

11281
4
29.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA

PARTICIPACION DEL SISTEMA COLINERGICO EN LA RECUPERACION DE
UNA CONDUCTA EXTINGUIDA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS BIOMEDICAS
EN EL AREA DE FISILOGIA
P R E S E N T A

M. EN C. SELVA LUCIA RIVAS ARANCIBIA

DIRECTOR DE LA TESIS

DR. ROBERTO A PRADO ALCALA

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AÑO 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.

INDICE

I. -	INTRODUCCION.....	1
I-1.	INTRODUCCION GENERAL.....	2
I-2.	TEORIAS SOBRE LA MEMORIA.....	3
I-3.	PROCESO FISICO DE LA MEMORIA.....	2
I-4.	LOCALIZACION DEL ENGRAMA.....	14
I-5.	ACETILCOLINA Y MEMORIA.....	17
I-6.	OTROS NEUROTRANSMISORES.....	19
I-7.	ESTADOS ALTERADOS DE LA MEMORIA.....	22
II. -	PARTICIPACION DE LOS GANGLIOS BASALES.....	27
II-1	NUCLEO CAUDADO.....	28
II-2	ANTICOLINERGICOS.....	29
II-3	CONCLUSIONES.....	31
III. -	LA EXTINCION COMO MODELO CONDUCTUAL PARA ESTUDIAR LA SALIDA DE INFORMACION.....	33
	TRABAJOS PREVIOS CON EXTINCION.....	35
III-1	ACTIVIDAD COLINERGICA.....	35
III-2	HALOPERIDOL.....	36
III-3	OTRAS SUBSTANCIAS.....	37
III-4	RESUMEN.....	40
IV. -	HIPOTESIS.....	42
IV-1	METODO GENERAL.....	49
V. -	EXPERIMENTO 1.....	49
V-1	METODO.....	49
V-2	RESULTADOS.....	50
V-3	ANALISIS DE RESULTADOS.....	56
V-4	CONCLUSIONES.....	56
VI. -	EXPERIMENTO 2.....	58
VI-1	METODO.....	58
VI-2	RESULTADOS.....	59
VI-3	ANALISIS DE RESULTADOS.....	68
VI-4	CONCLUSIONES.....	69
VII. -	EXPERIMENTO 3.....	71
VII-1	METODO.....	71
VII-2	RESULTADO.....	71
VII-3	ANALISIS DE RESULTADOS.....	79
VII-4	CONCLUSIONES.....	80
VIII. -	DISCUSION GENERAL.....	82
IX. -	CONCLUSIONES GENERALES.....	84
X. -	REFERENCIAS.....	86

¿Cómo es posible concebir un mundo sin memoria y aprendizaje?
¿Cómo se podría construir y representar en nuestra mente? ¿Cómo
se viviría el presente y se proyectaría el futuro sin
modificar los recuerdos con el olvido?

Obviamente no sería el mundo que nosotros conocemos ni
podríamos hablar de ciencia ni conocimiento; jamás
mencionaríamos el saber de la humanidad, aunque éste no
estuviera escrito ni en papiros ni en jeroglíficos.

Pero, como se podría haber escrito algo si ni siquiera
existiera la capacidad de aprender. Por lo tanto, los
filósofos, poetas, matemáticos, científicos, etc. no
existirían, ¿cómo nos podrían contar la historia o tal vez la
poesía?, tendría que ser una poesía instintiva que
comprendiera sentimientos de un presente inmediato que no se
podría almacenar; ni siquiera podríamos hablar de olvido si
jamás aprendimos. Sin embargo, aun no comprendemos los
mecanismos cerebrales de la memoria, el aprendizaje y el
olvido.

I-1.

INTRODUCCION GENERAL

En estos 25 años que han pasado, la investigación neurofisiológica de la memoria y el aprendizaje ha puesto de manifiesto :

1.- Que el almacén de memoria y la recuperación de la misma, no depende de una sola estructura cerebral o región determinada.

2.- Que algunas regiones neurales pueden estar involucradas directamente en los procesos de almacenamiento y recuperación, mientras que otras participan en la modulación primaria de la memoria.

3.- Que la actividad de muchas regiones cerebrales pueden ser modificadas por la experiencia.

4.- Que existe más de un tipo de memoria.

5.- Que la memoria puede ser almacenada en forma difusa, por todas las regiones de la corteza cerebral y posiblemente en regiones subcorticales (Berman, 1986).

La memoria propia, llamada también secundaria, es el conocimiento de un estado de la mente determinado por acumulación de pequeños trozos de información anterior provenientes del conocimiento, más que del conocimiento total de un evento o hecho, sin que tengamos conciencia de poseer experiencia anterior sobre el mismo (James, 1890).

A través del tiempo, se ha tratado de explicar los mecanismos cerebrales que participan en la memoria, para lo cual se han postulado un gran número de teorías.

Peter Grossman (1967), menciona ciertas características importantes de la memoria: 1.- es relativamente permanente, 2.- es producto de procesos de aprendizaje, 3.- Se construye por efectos acumulativos o facilitaciones repetitivas de vías neurales particulares.

El aprendizaje es el proceso que inicia estos fenómenos facilitatorios, mientras que la memoria se refiere al recuerdo de un solo evento en tiempo y espacio que representa distintas unidades de información

Tanzi, (1883) en su teoría del aprendizaje explica los cambios que tienen lugar en la memoria por procesos axonales y dendríticos de las células nerviosas reaccionando con cambios metabólicos intracelulares.

Child en 1921 postula la existencia de fuerzas eléctricas que

generan gradientes de atracción que aumentan como resultado directo de la actividad metabólica durante la excitación subsecuente a la estimulación.

Lashley (1929), propone que un número ilimitado de una multitud de eventos está presente en un momento dado; por lo tanto, los trazos de memoria no tienen una localización específica en el sistema nervioso central. Los miles de millones de neuronas, se organizan en un gran número de sistemas y cada uno de ellos consiste en las huellas de varios recuerdos. Las huellas o engramas de cualquier sistema, están íntimamente conectados entre sí y las mismas memorias pueden participar en varios sistemas, que pueden estar en un estado de actividad tónica debido a estímulos externos que activan un conjunto de huellas dentro de él; estos sistemas son fáciles de excitar y están disponibles para recordar.

Cuando un sistema de actividad tónica domina en el campo cerebral limitando la organización de otros sistemas, se excluye la mayor parte de la excitación eferente; este bloqueo origina una inhibición activa y las neuronas sometidas a activación tónica presentan facilitación. Cuando se dispara activamente un conjunto de circuitos, algunas neuronas de conexión asociativa quedan facilitadas.

Para Holt (1931) el sistema nervioso está compuesto inicialmente de una red de neuronas organizadas al azar con

un potencial de reacción intrínseco; la estimulación de las neuronas determina las conexiones de éstas durante el desarrollo, al facilitar el crecimiento en direcciones específicas con base en gradientes bioeléctricos de atracción y repulsión.

Young, en 1938, sugiere que el recuerdo puede ser representado por una actividad continua de circuitos reverberantes que establecen un filtro de conexiones azarosas por medio de cambios en las fluctuaciones de los umbrales sinápticos; en 1951 modifica esta posición al sugerir que la actividad reverberante puede acontecer sólo en la memoria de corto plazo y que el almacenamiento permanente de los trazos de memoria pueden deberse a modificaciones estructurales de las terminales sinápticas en circuitos reverberantes como resultado directo de la excitación frecuente y prolongada de éstas.

En 1957, Miller modifica esta hipótesis al definir fenómenos inhibitorios; el punto principal de su teoría es que postula que un mecanismo fisiológico apropiado, estimula el crecimiento anatómico necesario para la formación de circuitos reverberantes y no un desarrollo anatómico por sí mismo. Aún no está del todo claro si estos circuitos pueden mantener su actividad por un tiempo suficientemente largo como para permitir un desarrollo anatómico sustancial; la especificidad podría obtenerse por una asociación selectiva entre el estímulo condicionado y el no condicionado.

Penfield, en 1958, llamó sistema centrocefálico a la porción central del sistema nervioso que se relaciona de forma específica con la memoria y el aprendizaje. El sistema tiene influencia en las vías sensoriales, en el sistema difuso de proyección reticular del cerebro medio y del tálamo, y en la porción rinencefálica y temporal de la neocorteza. Sugiere además, que las entradas sensoriales pueden requerir integración y análisis de redes neurales de interconexiones complejas que operan en varios niveles de la formación reticular; la información se distribuye a regiones corticales de almacenamiento y recuerdos subsecuentes. Con base en observaciones clínicas se cree que las funciones de la memoria están relacionadas con el giro hipocampal, el área preamigdalina y el propio hipocampo.

En contrapunto con las hipótesis de orientación, Gastaut, en 1958, postula que en el condicionamiento, retención y recuerdo están involucrados los mecanismos subcorticales, más que los corticales; ya que en animales decorticados pueden demostrarse aprendizajes relativamente complejos; aunque es posible que el repertorio conductual aprendido sea restringido y pueda predecirse con base en deficiencias sensoriales y motoras, reconociendo que los mecanismos corticales localizados en las áreas de asociación no pueden contribuir a una mejor elaboración de respuestas condicionadas.

Russell (1959) fundamenta su teoría en consideraciones clínicas y propone que la memoria o las modalidades peculiares de aprendizaje pueden ser almacenadas en relación con dónde y cuándo pueden ser recuperadas.

Hebb y Milner, en 1961, postulan que el uso de vías neurales produce la facilitación sináptica temporal de un circuito neuronal determinado; esta facilitación se genera porque cuando el impulso llega a la neurona original encuentra una vía de menor resistencia o de bajo umbral, vuelve a pasar con retraso en el mismo circuito y con cada nueva pasada origina una facilitación acumulada determinando una actividad reverberante; el circuito que se establece permanece activo induciendo cambios anatómicos y de esta forma se produce el trazado de una memoria permanente.

Fessard, en 1961, en una hipótesis similar a la anterior, puntualiza que las salidas de la memoria desde el sistema nervioso central están continuamente activas, aún en ausencia de estimulación específica, y que la actividad intermitente del resto de las células puede ser fundamental para el mantenimiento de niveles mínimos de facilitación sináptica o efecto de transmisión. Sugiere que, para propósitos de recuerdos, los trazos de memoria de estímulos condicionados y de señales no condicionadas pueden almacenarse por mecanismos hipocampales y activarse por proyecciones corticales y reticulares.

Kornorski, en 1961, con base en el dogma pavloviano, plantea

que los trazos de memoria se almacenan en áreas de asociación de la corteza, en particular, en áreas de asociación que son áreas de proyección primaria específicas de los estímulos condicionados de recuerdos de corto plazo. Esta teoría se basa en la actividad reverberante de las áreas de asociación, las cuales estimulan cambios estructurales y uniones sinápticas que se convierten en conexiones potenciales entre el estímulo condicionado y el no condicionado; las bases estructurales de la memoria de largo plazo, corresponden a vías de baja resistencia.

Eccles, en 1964, sugiere una teoría de aprendizaje similar a la propuesta por Hebb, basada en la facilitación sináptica. Propone que el cambio esencial que debe ocurrir durante el aprendizaje es una disminución selectiva de la resistencia sináptica de las representaciones centrales de los estímulos condicionados y no condicionados. Para que se produzcan efectos a largo plazo relacionados con el almacén permanente de los trazados de memoria deben desarrollarse algunas alteraciones anatómicas.

La teoría de John O'Keefe y Lynn Nadel (1978) toma como base el espacio como el atributo crítico de las memorias específicas. Divide el atributo espacial dentro de un sistema local que tiene un lugar de código dentro de los mapas cognoscitivos y un sistema de taxonomía que codifica respuestas motoras en relación con orientaciones específicas y cercanía espacial. Sugieren además, que el hipocampo media

los sistemas locales y almacena mapas cognoscitivos que pueden utilizarse como un lugar de reconocimiento, dirección y contexto del código.

Olton (1979, 1983) propone que todas las respuestas de aprendizaje se deben a dos tipos de memoria; con base en una distribución hecha por Honing (1978) sugiere que el contexto específico personal y temporal de una situación es codificado en una memoria de trabajo, que puede ser transferida dentro de la memoria a eventos que ocurren sobre una respuesta determinada. En contraste, la información general que concierne a reglas y procedimientos de situaciones específicas se codifica en memorias de referencia y ambas memorias operan independientemente una de la otra. Tomando como referencia algunos experimentos, concluye que el hipocampo y sus interconexiones median la memoria de trabajo; mientras que otros sistemas, tales como la neocorteza, median la memoria de referencia.

Richard Thompson, en 1980, propone que múltiples sistemas cerebrales contribuyen a la organización de la memoria; cada sistema estaría organizado por hechos distintos que actúan en forma jerárquica dentro de una organización temporal particular y que muchos de los sistemas neurales conocidos, pueden o no utilizarse como unidades psicológicas de la memoria.

Raymond Kesner postula que la memoria específica está

compuesta de hechos y características específicos y únicos para cada experiencia de aprendizaje (Kesner, 1980); menciona 5 características de la información de memoria que son el espacio, tiempo, afecto, percepción sensorial y respuesta; cada una con sus propios códigos y almacenamiento de información.

La organización de estas características de la memoria puede ocurrir de muchas formas y es probable que se organicen jerárquicamente; además, puede existir una serie de interacciones entre ellas y múltiples medidas de memoria para cualquier respuesta determinada.

También existen regiones cerebrales específicas, como el hipocampo que está involucrado en el código de características espacio-temporales y puede influir en la información de tipo sensorio perceptual; otra estructura que participa es la amígdala, que se relaciona con la codificación de características temporales y emocionales positivas y negativas; también el núcleo caudado tiene una participación crítica en la codificación y recuperación de respuestas espaciales.

Existe un gran número de estudios que demuestran que la actividad neural del núcleo caudado de monos, está relacionada a la ejecución de una respuesta (Wilburn & Kesner, 1974).

En estudios de pacientes que presentan enfermedad de Huntington con posibles lesiones del caudado (Potegal, 1971) se demuestra que existe deterioro en la ejecución de respuestas y en la habilidad para aprender a leer en el espejo, pero su capacidad para aprender a leer claves de palabras es normal (Kesner, 1986).

Larry Squire (1983) y Neil Cohen (1984), sugieren que existen dos tipos de memoria que han denominado declarativa y de procedimiento. La memoria declarativa se basa en información explícita fácil y accesible y concierne a hechos con datos específicos. La memoria de procedimiento se basa en información implícita que no es fácilmente accesible y concierne a procedimientos y habilidades.

Ellos asumen que estos dos tipos de memoria son sistemas independientes uno del otro y proponen que en el humano la corteza medial temporal, el hipocampo y algunas áreas diencefálicas cerebrales median la memoria declarativa y no la memoria de procedimiento. Esta teoría se apoya en estudios de pacientes amnésicos con síndrome de Korsakoff que presentan daño diencefálico y en pacientes que han recibido tratamientos de choque electroconvulsivo; este tratamiento ha tenido mayores efectos sobre el lóbulo temporal, por lo que los pacientes que presentan disociación no recuerdan hechos específicos pero pueden dar otro tipo de respuestas.

Mortimer Mishkin et al., en 1984, postulan que las memorias

se organizan en el cerebro en 2 tipos; la primera, llamada memoria de reconocimiento, requiere de un alto nivel de organización, muchos elementos asociativos y es una forma de memoria asociativa o de representación. La segunda, denominada memoria de hábito, se basa en asociaciones de unión estímulo respuesta; asume que estas dos memorias son independientes. Con base en trabajos con monos, proponen que la memoria de reconocimiento se almacena y representa con un alto grado de orden en áreas sensoriales de la corteza, e involucra interacción activa con circuitos neurales-corticales y límbico-talámicos; finalmente, proponen que habría un sistema de retroalimentación desde estructuras limbicotalámicas y desde la corteza anterior temporal.

De acuerdo con sus estudios concluyen que las respuestas de discriminación múltiple son mediadas por un sistema de memoria diferente que requiere de asociaciones primarias fijas de estímulo-respuesta; este sistema se denomina memoria de hábito y podría ser mediado por sistemas corticoestriatales

I-3. PROCESO FISICO DE LA MEMORIA

La unidad del conocimiento conciente es el producto de las conexiones de varias regiones del cerebro. El proceso físico

de la memoria posee las siguientes características:

- 1.- El evento debe ser representado por la actividad de neuronas aferentes (codificación sensorial); esta actividad debe ser específica para el evento que la produce y no para otro evento.
- 2.- La actividad neural que codifica la experiencia sensorial del evento, debe alterar de algún modo las características de otras neuronas no sensoriales, en una forma que represente al evento (proceso de almacenamiento).
- 3.- La memoria almacenada debe ser recuperada y las células que representan la memoria deben ser capaces de recibir el estímulo sensorial codificado que inicia el recuerdo (Carlson, 1982).

