con la ayuda de un sistema de programación electromecánica se permite la aplicación sistemática del choque eléctrico así como la medición de latencias. La cámara de condicionamiento estuvo dentro de un cuarto sónico amortiguado (Figura 5).

#### 4. ENTRENAMIENTO O ADQUISICION

El entrenamiento y la prueba de retención de la tarea se realizaron en dos sesiones:

Sesión de Adquisición (SA). En esta primera sesión se introdujo al sujeto al CS y 10 segundos más tarde se abrió la puerta que divide a ambos compartimentos, permitiendo al sujeto pasar al CC. Una vez que el animal pasó las cuatro patas a este compartimento se cerró la puerta y se aplicó un choque nociceptivo de 0.3 mA. Después de cinco segundos y manteniendo el choque, se abrió la puerta, permitiendo escapar al sujeto hacia el compartimiento de seguridad, cerrando nuevamente la puerta. Se inactivó el choque y 30 segundos después se regresó al animal a su jaula individual, dándose por terminada la sesión. Se midió la latencia entre el momento que se abrió la puerta por primera vez y el momento en que el sujeto entró con las cuatro patas al CC, y también la latencia de escape al choque.

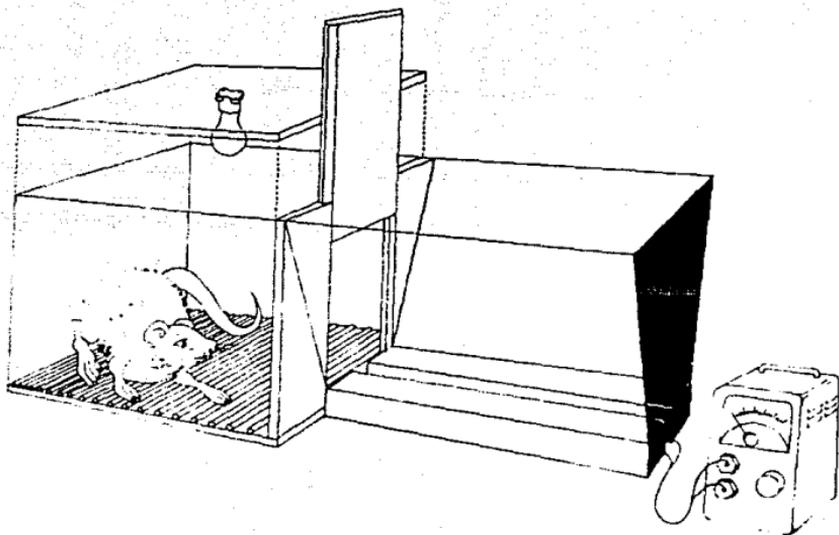


FIGURA 5

Esquema que representa la cámara de condicionamiento de prevención pasiva. El compartimento de seguridad se encuentra en el lado izquierdo del esquema.

Sesión de Retención (SR). Veinticuatro horas después de la SA se realizó un prueba de retención: se introdujo al sujeto en el CS, a los 10 segundos se abrió la puerta y se midió el tiempo que tardó en pasar el animal, con las cuatro patas, al CC, y sin aplicar el choque nociceptivo se le regresó a su jaula. Si transcurrían 600 segundos sin que el sujeto pasara al compartimiento de castigo se daba por terminada la sesión y se le regresaba a su jaula.

## 5. MICROINYECCION

La microinyección se llevo a cabo con una bomba de perfusión lenta marca SAGE modelo 355, acoplada a una microjeringa Hamilton de 50 ul, conectada a través de un tubo de polietileno calibre PE-20 a un inyector de la misma longitud y diámetro que la cánula interna, que sirvió como tapón en la implantación realizada en el animal.

## 6. TRATAMIENTOS

El sulfato de atropina (Sigma) utilizado se diluyó en solución salina isotónica (60 ug/ul) y todas la microinyecciones fueron realizadas dos minutos después de la SA (excepto un grupo control (AVL) tratado con sulfato de atropina media hora después de la sesión de adquisición) a razón de 1 ug/ul durante un minuto. Hubo un grupo control que se dividió a su vez en dos subgrupos: uno que recibió 1 ul de NaCl con una osmolaridad mayor (582.0 mOs) y otro con una osmolaridad menor (446.4 mOs) que la dilución de atropina con solución salina (461.6 mOs) en la

región del neocortículo AVL. Al terminar la microinyección, se mantuvo durante otro minuto el inyector en la cánula para permitir una mejor difusión de la solución.

## 7. GRUPOS

En los animales de los grupos experimentales se implantó una cánula en una de las siete áreas diferentes del neocortículo descritas anteriormente (ADM, ADL, AVM, AVL, PDM, PDL y PV) cada una de ellas recibió una microinyección unilateral de sulfato de atropina. Se establecieron cuatro grupos control: el primero se dividió en dos subgrupos, uno de los cuales recibió una microinyección unilateral de solución salina de mayor osmolaridad, y el otro una inyección unilateral de solución salina de menor osmolaridad que la dilución usada para el sulfato de atropina utilizada en otros grupos, en la región del neocortículo donde más se deterioró la respuesta (AVL). En la misma región se microinyectó con sulfato de atropina otro grupo media hora después de la SA, para dilucidar que ninguno de los efectos de la memoria fuesen debidos a efectos proactivos de la droga (e.g., interferencia locomotora). Para comprobar que los efectos del bloqueo colinérgico eran específicos para las áreas tratadas del neocortículo, un tercer grupo fue microinyectado con sulfato de atropina en el globo pálido, y el cuarto grupo estuvo constituido por sujetos íntegros, que no recibieron ningún tratamiento.

En los 10 grupos, las implantaciones fueron unilaterales, de tal forma que la mitad de los sujetos de cada grupo fueron

inyectados en el hemisferio derecho, mientras que la otra mitad lo fue en el hemisferio izquierdo (Tabla I).

## 8. HISTOLOGIA

Al finalizar los experimentos todos los sujetos sometidos a la implantación de cánulas fueron sacrificados con una sobredosis de pentobarbital sódico, luego se les perfundi6 intracardiamente con solución salina isotónica y posteriormente se inyect6 por la misma vía formaldehido al 10%. Una vez fijado el cerebro se hicieron cortes histol6gicos por congelamiento de 100  $\mu$ m de grosor, para luego teñirlos con la técnica de Nissl y poder así determinar la localización de la punta de las cánulas.

## 9. ANALISIS ESTADISTICO

La naturaleza de la variable dependiente de interés (retención) no puede seguir una distribución normal, ya que se eligió un nivel de corte arbitrario (600 segundos). Por lo tanto no es recomendable utilizar herramientas paramétricas, por lo que para determinar si existían diferencias entre todos los grupos se aplicó un análisis de varianza no paramétrico (método de Kruskal-Wallis), ya que se trataban de grupos independientes. Esta prueba se aplicó tanto para las latencias de adquisición, de escape y para lo que hemos denominado deltas que se refieren a los valores que se obtienen de la diferencia entre la retención y la adquisición. Esta última medida representa el grado de retención de la tarea, ya que al restar la latencia obtenida durante la sesión de retención a la de la sesión de adquisición,

TABLA I

GRUPOS	COORDENADAS			TRATAMIENTO
	A-P	L	H	
INTEGROS				Ninguno
AVL	bregma	3.7	5.5	60 ug Atropina
AVM	bregma	2.3	5.5	60 ug Atropina
ADL	bregma	3.6	4.0	60 ug Atropina
ADM	bregma	2.3	3.5	60 ug Atropina
PDL	0.8	4.2	4.0	60 ug Atropina
PDM	0.8	4.5	3.5	60 ug Atropina
PV	0.8	4.5	5.8	60 ug Atropina
AVL	bregma	3.7	5.5	NaCl
AVL	bregma	3.7	5.5	60 ug Atropina + 30 min
GP	0.6	2.6	0.0	60 ug Atropina

En esta Tabla se definen las siete regiones estriatales que conforman a los grupos estudiados, así como los diferentes grupos controles. Abreviaciones: A-P, antero-posterior; L, lateral; H, altura; GP, globo pálido. Todos los tratamientos se aplicaron 2 minutos después de la sesión de entrenamiento, excepto para un grupo implantado en la región AVL, que fué microinyectado con atropina 30 minutos después del entrenamiento (60 ug Atropina + 30 min).

se descartan las latencias que reflejan la actividad motora natural de los sujetos.

Cuando se encontraron diferencias significativas con el análisis de varianza, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para determinar entre qué pares de grupos estaban las diferencias. Si los valores de probabilidad asociados a la prueba U eran iguales o menores a 0.05 se consideró que en esos casos la diferencia era significativa.

## V. RESULTADOS

### 1. ANALISIS HISTOLOGICO

El análisis histológico consistió en observar la ubicación de las puntas de las cánulas en los cortes realizados. En el reporte que se presenta a continuación, se incluye unicamente la información de los casos en los cuales las puntas de las cánulas quedaron alojadas en las regiones descritas en la sección de Material y Método que corresponden a las distintas áreas en que se dividió el neostriado y al grupo estudiado en globo pálido. Se descartaron aquellas ratas cuyas cánulas no estaban en el sitio adecuado y aquellas en las cuales se presentó algún problema técnico. En las Figuras 6, 7 y 8-A y 8-B se representan, esquemáticamente, las regiones en las que se aplicaron las microinyecciones, y en la Tabla II se reporta el número final de animales en cada grupo.

### 2. RESULTADOS CONDUCTUALES

En todos los casos que se mencionan a continuación, solamente se presentan los resultados en los que se encontraron diferencias significativas entre los grupos, obviándonos así la descripción de los casos en los que no se encontraron dichas diferencias.

A continuación, se hará una presentación de los resultados obtenidos durante la sesión de adquisición (latencias de adquisición y de escape) y durante la sesión de retención

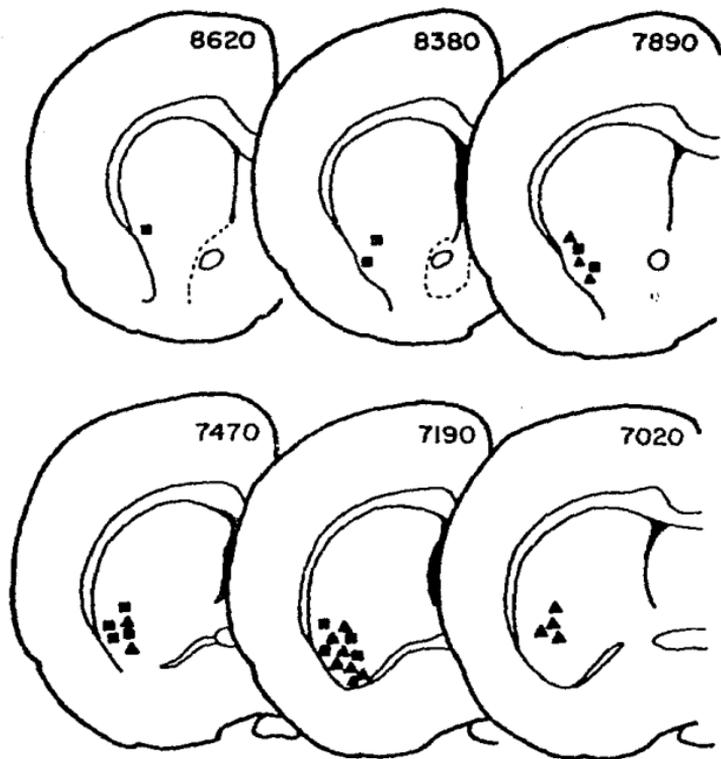


FIGURA 6

Representación esquemática de la localización de las puntas de las cánulas, en la región antero-ventro-lateral, en sujetos controles tratados con atropina (60 ug/1ul), 30 minutos después de la sesión de adquisición (■), y tratados con solución salina isotónica (1ul), 2 minutos después de la sesión de adquisición (▲).

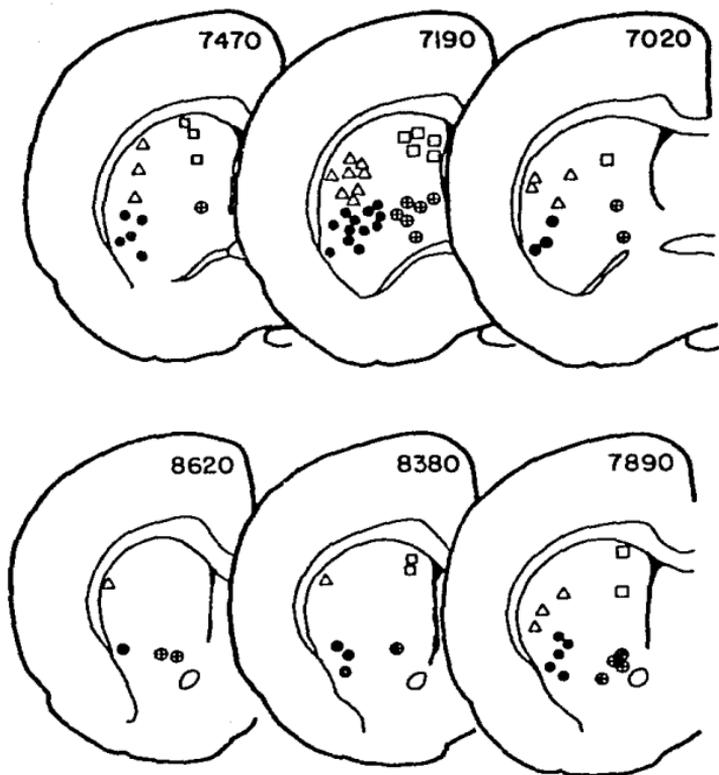


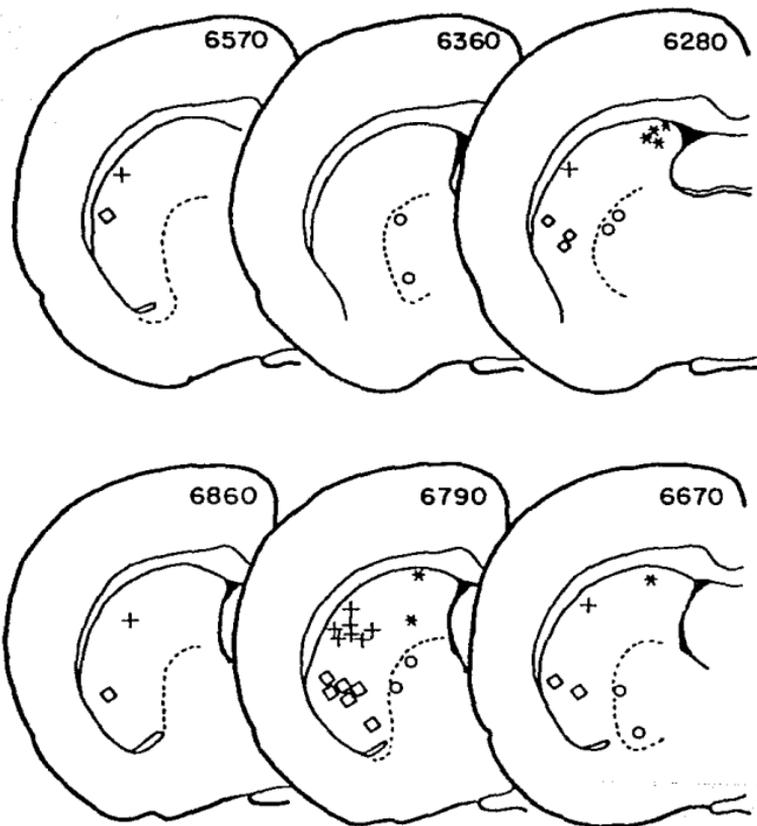
FIGURA 7

Representación esquemática de la localización de las puntas de las cánulas, en las regiones anteriores del estriado, en sujetos experimentales tratados con atropina (60 ug/1ul), 2 minutos después de la sesión de adquisición. ADL ( $\Delta$ ), AVL ( $\bullet$ ), AVM ( $\oplus$ ) y ADM ( $\square$ ).