CODIFICACION SENSORIAL → → PROCESO DE ALMACENAMIENTO → →
RECUPERACION O RECUERDO

Consolidación es la transición de la memoria de corto plazo a la memoria de largo plazo.

Existen distintos enfoques al problema de localizar cambios físicos que se relacionan con el aprendizaje:

- 1.- Es difícil detectar cambios bioquímicos.

2.- Es difícil aislar cambios producidos por el aprendizaje y no por otros estados fisiológicos que lo acompañan (atención, alerta, estimulación sensorial etc.), ya que aunque es posible inhibir los sistemas bioquímicos que participan en la cadena de acontecimientos y que finalmente producen ciertos cambios, éstos no son específicos y participan en una gama de cambios físicos. Es posible inhibir sistemas bioquímicos pero no es fácil acelerar procesos biosintéticos en un organismo viviente; los cambios que se pueden dar a nivel celular, son cambios pequeños ya sea en el tamaño de la sinapsis, el desarrollo de nuevas terminaciones sinápticas o cambios permanentes en la cantidad de sustancias transmisoras o enzimas.

I-4

LOCALIZACION DEL ENGRAMA

Características (Carlson, 1982):

- 1.- No existe una sola región cerebral que sirva como archivero.
- 2.- La información se puede almacenar en forma difusa por todas las regiones de la corteza y posiblemente en regiones subcorticales
- 3.- Un recuerdo se podría almacenar por medio de alteraciones sutiles en un vasto número de neuronas diseminadas por la

corteza; por lo tanto, una neurona puede participar en el almacenamiento de un gran número de recuerdos.

4.- Los recuerdos son almacenados principalmente en regiones particulares del cerebro; es decir, la corteza de asociación relacionada con la modalidad sensorial en la cual recibió nueva información. Los recuerdos complejos que requieren interacción de varias modalidades sensoriales son mediados por haces de fibras que corren por debajo de la corteza que específicamente interconectan las áreas de asociación, y que conectan a estas regiones con mecanismos motores.

Roy John (1977) coincide en que no es posible demostrar en ninguna parte del sistema nervioso la localización aislada de una huella de memoria, ya que el engrama está representado en toda la región. Las llamadas áreas de asociación no son almacenes de recuerdos específicos, sino que más bien representan modos de organización general o de mantenimiento del nivel de vigilancia. Su destrucción no ocasiona amnesia sino dificultades en la ejecución de tareas; por lo tanto, los defectos no son fundamentalmente de la memoria.

Postula además, que como las huellas de cualquier actividad no son una conexión aislada de elementos sensorio-motores, la equivalencia de las diferentes regiones de la corteza en la retención de memorias, sugiere representaciones múltiples, ya que se establecen huellas equivalentes por toda el área funcional y concluye que las conductas aprendidas, son

mediadas por sistemas anatómicamente extensos que abarcan muchas regiones cerebrales; por lo tanto, es imposible que un conjunto de neuronas sea el único responsable del almacenamiento del recuerdo de una experiencia concreta. La información del sistema nervioso son los patrones espaciotemporales de la organización de enorme, agregados de neuronas.

El contenido relativo a la experiencia de la conciencia subjetiva, surge también de la aparición de las secuencias organizadas del estado de poblaciones gigantescas de neuronas.

I-4.

ACETILCOLINA Y MEMORIA

La acetilcolina (ACh) es un neurotransmisor clásico que, en la mayor parte de las regiones del cerebro y médula espinal, tiene un efecto modulador sobre las sinapsis y actúa sobre los receptores colinérgicos nicotínicos y muscarínicos.

Como agente muscarínico, facilita la excitación sináptica y cambia las respuestas postsinápticas; los receptores muscarínicos se distribuyen ampliamente en la médula espinal y también en el cerebro, en el tálamo, amígdala, área amígdalocampal, estriado, etc. (Herkenham, 1987). La facilitación postsináptica es mediada por la reducción en la conductancia al potasio.

Como agente nicotínico, actúa sobre receptores localizados en el sistema nervioso central y en terminales nerviosas colinérgicas; sus receptores pueden marcarse con colinacetiltransferasa y se encuentran ubicados en el estriado, corteza del cíngulo, tálamo reticular y núcleo anteroventral (Mantovani y Pepeu, 1978).

La corteza cerebral contiene una rica red colinérgica constituida por tres componentes (Mantovani y Pepeu, 1978):

- 1.- Un sistema difuso que asciende hacia la corteza, y que al ser estimulado a través de la formación reticular mesencefálica se asocia con la misma.

2.- Otro sistema difuso que también asciende hacia la corteza, pero que se origina en el septum.

3. Un sistema cortical difuso.

4. Del núcleo basal de Meynert con proyección hacia la corteza (Becker et al., 1988)

En ratas y otras especies, existe un importante sistema de fibras dopaminérgicas que inerva varias regiones de la corteza cerebral; los nervios dopaminérgicos terminan en el sistema límbico y en el septum. Es posible que las fibras dopaminérgicas se conecten con neuronas colinérgicas, tanto a nivel cortical como subcortical, modulando la actividad de las neuronas colinérgicas que ascienden hacia la corteza. Esta modulación es bien conocida en el estriado, donde el deterioro de la transmisión dopaminérgica causa cambios en la liberación de Ach.

Pepeu et al., demostraron en el gato (1964) y en la rata (1973) que la L-DOPA y los agonistas dopaminérgicos, estimulan la salida de acetilcolina en la corteza cerebral; las lesiones del septum, eliminan este efecto y evitan los efectos estimuladores de la anfetamina sobre la salida cortical de Ach.

Se ha demostrado que la aplicación directa de dopamina por

microiontoforesis en neuronas de ratas anestesiadas con uretano, causa disminución de la frecuencia de disparo en todas las regiones estudiadas. Este efecto contradictorio podría apoyar la hipótesis de que las fibras dopaminérgicas no estimulan la red colinérgica de forma directa (Mercury, et al., 1985) pero actúan indirectamente a través de supresión y mecanismos inhibitorios que requieren una mayor aclaración (Stone, 1976; citado por Mantovani y Pepeu, 1978).

La alteración de la Ach afecta el aprendizaje y la memoria; en la enfermedad de Alzheimer hay una reducción de hasta el 80%, en la acetilcolintransferasa de la corteza (Davies y Maloney, 1976). La acetilcolintransferasa sintetiza Ach a partir de acetil-coenzima A y colina (Cooper et al., 1982); estos pacientes presentan una alteración de la función neurotransmisora colinérgica lo que provoca severos deterioros del aprendizaje y la memoria (Martínez, 1986)

I-6 OTROS NEUROTRANSMISORES Y LA MEMORIA

Existe una gran cantidad de sustancias involucradas en los fenómenos de aprendizaje y memoria; se sabe que las hormonas pueden afectar estos procesos, porque muchas de ellas forman parte de esta maquinaria y actúan como moduladores del aprendizaje (Martínez, 1986). La respuesta hormonal modifica algunos procesos cerebrales y ayuda al almacenamiento de

información; por ejemplo, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) altera la retención (De Wied, 1974), retarda la extinción de respuestas de prevención e influye de forma directa en los procesos cerebrales.

La hipofisectomía deteriora la adquisición de respuestas de prevención, lo que puede revertirse por la administración de fragmentos de ACTH sin acción corticotrópica; también la vasopresina revierte este efecto, aunque no tiene acción específica ya que se ha demostrado que al administrarse después del entrenamiento en altas dosis deteriora la retención y no tiene efecto cuando se administra antes de éste.

El cortisol, hormona glucocorticoide secretada por la corteza adrenal, acelera el metabolismo de los carbohidratos y el consumo de proteínas, tiene actividad antiinflamatoria, inhibe la liberación de ACTH, tiene acción inmunosupresora y, además de otros efectos, influye en el control de la conducta y en el proceso de aprendizaje y memoria (Bohus et al., 1982). También facilita la extinción de una respuesta condicionada y deteriora la memoria (Van Wimersma, 1970). Otros estudios indican que bloquea el efecto amnésico de inhibidores de la síntesis de proteínas (Nakajima, 1975 y Squire et al., 1976; citados por Beckwith et al., 1984).

En el trabajo de Kovacs et al. (1976) se demuestra que bajas dosis de cortisona facilitan la extinción y dosis altas la

retardan, lo que indica que los efectos antiamnésicos y los cambios en la memoria son dosis-dependientes. Estos mismos estudios en humanos, demuestran que dosis altas (40 mg) facilitan el recuerdo y con dosis bajas (5 mg) existe un deterioro significativo de la memoria (Beckwith et al., 1984).

También los péptidos opioides modifican la memoria, ya que modulan aspectos conductuales de la misma. Se postula que las encefalinas pueden formar parte de la maquinaria normal del aprendizaje y la memoria; las endorfinas tienen un papel importante en los mecanismos de memoria, pero se desconoce su mecanismo de acción sobre este proceso; se ha demostrado que las betaendorfinas retardan la extinción de respuestas condicionadas y en las ratas cambian la retención de las respuestas de prevención pasiva. Por último, la naloxona, un antagonista de los receptores opiáceos, inyectada en la amígdala produce facilitación del aprendizaje (Del Cerro y Borrell, 1987).

Además de lo anterior, las drogas que bloquean la síntesis de catecolaminas tienen efectos sobre el aprendizaje; por ejemplo, la alfa-metil-tirosina, que bloquea a las anfetaminas e interfiere en la síntesis de dopamina, deteriora el aprendizaje; este efecto se atenúa por la administración de L-DOPA (Fulginiti y Orsingner, 1971; Fulginiti et al., 1976). También el dietiltiocarbamato que inhibe la dopamina-beta-hidroxilasa, enzima que convierte la dopamina en

norepinefrina, produce una disminución en el aprendizaje y su efecto es atenuado por la norepinefrina (Meligeni et al., 1975; Cotman et al., 1980).

La mayor parte del contenido de noradrenalina en la corteza cerebral es aportado por los cuerpos celulares del locus coeruleus; por lo tanto la lesión de esta estructura provoca una disminución del contenido de norepinefrina cortical lo que ocasiona un déficit en el aprendizaje (Anlezark et al., 1973).

I-7. ESTADOS ALTERADOS DE LA MEMORIA

Otra forma de aproximarse al conocimiento de la memoria es el estudio de los síndromes amnésicos (Tallan y Wang, 1969; Whilly y Zagnill, 1966, citados por Rozin, 1976), ya que consideran en detalle el aspecto neurobiológico de la memoria.

Estos autores seleccionan un conjunto particular de síndromes que se han estudiado en forma extensa y pueden ilustrar muchos puntos generales necesarios para lograr una aproximación psicobiológica de la memoria. Los síndromes amnésicos comprenden una variedad de enfermedades de múltiples etiologías y todos ellos se caracterizan por dos síntomas descritos por Korsakoff (1889).

1.- Dificultad para recordar eventos del pasado reciente con una memoria de corto plazo relativamente normal.

2.- La pérdida del sentimiento de familiaridad o de autorreferencia con respecto a experiencias recientes y otras ya representadas o acaecidas que pueden recordarse.

Con base en los casos clínicos estudiados y en algunos trabajos experimentales, Rozin divide a la amnesia en:

- a) Amnesia anterograda.
- b) Trastornos premórbidos de la memoria.
- c) Trastornos de la memoria de corto plazo.

En la amnesia anterógrada existe:

1.- Dificultad para recordar o reconocer eventos recientes, hasta 15-30 seg., cuando los pacientes han sido distraídos en el intervalo.

2.- Pérdida del sentido de familiaridad y referencia personal. Característica central del síndrome, por lo que se destruye su pasado y junto con éste el sentimiento de familiaridad.

3.- Por lo menos algún almacén de eventos recientes. Las memorias recientes pueden ser recordadas con el uso de claves de información.

4.- Dificultad particular con el recuerdo de nuevo material

(nombres de personas etc.)

5.- Capacidad de retención para el aprendizaje perceptomotor.

La amnesia puede acompañarse de otros síntomas como confabulación, desorientación y, en algunos casos, no existe el deterioro habitual de la memoria cuando la prueba es de conocimiento más que de recuerdos ya que la inteligencia permanece intacta.

En el caso de los síndromes amnésicos, el estudio de los neurólogos se orienta a trabajos que se aproximan al procesamiento de información; mientras que los psicólogos estudian los estados de la memoria, como los dos estados del sistema de memoria (o tres o cuatro o más) en los que habría una disociación en estos síndromes y contrastes similares entre mecanismos de procesos verbales y no verbales que indican especialización en funciones hemisféricas.

Rozin en su libro propone tres estados de procesamiento en la formación de la memoria:

- 1.- Estado sensorial.
- 2.- Estado de memoria de corto plazo, de capacidad limitada
- 3.- Estado de memoria de largo plazo, de alta capacidad.

Por ejemplo, existen canales paralelos para la información verbal y no verbal y los datos neuropatológicos indican deficiencias específicas de estas memorias.

Geschwind (1965), define los síndromes como una obliteración

de un centro procesador o como una desunión de las conexiones entre el centro procesador y las otras estructuras involucradas.

Luria (1966, 1973), describe tres sistemas básicos con organización vertical y horizontal que contribuyen a las funciones mentales superiores que son :

1.- Axial y medio: involucrado en la alerta, la vigilia y la activación .

2.- Componentes corticales relacionados con la recepción, análisis y almacenamiento de la información; se encuentran alrededor de la porción posterior de la corteza cerebral e incluso del lóbulo temporal.

3.- Localizado en la región frontal, involucrado con la programación, regulación y verificación de la información.

El sistema de memoria se concibe como una serie de procesos que involucran un incremento en la elaboración de las señales de entrada, desde los estados iniciales de las modalidades específicas que ocurren en áreas de proyección de los sentidos, un estado intermedio en las zonas maginales de cada área de asociación, hasta un estado terciario de procesamiento donde desaparece la modalidad específica de la decodificación y elaboración de estímulos.

En resumen: 1.- la información se retiene como memoria de corto plazo; 2.- el paso de corto plazo a memoria de largo

plazo requiere de un cierto tiempo y 3.- los eventos almacenados en la memoria de corto plazo pueden alterarse por una lesión cerebral difusa; en cambio, los de memoria de largo plazo son más estables.

También se puede producir amnesia experimental utilizando tratamientos de choque, como inducción de coma mediante la inyección de insulina, inducción de crisis convulsivas por medio de la inyección de metrazol y, por último, por choques electroconvulsivos.

El estudio de las funciones cognitivas y la participación de estructuras cerebrales específicas son de especial interés en este campo. La forma de comunicación dentro del sistema nervioso central es sumamente compleja (Rosenzweig y Bennett, 1976), ya que se establecen neurocircuitos que al interrelacionarse con otros se vuelven cada vez mas difusos y empiezan a participar en diferentes funciones cerebrales.

Esto se puede observar no sólo en los experimentos que han realizado diferentes investigadores sino también por la evolución clínica de enfermedades como la corea de Huntington, el síndrome de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Korsakoff, etc. (Shimamura et al., 1987; Walker y Olton, 1987). Estos padecimientos producen alteraciones en el sistema nervioso central, ya sea en estructuras o vías específicas, o afectan en forma difusa el tejido cerebral, dependiendo de la enfermedad y de la etapa en que se encuentre; sin embargo, todas producen un deterioro significativo de la memoria (Trifiletti et al., 1987). La participación de estructuras de los ganglios basales, como el núcleo caudado y la sustancia nigra, en los fenómenos de aprendizaje y memoria es motivo de estudio en nuestro laboratorio desde hace ya varios años.

II-1.

NUCLEO CAUDADO .

Se ha demostrado que el estriado juega un papel importante en la transferencia de memoria de corto a largo plazo (Prado-Alcalá, 1985), y que también es importante la participación de la acetilcolina; la regulación de los niveles de este neurotransmisor por medio de un neurocircuito de retroalimentación positiva se lleva a cabo con la participación de mediadores químicos como el GABA y la dopamina (Prado Alcalá et al., 1984). Esto se ha estudiado, utilizando diferentes técnicas como lesiones, aplicación de precursores o sustancias agonistas y antagonistas de estos neurotransmisores, etc, (Prado-Alcalá et al., 1975; Prado-Alcalá, Maldonado y Vázquez Nin, 1979). Pero aún son motivo de estudio los fenómenos que ocurren después que la memoria es transferida al almacén de largo plazo.

En trabajos previos se ha analizado el efecto de diferentes drogas en relación con conductas de sobreentrenamiento, demostrándose que las sustancias que deterioran la transferencia de memoria de corto a largo plazo (anticolinérgicos) no tienen efectos sobre la respuesta de una conducta condicionada sobreentrenada (Prado-Alcalá y Cobos-Zapiain, 1979); al parecer esta información se almacena en otros neurocircuitos, quizás fuera del núcleo caudado; es decir que conforme avanza el entrenamiento, la actividad colinérgica del caudado tiene menor participación

en los procesos necesarios para la ejecución de la respuesta, y otros sistemas neuroquímicos empiezan a participar en el código neural. Por otra parte, hemos encontrado que la aplicación sistémica de un bloqueador dopaminérgico (haloperidol) no produce cambios en los procesos de memoria relacionados con el aprendizaje de prevención pasiva (Rivas Arancibia y Prado-Alcalá, 1987).