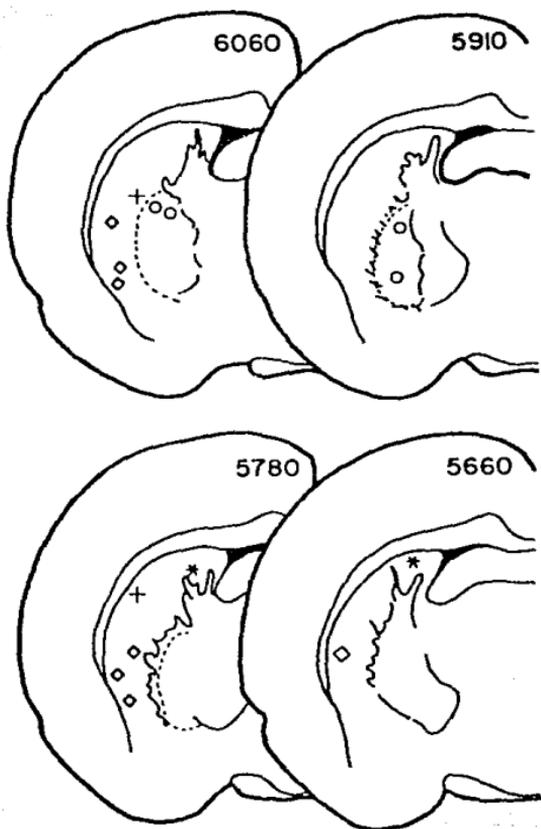
**FIGURAS A y B**

Representación esquemática de la localización de las puntas de las cánulas, en las regiones posteriores del estriado y en el globo pálido, en sujetos experimentales y controles, respectivamente, tratados con atropina (60 ug/1ul), 2 minutos después de la sesión de adquisición. PDL (+), PV (◇), PDM (✕) y GP (○).

A



**B**



(deltas) en tres niveles de análisis progresivamente más gruesos, (las regiones estriatales se refieren a aquellas en las que se inyectó atropina, excepto en aquellos casos en los que se indique otro tratamiento):

a. El primer nivel representa el análisis de resultados que permitirán determinar si la hipótesis de trabajo propuesta es o no es rechazada. Para esto, se tomó cada región individual (PDM, PDL, ADL, PV, AVM, ADM y AVL) y se comparó con cada uno de los grupos controles (íntegro, AVL-NaCl, AVL+30 min y GP).

b. En el segundo nivel, se agruparon varias regiones del estriado, que se compararon entre sí y con el grupo íntegro:

- comparación entre todas las regiones del neoestriado anterior, las del posterior y el grupo íntegro.

- comparación entre todas las regiones del neoestriado dorsal, las del ventral y el grupo íntegro.

- comparación entre todas las regiones del neoestriado lateral, las del medial y el grupo íntegro.

c. en el último nivel, se presenta la comparación de todas las regiones neoestriatales (ADL, ADM, AVL, AVM, PDM, PDL y PV) constituidas en un solo grupo contra el grupo de ratas íntegras.

## 2.1 SESIONES DE ADQUISICION Y ESCAPE

Cuando se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis, o en su caso prueba de U de Mann-Whitney, no se encontraron diferencias significativas en las latencias en cada uno de los diferentes

niveles de análisis, tanto durante la sesión de entrenamiento o adquisición (Md grupal = 13.60; rango de medianas de 8.75 a 17.90) como tampoco en las latencias de escape (Md grupal = 2.90; rango de medianas de 1.70 a 3.10)

## 2.2 SESION DE RETENCION

Como se expresó en la sección de Método, y dado que no se encontraron diferencias significativas en las latencias entre los grupos durante la sesión de adquisición, se utilizó como medida de retención para cada sujeto la diferencia entre la latencia de la sesión de retención menos la de la sesión de adquisición, a lo que denominamos deltas. La latencia resultante refleja la capacidad de memoria de los animales.

En el primer nivel análisis, el análisis de varianza demostró que los grupos se comportaron en forma estadísticamente diferente ( $H = 29.1340$ , g.l. = 10,  $P = 0.0012$ ).

Con el fin de hacer una exposición más clara de los resultados obtenidos en este primer nivel de análisis, no se especificarán los valores de la prueba U ni los niveles de significancia que se obtuvieron; solamente se reportará si hubo o no diferencias. Solamente haremos mención de que al comparar las ejecuciones entre los grupos inyectados con solución salina hiposmolar o hiperosmolar, con respecto a la osmolaridad de la solución de atropina que se empleó, no se encontraron diferencias significativas. Por esta razón, los datos de estos grupos se combinaron para formar un solo grupo. Los valores exactos de U y

de P se presentan en la Tabla II.

Al comparar la ejecución de los grupos controles entre sí, se encontró que no difieren entre ellos. Por otro lado, la comparación entre cada posible par de grupos experimentales puso de manifiesto que el grupo AVL difirió con respecto al ADL, PDL y PDM; el grupo ADM difirió de los grupos PDL y PDM; el grupo PV difirió de PDL.

Por último, la comparación entre cada uno de los grupos experimentales y cada uno de los principales grupos controles (íntegros e inyectados con NaCl en la región AVL), demostró que estos dos últimos difieren de cada uno de los experimentales, con excepción de los grupos PDL y PDM (Figura 9; ver apéndice 1).

El diseño experimental que se programó para este estudio, permitió hacer otro interesante análisis acerca de la fisiología del neoestriado. Aproximadamente en la mitad de los sujetos de cada grupo sometido al procedimiento quirúrgico, la implantación de cánulas se realizó en el hemisferio izquierdo, mientras que en la otra mitad se realizó en el derecho.

Cuando se compararon los efectos de las inyecciones aplicadas en las diferentes regiones del hemisferio derecho con respecto a las mismas regiones del hemisferio izquierdo (tanto en los grupos controles como en los experimentales), no se encontraron diferencias significativas en la capacidad de retención de la tarea de prevención pasiva, con excepción de la región PV ( $U = 20.00$ ,  $P = 0.0140$ ). En este caso, el efecto amnésico mayor se encontró en el lado derecho.

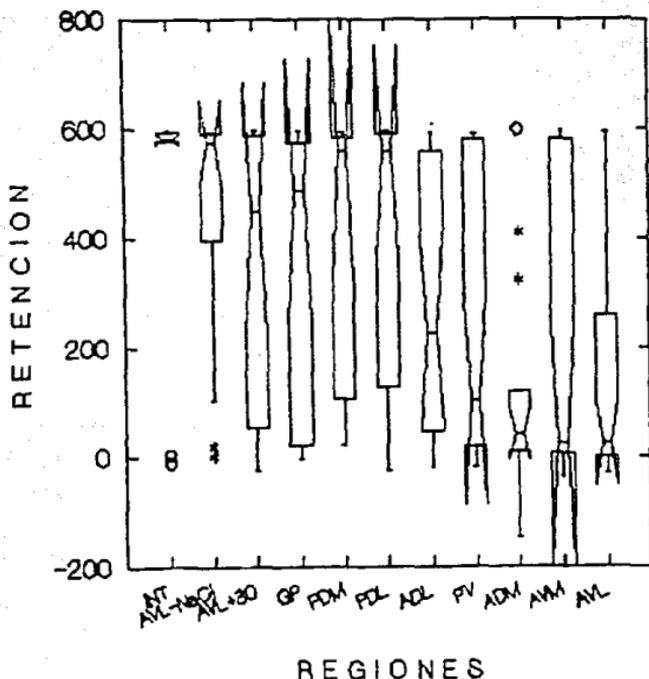


FIGURA 9

La ordenada representa la mediana de las deltas obtenidas en el primer nivel de análisis, en el que se compararon entre sí todos los grupos controles y experimentales. INT, integros; AVL, antero-ventro-lateral; GP, globo pálido; PDM, postero-dorso-medial; PDL, postero-dorso-lateral; ADL, antero-dorso-lateral; PV, postero-ventral; AVM, antero-ventro-medial; ADM, antero-dorso-medial. NaCl, grupo inyectado con solución salina isotónica; +30, grupo inyectado con atropina, 30 minutos después del entrenamiento.

En el segundo nivel de análisis se obtuvieron los siguientes resultados:

- al comparar las regiones anterior, posterior y el grupo íntegro, la prueba de Kruskal-Wallis arrojó diferencias significativas ( $H = 12.1383$ , g.l. = 2,  $P = 0.0023$ ). Al aplicar la prueba U, resultaron diferencias significativas al comparar al grupo íntegro con la región anterior ( $U = 187.00$ ,  $P = 0.0069$ ), y al comparar la región anterior con la posterior ( $U = 1321.00$ ,  $P = 0.0111$ ) (Figura 10).

- al comparar las regiones dorsal, ventral y el grupo íntegro, se encontró una diferencia entre los grupos ( $H = 11.9346$ , g.l. = 2,  $P = 0.0026$ ). El grupo íntegro difirió de los otros dos grupos. A su vez, ambos grupos experimentales difirieron entre sí ( $U = 1425.00$ ,  $P = 0.0110$ ) (Figura 11).

- por último, se obtuvo un valor de  $H = 6.100$  con 2 g.l. y una  $P = 0.0474$  al comparar a los grupos lateral, medial e íntegro. De éstos, el grupo íntegro difirió del grupo lateral ( $U = 162.00$ ,  $P = 0.0141$ ) y del medial ( $U = 109.00$ ,  $P = 0.0273$ ) (Figura 12).

En el tercer nivel de análisis, al comparar las deltas entre el grupo íntegro y el neoestriado, utilizando la prueba U, se encontró una diferencia significativa entre ellos ( $U = 340.0$ ,  $P = 0.015$ ) (Figura 13).

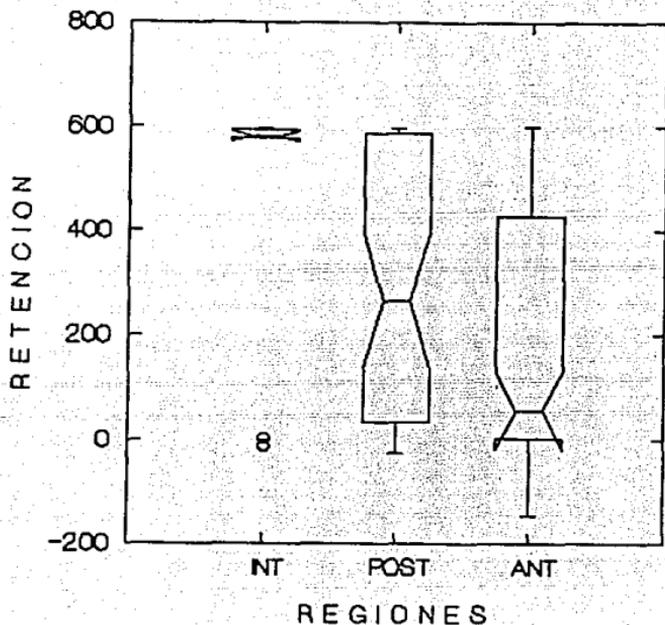


FIGURA 10

La ordenada representa la mediana de las deltas obtenidas en el segundo nivel de análisis, en el que se compararon entre sí el grupo íntegro (INT), la región posterior (POST) y la anterior (ANT) del necestriado. ( $U = 164.00$ ,  $P = 0.0333$  y  $U = 167.00$ ,  $P = 0.0097$ , respectivamente).

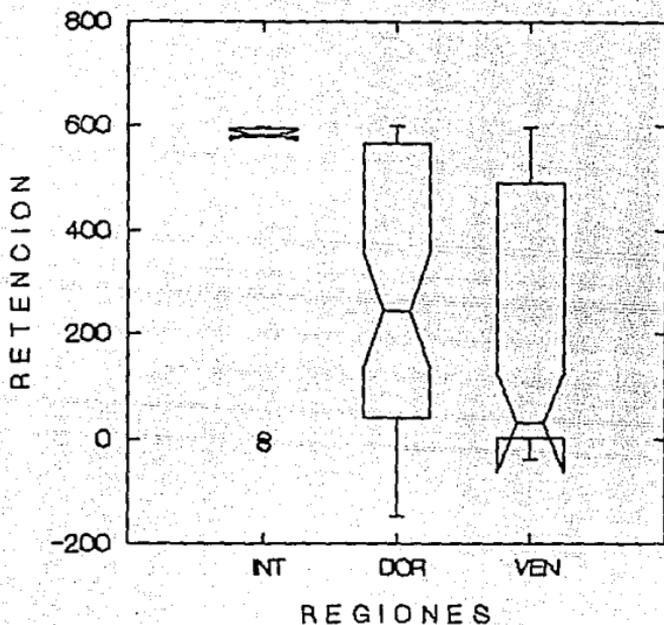


FIGURA 11

La ordenada representa la mediana de las deltas obtenidas en el segundo nivel de análisis, en el que se compararon entre sí el grupo íntegro (INT), la región dorsal (DOR) y la ventral (VEN) del necestriado.

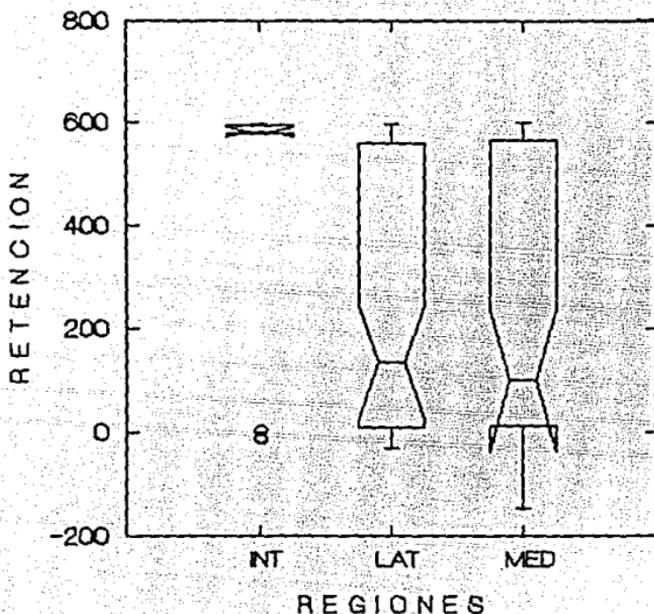


FIGURA 12

La ordenada representa la mediana de las deltas obtenidas en el segundo nivel de análisis, en el que se compararon entre sí el grupo íntegro (INT), la región lateral (LAT) y la medial (MED) del neocstriado.