II-2. ANTICOLINÉRGICOS.

Los agentes anticolinérgicos pueden ejercer sus efectos perturbadores sobre la retención interfiriendo con al menos dos mecanismos diferentes:

- 1.- El establecimiento de memoria de corto plazo.
- 2.- La transferencia de memoria de corto plazo a memoria de largo plazo (Prado-Alcalá et al., 1981).

Esto implica que aquellos neurotransmisores como el GABA y la dopamina que están involucrados en la regulación de la acetilcolina (Fuxe et al, 1978), al ser modificados, también alteran los niveles colinérgicos, por lo que se interfiere con la transferencia de la información y por ende con la ejecución de la respuesta, ya que se establece entre ellos un circuito de retroalimentación positiva. Esto se ha demostrado usando técnicas de lesión electrolítica o neuroquímica

(6Hidroxidopamina) (Fibiger et al., 1974) y drogas agonistas y antagonistas de dopamina y GABA.

Cuando se aplica atropina en el estriado, después del entrenamiento, a diferentes intervalos (2:00, 3:35, 7:30, 15:00 y 30:00 minutos), para estudiar su efecto sobre la retención de una tarea de prevención pasiva, se observa que los grupos en los cuales transcurre menor tiempo entre el entrenamiento y la aplicación de la droga, presentan un déficit en el aprendizaje al medir su ejecución 24 horas después; de esta manera se establece que el proceso de consolidación depende del tiempo y que, además, la actividad colinérgica estriatal está involucrada en dicho proceso (Prado-Alcalá, Signoret-Edward y Figueroa, 1981). Este tiempo crítico de consolidación de la memoria, corresponde al tiempo en el que se transfiere, en el caudado, la memoria de corto a largo plazo. Además en el sobreentrenamiento los niveles de Ach dejan de tener importancia una vez que la memoria es transferida; éste proceso depende del tiempo transcurrido después de la adquisición (Prado-Alcalá, 1985).

Como ya hemos visto, el sistema colinérgico central desempeña un papel importante en el almacenamiento y recuperación de la información, por lo que sustancias bloqueadoras de receptores colinérgicos, como la escopolamina, interfieren con su acción, produciendo alteraciones en el aprendizaje similares a los de la isquemia, patológica o relacionada con la edad; Bartus et al. (1982) puntualizan que los deterioros

de memoria semejan a los vistos en la enfermedad de Alzheimer.

En estudios realizados en animales, la escopolamina inhibe la adquisición en varias situaciones de aprendizaje (Jarvik y Koop 1967; Flood y Cherkin 1986; Beatty et al., 1986; citados por Groó et al., 1987) y en tareas de dos vías (Bignami et al., 1971); también hay evidencias que el estado inducido por la escopolamina es aversivo; es decir que posee propiedades estimulantes aversivas (MacMahon, Blampied y Hughes, 1980).

La aplicación de escopolamina reduce significativamente las respuestas de alternancia espacial y el nivel de presión de palanca; Heise et al., en 1976, concluyen que esta droga deteriora los procesos de discriminación pero no altera el almacén de memoria. Sin embargo, Godding et al., en 1982, no encuentran trastornos de memoria y si los hay sólo se trata de un leve deterioro de una tarea de alternancia espacial; las diferencias que reporta pueden deberse al método utilizado ya que aplica la droga dos horas después del entrenamiento.

En humanos la escopolamina produce efectos amnésicos, tanto en situaciones clínicas como experimentales (Drachman y Leawitt, 1974; Drachman, 1977; Petersen, 1977).

Una vez que se transfiere la memoria de corto a la de largo plazo es probable que se almacene de manera difusa en el sistema nervioso central; es posible que en este proceso participen neurocircuitos cerebrales regulados por neurotransmisores como los ya mencionados y que la salida de la información almacenada, implique la activación de algunos de estos circuitos neuronales, con la consecuente liberación de neurotransmisores específicos.

Una forma de abordar el problema, a pesar de la gran complejidad de la organización cerebral (específica y difusa) que participa en el establecimiento de la memoria de largo plazo y en la salida de la información almacenada, es tratar de dilucidar los mediadores químicos que participan normalmente en este fenómeno; es decir, en condiciones tales que la información aprendida haya sido almacenada durante un tiempo relativamente largo sin haber sido utilizada. En esta situación, la ejecución de las tareas aprendidas disminuye a lo largo del tiempo; así, es posible detectar efectos facilitadores o inhibidores sobre dicha ejecución. El modelo conductual mas adecuado para estudiar esta proposición es el fenómeno de la extinción.

III LA EXTINCION COMO MODELO CONDUCTUAL PARA ESTUDIAR LA SALIDA DE INFORMACION.

De acuerdo con lo expuesto, se sabe que el caudado participa en la entrada de información y que tiene un papel crítico en la consolidación de la memoria, o sea, en la transferencia de memoria de corto a largo plazo; también está muy claro el papel que desempeña el sistema colinérgico, así como la forma en que establece circuitos de retroalimentación con otros neurotransmisores importantes para su regulación. Pero, si queremos estudiar los mecanismos de salida de esta información almacenada en el sistema nervioso central y extinguida, por un mecanismo fisiológico más que por destrucción de vías neurales o alteraciones neuroquímicas, y determinar si comparte los mismos circuitos neuroquímicos en su salida, debemos buscar un modelo de conducta apropiado que reúna los siguientes requisitos: primero, seguridad de que la información fue almacenada en el cerebro y que al no ser utilizada sea extinguida; segundo, que esta extinción se deba a un proceso normal y no a un estado alterado del sistema nervioso central o a destrucción del mismo y, por último, que la recuperación de esta información se deba a alteraciones específicas de neurotransmisores.

El modelo que reúne las características mencionadas es el modelo de extinción de una respuesta condicionada.

EXTINCION:

Entendemos por extinción la situación experimental en la cual después de que un sujeto aprende a ejecutar una tarea por reforzamiento positivo o negativo, las siguientes respuestas ya no son reforzadas. El resultado de esta manipulación es que la frecuencia de emisión de la respuesta condicionada disminuye significativamente con el transcurso del tiempo.

Algunas personas, enfocan la definición de la extinción en la contingencia entre la respuesta y el reforzamiento, más que simplemente en la discontinuación del reforzamiento (Honing y Staddon, 1983).

III TRABAJOS PREVIOS SOBRE EXTINCION

III-1 ACTIVIDAD COLINERGICA

Toumane et al., en 1988, midieron la actividad colinérgica en el hipocampo y la corteza, en una prueba de discriminación espacial realizada en ratones y reportaron que durante la adquisición aumenta inmediatamente la actividad colinérgica en un 30% en el hipocampo y 23% en la corteza cerebral; éste aumento dura tres horas, al cabo de las cuales disminuye volviendo a sus niveles basales a las 24 horas. Además, encontraron una atenuación de la actividad colinérgica en los grupos sometidos a dar la respuesta opuesta y a extinción.

En ratas sometidas a extinción, previamente hipocampectomizadas y parcialmente decorticadas a las que se administró sulfato de atropina, se encontró recuperación de la respuesta en el grupo control y en el parcialmente neodecorticado y este efecto depende de la dosis; este resultado sugiere que en el hipocampo hay un sistema secundario que media la respuesta y en el cual no participa la acetilcolina (Warburton, 1972).

III-2

HALOPERIDOL

Los sistemas neuroquímicos colinérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos, participan en la modulación de una respuesta adquirida (Warburton, 1977).

En pollos, la activación de receptores dopaminérgicos retarda la supresión de la respuesta de aprendizaje (Mc Dougall y Zolman, 1987).

Cuando se administra 1 mg de haloperidol a animales con reforzamiento parcial probados en extinción, aumenta la resistencia a ésta y cuando se administra durante la adquisición, aumenta de forma considerable la resistencia a la extinción de la respuesta (Feldon et al., 1988).

El efecto de las drogas neurolépticas sobre la conducta, puede explicarse por uno de dos mecanismos de acción, un deterioro motor (bloqueo de la iniciación de la respuesta, mantenimiento de la misma, o ambos) o una reducción del valor del reforzador primario (Fibiger et al., 1975, 1978; citado por Feldon et al., 1988)

Las vías cerebrales de dopamina modulan, en muchos aspectos, la salida general del sistema motor; sin embargo la dopamina cerebral provee una importante unión entre el movimiento y la motivación (Salamone, 1986).

Muchos de los efectos contradictorios del haloperidol, son debidos al tiempo de aplicación de la droga, a las dosis empleadas y a la complejidad de la respuesta estudiada.

III-3

OTRAS SUBSTANCIAS

Otro de los fármacos estudiados con respecto al fenómeno de extinción, es la vasopresina; esta sustancia inhibe la extinción de una respuesta de prevención condicionada (Gaffori y de Wied, 1985) tanto en conductas de prevención pasiva como la extinción retardada de una respuesta de discriminación apetitiva; previene además, amnesias (Hamburger-Bar et al., 1987) producidas por choque electroconvulsivo, inhalación de CO₂, pentilentetrazol o puromicina; la mayoría de estos efectos se explica por influencia de este neuropéptido sobre los procesos de memoria. La vasopresina facilita los procesos de consolidación de la memoria (De Wied, 1971; De Wied et al., 1974; Van Wimesma et al., 1973), tiene efectos sobre el mantenimiento de las respuestas aprendidas y mejora la conducta de prevención pasiva.

La oxitocina tiene efectos opuestos y se ha sugerido como un neuropeptido amnésico; en particular, este efecto se ha demostrado en la amígdala, el giro dentado del complejo hipocampal, el hipocampo ventral y el septum dorsal (Van Wimersma-Greidanus et al., 1986).

En animales sometidos a extinción de una tarea de prevención, la epinefrina, ACTH, y lisina vasopresina, provocan una facilitación en la ejecución en la prueba de retención y una cancelación del efecto de extinción; la facilitación causada por hormonas, se debe a un reforzamiento de los trazos de memoria dejados por la tarea de evitación (Izquierdo y Pereira, 1989).

El trabajo de Kovacs et al., (1976) demuestra que el cortisol presenta efectos sobre el aprendizaje porque cuando se aplica cortisona a bajas dosis facilita la extinción, mientras que en dosis alta la retarda.

La hormona estimulante de los melanocitos (MSH), es otro péptido relacionado con la memoria y con los procesos de aprendizaje (Delbende et al., 1985). En un estudio en el que se aplicó beta-(Tyr9)MSH-9-18 en los ventrículos cerebrales, se demostró que esta sustancia inhibe la extinción de conductas de prevención pasiva y activa (Telegdy et al., 1985).

Otras drogas como el piracepan, aplicado crónicamente, tiene efectos antiamnésicos ya que retarda los procesos de extinción; actúa sobre la formación de nuevos sistemas funcionales estabilizando los trazados de memoria (Rakhmankulova et al., 1985).

El diacepam es una benzodiazepina cuyos efectos sobre la

memoria son bien conocidos; hay evidencia que sugiere que induce amnesia anterógrada en una amplia variedad de conductas (Lister, 1985; Thiebot, 1985): este mismo efecto puede demostrarse en humanos (Ghoneim et al., 1984; citados por Pereira et al., 1989). Esta droga se usa en la medicación preanestésica como ansiolítico y sedante; es posible que la mayoría de estos efectos se relacionen con efectos amnésicos (Pereira et al., 1989). Produce amnesia porque interfiere con la adquisición (Ghoneim et al., 1984) o con procesos de post-adquisición. Administrado 30 minutos antes del entrenamiento, en un condicionamiento de prevención, incrementa la ejecución y previene los cambios en la retención (Pereira et al., 1988). También se ha visto que puede mejorar o deteriorar la ejecución en un condicionamiento de prevención pasiva de una forma que depende de las dosis empleadas; pero no afecta la habituación (File y Pellow, 1988).

También se ha provocado extinción utilizando lesiones, que, debido a la plasticidad cerebral, cuando son unilaterales son susceptibles de recuperar la información por medio de la aplicación de drogas anticolinérgicas (Warburton, 1972). Lesiones en el complejo inferior olivar del cerebelo causan extinción de una respuesta condicionada clásicamente (McCormick, et al., 1985).

RESUMEN

La memoria de largo plazo es relativamente permanente y producto de procesos de aprendizaje; se ha sugerido que se forma por efectos acumulativos o facilitaciones repetitivas de vías neurales particulares. El proceso que inicia los efectos facilitatorios es el aprendizaje.

El almacenamiento de información puede depender de la participación de muchos circuitos cerebrales interrelacionados entre sí y que forman parte de diferentes neurosistemas que participan en el almacén de memoria de largo plazo. No obstante, es difícil poder saber a ciencia cierta donde se localizan sus huellas o engrama.

Se ha tratado de resolver este problema abordándolo desde diferentes puntos de vista; el primero de ellos es el experimental, que incluye desde la producción de lesiones cerebrales localizadas hasta el uso de bloqueadores o precursores de mediadores químicos neurales. Otra forma de abordar el problema es el estudio clínico de enfermedades como la corea de Huntington, el mal de Parkinson o el síndrome de Korsakoff. En todas estas patologías se altera la memoria; sin embargo, los daños cerebrales que se producen son generalmente difusos y atañen a casi todas las áreas cerebrales.

Además de los antecedentes anteriores, sabemos que el sistema colinérgico tiene una participación fundamental para la manifestación de la memoria y que también se ve alterado en las patologías anteriores.

Por estudios realizados en nuestro laboratorio podemos confirmar la participación del núcleo caudado y el sistema colinérgico, además de otros neurotransmisores como el GABA, en la transferencia de memoria de corto a largo plazo, y la dopamina en la ejecución de la respuesta. Todos ellos intervienen en la regulación de los niveles colinérgicos para que se pueda llevar a cabo la transferencia de memoria de corto a largo plazo en el caudado.

La memoria debe transferirse a otras partes del sistema nervioso central en las cuales deben intervenir otros sistemas neuroquímicos o los mismos neurotransmisores pero no necesariamente con las mismas funciones en la memoria.

Una de las formas de tratar de aclarar los mecanismos de almacenamiento de la memoria es dilucidar si los mecanismos que participan en la entrada de la información también están involucrados en la salida de ésta, utilizando para esto un modelo conductual de extinción.

IV

HIPOTESIS.

EN EL FENOMENO DE EXTINCION PARTICIPA EL MISMO TRANSMISOR INVOLUCRADO EN LA TRANSFERENCIA DE MEMORIA DE CORTO A LARGO PLAZO (Acetilcolina)

Para tratar de probar experimentalmente la hipótesis anterior es necesario resolver los siguientes problemas y averiguar:

- 1.- Si el lapso en el que se mide la retención de los animales influye sobre el tiempo de extinción de la respuesta.
- 2.- Si los sujetos sobreentrenados tardan mas tiempo en presentar extinción del aprendizaje que aquellos entrenados normalmente.
- 3.- Si la extinción es un fenómeno de bloqueo de información (olvido), o un nuevo aprendizaje contrario al anterior (los sujetos aprenden a no responder).
- 4.- Si el bloqueo colinérgico generalizado, cuando la respuesta se ha extinguido en más de un 50%, induce un deterioro mayor en sujetos entrenados normalmente que en sujetos sobreentrenados.
- 5.- Si la aplicación de un precursor colinérgico, en fase de extinción de la respuesta, induce una facilitación en la salida de la información almacenada.

6.- Si la aplicación de bloqueadores de receptores dopaminérgicos, como el haloperidol, causan mayor deterioro de la respuesta en fase de extinción.

Para probar la hipótesis y resolver estos problemas, se utilizó una tarea de prevención pasiva en fase de extinción.

IV-1

METODO GENERAL.

Se utilizaron ratas macho de la cepa wistar, de 300 a 400 gramos de peso, las cuales fueron alojadas individualmente, en cajas de acrílico, con libre acceso a agua y comida.

APARATOS

El entrenamiento se llevó a cabo en una caja de condicionamiento que consta de dos compartimientos de iguales dimensiones (de 30 cm de largo, 30 cm de ancho y 30 cm de altura cada uno), separados por una puerta deslizante tipo guillotina. Tanto la tapadera de los compartimientos como la puerta es de acrílico transparente de color anaranjado, que permite observar la conducta de los sujetos. La tapadera de uno de los compartimientos (compartimiento de "seguridad", CS) tiene un foco de 10 watts en el centro, y el piso está formado por barras de tubo de aluminio de 0.5 cm de diámetro

separadas por una distancia de 1 cm una de la otra.

En el compartimiento opuesto o de "castigo" (CC), el piso y las paredes laterales están formadas por láminas de acero inoxidable, de tal manera que cada pared se continúa con la mitad del piso; ambas mitades del piso están separadas por una distancia de 1.5 cm.

El piso del CC está conectado a un estimulador de corriente constante, modelo EC2, conectado a su vez a un formador de pulsos (10 pulsos/segundo).

Las mediciones de las latencias y el control de la duración del estímulo nociceptivo se realizó en forma automática con un equipo electromecánico programado para estos fines por módulos BRS/LVE.

PROCEDIMIENTO GENERAL

Sesión de adquisición o de entrenamiento.

Se sacaba al animal de su caja individual y se colocaba en el compartimiento de seguridad durante 10 segundos, al cabo de los cuales se levantaba la puerta deslizable y se medía el tiempo que tardaba en pasar al otro compartimiento; cuando el animal pasaba sus 4 patas (latencia de adquisición) se cerraba la puerta deslizable y se le administraba un choque de 0.3 miliamperes en las patas; cinco segundos después se volvía a abrir la puerta y se medía el tiempo que tardaba en

pasar al CS (latencia de escape), en el cual se dejaba 30 segundos más; una vez transcurridos estos se volvía la rata a su alojamiento.

Para sobreentrenar a los sujetos, 30 minutos después de haberlos sometido al procedimiento descrito, se tomaba el animal y se colocaba directamente en el compartimiento de castigo donde nuevamente recibía un choque de 0.3 miliamperes, se medía la latencia de escape y se dejaba en el compartimiento de seguridad 30 segundos más, después de los cuales se volvía a su caja individual y a los 30 minutos se repetía este procedimiento; por lo que los animales recibían un total de 3 choques nociceptivos de 0.3 miliamperes, uno cada 30 minutos.

Sesión de retención o de prueba.

Veinticuatro horas más tarde se realizaba la prueba de retención, durante la cual se colocaba al animal en el CS por 10 segundos; se abría la puerta deslizante y se medía el tiempo que el animal tardaba en entrar al CC. La sesión terminaba cuando la rata pasaba al CC o cuando transcurrían 600 segundos sin que el animal pasara. Durante esta sesión no se aplicó choque eléctrico.

Este procedimiento se repitió en diferentes lapsos de tiempo de acuerdo al diseño experimental, como se especifica adelante, y como una medida de extinción de la respuesta.

GRUPOS EXPERIMENTALES

Con el objeto de poner a prueba las hipótesis ya mencionadas, los animales se dividieron en seis grupos experimentales, (ver cuadro número 1) que se ordenaron en pares; en cada par, se entrenó un grupo con 1 choque de 0.3 miliamperes y el otro con 3 choques de 0.3 miliamperes. Cada bloque, formado de esta manera, recibió el mismo tratamiento y se trabajaron simultáneamente en idénticas condiciones efectuándose las mediciones de retención y los tratamientos a la misma hora durante los dos meses de prueba; de esta manera los resultados fueron comparables en ambos grupos.

Para analizar los resultados se utilizaron las siguientes pruebas estadísticas:

1. análisis de varianza para un experimento con repeticiones de un factor, para averiguar si existen diferencias entre grupos entrenados con un choque y aquellos que recibieron tres choques, además esta prueba permite establecer diferencias respecto al tiempo en el que se mide la retención.

2. Una prueba t para muestras correlacionadas, lo que permite comparar los resultados de los grupos a medida que la respuesta se va extinguiendo en el transcurso del tiempo.

3. Una prueba t para muestras independientes, con el objeto de comparar la ejecución de los sujetos que recibieron un choque contra la de los sujetos que recibieron 3 choques.

EXPERIMENTO # 1

SE MIDIO LA RETENCION CADA 24 HORAS DURANTE 4 DIAS, DESPUES SE CONTINUO MIDIENDO CADA SEMANA.

	ENTRENAMIENTO		MEDIDAS DE RETENCION														
		HORAS	SEMANAS														
GRUPO # 1	1 CHOQUE	24	48	72	96	1	2	3	4	5	6	7	8	9	9	10	10
GRUPO # 2	3 CHOQUES	24	48	72	96	1	2	3	4	5	6	7	8	9	9	10	10
TRATAMIENTO															ESC.	COL.	

EXPERIMENTO # 2

SE MIDIO LA RETENCION A LAS 24 HORAS Y DESPUES CADA SEMANA.

	ENTRENAMIENTO		MEDIDAS DE RETENCION																
		HORAS	SEMANAS																
GRUPO # 3	1 CHOQUE	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	9	9	10	10	11	11	12	
GRUPO # 4	4 CHOQUE	24	1	2	3	4	4	6	7	8	9	9	9	10	10	11	11	12	
TRATAMIENTOS															ESC.	COL.	ESC.	SAL	HALI

EXPERIMENTO # 3

SE MIDIO LA RETENCION A LAS 24 HORAS Y DESPUES A LAS 8 SEMANAS, CONTINUANDO LAS MEDIDAS CADA SEMANA.

	ENTRENAMIENTO		MEDIDAS DE RETENCION										
		HORAS	SEMANAS										
GRUPO # 5	1 CHOQUE	24	8	9	10	10	11	12	12	13	14	15	
GRUPO # 6	3 CHOQUES	24	8	9	10	10	11	12	12	13	14	15	
TRATAMIENTOS			ESC.	COL.	SAL	HAL.	ESC.						

ESC. ESCOPOLAMINA
 COL. COLINA
 SAL. SOLUCION SALINA
 HALI HALOPERIDOL

V

EXPERIMENTO N° 1

GRUPOS 1 y 2

V-1

METODO

ENTRENAMIENTO

El grupo 1 recibió 1 choque nociceptivo y el grupo 2 recibió 3 choques (uno cada media hora) para su entrenamiento.

RETENCION

Se midió la retención cada 24 horas durante 4 días y después cada semana durante 10 semanas. A la octava semana la respuesta se extinguió en más de un 50% por lo que se procedió a aplicar tratamientos a la siguiente semana.

TRATAMIENTOS

A la novena semana se les administró 8 mg/kg de hidrobromuro de escopolamina, intraperitoneal, en 0.5 ml de solución salina isotónica, 5 minutos antes de medir la retención; 24 horas después se midió el nivel de ejecución sin que los sujetos recibieran tratamiento.

En la décima semana se midió la retención y 24 horas después se aplicó a cada uno de los sujetos 100 mg/kg de cloruro de

colina, intraperitonealmente en 0.5 ml de solución salina isotónica 5 minutos antes de medir la retención.

V-2

RESULTADOS

En el análisis de varianza para un experimento con repeticiones de un factor, no se encontraron diferencias en las latencias de retención entre los sujetos entrenados con un choque con respecto a los sometidos a sobrentrenamiento con 3 choques. Cabe destacar que en los dos grupos la latencia de retención disminuyó de acuerdo con el tiempo transcurrido después del entrenamiento.

SESION DE ADQUISICION

Al analizar los resultados con la prueba de t para muestras independientes, no existieron diferencias significativas entre los sujetos que se entrenaron con 1 choque con respecto a los sujetos que recibieron 3 choques.

SESION DE ESCAPE

Con la prueba antes mencionada no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos durante la primera medición de escape.

La sesión de escape del grupo que recibió tres choques se analizó con la prueba t para muestras correlacionadas y no se encontraron diferencias entre la latencia de el 1er escape y la del 2do, tampoco hubo diferencias al comparar con el 3ro, ni el segundo con este último; por lo que se pudo inferir que trabajamos con una población homogénea.

SESION DE RETENCION

Grupo entrenado con un choque.

Como se puede apreciar en la tabla R 1 cuando se aplica la prueba de t para muestras correlacionadas en el grupo entrenado con un choque, no se encuentran diferencias significativas en las medidas de retención que se realizaron cada 24 horas durante los primeros cuatro días al compararla con esta prueba seriadamente (1 vs 2, 2 vs 3 y 3 vs 4).

Cuando se compara la ejecución de las 24 horas con el resto de las medidas, aparecen diferencias significativas en la ejecución de la 4ta semana en adelante ($t = 2.342$, g. l. = 6 $p = 0.028$), pero cuando se compara con la ejecución de la 5ta semana, no se encuentran diferencias significativas.

La retención a las 24 horas, difiere con la retención medida

en la 6ta semana, ($t = 2.586$, g. l. = 6, $p = 0.02$): también al compararla con la 7ma semana ($t = 1.925$, g. l. = 6, $p = 0.005$); con la 8va semana ($t = 2.527$, g. l. = 6, $p = 0.022$); con la 9na semana cuando se aplicó escopolamina ($t = 2.611$, g. l. = 6, $p = 0.02$); con la 9na semana más 24 horas ($t = 3.514$, g. l. = 6, $p = 0.006$); con la 10ma semana ($t = 2.861$, g. l. = 6, $p = 0.014$); y con la 10ma semana más 24 horas, cuando se aplicó colina ($t = 3.720$, g. l. = 6, $p = 0.005$); gráfica 1.

CAMBIOS DE LA RESPUESTA EN EL TIEMPO.

GRUPOS ENTRENADOS CON 1 CHOQUE

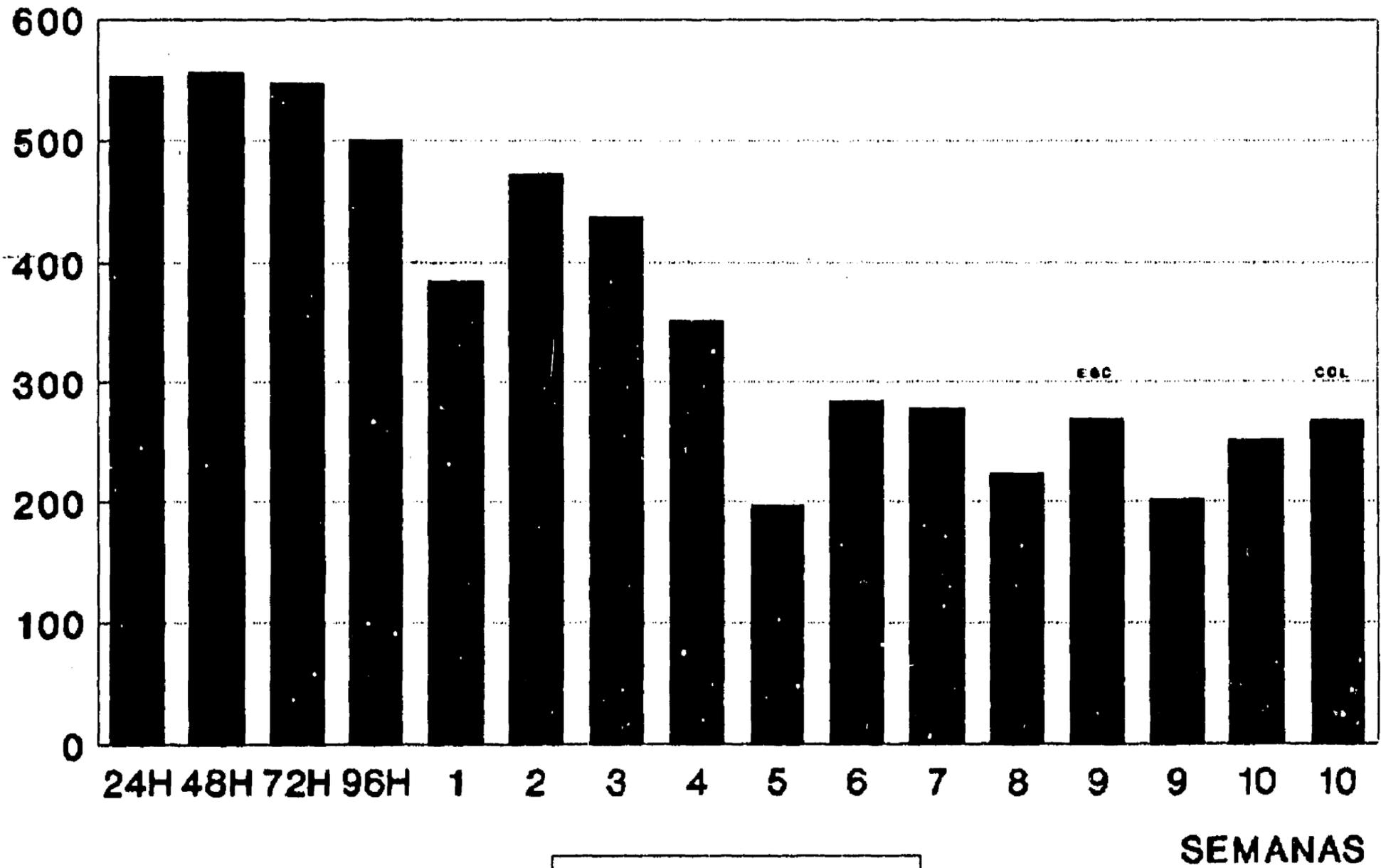
RETENCION (semanas)	TRATAMIENTO	T CALCULADA	G. LIBERTAD	P
1era	no	s/d	s/d	s/d
2da	no	s/d	s/d	s/d
3ra	no	s/d	s/d	s/d
4ta	no	2.342	6	0.028
5ta	no	s/d	s/d	s/d
6ta	no	2.586	6	0.005
7ma	no	1.925	6	0.05
8va	no	2.527	6	0.022
9na	escopolamina	2.611	6	0.02
9na	no	3.514	6	0.006
10	no	2.861	6	0.014
10	colina	3.720	6	0.005

Tabla 1: Comparación de la ejecución a las 24 horas con respecto a la ejecución presentada en las diferentes semanas. s/d sin diferencias estadísticas.

GRUPO ENTRENADO CON UN CHOQUE.

SEGUNDOS

53



■ PROMEDIO.

GRAFICA # 1

Grupo entrenado con tres choques.

Al comparar las ejecuciones seriadamente con la prueba de t para muestras correlacionadas sólo se encuentra una diferencia significativa entre la segunda y tercera semana ($t = 2.052$, g. l. = 6, $p = 0.04$); el resto de las mediciones no presentó diferencias estadísticas al igual que la comparación de la retención de las 24 horas con las ejecuciones medidas durante las 10 semanas (gráfica 2) utilizando esta misma prueba.

No se hizo tabla de comparación ya que la ejecución de la prueba de 24 horas no presentó diferencias estadísticas significativas con respecto al resto de las mediciones.

GRUPO ENTRENADO CON TRES CHOQUES.

SEGUNDOS

700

600

500

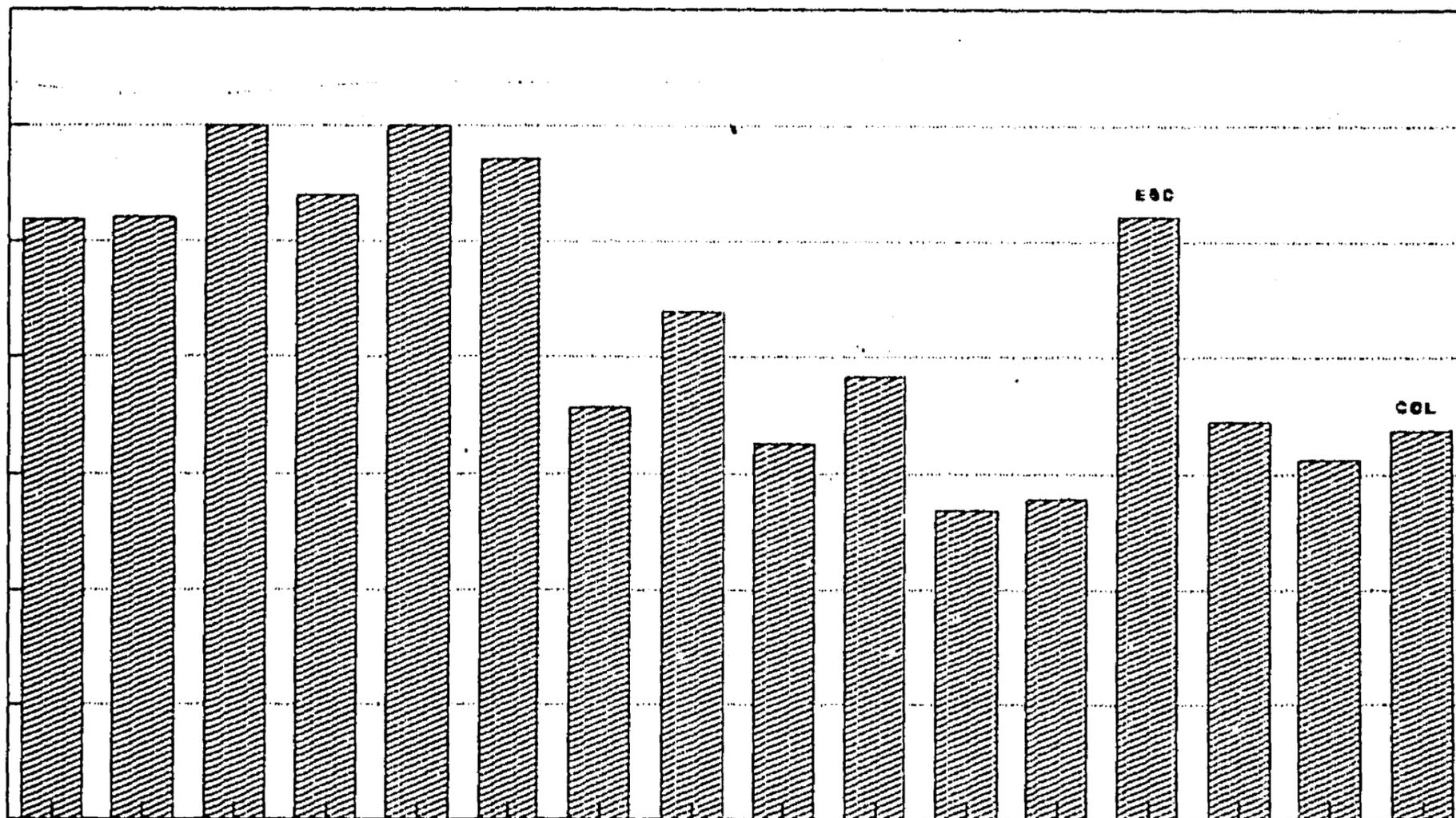
400

300

200

100

0



24H 48H 72H 96H

1

2

3

4

5

6

7

8

9

9

10

10

SEMANAS



PROMEDIO.