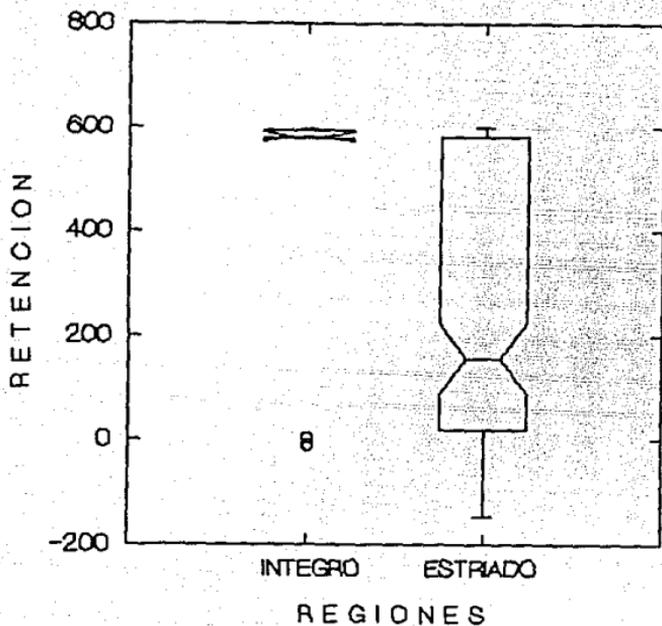


FIGURA 13

La ordenada representa la mediana de las deltas obtenidas en el tercer nivel de análisis, al comparar todas las regiones neoestriatales (ADL, ADM, AVL, AVN, PDM, PDL y PV) constituidas en un solo grupo contra el grupo de ratas integrales.

GRUPOS	INTEGRO	AVL No CI	AVL+30min	GP	AVL	ADM	AVM	PV	ADL	PDL	PDM
n	10	16	13	13	29	13	17	22	20	14	10
HI(n)		7	5	8	13	8	8	14	7	7	5
HD(n)		9	8	5	16	5	9	8	13	7	5
MD	582.0	574.1	451.3	486.4	23.2	38.9	23.7	102.3	226.8	558.1	559.1
AVL No CI	N.S.										
AVL+30min	N.S.	N.S.									
GP	N.S.	N.S.	N.S.								
AVL	U=81.0 P=0.0068	U=81.5 P=0.0004	U=104.5 P=0.0223	U=115.5 P=0.0470							
ADM	U=30.0 P=0.0300	U=37.0 P=0.0033	U=45.0 P=0.0428	U=55.0 P=0.0500	N.S.						
AVM	U=46.0 P=0.0800	U=74.0 P=0.0258	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.					
PV	U=80.0 P=0.0421	U=94.0 P=0.0153	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.				
ADL	U=80.0 P=0.0280	U=91.5 P=0.0282	N.S.	N.S.	U=86.0 P=0.0580	N.S.	N.S.	N.S.			
PDL	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	U=89.0 P=0.0031	U=40.0 P=0.0135	N.S.	U=88.5 P=0.0496	N.S.		
PDM	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	U=86.0 P=0.0581	U=28.0 P=0.0288	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	

TABLA II

Matriz que ilustra los resultados estadísticos obtenidos al comparar las deltas de cada par de grupos. Resultado del análisis de variancia de Kruskal-Wallis:  $H = 29.13$ , g.l. = 10,  $P = 0.0012$ . Hemisferio izquierdo,  $HI(n) = 82$ ; hemisferio derecho,  $HD(n) = 85$

## VI. D I S C U S I O N

Los resultados encontrados en el presente experimento confirman la proposición de que el neoestriado es una estructura organizada heterogéneamente desde el punto de vista funcional.

Podemos afirmar que los diferentes grados de amnesia encontrados se debieron al bloqueo de la actividad colinérgica estriatal, y que la amnesia es del tipo retrógrado. Esta afirmación se basa en los siguientes hechos:

a) El grupo en el que se aplicó atropina en el globo pálido (una región vecina al estriado ventral posterior, en donde el tratamiento produjo un gran deterioro en la consolidación), mostró una ejecución estadísticamente igual a la del grupo íntegro. Este hecho implica que los efectos amnésicos fueron específicos al estriado.

b) La inyección de soluciones salinas hipotónica e hipertónica en la región antero-ventro-lateral (en donde el bloqueo colinérgico produjo el mayor estado amnésico) no afectó en lo absoluto la consolidación de la memoria. Este hecho indica que la amnesia encontrada después de las inyecciones de atropina en el estriado no se debió a efectos osmóticos, a las manipulaciones derivadas del procedimiento de inyección, a los procedimientos quirúrgicos, ni a las posibles reacciones de estrés provocadas por esas manipulaciones.

c) La aplicación de atropina en la región más sensible para producir amnesia (área antero-ventro-lateral), realizada 30 min

después del entrenamiento tampoco provocó dificultades en la retención de la tarea. Por lo tanto podemos afirmar que este tratamiento fue administrado una vez que se había consolidado la memoria. Por lo tanto, los efectos presentados en los sujetos inyectados con el agente anticolinérgico 2 min después del entrenamiento se debieron a un fenómeno de amnesia retrógrada.

d) Por último, quedó claramente establecido que los efectos sobre la retención del condicionamiento no se debieron a interferencias con las capacidades motoras, perceptuales o motivacionales que pudieran haberse producido por los tratamientos. Esta afirmación se basa en el hecho de que los tratamientos se aplicaron 2 min después de que los animales fueron entrenados. En otras palabras, tanto el entrenamiento como la prueba de retención, se llevaron a cabo en un estado libre de drogas.

En otros estudios se había reportado que, dentro del estriado, algunas regiones estaban más involucradas que otras en la consolidación de la memoria o en la ejecución de diferentes tareas instrumentales (Winocur, et al., 1974; Neill y Grossmann, 1970; Prado-Alcalá, et al., 1979, 1980a, Salado-Castillo y Prado-Alcalá, 1987). Sin embargo, en estos estudios, el nivel de análisis realizado fue muy grueso, ya que solamente se hicieron comparaciones entre dos grandes regiones del estriado (anterior v.s. posterior o dorsal v.s. ventral).

Un avance significativo en el estudio de la fisiología del estriado estuvo constituido por las descripciones de la geografía

neuroquímica de esta estructura. Por ejemplo, se reportó que existe una distribución diferencial de los niveles de dopamina, con altos niveles en la región anterodorsal y bajos niveles en la región ventrocaudal (Widmann y Sperk, 1986). Asimismo, se describió una mayor densidad de receptores dopaminérgicos en las regiones dorsales (Strong et al., 1984a).

Un panorama semejante, con respecto a diferencias regionales, se presentó con respecto a la serotonina (Soghomonian et al., 1987; Altar et al., 1986), somatostatina y neuropéptido Y (Beal et al., 1986) y acetilcolina (Albanese y Miniciacchi, 1983; Beckstead et al., 1979; Fallon y Moore, 1978). En todos estos casos, se encontró que algunas regiones del estriado contienen una mayor concentración de estos neurotransmisores que otras regiones.

Este avance dió lugar al diseño de experimentos en los que se estudió la participación de la actividad GABAérgica y serotoninérgica, de regiones discretas del estriado, en la consolidación de la memoria de la misma tarea de prevención pasiva utilizada en el presente trabajo. De esta manera, al igual que en la presente tesis, la región anterior estriatal se subdividió en cuatro áreas, y la posterior en tres áreas. Cuando se aplicó picrotoxina en cada una de las siete áreas, en forma independiente, se encontró un gradiente en el efecto amnésico: el bloqueo en la consolidación de la memoria fue mayor en las regiones posteriores que en las anteriores (Salado-Castillo, 1988). Cuando se alteró la actividad sináptica serotoninérgica de esas regiones, se encontró el mismo gradiente amnésico (Rubio et

al., 1988).

El trabajo experimental de esta tesis se prestó para analizar, en diferentes niveles, la participación de la actividad colinérgica del estriado en la consolidación de la memoria.

En el nivel más grueso, se comparó la retención de la tarea entre el grupo de animales íntegros y el grupo conformado por todos los animales a los que se les inyectó atropina en esa estructura, independientemente de la localización de las cánulas dentro de la misma. En otras palabras, se determinó el efecto del bloqueo colinérgico generalizado del estriado, encontrándose que dicho bloqueo interfiere significativamente con la consolidación de la memoria. Este resultado apoya fuertemente la hipótesis de que la actividad colinérgica estriatal interviene en este proceso mnémico (Prado-Alcalá, 1985).

En el segundo nivel, se comparó el efecto de la inyección de atropina en regiones relativamente grandes (anterior v.s. posterior, dorsal v.s. ventral, y lateral v.s. y medial).

En un reporte previo, se describió que la inyección de atropina en la región anterior del caudado produjo un deterioro mayor en la consolidación de la tarea de prevención pasiva que la región posterior (Prado-Alcalá et al., 1980a). Como era de esperarse, en nuestro caso los resultados obtenidos fueron una réplica fiel del experimento original.

Desde el punto de vista neuroquímico, este resultado es concordante con la distribución regional estriatal de receptores

muscarínicos y de actividad de la colina-acetil transferasa. En ambos casos los receptores y la enzima presentan un gradiente rostro-caudal (Strong et al., 1982, 1984, 1988).

Los resultados que se discuten a continuación representan aportaciones originales al campo de las neurociencias, ya que es la primera vez que se hace un estudio de esta naturaleza.

Cuando se comparó el efecto del bloqueo de la región dorsal con el bloqueo de la región ventral, se encontró que ambos produjeron defectos en la consolidación, siendo más severos en el último caso. Se sabe que la serotonina tiene un efecto inhibitorio sobre la liberación de ACh estriatal (Gillet, et al., 1985), y que existe una inervación de alta densidad de neuronas serotoninérgicas, predominante en la región ventral del estriado (Soghomonian et al., 1987). Esta relación funcional entre la ACh y la serotonina, aunada a la localización preferencial de las terminales serotoninérgicas podría sugerir una relación funcional entre la ACh y la serotonina en esta región ventral del estriado.

En relación a los efectos del bloqueo colinérgico de las regiones lateral y medial, se encontró que en ambos casos la ejecución de la respuesta condicionada fue significativamente menor que la del grupo íntegro. Estos resultados no se correlacionan en forma directa con las concentraciones diferenciales de receptores muscarínicos de estas dos regiones, ya que a pesar de que estas concentraciones son mayores en la región lateral que en la medial, las deficiencias en la consolidación fueron iguales al bloquear cada una de estas

regiones.

En el primer nivel de análisis, en el que se dividió al estriado en siete regiones, se encontró que, en general, la aplicación de atropina en las regiones anteriores produjo un estado amnésico mayor que cuando el anticolinérgico se inyectó en las regiones posteriores. Este resultado es congruente con el encontrado al analizar los efectos del bloqueo colinérgico de las regiones anteriores y posteriores, tomadas como un todo (segundo nivel de análisis). Este tercer nivel demostró, además, que el bloqueo de una de las regiones posteriores (la postero-ventral) indujo una deficiencia tan grande como el bloqueo del resto de las regiones anteriores.

Es difícil ofrecer algún tipo de correlación entre los diferentes grados de amnesia y las distribuciones diferenciales de mediadores químicos, enzimas o receptores en cada una de las siete regiones estudiadas. Esto se debe, simplemente, a que no existen en la literatura reportes en los que se describan tan finamente dichas distribuciones.

Además de los diferentes valores en los parámetros bioquímicos que se describieron en los párrafos anteriores, existen datos que también demuestran una diferenciación regional en la topografía de las aferencias al estriado. Por ejemplo, la corteza sensoriomotora se proyecta al estriado dorsolateral, mientras que al estriado ventromedial llegan fibras originadas en áreas del sistema límbico: corteza prefrontal, cíngulo, amígdala y área ventral tegmental mesencefálica (Beckstead al., 1979;

Kelley et al., 1982). También se ha demostrado que las fibras de la sustancia nigra zona compacta se distribuyen a través de todo el estriado, mientras que las porciones central y lateral del área ventral tegmental lo hacen predominantemente en la región ventral y más medial (Albanasese et al., 1983; Beckstead et al., 1979; Fallon y Moore, 1978).

Este tipo de descripciones neuroanatómicas tampoco se presta para hacer correlaciones razonables entre los datos derivados del análisis de las siete regiones estriatales en cuestión y las proyecciones aferentes al estriado.

Por lo anterior se plantea la necesidad de hacer experimentos neuroquímicos y neuroanatómicos en los que se exploren diferencias regionales estriatales mucho más finas.

Aquí solamente podemos afirmar que, como se mencionó en la discusión de los resultados obtenidos al realizar el segundo nivel de análisis, los datos se correlacionan gruesamente con los diferentes gradientes para la ACh, serotonina y dopamina.

Dentro de este segundo nivel, también se hizo otro tipo de análisis. Dado que las inyecciones de atropina fueron unilaterales, y que aproximadamente la mitad de los sujetos fue tratado en el hemisferio derecho y la otra mitad en el izquierdo, pudo hacerse un análisis estadístico comparándose los efectos entre estos dos conjuntos de animales. Al comparar cada una de las siete regiones entre sí (derecha v.s. izquierda), solamente se encontró una diferencia significativa entre las regiones postero-ventrales; el efecto amnésico fue mayor al inyectar el

hemisferio derecho. Como se mencionó en el Capítulo IV, el neocestriado izquierdo de la rata adulta tiene un 23% más de receptores dopaminérgicos D-2 que el del lado derecho (Schneider et al., 1982). Estos datos parecen indicar que, en la región postero-ventral derecha, la actividad mediada por los receptores D-2 de alguna manera antagonizan las funciones mnémicas de la actividad colinérgica, en mayor grado que en el lado contralesional. Si esta proposición es correcta, sería de esperarse que la inyección de agonistas de los receptores D-2 en el área postero-ventral derecha produjeran un mayor deterioro en la consolidación que la inyección en su homólogo del lado izquierdo.

En resumen, la importancia del presente estudio radica en la descripción de los efectos del bloqueo colinérgico de siete regiones estriatales sobre la consolidación de la memoria. Los resultados obtenidos representan la primera demostración experimental de que la actividad colinérgica del estriado tiene una compartimentalización funcional discreta. Esta disección neurofarmacológica permitió hacer evidente la participación en los procesos de consolidación de la memoria de la actividad colinérgica de nuevas regiones estriatales (área postero-ventral).

Es obvio que los resultados descritos solamente se refieren a la participación de la actividad colinérgica del tipo muscarínico. Queda por realizarse un estudio paralelo al presente, en el cual se exploren los efectos del bloqueo colinérgico regional, utilizando drogas antinicotínicas.