GRAFICA # 2

ANÁLISIS DE RESULTADOS

De acuerdo al análisis estadístico de los resultados, podemos observar que en el grupo que se entrenó con un solo choque la extinción de la conducta se presenta a partir de la cuarta semana. A partir de este momento aparecen diferencias significativas en la ejecución al compararla con la ejecución a las 24 hrs. Otro hecho importante es que si analizamos el efecto de la escopolamina ni siquiera encontramos una tendencia a mejorar la respuesta.

De acuerdo a los resultados descritos se puede comprobar claramente el efecto del sobreentrenamiento en el grupo entrenado con tres choques, ya que no hay diferencias estadísticas en la retención a las 24 horas con respecto a las medidas de ésta durante el tiempo que duró el experimento. En este caso sólo podemos hablar de una tendencia de la escopolamina para mejorar la respuesta debido a que como se puede apreciar en la gráfica, su efecto es claro, aunque no significativo porque no se presentó extinción en este lapso de tiempo.

En este diseño experimental no se obtuvo ningún efecto con la aplicación de colina.

CONCLUSIONES

Dados los resultados obtenidos podemos afirmar:

1. Que en los animales que se entrenaron normalmente la escopolamina, al igual que la colina, no produjo ningún efecto significativo, gráfica R. 1.
2. Que hubo sobreentrenamiento en los grupos de sujetos que recibieron tres choques nociceptivos.
3. Que en los animales sobreentrenados la respuesta disminuyó pero no hubo extinción durante el tiempo en que se trabajaron, a pesar de que la escopolamina tuvo una clara tendencia a mejorar la respuesta; aunque no se encontraron diferencias estadísticas, esta tendencia se muestra en la gráfica R. 2 de estos sujetos y en el promedio obtenido.

VI

EXPERIMENTO N° 2

GRUPOS 3 Y 4.

VI-1

METODO

ENTRENAMIENTO

El grupo 3 se entrenó con 1 choque y el grupo 4 con 3 choques nociceptivos, uno cada media hora; la intensidad de los choques fue de 0.3 miliamperes para ambos grupos.

TRATAMIENTO

Se midió la retención 24 horas después del entrenamiento y se continuó midiendo cada semana durante 8 semanas, tiempo en que la respuesta se extinguió en mas de un 50%. En la novena semana se midió la retención y 24 horas después se aplicaron 8 mg/kg de escopolamina, intraperitonealmente, disueltos en 0.5 ml de solución salina isotónica, 5 minutos antes de medir la retención; a las 24 horas siguientes se midió el nivel de ejecución de la respuesta en condiciones libres de droga.

En la décima semana se midió la retención de la respuesta y a las 24 hrs se aplicaron 100 mg/kg peso de colina intraperitoneal, disueltos en 0.5 ml de solución salina isotónica, 5 minutos antes de medir la retención. En la décimoprimer semana se aplicó nuevamente escopolamina 5 minutos antes de medir la retención, en la dosis y

condiciones ya descritas y a las 24 horas se aplicó 0.5 ml de solución salina intraperitoneal como control 5 minutos antes de medir la retención.

A las 12 semanas, se midió la ejecución de la respuesta y 24 horas más tarde se aplicaron, por vía intraperitoneal, 0.5 ml de solución salina isotónica como control, 5 minutos antes de medir la retención; una semana después se midió la retención (13 semanas) y 24 horas más tarde se les aplicó 2 mg/kg de haloperidol intraperitoneal 2 horas antes de medir la retención a cada animal.

RESULTADOS

Cuando se aplicó el análisis de varianza con repeticiones de un factor para este experimento, no se encontraron diferencias entre niveles, sin embargo, hubo diferencias significativas con respecto a la ejecución de la tarea en el tiempo.

SESION DE ADQUISICION

Cuando se analizan las latencias con la prueba de t para muestras independientes se encontró una t calculada = 2.699, g.l. = 18 y $p = 0.05$.

SESION DE ESCAPE

Al comparar las latencias de los dos grupos en la sesión de

escape con la prueba mencionada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Con la prueba de t para muestras correlacionadas se compararon las latencias de escape del grupo que recibió tres choques nociceptivos y no se encontraron diferencias estadísticas.

SESION DE RETENCION

Cuando se analiza estadísticamente la latencia de retención que presentaron estos grupos a lo largo del tiempo, se encuentra lo siguiente: con la prueba de análisis de varianza para un experimento con repetición de un factor no se encuentran diferencia entre niveles, pero sí con respecto al tiempo. O sea, no existen diferencias en la respuesta entre los grupos que recibieron uno o tres choques, pero sí hay diferencias importantes en la respuesta que cambia con respecto al tiempo a medida que se va produciendo la extinción del aprendizaje.

Grupo entrenado con un choque.

Cuando aplicamos la prueba de t para muestras correlacionadas para analizar las latencias del grupo que recibió un choque, y se comparó cada sesión con la siguiente, se encontró que la latencia de retención de los sujetos entre la 3a. y 4a. semana difiere ($t = 1.827$, g. l. = 10, $p = 0.048$); hay diferencias significativas entre la latencia de retención de este grupo en la 9a. semana comparando la sesión control con

la sesión que se aplicó escopolamina ($t = 3.990$, g. l. = 10, $p = 0.01$) y también se vuelve a encontrar diferencias en la retención al comparar esta sesión con la sesión control 24 horas después ($t=3.709$, g. l. = 10, $p = 0.02$). Nuevamente se encuentran diferencias significativas en la 10a. semana al comparar la sesión control con la sesión en que se aplicó colina, ($t = 1.817$, g. l. = 10, $p = 0.048$). En la retención de la decimoprimer semana, al comparar la sesión de escopolamina con la solución salina, también difieren ($t = 1.805$, g. l. = 10, $p = 0.049$), y entre el grupo de solución salina y haloperidol ($t = 1.850$, g. l. = 10, $p = 0.046$).

Al comparar la primera retención medida a las 24 horas, con respecto a la ejecución mostrada en las diferentes semanas con la prueba de t correlacionada, encontramos diferencias significativas a partir de la 3a. semana en adelante ($t = 2.770$, g. l. = 10, $p = 0.01$); hay diferencias de la primera retención con: la 4ta semana ($t = 3.965$, g. l. = 10, $p = 0.002$); la 5ta semana ($t = 5.560$, g. l. = 10, $p = 0.002$); la 6ta semana ($t = 5.436$, g. l. = 10, $p = 0.003$); la 7ma semana ($t = 6.656$, g. l. = 10, $p = 0.00008$); la 8va semana ($t = 6.043$, g. l. = 10, $p = 0.0001$); la 9na semana ($t = 7.308$, g. l. = 10, $p = 0.0005$), la novena semana 24 horas después en la sesión que se aplicó escopolamina ($t = 2.087$, g. l. = 10, $p = 0.31$), la novena semana 48 horas después en la sesión control ($t = 9.540$, g. l. = 10, $p = 10$); la 10ma semana ($t = 6.903$, g. l. = 10, $p = 0.00007$) la 10ma semana más 24 horas, con la

aplicación de colina ($t = 4.547$, g. l. = 10, $p = 0.0007$), la decimoprimerá semana con la aplicación de escopolamina ($t = 3.163$, g. l. 10, $p = 0.0005$) la 11ava semana más 24 horas después con la aplicación solución salina como control ($t = 5.907$, g. l. = 10, $p = 0.0002$) y con respecto a la decimosegunda semana en la que se aplicó haloperidol ($t = 2.856$, g. l. = 10, $p = 0.008$). (Tabla R 2, gráfica R 4).

CAMBIO DE LA RESPUESTA EN EL TIEMPO.

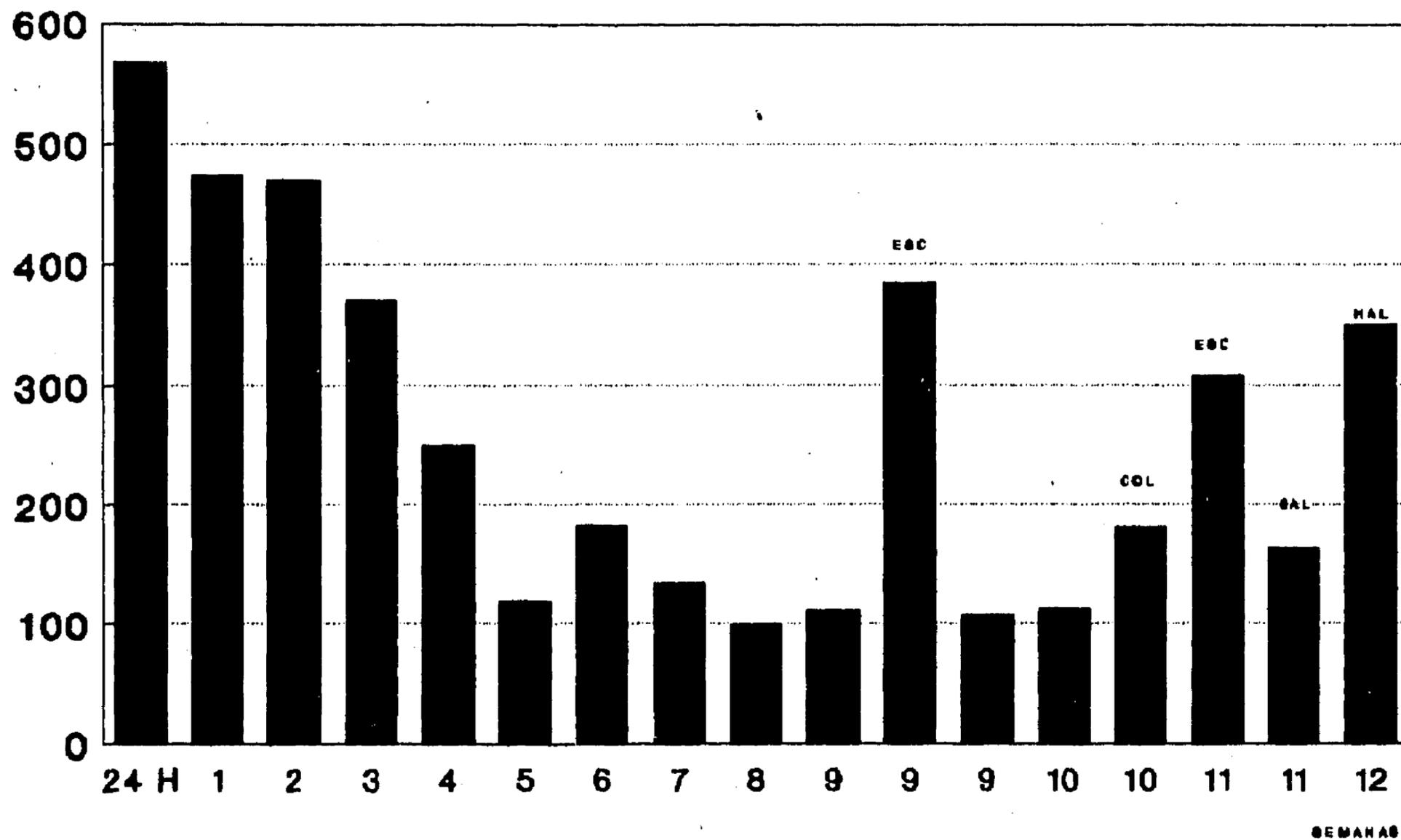
GRUPO ENTRENADO CON UN CHOQUE

RETENCIÓN (semanas)	TRATAMIENTO	T CALCULADA	G. LIBERTAD	P
1era	no	s/d	s/d	s/d
2da	no	s/d	s/d	s/d
3ra	no	2.770	10	0.01
4ta	no	3.965	10	0.002
5ta	no	5.560	10	0.002
6ta	no	5.436	10	0.003
7ma	no	6.656	10	0.00008
8va	no	6.043	10	0.0001
9na	no	7.308	10	0.0005
9na	escopolamina	2.087	10	0.031
9na	no	9.540	10	0.001
10ma	no	6.903	10	0.00007
10ma	colina	4.547	10	0.0007
11ava	escopolamina	3.163	10	0.0005
11ava	sol. salina	5.907	10	0.0002
12ava	haloperidol	2.856	10	0.008

Tabla R2 Comparación de la ejecución de las 24 horas con respecto a la ejecución presentada en las diferentes semanas. s/d sin diferencias estadísticas.

GRUPO ENTRENADO CON UN CHOQUE. PROMEDIOS DE RETENCION CADA 8 DIAS

SEGUNDOS



■ Promedios.

GRAFICA # 3

Grupo entrenado con tres choques

Al aplicar seriadamente la prueba de t para muestras correlacionadas indicó diferencias entre la 6a. y 7a. semanas ($t = 2.670$, g. l. = 10, $p = 0.011$), en la retención de la 9a. semana cuando fue medida sin efecto de la droga y si se compara con la retención 24 horas después bajo efecto de escopolamina ($t = 6.137$, g. l. = 10, $p = 0.0001$); también se encuentran diferencias cuando se compara esta sesión con otra sesión control 24 horas después, ya sin efecto de la droga, ($t = 3.224$, g. l. = 10, $p = 0.004$).

Se encuentran diferencias estadísticas en la ejecución de la 10a. y 11ra semana cuando se compara la sesión con colina con la sesión bajo efecto de escopolamina ($t = 5.128$, g. l. = 10, $p = 0.003$); además hay diferencias en la 11ra semana al comparar la ejecución de los sujetos inyectados con escopolamina y los sujetos que en la 11ava semana recibieron solución salina como control ($t = 4.108$, g. l. = 10, $p = 0.001$), no se encontraron diferencias entre la 11ra semana con solución salina como control contra la 12ra semana en que se inyectó haloperidol.

En este mismo grupo, al comparar la ejecución mostrada a las 24 horas con las siguientes semanas aplicando la prueba antes mencionada, las diferencias estadísticas significativas aparecen a partir de la 4a. semana en adelante ($t = 2.420$, g. l. = 10, $p = 0.017$); también los resultados son

significativos si comparamos esta primera retención con: la 5ta semana ($t = 3.105$, g. l. = 10, $p = 0.006$); la 6ta semana ($t = 3.835$, g. l. = 10, $p = 0.002$); la 7ma semana ($t = 9.817$, g. l. = 10, $p = 0.00001$); la 8va semana ($t = 7.869$, g. l. = 10, $p = 0.00003$); la 9na semana ($t = 6.560$, g. l. = 10, $p = 0.00009$) la 9na semana más 48 horas, sesión control, después de que se aplicó escopolamina ya sin efecto de la droga ($t = 2.575$, g. l. = 10, $p = 0.013$); la 10ma semana ($t = 2.575$, g. l. = 10, $p = 0.013$); la 10ma semana más 24 horas después de la aplicación de colina ($t = 3.611$, g. l. = 10, $p = 0.003$); la 11ava semana 24 horas después de la aplicación de escopolamina, en esta sesión se aplicó solución salina como control ($t = 3.069$, g. l. = 10, $p = 0.006$), y la 12ava semana bajo efectos del haloperidol ($t = 2.017$, g. l. = 10, $p = 0.0035$).

El grupo entrenado con tres choques no presenta diferencias estadísticas significativas cuando se compara la primer sesión, con la retención de la 9a y la de la 11ava semana bajo efecto de la escopolamina.

CAMBIO DE LA RESPUESTA EN EL TIEMPO

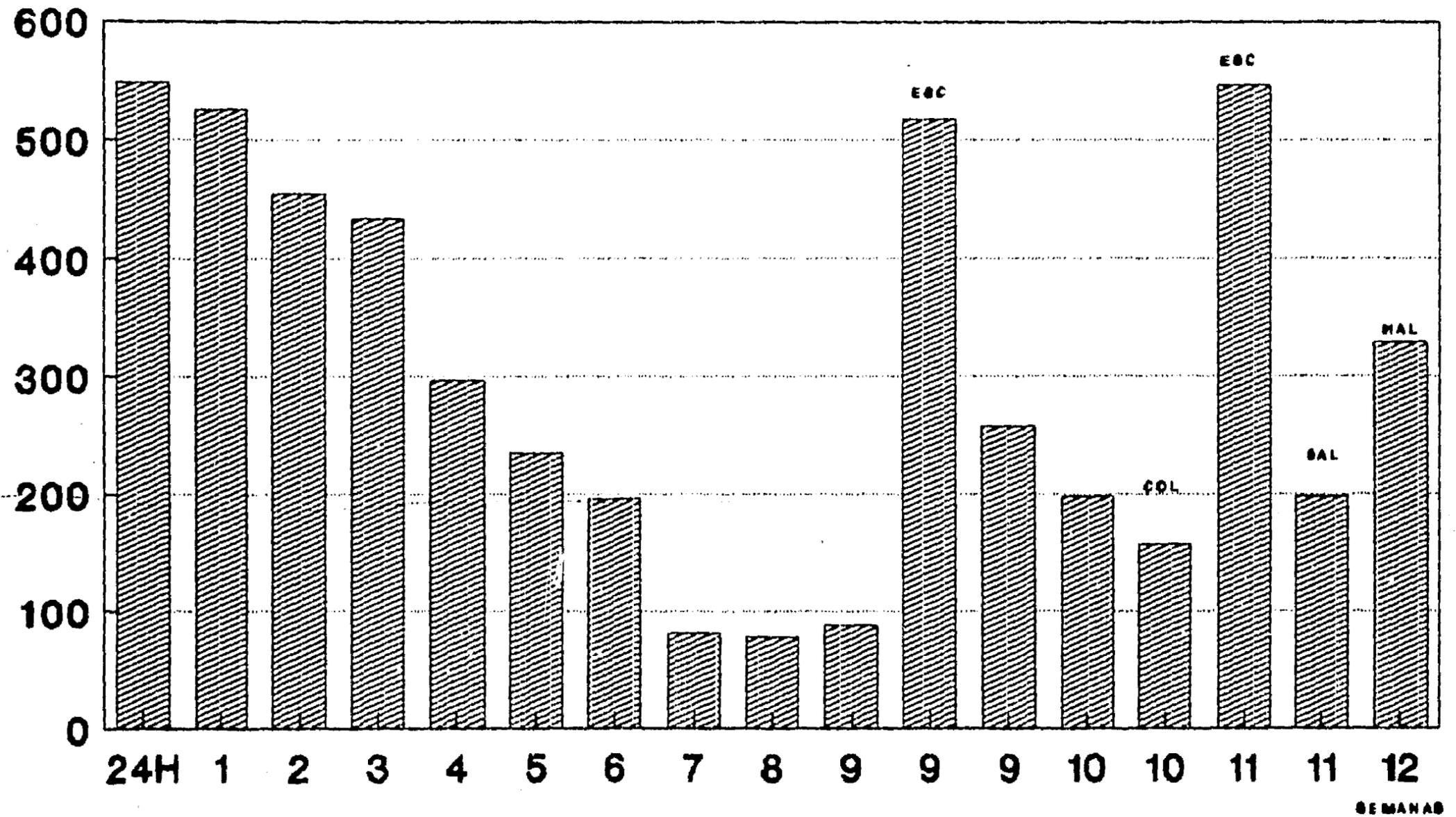
GRUPO ENTRENADO CON TRES CHOQUES

RETENCION (semanas)	TRATAMIENTO	T. CALCULADA	G. LIBERTAD	F
1era	no	s/d	s/d	s/d
2da	no	s/d	s/d	s/d
3ra	no	s/d	s/d	s/d
4ta	no	2.420	10	0.017
5ta	no	3.105	10	0.006
6ta	no	3.835	10	0.002
7ma	no	9.817	10	0.00001
8va	no	7.869	10	0.00003
9na	no	6.590	10	0.00009
9na	escopolamina	s/d	10	s/d
9na	no	2.575	10	0.013
10ma	no	3.812	10	0.002
10ma	colina	3.611	10	0.003
11ava	escopolamina	s/d	10	s/d
11ava	sol salina	3.069	10	0.006
12ava	haloperidol	2.017	10	0.035

Tabla R3. Comparacion de la ejecución de las 24 horas con respecto de la ejecución presentada en las diferentes semanas. s/d sin diferencias estadísticas.

GRUPO ENTRENADO CON TRES CHOQUES. PROMEDIOS DE RETENCION CADA 8 DIAS

SEGUNDOS



 Promedios.

GRAFICA No 4

ANALISIS DE RESULTADOS

En el grupo entrenado con un choque, la extinción se empieza a presentar a partir de la tercera semana, llegando a la ejecución mas baja en la 9na. semana.

Con la prueba de t para muestras correlacionadas, al comparar las sesiones de retención seriadamente, encontramos diferencias significativas con respecto a la sesión anterior cuando se aplicó escopolamina, colina y haloperidol. Sin embargo cuando se utiliza esta misma prueba, comparando cada una de las sesiones con la ejecución que se presentó a las 24 horas, encontramos diferencias significativas a partir de la 3ra semana en adelante.

Esto nos indica que con este paradigma mejoró la retención de los sujetos, pero no se restableció en ninguno de los casos la ejecución presentada a las 24 horas después del entrenamiento.

En el grupo entrenado con tres choques la extinción se empieza a presentar a partir de la cuarta semana. Con la prueba de t para muestras correlacionadas si se analizan sus ejecuciones en forma seriada, encontramos diferencias significativas solo con la aplicación de escopolamina.

Cuando a los mismos sujetos se les aplica esta prueba, pero ahora comparando cada una de sus ejecuciones a lo largo del tiempo con respecto a la retención presentada a las 24 horas encontramos que la extinción se presenta a partir de la 4ta semana, con excepción de la 7na y 11ava semanas en que la ejecución fue medida bajo efectos de la escopolamina presentandose una recuperación completa de la respuesta ya extinguida, no así con los otros fármacos utilizados como colina y haloperidol, los cuales no presentaron una mejoría significativa en la recuperación de la respuesta.

Cabe hacer énfasis en las respuestas de estos grupos a las otras drogas mencionadas, al parecer los sujetos no sobreentrenados no responden tan espectacularmente a la escopolamina y responden con una mejoría relativa en su ejecución, a la colina y al haloperidol; en el grupo sobreentrenado la respuesta a la escopolamina es muy clara pero el sistema ya no es tan sensible al efecto que podrían tener otras drogas.

CONCLUSIONES

En sujetos entrenados normalmente cuya conducta se encuentra extinguida se presenta una recuperación en la ejecución, con la escopolamina, la acetilcolina y el haloperidol, lo que nos indica que es probable que esté participando un sistema similar al de transferencia de memoria de largo plazo.

Con este paradigma se puede demostrar el efecto sobresaliente y reproducible de la escopolamina en la recuperación de una respuesta ya extinguida, no así el efecto de las otras drogas sobre la extinción cuando los animales están sobreentrenados.

VII

EXPERIMENTO # 3

VII-1

METODO

GRUPOS 5 Y 6

TRATAMIENTO

El grupo 5 fue entrenado con un choque y el grupo 6 recibió tres choques nociceptivos, según el método descrito anteriormente.

Se midió la retención 24 horas después del entrenamiento y se volvió a medir ocho semanas después; en la 9a. semana se aplicó escopolamina en las dosis descritas, nuevamente se midió la retención en la 10a. semana y 24 horas después, antes de medir la ejecución, se aplicó colina. En la 11ava semana se aplicó solución salina isotónica, en la 12ava semana haloperidol y 24 horas después se midió la retención como sesión control; en la 13ava semana se aplicó escopolamina y en la 14ava semana sólo se midió la retención.

Los resultados se analizaron estadísticamente con las mismas pruebas utilizadas en los experimentos ya descritos.

RESULTADOS

SESION DE ADQUISICION

Con la prueba t para muestras independientes no se

encontraron diferencias estadísticas significativas en las latencias de ambos grupos en esta sesión.

SESION DE ESCAPE

Con la prueba de t para muestras independientes no difiere la latencia de escape entre los dos grupos.

En el grupo que fue entrenado con tres choques no hay diferencias al comparar la latencia del primer escape con respecto del segundo y del segundo con respecto al tercero, con la prueba de t para muestras correlacionadas, pero se encontró diferencias entre las latencias del primer y tercer escape ($t = 3.308$, $g. l. = 8$, $p = 0.005$).

SESION DE RETENCION

Grupo entrenado con un choque.

Cuando se comparó seriadamente la retención de cada semana con la semana siguiente del grupo que recibió un choque mediante la prueba de t para muestras correlacionadas, se encontró que desde las 24 horas hasta las 9 semanas no hay diferencias significativas.

En el grupo que se entrenó con un choque, no se encontraron diferencias en la ejecución de la Bava. y 9na. semana con escopolamina, en este lapso no se encontró extinción de la

respuesta; sin embargo, empiezan a aparecer diferencias en la ejecución a partir de la 9na y 10ma. semanas ($t = 2.699$, $g. l. = 8$, $p = 0.073$) y de está con la retención medida 24 horas después bajo efectos de la colina ($t = 2.163$, $g. l. = 8$, $p = 0.030$) entre esta última y la 11ava semana sesión control con solución salina ($t = 2.344$, $g. l. = 8$, $p = 0.023$). No existen diferencias entre la sesión con solución salina y la 12ava semana con haloperidol; sin embargo difiere esta última con la 12ava semana en que se aplicó escopolamina ($t = 3.961$, $g. l. = 8$, $p = 0.0007$), no difiere la retención al comparar la 14ava con la 15ava semana.

Al comparar la ejecución de la tarea a las 24 hrs con respecto a las modificaciones con relación al tiempo en este mismo grupo, las diferencias aparecen desde la 10ma. semana más 24 horas con la aplicación de colina ($t = 4.235$, $g. l. = 8$, $p = 0.002$) también la retención de las 24 horas difiere con la 11ava semana en que se aplicó solución salina como control ($t = 7.595$, $g. l. = 8$, $p = 0.001$), con la 12ava semana en que se aplicó haloperidol ($t = 2.858$, $g. l. = 8$, $p = 0.010$), con la sesión control de la 12ava semana más 24 horas ($t = 5.183$, $g. l. = 8$, $p = 0.0006$), pero no difirió con la 13ava semana en que se aplicó escopolamina, sin embargo existen diferencias con las siguientes sesiones control de la 14ava semana ($t = 7.301$, $g. l. = 8$, $p = 0.0001$), y la 15ava semana ($t = 5.978$, $g. l. = 8$, $p = 0.0003$) (tabla # 4).

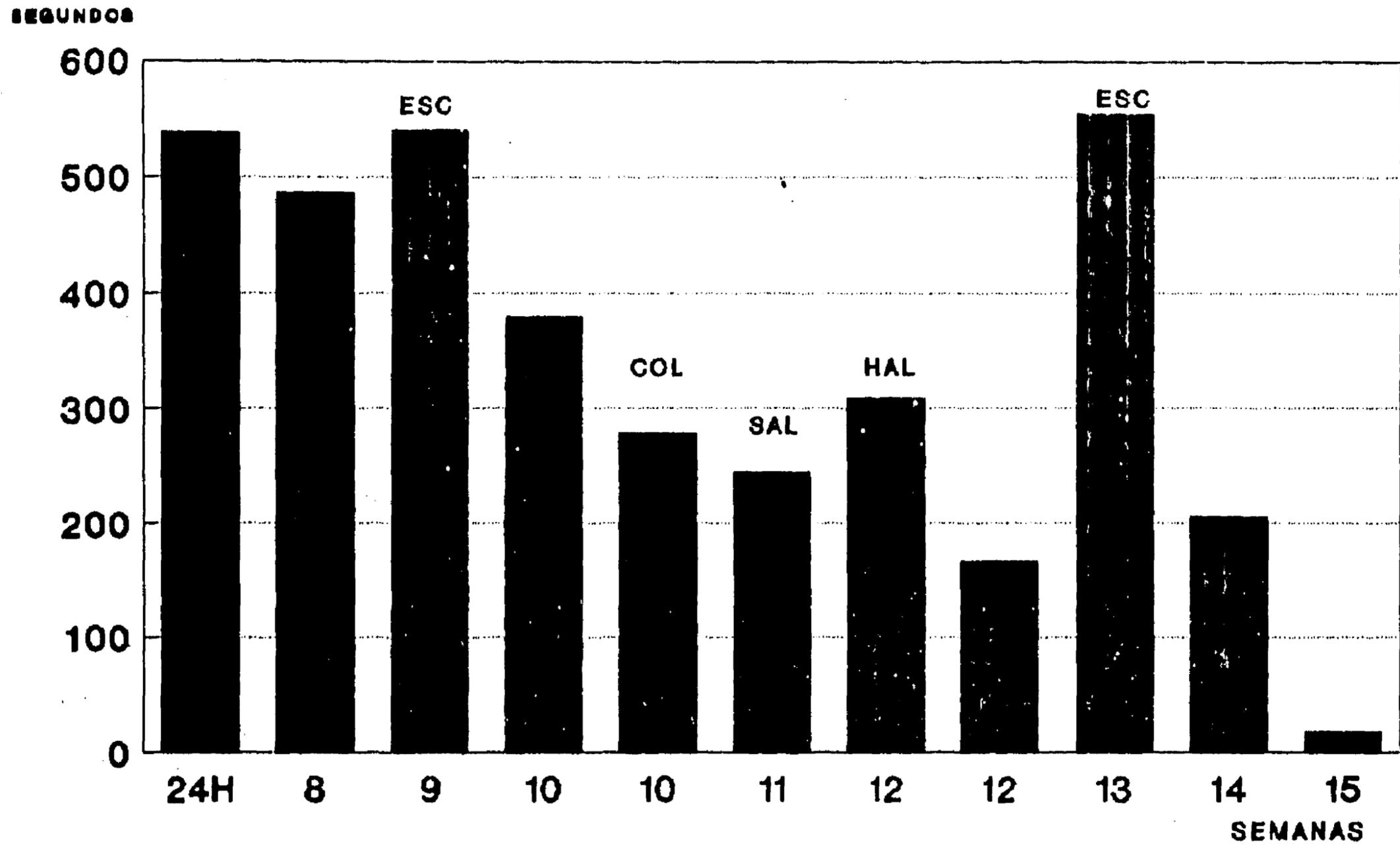
CAMBIO DE LA RESPUESTA EN EL TIEMPO

GRUPO ENTRENADO CON UN CHUQUE

RETENCION (semanas)	TRATAMIENTO	T CALCULADA	G. LIBERTAD	P
8va	no	s/d	s/d	s/d
9na	escopolamina	s/d	s/d	s/d
10ma	no	s/d	s/d	s/d
10ma	colina	4.235	8	0.002
11ava	salina	7.595	8	0.0001
12ava	haloperidol	2.858	8	0.010
12ava	no	5.183	8	0.0006
13ava	escopolamina	s/d	8	s/d
14ava	no	7.301	8	0.0001
15ava	no	5.978	8	0.0003

Tabla R4. Comparación de la ejecución a las 24 horas con respecto a la ejecución presentada en las diferentes semanas. s/d, sin diferencias estadísticas.

GRUPO ENTRENADO CON UN CHOQUE.



■ PROMEDIO.

GRAFICA # 5

75

Grupo entrenado con tres choques

Al analizar el grupo que recibió 3 choques de esta misma manera, comparando seriadamente los resultados se encuentran diferencias entre la novena semana con escopolamina y la 10ma semana control ($t = 2.184$, g. l. = 8, $p = 0.03$), no se observaron diferencias estadísticas significativas con los demás tratamientos hasta la 12ava semana con haloperidol y 13ava semana con escopolamina ($t = 4.904$, g. l. = 8, $p = 0.0006$), y entre esta última y la sesión control de la siguiente semana ($t = 4.845$, g. l. = 8, $p = 0.0006$).