## VII. REFERENCIAS

- Agid, Y., Guyenet, P., Glowinski, J. Beaujouan, J. C. and Javoy, F. Inhibitory influence of the nigrostriatal dopamine system on the striatal cholinergic neurons in the rat. *Brain Research*. 86: 488-492, 1975.
- Albanese, A. and Minciacchi, d. Organization of the ascending projections from the ventral tegmental area: a multiple fluorescent retrograde traces study in the rat. *Journal of Comparative Neurology*. 216: 406-420, 1983.
- Altar, C. A., Boyar, W. C. and Marien, M. R. 125I-LSD autoradiography confirms the preferential localization of caudate-putamen S2 receptors to the caudal (peripallidal) region. *Brain Research*. 372: 130-136, 1986.
- Alexander, G. E. and DeLong, M. R. Microstimulation of the primate neostriatum: II. Somatotopic organization of the striatal microexcitable zones and their relation to neuronal response properties. *Journal of Neurophysiology*. 53: 1433-1446, 1985.
- Andén, N. E. Fuxe, K. Hamberger, B. and Holkfelt, T. A quantitative study on the nigro-neostriatal dopamine neuron system in the rat. *Acta Physiologica Scandinavica*. 67: 306-312, 1966.
- Arbuthnott, G. Wright, A. K. Some non-fluorescent connections of the nigro-neostriatal dopamine neurones. *Brain Research Bulletin*. 9: 367-378, 1982.
- Azmitia, E. C. and Segal, M. An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *Journal of Comparative Neurology*. 179: 641-668, 1978.
- Bartholini, G., Loyd, K. G. and Stadler, H. Dopaminergic regulation of cholinergic neurons in the striatum: relation to Parkinsonism. En: *Adv. Neurology* Edited by F. H. Mc Dowell and A. Barbeau, New York, Raven Press, pp. 11-14, 1974.
- Bartus, R. T. Dean, R. L. and Lippa A. S. The cholinergic hypothesis of geriatric memory disfunction. *Science*. 217: 408-417, 1982.
- Beal, M. F. Chatta, G. K. and Martin, J. B. A comparison of regional somatostatin and neuropeptide Y distribution in rat striatum and brain. *Brain Research*. 377: 240-245, 1986.

- Beal, M. F., Domesick, V. B. and Martin J. B. Effects of lesions in the amygdala and periventricular hypothalamus on striatal somatostatin-like immunoreactivity. *Brain Research*. 330: 309-316, 1985.
- Beal, M. F., Mazurek, M. F. and McKee, M. A. The regional distribution of somatostatin and neuropeptide Y in control and Alzheimer's disease striatum. *Neuroscience Letters*. 79: 201-206, 1987.
- Beckstead, R. M., Domesick, V. B. and Nauta W. J. H. Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Research*. 175: 191-217, 1979.
- Becksted, R. M. An autoradiographic examination of corticocortical and subcortical projections of mediodorsal projections (prefrontal) cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*. 184: 43-62, 1979.
- Bennett-Clark, C., Romagno, M. A. and Joseph S. A. Distribution of somatostatin in the rat brain: telencephalon and diencephalon. *Brain Research*. 188: 473-486, 1980.
- Bermúdez-Rattoni, F., Mujica-González, M and Prado-Alcalá R. A. Is cholinergic activity of striatum involved in the acquisition of positively-motivated behaviors? *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 24: 715-719, 1986.
- Besson, M. J., Cheramy, A., Feltz, P and Glowinski, J. Release of the newly synthesized dopamine from dopamine-containing terminals in the striatum of the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 62: 741-748, 1969.
- Besson, M. J. Kemel, M. L. Gauchy, C. and Glowinski, J. Bilateral asymmetrical changes in the nigral release of [3H] GABA induced by unilateral application of acetylcholine in the cat caudate nucleus. *Brain Research*. 241: 241-248, 1982.
- Bishop, G. A. Chang, H. T. and Kitai, S. T. Morphological and physiological properties of neostriatal neurons: An intracellular horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience*. 7: 179-191, 1982.
- Bobillier, P. Petitjean, F., Salvart, D. Ligier, M. and Seguin, S. Differential projections of the nucleus raphe dorsalis and nucleus raphe centralis as revealed by autoradiography. *Brain Research*. 85: 205-210, 1975.
- Bobillier, P. Seguin, S. Petitjean, F., Salvart, D. Touret, M. and Jouvett, M. The raphe nuclei of the cat brainstem: a topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography. *Brain Research*. 113: 449-486, 1976.

- Bolam, J. P., Powell, J. F., Totterdell, S. and Smith, A. D. The proportion of neurons in the rat neostriatum that project to the substantia nigra demonstrated using horseradish peroxidase conjugated with wheatgerm agglutinin. *Brain Research*. 220: 339-343, 1981a.
- Bolam, J. P. Somogyi, P., Totterdell, S. and Smith, A. D. A second type of striatonigral neuron: A comparison between retrogradely labelled and Golgi-stained neurons at the light and electron microscopic levels. *Neuroscience*. 6: 2141-2157, 1981b.
- Brown, L. L., Wolfson, L. I. and Feldman, S. M. Functional neuroanatomic mapping of the rat striatum: regional differences in glucose utilization in normal controls and after treatment with apomorphine. *Brain Research*. 411: 65-71, 1987.
- Browning, E. T. Acetylcholine synthesis: Substrate availability and the synthetic reaction. In *Biology of cholinergic function*. Goldberg, A. M. and Hanin, I. 187-201, 1976.
- Burgen, A. S. V. and Chipman, L. M. Cholinesterase and succinic dehydrogenase in the central nervous system of the dog. *Journal of Physiology*. 114: 296-305, 1951.
- Butcher, L. L. and Hodge, G. K. Postnatal development of acetylcholinesterase in the caudate-putamen and substantia nigra of rats. *Brain Research*. 106: 223-240, 1976.
- Calas, A., Besson, M. J., Gauchy, C., Alonso, G., Glowinski, J. and Cheramy, A. Radioautographic study of in vivo incorporation of [3H]-monoamines in the cat caudate nucleus: identification of serotonergic fibers. *Brain Research*. 118: 1-13, 1976.
- Carpenter, M. B. and Stominger, N. L. Efferent fibers of the subthalamic nucleus in the monkey. A comparison of the efferent projections of the subthalamic nucleus, substantia nigra and globus pallidus. *American Journal of Anatomy*. 121: 41-72, 1967.
- Carter, C. J. Topographical distribution of possible glutamatergic pathways from the frontal cortex to the striatum and substantia nigra in rats. *Neuropharmacology* 121: 379-383, 1982.
- Cobos-Zapalaín, G. G. y Prado-Alcalá, R. A. Déficit en la memoria producido por la aplicación de picrotoxina en la sustancia nigra reticulada. X Congreso Nacional de Farmacología. Taxco, Gro. México. 1986.

- Cools, A. R. Basic considerations on the role of concertedly working dopaminergic GABA-ergic, cholinergic and serotonergic mechanisms within the neostriatum and nucleus accumbens in locomotor activity, stereotyped, gnawing, turning and dyskinetic activities. In: E. H. Ellinwood Jr. and M. M. M. Kilbey (Eds.), Cocaine and Other Stimulants, Advances in Behavioural Biology, Vol 21, Plenum Press, New York, p. p. 98-142, 1977.
- Cools, A. R. and Janssen H. J.  $\gamma$ -Aminobutyric acid: the essential mediator of behaviour triggered by neostriatally applied apomorphine and haloperidol. *Journal of Pharmacology*. 28: 70-74, 1976.
- Cooper, J. R. Bloom F. E. and Roth, R. H. The biochemical basis neuropharmacology. Ed Oxford University Press, New York, 1986.
- Coyle, J. T. and Campochiaro, P. Ontogenesis of dopaminergic-cholinergic interactions in the rat striatum: a neurochemical study. *Journal of Neurochemistry*. 27:673-678, 1976.
- Creese, I. Classical and atypical antipsychotic drugs: New insights. *Trends in Neuroscience*. 6: 479-481, 1983.
- Crutcher, M. D. and DeLong, M. R. Single cell studies of the primate putamen. I. Functional organization. *Experimental Brain Research*. 53: 233-243, 1984.
- Chang, H. T., Wilson, C. J. and Kitai, S. T. A golgi study of rat neostriatal neurons: light microscopic analysis. *Journal of Comparative Neurology*. 208: 107-126, 1982.
- Chang, H. T., Wilson, C. J. and Kitai, S. T. Singleneostriatal efferent axons in the globus pallidus: A light and electron microscopic study. *Science*. 213: 915-918, 1981.
- Cheney, D. L., Costa, E., Racagni, G. and Trabucchi, M. Dopaminergic regulation of acetylcholine turnover rates in rat striatum. *British Journal of Pharmacology*. 52: 427-428, 1974.
- Chesselet, M. F. and Graybiel, A. M. Striatal neurons expressing somatostatin-like immunoreactivity: evidence for a peptidergic interneuronal system in the cat. *Neuroscience*. 17: 547-571, 1986.
- Dahlström, A. and Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. I Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiologica Scandinavica*. 62 Suppl. 232, 1-55, 1964.

- Deniau, J. M., Hammond, C. Riszka, A. and Feger, J. Electrophysiological properties of identified output neurons of the rat substantia nigra (pars compacta and pars reticulata): Evidence for a existence of branched neurons. *Experimental Brain Research*. 32: 409-422, 1978.
- Deniau, J. M., Kitai, S. T., Donoghue, J. P. and Grofova, I. Neural interactions in the substantia nigra pars reticulata through axon collaterals of the projection neurons. *Experimental Brain Research*. 47: 105-113, 1982.
- Di Chiara, G., Porceddu, M. L., Morelli, Mulas, M. L. and Gessa G. L. Substantia nigra as an output station for striatal dopaminergic responses: role of a GABA-mediated inhibition of pars reticulata neurons. *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology*. 306: 153-159, 1979.
- DiFiglia, M., Pasik, P and Pasik, T. A golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys. *Brain Research*. 114: 245-256, 1976.
- Dimova, R., Vaillet, J. Seite, R. Study of the rat neostriatum using a combined Golgi-electron microscope technique and serial sections. *Neuroscience*. 5: 1581-1596, 1980.
- Divac, I. Frontal lobe system and spatial reversal in the rat. *Neuropsychologia*. 9: 175-183, 1971.
- Divac, I. Neostriatum and functions of prefrontal cortex. *Acta Neurobiologica Experimentalis*. 32: 461-477, 1972.
- Divac, I. and Deimer, N. H. Prefrontal system in the rat visualizaed by means of labeled deoxyglucose -futher evidence for functional heterogeneity of the striatum. *Journal of Comparative Neurology*. 190: 1-13, 1980.
- Divac, I. Markowitch, H. J. and Pritzel, M. Behavioral and anatomical consequences of small intrastriatal injections of kainic acid in the rat. *Brain Research*. 151: 523-532, 1978.
- Divac, I. and R. G. E. Oberg. *The Neostriatum*. Pergamon, Oxford. 1979.
- Divac, I. Rosvold, E. and Szwabobart, M. K. Behavioral effects of selective ablation of caudate nucleus. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 63: 184-190, 1967.
- Donoghue, J. P. and Herkenham, M. Neostriatal projections from individual cortical fields conform to histochemically distinct striatal compartments in the rat. *Brain Research*. 365: 397-403, 1986

- Donoghue, J. P. and Herkenham, M. Multiple patterns of corticostriatal projections and their relationship to opiate receptor patches in rats. Society for Neuroscience Abstracts. 9:15, 1983
- Donoghue, J. P. and Wise S. P. The motor cortex of the rat cytoarchitecture and microstimulation mapping. Journal Comparative Neurology. 212: 76-88, 1982
- Doucet, G., Descarries, L. and Garcia, S. Quantification of the dopamine innervation in adult rat neostriatum. Neuroscience. 19: 427-445, 1986.
- Drachman, D. A. Memory and cognitive function in man: Does the cholinergic system have a specific role? Journal of Comparative Neurology. 27: 783-790, 1977.
- Dray, S., Gonye, T. J., Oakley, N. R. and Tanner, T. Evidence for the existence of a raphe projection to the substantia nigra in rats. Brain Research. 113: 45-57, 1976.
- Dunnett, S. B. and Iversen S. D. Learning impairments following selective kainic acid-induced lesions within the neostriatum of rats. Behavioral Brain Research. 2: 189-209, 1981.
- Fallon, J. H. and Moore, R. Y. Catecholamine innervation of the basal forebrain: topography of dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum. Journal of Comparative Neurology. 180: 545-580, 1978.
- Faull, R. L. M. and Mehler, W. R. Studies of the fiber connections of the substantia nigra in the rat using the method of retrograde transport of horseradish peroxidase. Society for Neuroscience Abstracts. 2: 62, 1976.
- Faull, R. L. M. and Villiger, J. W. Heterogeneous distribution of benzodiazepine receptors in the human striatum: a quantitative autoradiographic study comparing the pattern of receptor labelling with the distribution of acetylcholinesterase staining. Brain Research. 381: 153-158, 1986.
- Ferrante, R. J., Kowall, N. W., Beal, M. F., Martin, J. B., Bird, E. D. and Richardson, E. P., Jr. Morphologic and histochemical characteristics of a spared subset of striatal neurons in Huntington's disease. Journal of Neurophatology and Experimental Neurology. 46: 12-27, 1987.
- Ferrante, R. J. Kowall, N. W., Richardson, E. P., Jr., Bird, E. D. and Martin, J. B. Topography of enkephalin, substance P and Acetylcholinesterase staining in Huntington's disease striatum, Neuroscience Letters., 71: 283-288, 1986.

- Ferrier, I. N. Cross, A. J. Johnson, J. A., Roberts, G. W., Crow, T. J. Crosellis, J. A. N., Lee, Y. C., O'Shaughnessy, D., Adrian, T. E., McGregor, G. P., Bacarese-Hamilton, A. J. and Blom, S. R. Neuropeptides in Alzheimer type dementia. *Journal of Neurological Sciences*. 62: 159-170, 1983.
- Fibiger, H. C. The neurological substrates of depression in Parkinson's disease: A hypothesis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 11: 105-107, 1984.
- Fibiger, H. C. and Phillips, A. G. Reward, motivation, cognition: psychobiology of mesotelencephalic dopamine systems. In *Handbook of Physiology. The nervous system, vol. IV: Intrinsic regulatory systems of the brain*. F. E. Bloom, ed., pp. 647-675. American Physiological Society, Baltimore, MD, 1986.
- Fibiger, H. C., Phillips, A. G. and Zis A. P. Deficits in instrumental responding after 6-hydroxydopamine lesions of the nigro-neostriatal dopaminergic projection. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2: 87-96, 1974.
- Fishell, G. and Van der Kooy, D. Caudate efferents in perinatal rat originate primarily from patches receiving dopaminergic input. *Society for Neuroscience Abstracts*. 19: 704, 1984
- Foldes, F. F. Zsigmond, E. K. Foldes, V. M. and Erdos, E. The distribution of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in the human brain. *Journal of Neurochemistry*. 9: 559-568, 1962.
- Fox, C. A. Andrade, A. N., Lui Qui, I. J. and Rafols, J. The primate globus pallidus: a Golgi and electron microscope study. *J. Hirnforsch.* 15: 75-93, 1974.
- Freund, T. F., Bolam, J. P., Björklund, A., Stenevi, V., Dunnet, 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. *Neuroscience*. 5: 603-616, 1985.
- Fukui, K., Kariyama, H., Kashiba, A., Kato, N. and Kimura, H. Further confirmation of heterogeneity of rat striatum: Different mosaic patterns of dopamine fibers after administration of methamphetamine or reserpine. *Brain Research*. 382: 81-86, 1986.