En este grupo, al aplicar la misma prueba anterior para comparar la ejecución de las 24 horas con respecto a la obtenida en cada una de las sesiones encontramos que esta difiere a partir de la 10ma semana en adelante ($t = 2.450$, g. l. = 8, $p = 0.02$), se encuentran diferencias con la 10ma semana más 24 horas en que se aplicó colina ($t = 3.958$, g. l. = 8, $p = 0.002$), con la 11ava semana en que se aplicó solución salina ($t = 4.377$, g. l. = 8, $p = 0.001$), con la 12ava semana en que se aplicó haloperidol ($t = 2.258$, g. l. = 8, $p = 0.0025$), con la 12ava semana más 24 horas ($t = 5.187$, g. l. = 8, $p = 0.0004$), no se presentaron diferencias con la 13ava semana en que se aplicó escopolamina antes de medir la retención, sin embargo sí hubieron diferencias con las siguientes sesiones control de la 14ava semana ($t = 4.740$, g. l. = 8, $p = 0.0007$), y 15ava semana ($t = 5.371$, g. l. = 8, $p = 0.0001$).

= 0.0004); ver tabla A5.

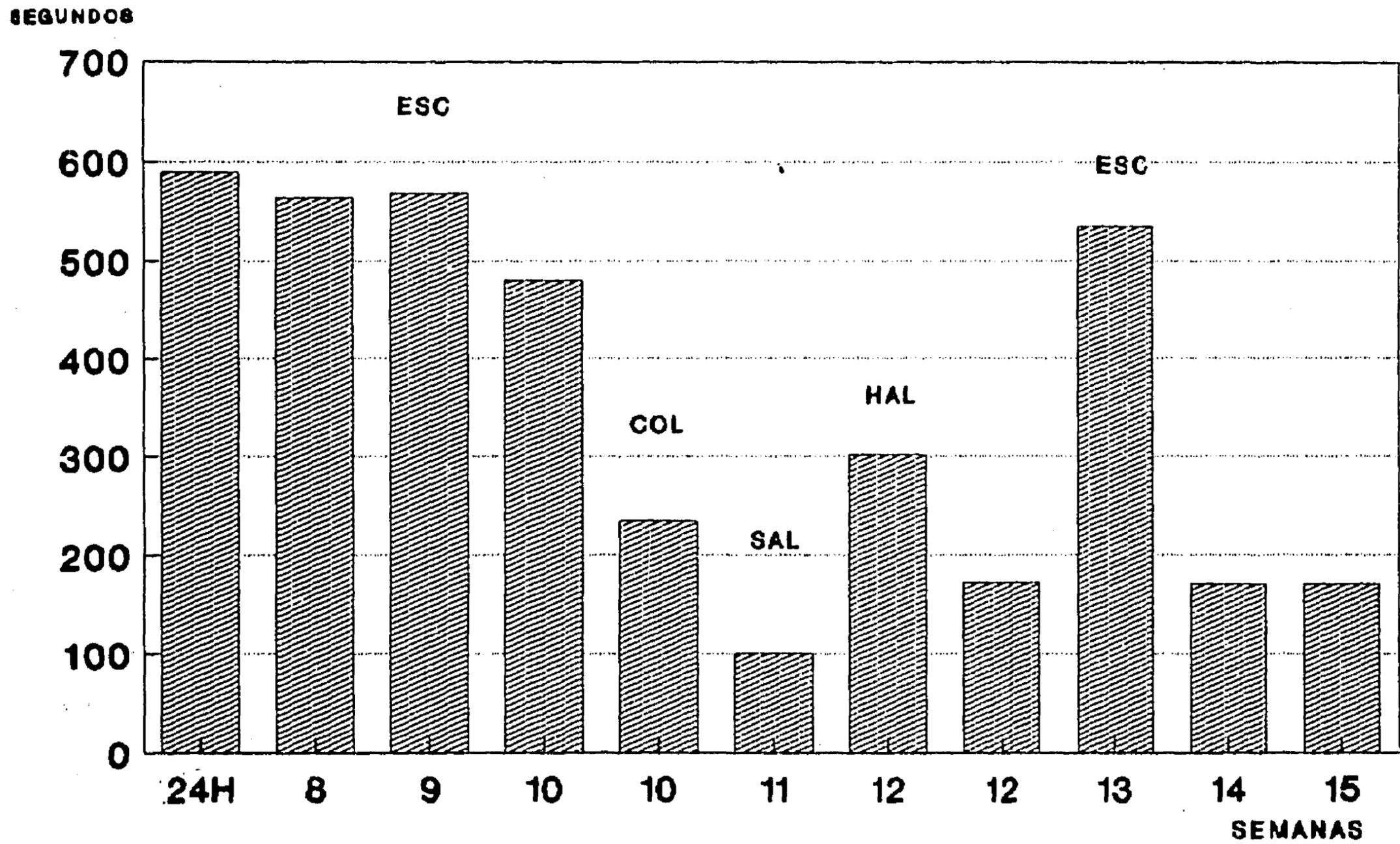
CAMBIO DE LA RESPUESTA EN EL TIEMPO

GRUPO ENTRENADO CON TRES CHOQUES

RETENCION (semanas)	TRATAMIENTO	T. CALCULADA	G. LIBERTAD	P
8va	no	s/d	s/d	s/d
9na	escopolamina	s/d	s/d	s/d
10ma	no	2.450	8	0.02
10ma	colina	3.938	8	0.002
11ava	salina	4.377	8	0.001
12ava	haloperidol	2.258	8	0.0025
12ava	no	5.187	8	0.0004
13ava	escopolamina	s/d	s/d	s/d
14ava	no	4.740	8	0.0007
15ava	no	5.371	8	0.0004

Tabla A5. Comparación de la ejecución a las 24 horas, con respecto a la ejecución encontrada en las diferentes semanas. s/d sin diferencias estadísticas.

GRUPO ENTRENADO CON TRES CHOQUES.



 PROMEDIO.

GRAFICA # 6

ANALISIS DE RESULTADOS

En los grupos entrenados con este paradigma la extinción no se presentó en el lapso de tiempo de los experimentos anteriores, esto significa que el contacto con la cámara es de vital importancia para la extinción de la respuesta.

En el grupo entrenado con un choque la ejecución se empieza a deteriorar a partir de la 10ma semana en adelante; es decir, después de este tiempo se requirieron dos sesiones más para que la ejecución se deteriorara, pero una vez que ésta se hallaba extinguida nuevamente encontramos su recuperación en la 13ava semana bajo el efecto de la escopolamina.

En el grupo entrenado con tres choques se requirieron cuatro semanas más para que presentaran extinción y nuevamente es notable el efecto a la 13ava semana de la escopolamina, que consistió en una recuperación total de la respuesta presentando los sujetos la misma ejecución que tenían a las 24 horas después del entrenamiento.

Al comparar secuencialmente la retención no se encontró efecto de la colina, pero sí hubo efecto con la aplicación de haloperidol.

Por último, cabe mencionar que aunque los efectos de la escopolamina son decisivos en todos los experimentos mencionados, en este caso no se observó su efecto en la 9a. semana, dado que la respuesta se encontraba en su máximo

nivel de ejecución y no fue susceptible de ser modificada, lo que sugiere que la escopolamina actúa exclusivamente sobre la respuesta de extinción y no sobre una respuesta no extinguida.

CONCLUSIONES

La conducta de extinción podría darse por un reaprendizaje de los sujetos; es decir, que éstos aprenden a dejar de responder, ya que no es el tiempo en sí mismo el que deteriora la respuesta; sino que como se muestra en este experimento, el contacto con la cámara juega un papel fundamental.

Al bloquear el sistema colinérgico con escopolamina se facilita la recuperación de la respuesta en los animales sobreentrenados, esto no sucede al aplicar colina o haloperidol, lo que sugiere que el papel del sistema colinérgico en este caso, es inverso al que juega en la entrada de información, en el que niveles altos de Ach facilitan la adquisición de una conducta de prevención pasiva.

La participación de la Ach y la dopamina no es de vital importancia con respecto a la facilitación de la salida de la información, en sujetos con entrenamiento normal.

No podemos pensar que la extincion es un aprendizaje contrario al anterior, ya que cuando se aplica escopolamina en los sujetos que no han extinguido su respuesta, ésta no presenta ningún efecto. A lo mejor podriamos pensar en la participación de dos sistemas diferentes en el almacenamiento de la información de largo plazo dependiendo de la cantidad de reforzamiento recibido.

VIII

DISCUSION GENERAL

La extinción de la respuesta podría explicarse por alguno de los siguientes mecanismos:

1. Olvido: desintegración del engrama, por lo tanto la información que estuvo almacenada se pierde y no es posible recuperarla.

2. El establecimiento de un nuevo aprendizaje, contrario al anterior, en el cual el sujeto percibe que no hay castigo cuando pasa al otro compartimiento de la cámara de condicionamiento.

3. El almacén de memoria permanece, pero durante el proceso de extinción se interfiere con los mecanismos de recuperación y salida de la información almacenada.

De acuerdo con los experimentos realizados, la extinción no puede explicarse por el primer mecanismo, puesto que como se demuestra claramente la información permanece dentro del sistema nervioso central y no se desecha. Tampoco es un aprendizaje contrario al anterior, ya que la aplicación de escopolamina no interfiere con la respuesta en los grupos en los que no se provocó la extinción de la respuesta y su ejecución era máxima antes de aplicar el fármaco.

IX

CONCLUSIONES GENERALES

Por los resultados obtenidos en estos tres experimentos, podemos concluir que:

1. Sin lugar a dudas se presentó sobreentrenamiento en los grupos entrenados con tres choques nociceptivos bajo el primer paradigma.
2. Con este paradigma, se presentan diferentes grados de sobreentrenamiento, que dependen del número de sesiones en la cámara de prevención durante la primera semana después de la adquisición y, más aún, del intervalo de tiempo que existe entre cada sesión para extinguir la respuesta cuando no se están aplicando estímulos nociceptivos, ya que a medida que el intervalo disminuye, el sobreentrenamiento es mayor.
3. El fenómeno de extinción no se presenta si el sujeto no repite la experiencia.
4. En el fenómeno de extinción participan los mismos mediadores químicos que se han descrito en nuestro laboratorio para la entrada de información, con una organización diferente que depende del almacén de memoria de largo plazo.
5. En los animales entrenados normalmente, la dopamina puede facilitar la salida de la información del almacén de memoria de largo plazo, al regular de forma indirecta el sistema

colinérgico de la corteza cerebral o estriatal, lo que se demuestra en estos experimentos por la facilitación de la recuperación de la información, producida por un bloqueador de los receptores dopaminérgicos localizados en la neurona colinérgica, como el haloperidol.

6. Para recuperar una conducta sobreentrenada, almacenada en la memoria de largo plazo y extinguida, es necesario bloquear el sistema colinérgico; esto explica la ineficacia de la colina sobre esta respuesta. Otros neurotransmisores, como la dopamina, producen una facilitación cuantitativamente menor que la producida por la escopolamina, esto se demuestra con la aplicación de haloperidol en el experimento N° 2.

7. Los resultados obtenidos en estos experimentos nos sugieren que la información no es destruida, sino mediada por otros sistemas neuroquímicos.

8. El recuerdo o recuperación de la información almacenada y extinguida, o la habilidad para reactivar las huellas de memoria, también dependen de sistemas inhibitorios, en este caso colinérgicos, que deben bloquearse para permitir la salida de la información. Es posible que en este proceso participe gran parte del sistema nervioso central; es decir, sería un proceso difuso, a diferencia de la transferencia de información que ocurre en la memoria de corto a largo plazo, en la que participa la activación del sistema colinérgico en estructuras específicas, como el núcleo caudado y la

substancia nigra. En este último fenómeno, más que una participación directa de los sistemas dopaminérgico y gabaérgico, es decisiva la regulación de los niveles de acetilcolina por estos neurotransmisores.

9. Por último, podríamos pensar que en el almacén de memoria de largo plazo participan distintos sistemas, dependiendo de que tan grabada quede la información en las huellas de memoria. Es probable que existan diferentes memorias de largo plazo o que la memoria de largo plazo se almacene en diferentes neurosistemas según la importancia del estímulo para el sujeto.

REFERENCIAS

- Anlezark, G.M., Grow, I.J., and Greenway, A.P.: *Impaired learning and decreased cortical norepinephrine after bilateral locus coeruleus lesions.* Science, 181: 682-684, 1973.
- Bartus, R. T., Dean, R. L., Beer, B. and Lippa, A. S.: *The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction.* Science 217: 408-417, 1982.
- Becher, R., Giacobini, E., Eible, R., McIlhany, M. and Sherman, K.: *Potencial pharmacotherapy of Alzheimer disease. A comparison of various forms of physostigmine administration.* Acta Neurol. Scand. 77 (Suppl.) 116: 19 - 32, 1988.
- Beckwith, B.E., Petros, I. V., Scazzone, C. and Nelson, J.: *Dose-dependent effects of hidrocorticortisone on memory in human males.* Physiol. Behav. 36:283-286, 1986.
- Berman, R. F.: *Studies of memory processes using electrical brain stimulation in learning and memory. A Biological view.* Ed. Academic Press, Inc. Orlando Florida cap. 10 pp. 341 - 376, 1986.
- Bignami, G., Amonico, L., Frontali, M. and Rosic, N.: *Central cholinergic blockade and two-way avoidance acquisition: The role of response disinhibition.* Physiol. Behav. 7 (4): 461-470, 1971.
- Bohus, B., Kloel, E. R. and Veldhuis H. D.: *Adrenal steroids and behavioral adaptation: Relationship to brain corticoid receptor.* En: *Adrenal actions on brain.* (Ganten and D. Pfaff, Eds) Springer-Verlag, New York, 1982, pp. 107-148.
- Carlson, Neil R.: *Fisiologia de la conducta.* (1era edición en español) Ed. Cia. Continental S.A. de C.V., 1982.
- Cohen, N.: *Preserved learning capacity in amnesia: Evidence for multiple memory system.* En: *Neurophysiology of memory* (Squire, R. L. and N. Butters, N. Eds) Guilford Press, New York, 1984.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E. and Roth, R. H.: *The biochemical basis of neuropharmacology.* (4th ed.), Oxford University, New York, 1982.
- Cotman, C. W. and McBaugh J. L.: *Behavioral Neuroscience.* Academic Press, Inc., New York, 1980.

- Child, L.M.: *The origin and development of the nervous system*. Univ. of Chicago Press, Chicago, 1921.
- Child, L.M.: *Physiological foundations of behavior*. Henry Holt, New York, 1924.
- Davies, P. and Maloney, A. J. F.: *Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease*. *Lancet* 2: 1403, 1976.
- Davies, J. W., Thomas, R. K. and Adams, H. F.: *Interactions of scopolamine and physostigmine with ECS and one trial learning*. *Physiol. Behav.* 6: 219-222, 1971.
- Delbende, C., Jegore, S., Franchand-Bunel, D., Leroux, P., Tonon, M.C., et al.: *Role of alpha-MSH and related peptides in the central neurons system*. *Rev. Neurol. (Paris)* 141 (6-7): 429-439, 1985.
- Del Cerro, S., Borrell, J.: *Beta-endorphin impairs forced extinction of an inhibitory avoidance response in rats*. *Life Sci Day* 3: 41(5): 579-584, 1987.
- De-Wied, D.: *Long-term effect of vasopressin on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats*. *Nature*, 232: 58-60, 1971.
- De-Wied D., Bohus, B. and Van Wimersma Greidanus T. J. B.: *The hypothalamic neurohypophyseal system and preservation of conditioned avoidance behavior in rats*. *Progr. Brain. Res.* 1:417-428, 1974.
- De Wied, D.: *Pituitary-adrenal system hormones and behavior*. In: *Frontiers in Neuroendocrinology* (Ganong, W.F. and Martini, L., Eds) Oxford University, New York, 1974, pp.97-140.
- Drachman, D. A. and Leawitt, J.: *Human memory and the cholinergic system*. *Arch. Neurol.* 30: 113-132, 1974.
- Drachman, D. A.: *Memory and cognitive function in man: Does the cholinergic system have a specific role?* *Neurology*, 27: 783-790, 1977.
- Eccles, J. C.: *The physiology of sinapses*. Academic Press, New York, 1964.
- Fesard, A., and Szabo, I.: *La facilitation de postactivation comme facteur de plasticite dans l'establissement des liasions temporaires*. In *Brain mechanisms and learning*. (Delafresnaye, J. F., Fesard, A., Blackwell, R., Ed.) Scientific, 1961.
- Feldon, J., Katz, Y., and Weiner, I.: *The effects of haloperidol on the neuroleptic drug action on reinforcement and non reinforcement*. *Psychopharmacology* 95: 528 - 533, 1968.

- Feldon, J., Katz, Y. and Weiner, I.: *The effects of haloperidol on the partial reinforcement extinction effect (PREE): Implications for neuroleptic drug action on reinforcement and nonreinforcement.* Psychopharmacology, 95: 528-553, 1988.
- Fibiger, H., Phillips, G and Zig, A.: *Deficit in instrumental responding after 6 hydroxydopamine lesions of the nigro-neostriatal dopaminergic projection.* Pharmacol. Biochem. Behav. 2: 87-96, 1974.
- File, S. E. and Pellow, S.: *Low and high doses of benzodiazepine receptor inverse agonist respectively improve and impair performance in passive avoidance but do not affect habituation.* Behav. Brain Res. 30: 31-36, 1988.
- Fulginiti, S. and Ursinger, U.A.: *Effects of learning, amphetamine and nicotine on the level and synthesis of brain noradrenaline in rats.* Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 190: 291 - 298, 1971.
- Fulginiti, S., Molina, B.A., and Ursinger, U.A.: *Inhibition of catecholamine biosynthesis and memory processes.* Psychopharmacology 51: 65 - 69, 1976.
- Fuxe, K., Andersson, K., Ugren, S. O., Perez de la Mora, M., Schwarcz, R., Hokfelt, T., Eneroth, P., Gustafsson, J.A., and Skitt, P.: *Gaba neurons and their interaction with monoamine neurons. An anatomical, pharmacological and functional analysis.* "Gaba-Neurotransmitters". Alfred Benzon Symposium 12. Munksgaard, 1978.
- Gadusek, F. J. and Kalat, J. W.: *Effects of scopolamine on retention of taste-aversion learning in rats.* Physiol. Psychol. 3(2): 130-132, 1975.
- Gastaut, H.: *Some aspects of the neurophysiological basis of conditioned reflexes and behavior.* En: *Ciba foundation symposium on the neurological basis of behavior.* London: Churchill, 1958.
- Gaffori, O., de Wied, D.: *Further evidence for a dissociation of peripheral and central effects of vasopressin.* Psychoneuroendocrinology 10 (4): 439-44, 1985.
- Geschwind, N.: *Disconnexion syndromes in animals and man Part II.* Brain 88: 585-644, 1965.
- Ghoneim, M. M., Hinrichs, J. V. and Newaldt, S. P.: *Dose response analysis of the behavioral effects of diazepam: I learning and memory.* Psychopharmacology 82: 291-295, 1984.
- Goddard, F. R., Rush, J. R. and Beatty, N. W.: *Scopolamine*

- does not disrupt spatial working memory in rats. *Pharmac. Biochem. Behav.* 16 (6): 919-923, 1982.
- Gröb, D., Pálósi, E. and Szporny, L.: *Effects of yopocetine in scopolamine-induced learning and memory impairments.* *Drug Dev. Res.* 11: 29-36, 1987.
- Grossman, S.P.: *A textbook of physiological psychology.* John Wiley & Sons, Inc., New York, London, Sydney, 1967.
- Hamburger-Bar, R., Kindler, S., Bertis, I. and Lever, B.: *Conditioned avoidance acquisition and extinction following repeated electroconvulsive shock: Strain effect and response to vasopressin.* *Biol Psychol.* 22: 593-602, 1987.
- Hebb, D.O.: *Distinctive features of learning in the higher animals.* In *Brain mechanisms and learning.* (Delafresnaye, J. F., Fesard, A., Gerard, R., and Konorski, J. Eds.) Oxford: Blackwell Scientific, 1961.
- Heise, G. A., Conner, R. and Martin, R. A.: *Effects of scopolamine on variable intertrial interval spatial alternation and memory in the rat.* *Psychopharmacology* 49: 131-137, 1976.
- Herkenham, M.: *Mismatches between neurotransmitter and receptor localizations in brain: Observations and implications.* *Neuroscience* 23 (1): 1-38, 1987.
- Holt, E.B.: *Animal drive and learning process.* (Henry Holt Ed.) New York, 1931.
- Honig, W.K.: *Studies of working memory in the pigeon.* In: *Cognitive process in animal behavior.* (Huke, S. H. Fowler, H. and W. K. Honig W. K. Eds) Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum, 1978.
- Honig, W. K. y Staddon, J. E. R.: *Manual de conducta operante.* Editorial Trillas S.A. de C.V. 1era edición, Mexico, 1983
- Izquierdo, I. and Pereira, M. E.: *Post-training memory facilitation blocks extinction but not retroactive interferens.* *Behav. Neural Biol.* 51: 108-113, 1989.
- James, W.: *The principles of psychology.* (Henry Holt and Co. Ed.) New York, 1890.
- John, Roy E.: *Mecanismos de la memoria.* Cia Editorial Continental S.A. de C.V. 1era edición, 1977.
- Kesner, R.F.: *An attribute analysis of memory: The role of the hippocampus.* *Psychol. Psychol.* 8: 189 - 197, 1980.
- Kesner, R. F.: *Neurological views of memory.* *Learning and*

- Memory. A Biological View. Academic Press Inc., New York, 1986.
- Konorski, J.: *The physiological approach to the problem of recent memory.* en *Brain mechanisms and learning.* (Delafresnaye, J. P., Fesard, A., Blackwell, K., Ed) Scientific, 1961.
- Korsakoff, S.S.: *Etude medico-psychologique sur une forme des maladies de la memoire.* Revue Philosophique 5:501-530. 1889.
- Kovacs, G. L., Telegdy, G. and Lissak, K.: *5-Hydroxytryptamine and the mediation of pituitary-adrenocortical hormones in the extinction of active avoidance behavior.* Neuroendocrinology, 1: 219-230, 1976.
- Krnjevic, K. (1981) *Acetylcholine as modulador of amino-acid-mediated synaptic transmission.* En: *The role of peptides and amino acids as neurotransmitters.* Alan R. Liss, Ins., New York, 1981, pp. 127-141.
- Ladinsky, H., Consolo, S., Bianchi, S., Ghezzi, D. and Samanin, R.: *Link between dopaminergic and cholinergic neurons in the striatum as evidenced by pharmacological, biochemical, and lesion studies.* En: *Interactions Between Putative Neurotransmitters in the Brain.* (Garattini, S. Pujol, J.F. and Samanin, R., eds) Raven Press, New York, 1978
- Lashley, K.S.: *In search of the engram.* Sympos. Soc. Exp. Cambridge: Cambridge University Press. Biol (No. 4): 4., 454 - 482, 1950.
- Lashley, K. S.: *Brain and intelligence.* University of Chicago Press. Chicago, 1929.
- L'Hermitte, F. and Signoret J. L: *The amnesic syndromes and the hippocampal-mammillary system.* En: *Neural mechanisms of learning and memory.* (Rosenzweig and Bennett, eds) The Mit Press, Cambridge, Massachusetts, and London, England, 1976. pp. 49-55.
- Lister, L. J.: *The amnesic action of benzodiazepines in man.* Neurosci. Biobehav. Rev. 9: 87-74, 1985.
- Loftus, E.: *Memoria.* Cia Editorial Continental S.A. de C.V. 1era ed. en español, Mexico, 1985.
- Luria, A.R.: *High cortical functions in man.* (Haigh, B. Ed) York: Basic Books, New York, 1966
- Mantovani, P and Pepeu, G.: *Influence of dopamine agonists on cholinergic mechanisms in the cerebral cortex.* En: *Interactions between putative neurotransmitters in the brain.* (Garattini, S., Pujol, J. and Samanin, R., eds)

Raven Press, New York, 1978.

- Martinez, J. L. Jr.: *Memory: Drugs and Hormones*. En: *Learning and Memory A. Biological View*. Academic Press, Inc., New York, 1986.
- McCormick, D. A., Steinmetz, J.E. and Thompson, R.F.: *Lesions of the inferior olivary complex cause extinction of the classically conditioned eyeblink response*. *Brain Res.* 359: 120-130, 1985.
- McDougal, S. A. and Zolman, J. F.: *Effects of apomorphine and haloperidol on response suppression learning of young chicks*. *Behav. Neurosci.* 101 (2): 254-263, 1987.
- McMahon, S. W., Blampied, N. M. and Hughes, R. N.: *Aversive stimulus properties of scopolamine*. *Pharmac. Biochem. Behav.* 15(3): 389-392, 1980.
- Melideny, J.A., Ledergerber, S.A., and McGaugh, J.L.: *Norepinephrine attenuation of amnesia produced by diethyldithiocarbamate*. *Brain Res.* 149: 155 - 164, 1978.
- Mercuri, W. Bernardi, G. Calabresi, P. et al.: *Dopamine decreases cell excitability in rat striatal neurons by pre-and postsynaptic mechanisms*. *Brain Res.* 358: 110-121, 1985.
- Meyers, B. and Lazarus, M.A.: *Diminished responsivity on a passive avoidance task to second administration of scopolamine*. *Psychol. Res.* 20: 175-178, 1967.
- Milner, P.M.: *The cell assembly: Mack II*. *Psychol. Rev.*: 64: 242 - 252, 1957.
- Mishkin, M., Malamut, B.L. and Bachevalier, J. (1984) *Memories and habits: Two neural system*. En: *Neurobiology of learning and memory*. (McGaugh, J. L. Lynch, G. and Weinberger, N. M. Eds.) Guilford Press. New York, 1984.
- Mundy, W.R; Iwamoto, E. T.: *Studies on desglycinamide arginine vasopressin and scopolamine in a modified lever-touch autoshaping model of learning memory in rats*. *Pharmac. Biochem. Behav.* 27 (2): 307-15, 1987.
- O'Keefe, J., and Nadel, L. (Eds): *The Hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Oxford University Press, 1978.
- Olton, D. S.: *Memory functions and the hippocampus*. En: *Neurobiology of the hippocampus*. (Seifer, W. Ed.) New York: Academic Press, 1983.
- Penfield, W.: *Centrencephalic integrating system*. *Brain.* 81: 231 - 234, 1958.
- Pepeu, G., and Mantegazzini, P.: *Midbrain hemisection: Effect*

- on cortical acetylcholine in the cat. *Science* 145: 1069, 1964.
- Pepeu, G., Mulas, A., and Mulas, M.L.: *Changes in the acetylcholine content in the rat brain after lesions of the septum, fimbria and hippocampus.* *Brain Res.*, 57:153, 1973.
- Pereira, M., Rosat, R., Hui Huang, C., Godoy, M.G., and Izquierdo, I.: *Inhibition by diazepam of the effect of additional training and of extinction on the retention of shuttle avoidance behavior in rats.* *Behavioral Neurosci.* 103 (1): 202-205, 1989.
- Pereira, M.E., Dalmaz, C., Rosat, M.R. and Izquierdo, I.: *Diazepam blocks the interfering effect of post-training behavioral manipulations on retention of a shuttle avoidance task.* *Psychopharmacology* 94: 402-404, 1988.
- Petersen, R. C.: *Scopolamine-induced learning failures in man.* *Psychopharmacology.* 52: 283-289, 1977.
- Prado-Alcalá, R.A., Maldonado, M.G. and Vázquez Nin, G.H.: *Caudate nucleus lesions and pasive avoidance: A quantitative study.* *Bol. Est. Médico Biol. Mex.* 30:211 - 215, 1979.
- Prado-Alcalá, R.: *Papel de la actividad colinérgica del nucleo caudado en la memoria.* *Rev. Mex. Psicol.* 11: 106 - 108, 1985
- Prado-Alcalá, R.: *Is cholinergic activity of the caudate nucleus involved in memory?* *Life Sci.* 37: 2135 -2142, 1985.
- Prado-Alcalá, R., Cepeda, G., Verduzco, L., Jimenez, A., and Vargas Ortega, E.: *Effects of cholinergic stimulation of the caudate nucleus on active avoidance.* *Neurosci. Let.* 51: 31 - 36, 1984.
- Prado-Alcalá, R. A., Cobos-Zaplain, G.: *Interference with caudate nucleus activity by potassium chloride. Evidence for a "moving" engram.* *Brain Res.* 172: 577-583, 1979.
- Prado-Alcalá R. A., Grinberg J. Z., Alvarez-Leefmans, F. J., Gómez, A. G. Singer, S. and Brust-Carmona, H.: *Learning deficits produced by chronic and reversible lesions of corpus striatum in rats.* *Physiol. Behav.* 15: 283-287, 1975.
- Prado-Alcalá, R. A., Signoret-Edward, L., Figueroa, M., Giordano, M. and Barrientos, M. A.: *Post-trial injection of atropine into the nucleus interferes with long-term, but not with short-term retention of passive avoidance.* *Behav. Neural Biol.* 42: 81-84, 1981.

- Rakhmankulova, I.; Barilova, I.; Voronin, K.; Ilkееva, V., and Voronina, T.: *Effect of piracetan during prolonged use in a experiment* *Farmakol ioksikol* 48 (4): 42-46, 1985.
- Rivas Arancibia S.: *Demostracion de la interacción entre dopamina acetilcolina y gaba estriatales en una tarea de prevención pasiva*. 1987. pp 88. tesis para obtener el grado de Maestria, Fac. de Medicina, UNAM..
- Rivas, A.S. y Prado Alcalá R.A.: *Ineficacia del haloperidol para producir deficiencias en la memoria*. XXX Congreso Nacional de Ciencias Fisiologicas. Jalapa, Mexico. 1987.
- Rosenzweig, M. R. and Bennett, E. L.: *Neural mechanisms of learning and memory*. The Mit Press, Cambridge, Massachusetts, and London, England, 1976.
- Rozin P.: *The psychobiological approach to human memory*. En: *Neural mechanisms of learning and memory*. (Rosenzweig, M. R., and Bennett, E. L., Ed.). The Mit Press, Cambridge, Massachusetts, and London, England, 1976.
- Russell, R.W.: *Brain, memory, learning*. Clarendon Press. Oxford, 1959
- Salamone, J. D.: *Different effects of haloperidol and extinction on instrumental behaviours*. *Psychopharmacology* 88: 18-23, 1986.
- Shimamura, A. P., Salmon, D. P., Squire, L. R. and Butters, N.: *Memory dysfunction and word priming in dementia and amnesia*. *Behav. Neurosci.* 101 (3): 347-351, 1987.
- Squire, L.R. (1983) *The hippocampus and the neuropsychology of memory*. En: *Neurobiology of the hippocampus*. (Seiferd, W. Ed) Academic Press. New York, 1983.
- Tanzi, E.: *I fallie la induzime ell ordierne istologia de sistema nervoso*. *Rev. Spet. Freniat.* 19: 419 - 472, 1893.
- Telegdy, G., Vecsei, L., Bollok, I., and Schally, A.V.: *The role of the nucleus accumbens septi (NAS) in the behavioral action of beta-(tyr 9) melanotropin-(9-18)*. *Neuropeptides* 6 (5): 417-424, 1985.
- Thompson, R.F.: *The search for the engram, II*. En: *Neural mechanisms in behavior: A texas symposium* (McFadden, D. Ed) New York: Springer-Verlag, 1980.
- Thiebot, M. H.: *Some evidence for amnesic-like effects of benzodiazepines in animals*. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 9: 95-100, 1985.
- Toumane, A., Durkin, T., Marichetto, A., Galey, D. and Jaffard, R.: *Differential hippocampal and cortical*

- cholinergic activation during the acquisition, retention, reversal and extinction of a spatial discrimination in an 8-arm radial maze by mice. *Behav. Brain Res.* 30: 225-234, 1988.
- Trifiletti, R. R., Snowman, A. M., Whitehouse, P. J., Marcus, K. A. and Snyder, S. H.: *Huntington's disease: Increase number and altered regulation of benzodiazepine receptor complex in frontal cerebral cortex.* *Neurology* 37: 916-922, 1987.
- Van Wimersma Greidanus, Tj. B.: *Effects of steroids on extinction of an active avoidance response in rats.* *Prog. Brain Res.* 32: 185-191, 1970.
- Van Wimersma Greidanus, Tj. B., Bhus, B., and De Wied, D.: *Effects of peptide hormones on behavior.* *En: Prog. in Endocrinol. Int. Congr Ser.* 273: 197-201. Excerpta Medica, Amsterdam, 1973.
- Van Wimersma Greidanus, Tj.B., Burbach, J. P. H. and Veldhuis, H. D.: *Vasopressin and oxytocin their presence in the central nervous system and their functional significance in brain processes related to behaviour and memory.* *Acta Endocrinol. (Suppl.)* 276: 85-94, 1986.
- Walker, L. and Dizon D.: *Neurotransmitters and memory: Role of cholinergic serotonergic, and noradrenergic systems.* *Behav. Neurosci.* 101 (3): 325-332, 1987.
- Warburton, D. M.: *Effects of atropine sulphate on repeated extinction performance in hippocampectomized rats.* *Psychopharmacologia (Berl)* 23: 348-356, 1972.
- Warburton, D. M.: *Stimulus selection and behavioral inhibition.* *En Handbook of psychopharmacology: Drugs, neurotransmitters and behavior.* (Iversen, L. L., Iversen S. D., and Snyder S. Ed.). Plenum Press, New York, 1977.
- Wilburn, M. W., and Kesner, R.P.: *Effects of caudate nucleus stimulation upon initiation and performance of a complex motor task.* *Exp. Neurol.* 45: 65 - 67, 1974.
- Young, J.Z.: *Growth and plasticity in the nervous system.* *Proc. Roy. Soc. (London), B,* 139: 18 - 37, 1951.