- Fuxe, K., Andersson, K., Schwarcz, R., Agnati, L. F., Pérez de la Mora, M., Hökfelt, T., Goldstein, M., Ferland, L., Possani, L. y Tapia, R. Studies on different types on dopamine nerve in the forebrain and their possible interactions with hormones and with neurons containing GABA, glutamate, and opioid peptides. In *Advances in Neurology*, vol. 24, L. J. Poirier, T. L. Sourkes, and P. J. Bedard, eds., pp 199-215, Raven Press, New York, 1979.
- Fuxe, K., Hökfelt, J., Agnati, L. F., Johannsson, O., Goldstein, M., Perez de la Mora, M., Possani, L., Tapia, R., Teran, L. and Palacios, R. Mapping out central catecholamine neurons: immunohistochemical studies on catecholamine-synthesizing enzymes. En: *Psychopharmacology: a generation of Progress*, M. A. Lipton, A. Di Mascio and K. F. Killam (Eds. ), Raven Press, New York, pp. 67-94, 1978.
- Gerfen, C. R. The neostriatal mosaic: Compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature*. 311: 461-464, 1984.
- Gerfen, C. R. The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from striatum to the substantia nigra in the rat. *Journal of Comparative Neurology*. 236: 454-476, 1985.
- Gerfen, C. R. The developmental and biochemical basis of dual "patch" and "matrix" nigrostriatal dopaminergic systems in the rat. *Society for Neuroscience Abstracts*. 12: 1327, 1986.
- Gerfen, C. R., Baimbridge, K. G. and Thibault, J. The neostriatal mosaic: III. Biochemical and developmental dissociation of patch-matrix mesostriatal systems. *Journal of Neuroscience*. 7(12): 3935-3944, 1987a.
- Gerfen, C. R., Herkenham, M. and Thibault, J. The neostriatal mosaic: II. Patch- and -matrix-direct mesostriatal dopaminergic and Non-dopaminergic systems. *Journal of Neuroscience*. 7 (12): 3915-3934, 1987b.
- Giordano, M. and Prado-Alcalá R. A. Retrograde amnesia induced by post-trial injection of atropine into the caudate-putamen. Protective effect of the negative reinforcer. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 24: 905-909, 1986.
- Glick, S. D. and Greenstein, S. Comparative learning and memory deficits following hippocampal and caudate lesions in mice. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 82, 2: 188, 194, 1973.

- Glick, S. D., Marsanico, R.G. and Greenstein, S. Differential recovery of function following caudate, hippocampal, and septal lesions in mice. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 86, 5: 787-792, 1974.
- Goedert, M., Mantyh, P. W., Hunt, S. P. and Emson, P. C. Mosaic distribution of neurotensin-like immunoreactivity in cat striatum. *Brain Research*. 274: 176-179, 1983.
- Goedert, M., Mantyh, P. W., Hunt, S. P. and Emson, P. C. Inverse relationship between neurotensin receptors and neurotensin-like immunoreactivity in cat striatum. *Nature*. (London) 307: 543-546, 1984.
- Goldman, P. S. and Nauta, W. J. H. An intricately patterned prefronto-caudate projection in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*. 171: 369-386, 1977
- Goldman-Rakic, P. S. Cytoarchitectonic heterogeneity of primate neostriatum: Subdivisions into island and matrix cellular compartments. *Journal of Comparative Neurology*. 205: 398-413, 1982.
- Graybiel, A. M. Direct and indirect preculomotor pathways of the brainstem: an autoradiographic study of the pontine reticular formation in the cat. *Journal of Comparative Neurology*. 175: 37-78, 1977.
- Graybiel, A. M. and Ragsdale, Jr., C. W. Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkey and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proceedings of the National Academy of Sciences (Washington)*. 75: 5723-5726, 1978a.
- Graybiel, A. M. and Ragsdale, Jr. C. W. Striosomal organization of the caudate nucleus. I Acetylcholinesterase histochemistry of the striatum in the cat, rhesus, monkey and human being. *Society for Neuroscience Abstracts*. 4: 44, 1978.
- Graybiel, A. M. and Ragsdale, C. W. Biochemical anatomy of the striatum. In: P. C. Emson (ED.) *Chemical Neuroanatomy*, Raven Press, New York p. p. 427-504, 1983.
- Graybiel, A. M., Ragsdale, C. W., Jr. and Edley S. M. Compartments in the striatum of the cat observed by retrograde cell labeling. *Experimental Brain Research*. 34: 189-195, 1979.
- Graybiel, A. M. The thalamo-cortical projection of the so-called posterior nuclear group: a study with anterograde degeneration methods in the cat. *Brain Research*. 49: 229-244, 1973.

- Graybiel A. M. Compartmental organization of the mammalian striatum. En: P. Changeux, J. Glowinski, M. Imbert and F. E. Bloom (Eds): Progress in Brain Research., Vol 58: Molecular and Cellular Interactions Underlying Higher Brain Functions. New York: Elsevier, pp. 247-256, 1983.
- Graybiel, A. M. Correspondence between the dopamine islands and striosomes of mammalian striatum. Neuroscience. 13: 1157-1187, 1984.
- Graybiel, A. M., Ragsdale, C. W., Yoneoka, E. S. and Elde, R. P. An immunohistochemical study of enkephalins and other neuropeptides in the striatum of the cat with evidence that opiate peptides are arranged to form mosaic patterns in register with the striosomal compartments visible by acetyl-cholinesterase staining. Neuroscience. 6: 377-397, 1981.
- Graybiel, A. M. and Chesselet, M. F. Compartmental distribution of striatal cell bodies expressing Met-enkephalin like immunoreactivity. Proceedings of the National Academy of Sciences (Washington). 81: 7980-7984, 1984.
- Grofova, I. The identification of striatal and pallidal neurons projecting to substantia nigra. An experimental study by means of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. Brain Research. 91: 286-291, 1975.
- Guyenet, P. G., Agid, Y., Javoy, F., Beaujouan, J. C. and Glowinski, J. Action selective des neuroleptiques sur les neurones cholinergiques du neostriatum chez le rat: Antagonisme vis a vis de l'apomorphine, C. R. Acad. Sci. (Paris). 276: 2679-2682, 1974.
- Guyenet, P. G., Euvrad, C., Javoy, F., Herbet, A. and Glowinski, J. Regional differences in the sensitivity of cholinergic neurons to dopaminergic drugs and quipazine in the rat striatum. Brain Res. 136: 487-500, 1977.
- Guyenet, P. G., Beaujouan, J. C. and Glowinski, J. Ontogenesis of neostriatal cholinergic neurones in the rat and development of their sensitivity to neuroleptic drugs. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 288: 329-334, 1975.
- Hadzazy, P. and Szerb, J. C. The effect of cholinergic drugs on 3H-acetylcholine release from slices of rat hippocampus, striatum and cortex. Brain Research. 123: 311-332, 1977.
- Hall, R. D. and Lindholm, E. P. Organization of motor and somatosensory neocortex in the albino rat. Brain Research. 66: 23-38, 1974.

- Hattori, T., Fibiger, H. C. and McGeer, P. L. Demonstration of pallido-nigral projection innervating dopaminergic neurons. *Journal of Comparative Neurology*. 162: 487-504, 1975.
- Hattori, T., Singh, V. K. Mc Geer, E. G. and Mc Geer, P. L. Immunohistochemical localization of cholineacetyltransferase containing neostriatal neurons and their relationship with dopaminergic synapses. *Brain Research*. 102: 164-173, 1976.
- Haycock, J. W., Deadwyler, S. A. Sideroff, S. I. and McGaugh, J. L. Retrograde amnesia and cholinergic systems in the caudate-putamen complex and dorsal hippocampus of the rat. *Experimental Neurology*. 41: 201-213, 1973.
- Hebb, C. O. and Silver, A. Choline acetylase in the central nervous system of man and some others mammals. *Journal of Physiology*. 134: 718-728, 1956.
- Heimer, L., Alheid, G. F. and Zaborsky, L. Basal Ganglia. In G. Paxinos (Ed). *The Rat Nervous System*, Vol 2, Academic, Sydney, 1985.
- Heimer, L. and Wilson, R. D. The subcortical projections of the allocortex: similarities in the neural associations of the hippocampus, the piriform cortex and the neocortex. In *Golgi Centennial symposium*, M. Santini (Ed. ), Raven Press, New York, pp. 177-193, 1975.
- Heimer, L., Switzer, R. D. and Van Hoesen G. W. Ventral striatum and ventral pallidum components of motor system. *Trends in Neuroscience*. 5: 83-87, 1982.
- Herkenham, M. and Nauta, W. J. H. Projections of the habenular nuclei in the rat. *Anatomical Record*. 187: 603, 1977.
- Herkenham, M. Moon-Edley, S. and Stuart, J. Cell clusters in the nucleus accumbens of the rat, and the mosaic relationship of opiate receptors, acetylcholinesterase and subcortical afferent terminations. *Neuroscience*. 11: 561-593, 1984.
- Herkenham, M. and Pert, C. B. Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. *Nature*. (London) 291: 415-418, 1981.
- Hornykiewicz, O. Dopamine (3-hydroxytryptamine) and brain function. *Pharmacology Reviews*. 18: 925-964, 1966.
- Hilgard, E. R. y Bower, G. H. *Teorias del aprendizaje*. Editorial Trillas. México, 1975.

- Iversen, S. Behavioral aspects of corticosubcortical interaction with special reference to frontostriatal relations. En: P. Reinoso-Suarez and C. Ajmone-Marsan (eds.) Cortical Integration, Raven New York, 1984.
- Jacobs, B. L., Foote, S. L. and Bloom, F. E. Differential projections of neurons within the dorsal raphe nucleus of the rat: a horseradish peroxidase (HRP) study. Brain Research. 147: 149-153, 1978.
- Jacobwitz, D. M. and Palkovits, M. Topographic atlas of catecholamine and acetylcholinesterase containing neurons in the rat brain. I. Forebrain (telencephalon, diencephalon). Journal of Comparative Neurology. 157: 13-28, 1974.
- James, M. K. and Cubeddu, L. X. Frequency-depedent muscarinic receptor modulation of acetylcholine and dopamine release from rabbit striatum. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 229: 98-104, 1984.
- Johansson, O., Hokfelt, T. and Elde, R. Immunohistochemical distribution of somatostatin-like immunoreactivity in the central nervous system of the rat. Neuroscience. 13: 265-339, 1984.
- Jones, E. G., Coulter, J. D., Burton, H. and Porter, R. Cells of origins and terminal distribution of corticostriatal fibers arising in the sensorymotor cortex of monkeys. Journal of Comparative Neurology. 173: 53-80, 1977.
- Joyce, J. N. Davies, R. E. and Van Hartesveldt, C. Behavioral effects of unilateral dopamine injection into dorsal or ventral striatum. European Journal of Pharmacology. 72: 1-10, 1981.
- Kafetzopoulos, E. GABAergic mechanisms mediating rotational behavior in rats: Differences between dorsal and ventral striatum. Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 29: 457-460, 1988.
- Kalil, K. Patch like termination of thalamic fibers in the putamen of the rhesus monkey: an autoradiographic study. Brain Research. 140: 333-339, 1978.
- Kamata, K. Sugimoto, A. and Kameyama, T. Effect of chronic haloperidol on dopamine release following microinjection of GABA into the substantia nigra zona reticulata in the rat. Brain Research. 380: 1-6, 1986.
- Kellar, K. J. Brown, P. A. Madrid, J., Bernstein, M., Vernikos Danellis, J. and Mehler, W. R. Origins of serotonin innervation of forebrain structures. Experimental Neurology. 56: 52-62, 1977.

- Kelley, A. E. and Domesick, V. B. The distribution of the projection from the hippocampal formation to the nucleus accumbens in the rat: an anterograde and retrograde horseradish peroxidase study. *Neuroscience*. 7: 2321-2335, 1982.
- Kelley, A. E., Domesick, V. B. and Nauta, W. J. H. The amygdalostriatal projection in the rat -an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. *Neuroscience*. 7: 615-630, 1982.
- Kemp, J. M. and Powell, T. P. S. The structure of the caudate nucleus of the cat: light and electron microscopic. *Philosophical Transactions B*. 262: 383-401, 1971a.
- Kemp, J. M. and Powell, T. P. S. The site of termination of afferent fibers in the caudate nucleus. *Philosophical Transactions B*. 262: 413-427, 1971b.
- Kenneth, L. D., Mohs, R. C., Tinklenberg, J. R. Pferbaum, A., Hollister and L. E. Kopell, B. S. Human serial learning: enhancement with arecholine and choline and impairment with scopolamine. *Science*. 201: 274-276, 1978.
- Kent, J. L., Pert, C. B. and Herkenham, M. Ontogeny of opiate receptors in rat forebrain: visualization by in vitro autoradiography, *Developmental Brain Research*. 2: 487-504, 1982.
- Kilbinger, H. Presynaptic muscarine receptors modulating acetylcholine release. *Trends in Neuroscience*. 5: 103-105, 1984.
- Kim, R., Nakano, K., Jayaraman, A. and Carpenter, M. B. Projections of the globus pallidus and adjacent structures: an autoradiographic study in the monkey. *Journal of Comparative Neurology*. 169: 263-290, 1976.
- Kim, H. J. Routtenberg, A. Retention deficits following post-trial dopamine injection in rat neostriatum. *Neuroscience abstracts*. Vol. II part I, Sixth Annual Meeting, Canada, 1976a.
- Kim, H. J. and Routtenberg, A., Retention disruption following post-trial picrotoxininjection into the substantia nigra. *Brain Research*. 113: 620-525, 1976b.
- Kimura, H., McGeer, P. L., Peng, F. and McGeer, E. G. Choline acetyltransferase-containing neurons in rodent brain demonstrated by immunochemistry. *Science*. 208: 1057-1059, 1980.
- Kirkby, R. J. and Kimble, D. P. Avoidance and escape behavior following striatal lesions in the rat. *Experimental Neurology*. 20: 215-227, 1968.

- Koelle, G. B. The histochemical localization of cholinesterase in the central nervous system of the rat. *Journal of Comparative Neurology*. 100: 211-236, 1954.
- Konig, J. F. R. and Klippel, R. A. *The Rat Brain: A stereotaxic atlas*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1963.
- Künzle, H. Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of basal ganglia. *Brain Research*. 88: 195-210, 1975.
- Lanca, A. J., Boyd, S., Kolb, B. E. and Van der Kooy, D. The development of a patchy organization of the rat striatum. *Brain Research*. 27: 1-10, 1986.
- Lashley, K. S. In search of the engram. In *Symposium of Society for Experimental Biology*. No. 4, 454-482. New York: Cambridge University Press, 1950.
- Lehman, J. and Pibiger H. C. Acetylcholinesterase and the cholinergic neuron. *Life Sciences*. 25: 1939-1947, 1979.
- Lehman, J. and Langer, S. Z. The striatal cholinergic interneuron: Synaptic target of dopaminergic terminals? *Neuroscience*. 10: 1105-1120, 1983.
- Leonard, C. M. The prefrontal cortex of the rat. I. Cortical projection of the mediodorsal nucleus. II. Efferent connections. *Brain Research*. 12: 321-343, 1969.
- Levey, A. I., Wainer, B. H., Mufson, E. J. and Mesulam, M. M. Localization of choline acetyltransferase and acetylcholinesterase in the rat. *Neuroscience*. 9: 9-21, 1983.
- Loopuijt, L. D., Sebens, J. B. and Korf, J. A mosaic-like distribution of dopamine receptors in rat neostriatum and its relationship to striosomes. *Brain Research*. 405: 405-408, 1987.
- Lorens, S. A. and Guldberg, H. C. Regional 5-hydroxytryptamine following selective midbrain raphe lesions in the rat. *Brain Research*. 78: 45-56, 1974.
- MacIntosh, F. C. The distribution of acetylcholine in the peripheral and central nervous system. *Journal of Physiology*. 99: 436-442, 1941.
- McGeer, P. L. and McGeer, E. G. Evidence for glutamic acid decarboxylase-containing interneurons in the neostriatum. *Brain Research*. 91: 331-335, 1975.

- McGeer, P. L., McGeer, E. G. and Hattori, T. Biochemical interactions in the basal ganglia. *Progress Brain Research*. 51: 285-301, 1979.
- McGeer, E. G., Staines, W. A. and McGeer, P. L. Neurotransmitters in the basal ganglia. *Journal Can. Sci. Neur.* 11: 89-99, 1984.
- McGeer, P. L. Boulding, J. E., Gibson, W. C. and Foulkes, R. G. Drug-induced extrapyramidal reactions. *Journal of the American Medical Association*. 177: 665-670, 1961.
- McGeer, P. L., McGeer, E. G. Fibiger, H. C. and Wickson, V. Striatal choline acetylase and cholinesterase following selective brain lesions. *Brain Research*. 35: 308-314, 1971.
- Mehler, W. R. and Nauta, W. J. H. Connections of the basal ganglia and of the cerebellum. *Confin. Neurol. (Basel)*. 36: 205-222, 1974.
- Mensah, P. L. The internal organization of the mouse caudate nucleus: evidence for cell clustering and regional variation. *Brain Research*. 137: 53-66, 1977
- Mitcham, J. C. and Thomas R. K., Jr. Effects of substantia nigra and caudate nucleus lesions on avoidance learning in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 81, 1: 101-107, 1972.
- Mohs, R. C. Davis, K. L. and Levy, M. I. Partial reversal of anticholinergic amnesia by choline chloride. *Life Sciences*. 29: 1317-1323, 1981.
- Monakow, C. von. Experimentelle und pathologische-anatomische untersuchungen über die haubenregion, den seh Hügel und die regio subthalamica, nebst beiträgen zur kenntnis früherworbener gross- und kleinhirndefekte. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 27: 1-128, 1895.
- Moon Edley, S., Graybiel, A. M. and Ragsdale, Jr., C. W. Striosomal organization of the caudate nucleus. II Evidence that neurons in the striatum are grouped in highly branched mosaics. *Society for Neuroscience Abstracts*. 4: 47, 1978.
- Moon Edley, S. and Herkenham, M. Comparative development of striatal opiate receptors and dopamine revealed by autoradiography and histofluorescence. *Brain Research*. 305: 27-42, 1984.
- Moore, R. Y., Halaris, A. E. and Jones, B. E. Serotonin neurons of the midbrain raphe: ascending projections. *Journal of Comparative Neurology*. 180: 417-438, 1978.

- Nastuk, M. A. and Graybiel, A. M. Patterns of muscarinic cholinergic binding in the striatum and their relation to dopamine islands and striosomes. *Journal of Comparative Neurology*. 237: 176-194, 1985.
- Nauta, W. J. and Mehler, W. R. Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Research*. 1: 3-42, 1966.
- Nauta, W. J., Smith, G. P., Faull, R. L. M. and Domesick, V. B. Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. *Neuroscience*. 3: 385-401, 1978.
- Neafsey, E. J., Bold, E. L., Haas, G. Hurley-Gius, K. M., Quirk, G. Sievert, C. F. and Terreberry R. R. The organization of the rat motor cortex: a microstimulation mapping study. *Brain Research. Rev.* 11: 77-96, 1986.
- Neafsey, E. J. and Sivert, C. A. A second forelimb motor area exists in rat frontal cortex. *Brain Research*. 232: 151-156, 1982.
- Neill, D. B., Boggan, W. D. and Grossman, S. P. Behavioural effects of amphetamine in rats with lesions in the corpus striatum. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 86: 1019-1030, 1974.
- Neill, D. B. and Grossman, S. P. Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of the dorsal and ventral caudate of rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 71, 2: 311-317, 1970.
- Neill, D. B. and Linn, C. L. Deficits in consummatory responses to regulatory challenges following basal ganglia lesions in rats. *Physiology and Behavior*. 14: 617-624, 1975.
- Noback, C. R. y Demarest, R. J. El cerebro anatomía macroscópica e irrigación sanguínea. Meninges. Sistema Nervioso Humano. Fundamentos de Neurobiología. Editorial Mc Graw Hill, México, 1980.
- Nobin, A. and Björklund, A. Topography of the monoamine neuron systems in the human brain as revealed in fetuses. *Acta Physiologica Scandinavica*. 88 (suppl. 388): 1-40, 1973.
- Oberg, R. G. and Divac, I. Dissociative effects of selective lesions in the caudate nucleus of cats and rats. *Acta Neurobiologica Experimentalis*. 35: 647-659, 1975.
- Olson, L. Seiger, Å and Fuxe, K. Heterogeneity of striatal and limbic dopamine innervation: highly fluorescent islands in developing and adult rat. *Brain Research*. 44: 283-288, 1972b.

- Nastuk, M. A. and Graybiel, A. M. Patterns of muscarinic cholinergic binding in the striatum and their relation to dopamine islands and striosomes. *Journal of Comparative Neurology*. 237: 176-194, 1985.
- Nauta, W. J. and Mehler, W. R. Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Research*. 1: 3-42, 1966.
- Nauta, W. J., Smith, G. P., Faull, R. L. M. and Domesick, V. B. Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. *Neuroscience*. 3: 385-401, 1978.
- Neafsey, E. J., Bold, E. L., Haas, G. Hurley-Gius, K. M., Quirk, G. Sievert, C. F. and Terreberry R. R. The organization of the rat motor cortex: a microstimulation mapping study. *Brain Research. Rev.* 11: 77-96, 1986.
- Neafsey, E. J. and Sivert, C. A. A second forelimb motor area exists in rat frontal cortex. *Brain Research*. 232: 151-156, 1982.
- Neill, D. B., Boggan, W. D. and Grossman, S. P. Behavioural effects of amphetamine in rats with lesions in the corpus striatum. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 86: 1019-1030, 1974.
- Neill, D. B. and Grossman, S. P. Behavioral effects of lesions or cholinergic blockade of the dorsal and ventral caudate of rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 71, 2: 311-317, 1970.
- Neill, D. B. and Linn, C. L. Deficits in consummatory responses to regulatory challenges following basal ganglia lesions in rats. *Physiology and Behavior*. 14: 617-624, 1975.
- Noback, C. R. y Demarest, R. J. El cerebro anatomía macroscópica e irrigación sanguínea. *Meninges. Sistema Nervioso Humano. Fundamentos de Neurobiología*. Editorial Mc Graw Hill, México, 1980.
- Nobin, A. and Björklund, A. Topography of the monoamine neuron systems in the human brain as revealed in fetuses. *Acta Physiologica Scandinavica*. 88 (suppl. 388): 1-40, 1973.
- Oberg, R. G. and Divac, I. Dissociative effects of selective lesions in the caudate nucleus of cats and rats. *Acta Neurobiologica Experimentalis*. 35: 647-659, 1975.
- Olson, L. Seiger, Å and Fuxe, K. Heterogeneity of striatal and limbic dopamine innervation: highly fluorescent islands in developing and adult rat. *Brain Research*. 44: 283-288, 1972b.

- Olson, L. and Seiger, Å. Early ontogeny of central monoamine neurons in the rat: fluorescence histochemical observations. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* 138: 301-316, 1972a.
- Olmstead, C. E. and Villablanca, J. R. Effects of caudate or frontal cortex ablations in cats and kittins: passive avoidance. *Experimental Neurology.* 68: 335-345, 1980.
- Papez, J. W. A summary of fiber connections of the basal ganglia with each other and with other portions of the brain. En: *The Diseases of the Basal Ganglia*, T. J. Putnam, A. M. Frants and S. W. Ranson (Eds.), Williams and Wilkins, Baltimore, Md., pp. 21-68, 1941.
- Parent, A. A., Csonka, C. and Etienne, P. The occurrence of large acetylcholinesterase-containing neurons in human neostriatum as disclosed in normal and Alzheimer-diseased brains. *Brain Research.* 291: 154-158, 1984.
- Pavlov, I. P. *Conditioned reflexes.* New York: Oxford University Press, 1927.
- Paxinos, G. and Watson, C. *The rat brain in stereotaxic coordinates.* Academic, Australia, 1982.
- Pazo, J. H. and Medina, J. H. Cholinergic mechanisms within the caudate nucleus mediate changes in blood pressure. *Neuropharmacology.* 22: 717-720, 1983.
- Pazos, A. and Palacios, J. M. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Research.* 346: 205-230, 1985.
- Pazos, A., Cortés, R. and Palacios, J. M. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. II. Serotonin-2 receptors. *Brain Research.* 346: 231-249, 1985.
- Penny, G. R., Afsharpour, S. and Kitai S. T. The glutamic acid decarboxylase, leucine-enkephalin, and substance P immunoreactive neurons in the neostriatum of the rat and cat: evidence for partial population overlap. *Neuroscience.* 17: 1011-1045, 1986.
- Penny, G. R. and Young, A. B. Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. *Annual Review of Neuroscience.* 6: 73-94, 1983.
- Penny, G. R., Wilson, C. J. and Kitai S. T. The influence of neostriatal patch and matrix compartments on the dendritic geometry of spiny projection neurons in the rat as revealed by intracellular labeling with HRP combined with immunocytochemistry. *Society for Neuroscience Abstracts.* 10: 514, 1984.

- Penny, G. R., Wilson, C. J. and Kitai S. T. Relationship of the axonal and dendritic geometry of spiny projection neurons to the compartmental organization of the neostriatum. *Journal of Comparative Neurology*. 269: 275-289, 1988.
- Pérez-Ruiz, C. and Prado-Alcalá, R. A. Retrograde amnesia induced by lidocaine injection into the striatum: protective effect of negative reinforcer. *Brain Research Bulletin*. 22: 599-603, 1989.
- Pisa, M. and Schranz, J. A. Dissociable motor roles of the rat's striatum conform to a somatotopic model. *Behavioral Neuroscience*. 102: 429, 440, 1988.
- Polgar, S. Sanberg, P. R. and Kirby R. J. Is the striatum involved in passive-avoidance behavior? A commentary. *Physiological Psychology*. 9: 354-358, 1981.
- Prado Alcalá R. A. Brain stimulation reward derived from dopaminergic terminal fields in the rat. Tesis de Doctorado. Concordia University. Montreal, Quebec, Canada, 1982.
- Prado-Alcalá, R. A. Is cholinergic activity of the caudate nucleus involved in memory? *Life Sciences*. 37: 2135-2142, 1985.
- Prado-Alcalá, R. A., Bermúdez-Rattoni, F., Velázquez-Martínez, D. N. and Bacha M. G. Cholinergic blockade of the caudate nucleus and spatial alternation performance in rats: overtraining induced protection against behavioral deficits. *Life Sciences*. 23: 889-896, 1978.
- Prado-Alcalá, R. A., Cepeda, G., Verduzco, L., Jiménez, A. and Vargas-Ortega, E. Effects of cholinergic stimulation of caudate nucleus on active avoidance. *Neuroscience Letters*. 51: 31-36, 1984a.
- Prado-Alcalá, R. A. and Cobos-Zapíaín, G. Interference with caudate nucleus activity by potassium chloride. Evidence for a "moving" engram. *Brain Research*. 172: 577-583, 1979.
- Prado-Alcalá, R. A. and Cobos Zapíaín, G. G. Learning deficits induced by cholinergic blockade of caudate nucleus as a function of experience. *Brain Research*. 138: 190-196, 1977.
- Prado-Alcalá, R. A., Cruz-Morales, S. E. and López-Miro, F. A. Differential effects of cholinergic blockade of anterior and posterior caudate nucleus on avoidance behaviors. *Neuroscience Letters*. 8: 339-345, 1980a.

- Prado-Alcalá, R. A., Fernández-Samblancat, M. and Solodkin-Herrera, M. Injections of atropine into the caudate nucleus impair the acquisition and maintenance of passive avoidance. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 22: 243-247, 1985.
- Prado-Alcalá, R. A., Gómez-Gómez, L. A. and Lopez Miro, F. A. Cortical spreading depression and state-dependent learning. A negative finding. *Neuroscience Letters*. 8: 203-206, 1978.
- Prado-Alcalá, R. A., Grinberg, Z. J., Alvarez-Leefmans, F. J., Brust-Carmona, H. Suppression of motor conditioning by the injection of 3M KCl in the caudate nuclei of cats. *Physiology and Behavior*. 10: 59-64, 1973.
- Prado-Alcalá, R. A., Kaufmann, P. and Moscona, R. Scopolamine and KCl injections into the caudate nucleus. Overtraining-induced protection against deficits of learning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 12: 249-253, 1980b.
- Prado-Alcalá, R. A., Maldonado, M. M. G. and Vázquez-Nin, H. E. Caudate nucleus lesions and passive avoidance: a quantitative study. *Boletín de Estudios Médicos y Biológicos, México*. 30: 211-215, 1979.
- Prado-Alcalá, R. A., Signoret L. and Figueroa Martha. Time-dependent retention deficits induced by post-training injections of atropine into the caudate nucleus. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 15: 633-636, 1981.
- Prado-Alcalá, R. A. Signoret-Edward, L., Figueroa, M. and Barrientos, M. A. Post-trial injection of atropine into the caudate nucleus interferes with long-term, but not with short-term retention of passive avoidance. *Behavioral and Neural Biology*. 42: 81-84, 1984b.
- Prado-Alcalá, R. A., Grinberg, Z. J., Arditti, Z. L., García, M. M. Prieto H. G. and Brust-Carmona H. Learning deficits produced by chronic and reversible lesions of the corpus striatum in rats. *Physiology and Behavior*. 15: 283-287, 1975.
- Prado-Alcalá, R. A., Grinberg-Zylberbaun, J., Alvarez-Leefmans, J., Gómez, A., Singer, S. and Brust-Carmona, H. A possible caudate-cholinergic mechanism in two instrumental conditioned responses. *Psychopharmacologia*. (Berl.) 25: 339-346, 1972.
- Ramon y Cajal, S. *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des vertébrés* (Transl. by L. Azoulay), vol. 2, pp. 504-518, Maloine Paris, 1911.

- Ranson, S. W., Ranson, Jr., W and Ranson, M. Fiber connections of the corpus striatum as seen in Marchi preparations. Archives of Neurology and Psychiatry (Chicago). 46: 230-249, 1941.
- Redgrave, P. and Mitchell, I. Functional validation of projection topography in the nigrostriatal dopamine system. Neuroscience. 7: 885-894, 1982.
- Ribak, C. E. Immunocytochemical localization of glutamic acid decarboxylase (GAD) in the rat corpus striatum. Anatomical Record. 190: 521, 1978.
- Richards, C. D. and Taylor, D. C. M. Electrophysiological evidence for a somatotopic sensory projection to the striatum of rat. Neuroscience Letters. 30: 235-240, 1982.
- Rivas, S. y Prado-Alcalá. Ineficacia del haloperidol para modificar la retención de una tarea de prevención pasiva. XXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Puebla, Pue. México, 1985.
- Rommelspacher, H. and Kuhar, M. J. Effects of electrical stimulation on acetylcholine levels in central cholinergic nerve terminal. Life Sciences. 1984.
- Rosvold, H. E. The frontal lobe system: cortico-subcortical interrelationships. Acta Neurobiologiae Experimentalis. 32: 439-460, 1972.
- Royce, G. J. Autoradiographic evidence for a discontinuous projection to the caudate nucleus from the centromedian nucleus in the cat. Brain Research. 146: 145-150, 1978.
- Rubio, L., Ruiloba, I. y Prado-Alcalá, R. A. Núcleo Caudado y aprendizaje XXXIII. Heterogeneidad funcional serotoninérgica relacionada con la memoria de largo plazo. XXXI Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, México. C83, 1988.
- Salado-Castillo, R. and Prado-Alcalá, R. A. Effects of picrotoxin injections into different regions of the striatum on retention of passive avoidance. 17th Annual Meeting, Society for Neuroscience, New Orleans, LA, E. U. A., Society for Neuroscience Abstracts. 13, 1987.
- Salado Castillo, R. Heterogeneidad funcional gabaérgica del estriado en la memoria de largo plazo. Tesis de Maestría. Facultad de Medicina. UNAM, 1988.

- Sanberg, P. R., Lehmann, J. and Fibiger, H. C. Impaired learning and memory after kainic acid lesions of the striatum: A behavioral model of Huntington's disease. *Brain Research*. 149: 546-551, 1978.
- Sandberg, K., Sanberg, R., Hanin, I., Fisher, A. and Coyle, J. T. Cholinergic lesion of the striatum impairs acquisition and retention of passive avoidance response. *Behavioral Neuroscience*. 98, 1: 162-165.
- Sanberg, P. R., Pisa, M and Fibiger H. C. Avoidance, operant and locomotor behavior in rats with neostriatal injections of kainic acid. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 10: 137-144, 1979.
- Schneider, L. H., Randall, B., Murphy, B. and Coons, E. E. Lateralization of striatal dopamine (D2) receptors in normal rats. *Neuroscience Letters*. 33: 281-284, 1982.
- Scheel-Krüger, J. The GABA-receptor and animal behavior. En: S. J. Enna (Ed. ), *GABA Receptors*, Humana Press, Clifton, p. p. 215-256, 1983.
- Scheel-Krüger, J. New aspects on the functional role of acetylcholine in the basal ganglia. Interactions with other neurotransmitters. En M. M. M. Singh, H. Iay and I. H. Warburton (eds. ), *Central Cholinergic Mechanisms and Adaptive Dysfunctions*, Plenum Press, New York, p. p. 105-140, 1985.
- Scheel-Krüger, J. Dopamine-GABA interactions: evidence that GABA transmits, modulates and mediates dopaminergic functions in the basal ganglia and limbic system. *Acta Neurologica Scandinavica*. 107: 1-54, 1986.
- Scheel-Krüger, J., Magelund, G. and Olanas M. C. Role of GABA in the striatal output system: globus pallidus, nucleus entopeduncularis, Substantia nigra and nucleus subthalamicus. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. 30: 165-186, 1981.
- Schwartz, J. C., Pollard, H. and Quach, T. T. Histamine as a neurotransmitter in mammalian brain: neurochemical evidence. *Journal of Neurochemistry*. 35: 26-33, 1980.
- Sethy, V. H. Regulation of striatal acetylcholine concentration by D2 dopamine receptors. *European Journal of Pharmacology*. 60: 397-398, 1979.
- Settlage, P. H., Bingham, W. G., Suckle, H. M., Borge, A. f. and Woolsey, C. N. The pattern of localization in the motor cortex of the rat. *Federation Proceedings*. 8: 144, 1949.

- Sherman, K. A. Hanin, I. and Zigmond, M. J. The effect of neuroleptics on acetylcholine concentration and choline uptake in striatum. Implications for regulation of acetylcholine metabolism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 206: 677-686, 1978.
- Siegel, G. J. *Basic Neurochemistry*. Little, Brown and Company Boston, 1981.
- Simon, J. R., Atweh, S. and Kuhar, M. J. Sodium-dependent high affinity choline uptake: A regulatory step in the synthesis of acetylcholine. *Journal of Neurochemistry*. 26: 909, 922, 1976.
- Smith, Y. and Parent, A. Neuropeptide Y-immunoreactive neurons in the striatum of cat and monkey morphological characteristics, intrinsic organization and co-localization with somatostatin. *Brain Research*. 372: 241-252, 1986.
- Somogyi, P., Bolam, P. and Smith A. D. Monosynaptic cortical input and local axon collaterals of identified striatonigral neurons. A light and electron microscopic study using the Golgi-peroxidase transport-degeneration procedure. *Journal of Comparative Neurology*. 195: 567-584, 1981.
- Somogyi, P. and Smith, A. D. Projection of neostriatal spiny neurons to the substantia nigra. Application of a combined Golgi-staining and horseradish peroxidase transport procedure at both light and electron microscopic levels. *Brain Research*. 178: 3-15, 1979.
- Soghomonian, J. J., Doucet, G. and Descarries, L. Serotonin innervation in adult rat neostriatum. I Quantified regional distribution. *Brain Research*. 425: 85-100, 1987.
- Sperk, G., Hörtnagl, H, Reither, H. and Hornykiewicz, O. Changes in histamine in the rat striatum following local injection of kainic acid. *Neuroscience*. 6: 2669-2675, 1981.
- Slater, P. and Dickinson, S. L. Role of acetylcholine and dopamine in myoclonus induced by intrastriatal picrotoxin. *Neuroscience Letters*. 28: 253-257, 1982.
- Stabuli, U., and Huston, J. P. Effects of post-trial reinforcing vs. subreinforcing stimulation of the substantia nigra on passive avoidance learning. *Brain Research Bulletin*. 3: 519-524, 1978.
- Stadler, H., Lloyd, K. G., Gadea-Ciria, M. and Bartholini, G. Enhanced striatal acetylcholine release by chlorpromazine and its reversal by apomorphine. *Brain Research*. 55: 476-480, 1973.

- Steinbusch, H. W. M. Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat cell bodies and terminals. *Neuroscience*. 6: 557-618, 1981.
- Stevens, J. R. An anatomy of schizophrenia?. *Archives of General Psychiatry*. 29: 177-189, 1973.
- Stoof, J. C. and Kebabian, J. W. Independent in vitro regulation by the D-2 dopamine receptor of dopamine-stimulated efflux of cyclic AMP and K<sup>+</sup>-stimulated release of acetylcholine from rat neostriatum. *Brain Research*. 250: 263-270, 1982.
- Strong, R., Rehwaldt, C. and Wood W. G. Intra-regional variations in the effect of aging on high affinity choline uptake, choline acetyltransferase and muscarinic cholinergic receptors in rat neostriatum. *Experimental Gerontology*. 21: 177-186, 1986.
- Strong, R., Samorajski, T., and Gottesfeld, Z. Regional mapping of neostriatal neurotransmitter systems as a function of aging. *Journal of Neurochemistry*. 39: 831-836, 1982.
- Strong, R. Regionally selective manifestations of neostriatal aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 515: 161-177, 1988.
- Strong, R., Waymire, J. C., Samorajski, T. and Gottesfeld, Z. Regional analysis of neostriatal cholinergic and dopaminergic receptor binding and tyrosine hydroxylase activity as a function of aging. *Neurochemical Research*. 9:1641-1652, 1984a.
- Strong, R., Samorajski, T. and Gottesfeld, Z. High-affinity uptake of neurotransmitters in rat neostriatum: Effects of aging. *Journal of Neurochemistry*. 43: 1766-1768, 1984b.
- Takagi, H., Somogyi, P. Somogyi, J. and Smith, A. D. Fine structural studies on a type of somatostatin-immunoreactive neuron and its synaptic connections in the rat neostriatum: a correlated light and electron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*. 214: 1-16, 1983.
- Takano, Y., Kohjimoto, Y., Uchimura, K and Kamiya, H. Mapping of the distribution of high affinity choline uptake and choline acetyltransferase in the striatum. *Brain Research*. 194: 583-587, 1980.
- Tassin, J. P. Chéramy, A., Blanc, G., Thierry, A. M. and Glowinski, J. Topographical distribution of dopaminergic innervation and of dopaminergic receptors in the rat striatum. I. Microestimation of [<sup>3</sup>H] dopamine uptake and dopamine content in microdiscs. *Brain Research*. 107: 291-301, 1976

- Tennyson, V. M., Barret, R. E., Cohen, G., Côté, L., Heikkila, R. and Mytilineov, C. The developing neostriatum of the rabbit: correlation of fluorescence histochemistry, electron microscopy, endogenous dopamine levels, and [H] dopamine uptake. *Brain Research*. 46: 251-285, 1972.
- Ternaux, J. P., Héry, S., Bourgoïn, S. Adrien, J., Glowinski, J. and Hamon, M. The topographical distribution of serotonergic terminals in the neostriatum of the rat and the caudate nucleus of the cat. *Brain Research*. 121: 311-326, 1977.
- Trabucchi, M., Cheney, D. L., Racagni, G. and Costa, E. In vivo inhibition of striatal acetylcholine turnover by L-DOPA, apomorphine and (+)-amphetamine. *Brain Research*. 85: 130-134, 1975.
- Tukey, J. W. *Exploratory Data Analysis*. Reading M. A: Addison Wesley, 1977
- Turski, L., Havemann, U. and Kuschinsky, K. GABAergic mechanisms in mediating muscular rigidity, catalepsy and postural asymmetry in rats: differences between dorsal and ventral striatum. *Brain Research*. 322: 49-57, 1984.
- Ungerstedt, U. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiologica Scandinavica*. 197 (Suppl. 367): 1-48, 1971.
- Van der Kooy, D. Developmental relationships between opiate receptors in the formation of the caudate-putamen patches. *Developmental Brain Research*. 14: 300-303, 1984.
- Veening, J. G., Cornelissen, F. M. and Lieven, P. A. J. M. The topical organization of the afferents to the caudatoputamen of the rat. A horseradish peroxidase study. *Neuroscience*. 5: 1253-1268, 1980.
- Velleman, P. F. and Hoaglin D. C. *Applications, basics and computing of exploratory data analysis*. Boston: Duxbury Press, Capítulo 3, 65-81, 1981
- Vincent, S. R., Staines, W. A. and Fibiger H. C. Histochemical demonstration of separate populations of somatostatin and cholinergic neurons in the rat striatum. *Neuroscience*. 35: 111-114, 1983a.
- Vincent, S. R. Johanssen, O., Hökfelt, T., Skirboll, A., Elde, R. P., Terenius, L., Kimmel, J. and Goldstein, M. NADPH-diaphorase a selective histochemical marker for striatal neurons containing both somatostatin- and avian pancreatic polypeptide (APP)-like immunoreactivities. *Journal of Comparative Neurology*. 217: 252-263, 1983b.

- Vonsattel, J. P., Meyers, R. H., Stevens, T. J., Ferrante, R. J., Bird, E. D. and Richardson, E. P., Jr. Neuropathological classification of Huntington's disease. *Journal of Neurophatology and Experimental Neurology*. 44: 559-577, 1985.
- Vrijmoed-De Vries, M. C. and Cools, A. R. Differential effects of striatal injections of dopaminergic, cholinergic and GABAergic drugs upon swimming behavior of rats. *Brain Research*. 364: 77-90, 1986.
- Walaas, I. Biochemical evidence for overlapping neocortical and allocortical glutamate projections to the nucleus accumbens and rostral caudatoputamen in the rat brain. *Neuroscience*. 6: 399-405, 1981.
- Webster, K. E. Cortico-striate interrelations in the albino rat. *Journal of Anatomy*. 95: 532-544, 1961.
- Welker, C. Microelectrode delineation of fine grain somatotopic organization of SMI neocortex in the albino rat. *Brain Research*. 26: 259-275, 1971.
- Westerink, B. H. C. and Spann, S. J. Estimation of the turnover of 3-methoxytyramine in the rat striatum by HPLC, with electrochemical detection: implications for the sequence in the cerebral metabolism of dopamine. *Journal of Neurochemistry*. 38: 342-347, 1982.
- Widmann, R. and Sperk, G. Topographical distribution of amines and major amine metabolites in the rat striatum. *Brain Research*. 367: 244-249, 1986.
- Wilson, C. J. and Groves, P. M. Fine structure and synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum: a study employing intracellular injection of horseradish peroxidase. *Journal of Comparative Neurology*. 194: 599-615, 1980.
- Winocur, G. Functional dissociation within the caudate nucleus of rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 86, 3: 432-439, 1974.
- Wise, S. P. and Jones E. G. Cells of origin and terminal distribution of descending projections of the rat somatic sensory cortex. *Journal of Comparative Neurology*. 175: 129-158, 1977.
- Wolman, B. B. *Diccionario de Ciencias de la Conducta*. Ed. Trillas. Mexico, 1984.
- Wyers, E. J., Deadwyler, S. A., Hirasuna, N., and Montgomery, D. Passive avoidance retention and caudate stimulation. *Physiology and Behavior*. 11: 809-819, 1973.

- Wyers, E. J. and Deadwyler, S. A. Duration and nature of retrograde amnesia produced by stimulation of caudate nucleus. *Physiology and Behavior*. 6: 97-103, 1971.
- Yamamura, H. I. and Snyder, S. H. Choline: High affinity uptake by synaptosomes. *Science*. 178: 626-628, 1972.
- Yeterian, E. H. and Van Hoesen, G. W. Cortico-striate projections in the rhesus monkey: the organization of certain cortico-caudate connections. *Brain Research*. 139: 43-63, 1978.

## VII. A P E N D I C E 1

En la figura 14 se ilustra un ejemplo para el empleo de las gráficas de cajas en la modalidad de "notch" para representar la comparación gráfica de datos que pueden no provenir de una distribución normal.

El empleo de las gráficas de cajas esta ampliamente documentado (Tukey,1977; Velleman y Hoaglin, 1981), y es una modalidad que esta contenida en algunos paquetes estadísticos que se emplean en microcomputadoras, por ejemplo los paquetes SYSTAT y el NCSS.

Para construir este tipo de gráficas se parte de un conjunto de datos que corresponden a una variable dependiente medida en un nivel al menos ordinal (aunque como antes se mencionó no tiene que suponerse normalidad en el caso de ser al menos intervalar).

En la figura 14 la letra A representa el valor máximo del grupo y la letra B el valor mínimo del grupo. La letra C indica la mediana del grupo (segundo cuartil), la D y la E representan el tercer y primer cuartil respectivamente. El intervalo al 5% de significancia para realizar las comparaciones entre grupos se encuentra representado por la letra F. La letra G indica el rango intercuartil (diferencia entre el primer y el tercer cuartil).

En la misma figura, se ve claramente que los grupos 1 y 2 no presentan diferencias significativas al 5%, pero ambos grupos difieren del grupo 3 a esta misma significancia.

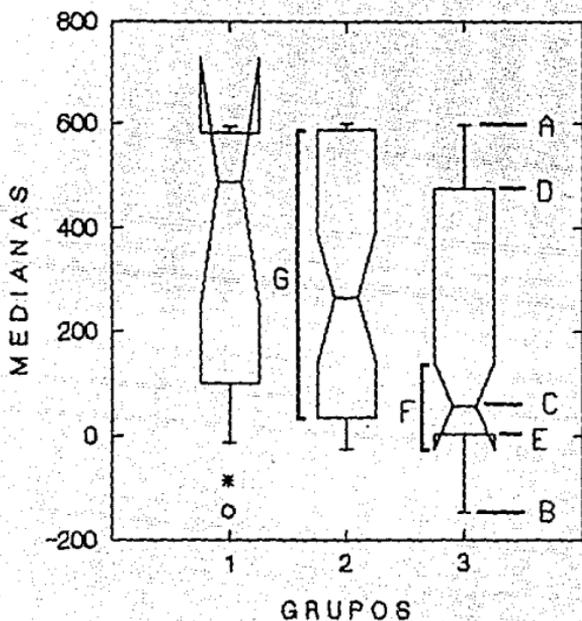


FIGURA 14

Ejemplo para el empleo de las gráficas de cajas en la modalidad de "notch" para representar la comparación gráfica de datos que pueden no provenir de una distribución normal.

## METODO DE CONSTRUCCION DE LAS GRAFICAS DE CAJA.

La construcción comienza por ordenar los datos y encontrar la mediana (letra C en la figura 14) y los valores máximo y mínimo (letras A y B respectivamente en la misma figura).

En seguida se calculan dos nuevas medianas, una para cada una de las mitades de datos a cada lado de la mediana inicial (letras D y E en la figura 14). Estas nuevas medianas representan el tercer y primer cuartil respectivamente, ya que la mediana del total de datos es el segundo cuartil.

Desde el primer cuartil hasta el tercer cuartil se forma una caja rectangular cerrada; esta caja es a su vez subdividida en dos cajas por el segundo cuartil (la mediana), estas dos subcajas rara vez son simétricas.

Considerando el rango intercuartil como la diferencia en el valor absoluto entre el primer y el tercer cuartil (Letra G en la figura 14), se consideran dos fronteras, una superior y una inferior, formadas de la siguiente manera: la frontera inferior se formará al restarle 1.5 veces el rango intercuartil al primer cuartil, y la frontera superior al sumarle 1.5 veces el rango intercuartil al tercer cuartil.

Cualquier valor que caiga fuera de estas fronteras, pero antes de la suma de 3 veces el rango intercuartil a los mismos primer y tercer cuartil, será representado en la gráfica con un asterisco (\*). Y si cae fuera de la suma de los 3 rangos

intercuartiles será representado con un pequeño círculo vacío (\*). En cualquier caso estos valores serán considerados como valores fuera de rango ("outliers").

Es posible construir intervalos de confianza alrededor de la mediana en estas gráficas de caja, estos intervalos sirven para comparar rápidamente varias cajas en una gráfica múltiple (varios grupos de un mismo experimento, por ejemplo).

Para construir un intervalo al 95% de confianza (5% de significancia) se procede de la siguiente manera: se construyen dos fronteras a cada lado de la mediana sumándole y restandole respectivamente 1.5 veces el valor absoluto del rango intercuartil dividido entre la raíz cuadrada del número total de datos (Tukey, 1977; Velleman y Hoaglin, 1981).

El intervalo de confianza está representado por la letra F en la figura 14. La grafica de caja se grafica más angosta en la mediana y se va ampliando el ancho de la grafica hasta alcanzar las fronteras antes descritas, con lo que la gráfica queda finalmente como se ilustra en la figura 14, y a lo largo de todo este trabajo.

**IX. A P E N D I C E 2**

Listado de los datos (latencias en segundos) obtenidos por los sujetos de cada grupo estudiado. S.A., sesión de adquisición; ESC., escape; RET., retención; DEL., deltas.

GRUPO		INTEGRO		
S.A.	ESC.	RET.	DEL.	
23.60	4.00	600.00	576.40	
2.00	1.70	600.00	598.00	
16.40	2.30	600.00	583.60	
1.40	2.20	4.80	3.40	
14.10	4.40	2.80	-11.30	
22.30	1.60	600.00	577.70	
5.40	4.00	600.00	594.60	
8.00	1.00	600.00	592.00	
2.50	2.90	600.00	597.50	
19.60	5.10	600.00	580.40	

GRUPO		ANTERO-DORSO-LATERAL			
S.A.	ESC.	RET.	DEL.	LAT.	
14.10	1.80	14.40	0.30	I	
8.80	2.10	49.70	40.90	D	
33.80	3.10	600.00	566.20	I	
5.20	1.60	214.00	208.80	I	
19.00	1.20	600.00	581.00	D	
2.00	3.70	59.30	57.30	I	
13.70	3.80	65.20	51.50	D	
38.30	1.00	549.40	511.10	D	
16.90	1.20	600.00	583.10	I	
6.50	3.30	600.00	593.50	D	
13.60	2.70	38.60	25.00	I	
50.80	1.70	600.00	549.20	D	
14.40	0.90	2.40	-12.00	D	
17.90	1.70	262.60	244.70	D	
67.00	1.60	600.00	533.00	D	
8.40	5.70	600.00	591.60	D	
4.70	1.70	359.10	354.40	D	
6.70	1.60	126.70	120.00	I	
27.80	1.70	8.60	-19.20	D	
21.30	2.20	156.30	135.00	D	

GRUPO		ANTERO-DORSO-MEDIAL			
S.A.	ESC.	RET.	DEL.	LAT.	
27.30	1.50	350.00	322.70	I	
10.50	6.60	6.20	-4.30	D	
152.70	7.50	7.00	-145.70	I	
188.60	7.90	600.00	411.40	I	
27.70	9.40	145.00	117.30	I	
17.10	4.90	113.00	95.90	I	
14.90	1.30	53.80	38.90	D	
16.00	6.00	33.40	17.40	D	
5.60	1.70	6.20	-0.60	I	
8.60	2.80	24.80	16.20	I	
31.10	1.70	145.20	114.10	I	
4.30	3.00	14.70	10.40	D	
1.70	1.50	600.00	598.30	D	

G R U P O ANTERO-VENTRO-LATERAL

S.A.	ESC.	RET.	DEL.	LAT.
196.00	5.30	600.00	404.00	D
4.00	2.60	3.80	-0.20	I
22.70	1.90	16.40	-6.30	I
22.30	4.70	2.50	-19.80	I
21.10	3.20	11.40	-9.70	D
8.60	3.40	13.10	4.50	D
40.20	3.00	10.40	-29.80	D
14.20	2.90	600.00	585.80	I
3.00	6.00	11.00	8.00	I
9.80	3.90	451.00	441.20	I
6.40	2.20	36.80	30.40	D
10.70	1.70	11.40	0.70	D
20.80	3.20	18.40	-2.40	D
7.70	1.80	600.00	592.30	I
3.00	2.00	13.70	10.70	I
20.80	4.70	176.70	155.90	D
9.10	2.90	600.00	590.90	D
5.90	4.40	14.80	8.90	D
8.40	3.00	73.10	64.70	I
20.40	4.10	51.70	31.30	I
25.30	2.10	5.80	-19.50	D
23.30	2.10	22.60	-0.70	D
22.70	2.50	382.00	359.30	D
20.70	3.40	193.40	172.70	I
10.10	2.10	33.30	23.20	D
9.60	5.20	600.00	590.40	D
31.40	3.20	1.20	-30.20	D
33.80	3.30	95.00	61.20	I
17.90	2.00	277.40	259.50	I

G R U P O ANTERO-VENTRO-MEDIAL

S.A.	ESC.	RET.	DEL.	LAT.
5.00	3.00	9.90	4.90	D
22.80	2.60	3.60	-19.20	D
5.30	1.00	20.70	15.40	I
33.80	3.30	95.00	61.20	D
9.10	2.80	15.90	6.80	D
42.50	3.60	3.20	-39.30	D
27.60	2.00	29.20	1.60	I
6.30	4.50	30.00	23.70	I
11.70	2.80	300.00	228.30	D
3.70	3.40	600.00	596.30	I
12.20	2.10	600.00	587.80	I
11.60	3.20	3.60	-6.90	I
19.90	3.60	600.00	580.10	I
8.50	3.90	600.00	591.50	D
19.90	3.80	600.00	580.10	D
37.60	3.50	600.00	562.40	I
2.60	3.20	24.00	21.40	D

G R U P O		POSTERO-VENTRAL			
S.A.	ESC.	RET.	DEL.	LAT.	
3.40	5.00	150.00	146.60	D	
11.50	3.80	600.00	588.50	I	
14.70	2.70	15.70	1.00	D	
20.40	5.10	47.90	27.50	D	
5.60	4.80	23.50	17.90	I	
21.00	1.70	27.50	6.50	D	
8.80	1.60	600.00	591.20	I	
17.70	6.20	5.70	-12.00	D	
61.10	2.20	600.00	538.90	I	
31.10	1.70	145.20	114.10	D	
53.50	7.00	35.60	-17.90	D	
20.00	6.00	600.00	580.00	I	
12.70	5.10	600.00	587.30	I	
10.70	3.10	2.20	-8.50	I	
9.10	2.50	46.00	36.90	I	
13.20	1.70	600.00	586.80	I	
4.70	1.80	23.20	18.50	I	
24.90	2.20	130.80	105.90	I	
9.40	2.80	600.00	590.60	I	
5.60	2.70	104.20	98.60	I	
11.90	1.80	34.60	22.50	D	
25.10	1.10	259.00	233.90	I	

G R U P O		POSTERO-DORSO-MEDIAL			
S.A.	ESC.	RET.	DEL.	LAT.	
16.00	2.40	600.00	584.00	I	
5.70	3.70	600.00	594.30	D	
3.40	4.50	108.00	104.60	D	
7.50	2.60	28.70	21.20	I	
39.40	2.30	600.00	560.60	I	
17.20	3.20	150.20	133.00	I	
10.60	3.00	600.00	589.40	D	
29.70	3.00	600.00	570.30	I	
8.50	3.20	42.80	34.30	D	
42.40	1.00	600.00	557.60	D	

G R U P O		POSTERO-DORSO-LATERAL			
S.A.	ESC.	RET.	DEL.	LAT.	
38.90	3.20	600.00	561.10	D	
14.20	1.30	141.30	127.10	I	
10.10	3.60	509.00	498.90	D	
5.20	6.00	600.00	594.80	I	
28.70	1.70	3.60	-25.10	I	
4.90	2.30	600.00	591.10	D	
10.10	6.20	600.00	589.90	D	
22.10	1.70	113.70	91.60	I	
9.60	2.80	47.80	38.20	D	
17.40	2.20	313.50	296.10	I	
41.00	5.20	600.00	559.00	D	
6.30	4.70	600.00	593.70	I	
42.90	9.20	600.00	557.10	D	
12.70	2.20	600.00	587.30	I	

G R U P O GLOBO PALIDO

S.A.	ESC.	RET.	DEL.	LAT.
13.90	3.20	36.00	22.10	D
33.00	3.10	600.00	567.00	D
4.10	2.90	600.00	595.90	I
5.20	3.10	588.00	582.80	I
8.50	2.80	600.00	591.50	I
13.10	2.00	10.80	-2.30	I
24.70	3.30	39.60	14.90	D
26.70	2.00	600.00	573.30	I
10.40	5.90	47.70	37.30	I
60.30	3.60	175.00	114.70	I
35.60	1.40	600.00	564.40	D
5.40	2.50	5.20	-0.20	D
8.90	4.90	495.30	486.40	I

G R U P O ANTERO-VENTRO-LATERAL + 30 MIN

S.A.	ESC.	RET.	DEL.	LAT.
10.90	4.60	600.00	589.10	D
26.10	1.60	600.00	573.90	D
11.80	1.30	600.00	588.20	D
9.60	3.30	600.00	590.40	I
38.90	1.40	12.90	-26.00	D
25.30	4.30	337.10	311.80	I
5.70	2.90	60.10	54.40	I
28.10	12.00	600.00	571.90	D
4.60	3.30	600.00	595.40	I
8.90	2.60	185.10	176.20	D
23.00	2.90	45.90	22.90	D
11.30	4.50	462.60	451.30	D
7.30	3.10	26.70	19.40	I

G R U P O ANTERO-VENTRO-LATERAL NaCl

S.A.	ESC.	RET.	DEL.	LAT.
32.60	3.60	600.00	567.40	D
14.50	2.30	600.00	585.50	I
8.90	1.30	600.00	591.10	D
25.50	1.30	438.00	18.30	I
8.60	2.80	304.60	296.00	D
7.20	6.20	600.00	592.80	I
6.60	1.70	557.90	551.30	D
7.50	3.30	600.00	592.50	I
36.60	3.50	600.00	563.40	D
5.80	1.40	6.10	0.30	I
104.60	1.60	600.00	495.40	D
19.20	4.10	600.00	580.80	D
7.10	2.90	111.50	104.40	I
7.70	1.30	600.00	592.30	D
5.00	1.20	600.00	595.00	I
16.10	2.60	600.00	583.90	D